

Prospektive, randomisierte Studie zur Immunsuppression mit Mizoribine, Cyclosporin A und Corticosteroiden im Vergleich zu Azathioprin, Cyclosporin A und Corticosteroiden nach Leihennierentransplantation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Katja Magali Marwedel
aus Münster (Westf.)

Gießen 2001

Aus der Medizinischen Klinik II

Leiter Prof. Dr. med. W. Seeger
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. R. Weimer

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Berliner

Tag der Disputation: 14.09.2004

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS:

ABKÜRZUNGEN	7
I. EINLEITUNG	8
I.1. Einführung	8
I.1.a Die Nierentransplantation und die Entwicklung immunsuppressiver Verfahren im historischen Überblick	8
I.1.b Allgemeine Erläuterungen zum Verfahren der Nierentransplantation	15
I.1.c Die Pathologie der Organtransplantation	18
I.2 Beschreibung der Prüfsubstanz	23
I.2.a Entdeckung	23
I.2.b Pharmakologie	23
I.2.c Klinische Erfahrungen	24
I.3 Fragestellung und Zielsetzung der Studie	26
II. STUDIENDESIGN UND METHODEN	27
II.1 Allgemeine Bemerkungen	27
II.1.a Erläuterungen zur Datenerhebung	27
II.1.b Zeitlicher Rahmen	27
II.1.c Zur Auswertung vorgesehene Merkmale	27
II.1.d Allgemeine Erläuterungen zu den gewählten Untersuchungsabständen	29
II.1.e Medikationsschema im Rahmen der Immunsuppression	29
II.2 Patientinnen und Patienten	30
II.2.a Bildungskriterien der Kollektive	30
II.2.b Parameter zur Charakterisierung der Empfängerkollektive	32
II.2.c Parameter zur Charakterisierung der Spenderkollektive	34
II.2.d Transplantationsrelevante Parameter Empfänger/Spender	36
II.2.e Untersuchungsparameter im Verlauf nach Transplantation	39
II.3 Statistische Berechnungsgrundlage	48
III. ERGEBNISSE	49
III.1 Ausgangssituation	49
III.1.a Ausgangssituation der Gruppen - Übersicht	49
III.1.b Ausgangssituation der Gruppen – Erläuterungen zu den Empfänger-Daten	51
III.1.c Ausgangssituation der Gruppen – Erläuterungen zu den Spender-Daten	56
III.1.d Transplantationsrelevante Daten Spender/Empfänger	59
III.2 Ergebnisse der Untersuchungen nach Transplantation	64
III.2.a Verlaufparameter – Übersicht	64
III.2.b Mizoribine-/Azathioprin-Dosierung	67
III.2.c Dosierung der übrigen Immunsuppressiva	69
III.2.d Nierenfunktion und Abstossungsreaktionen	75
III.2.e Immunologische Parameter und Myelotoxizität	82
III.2.f Infektionskrankheiten	89
III.2.g Anämie vs. Erythrozytose	92

III.2.h Hepatotoxizität	95
III.2.i Entwicklung des Gewichts	97
III.3 Darstellung der Gründe für den vorzeitigen Ausschluss einiger Pat. aus der Studie	98
IV. DISKUSSION	99
IV.1 Vergleichbarkeit der Pat.-Gruppen	99
Nierenempfänger	99
Nierenspender	99
Transplantationsrelevante Daten der Empfänger/Spender-Paare	99
Zusammenfassende Betrachtung der Ausgangssituation	100
IV.2 Vergleichbarkeit der immunsuppressiven Therapie	100
Mizoribine/Azathioprin	100
Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)	101
Ciclosporin A	101
Prednisolon	101
Zusammenfassende Beurteilung der immunsuppressiven Therapie	102
IV.3 Transplantatfunktion	102
Spenderalter	102
ANV	103
Ischämiezeiten	103
CsA-Dosis, -Spiegel	103
CMV-Infektionen	103
Zusammenfassende Beurteilung der Transplantatfunktion	104
IV.4 Akute Abstossungsreaktionen und Organüberleben	104
Akute Abstossungsreaktionen	104
Transplantatüberleben	105
IV.5 Patientenüberleben	105
IV.6 Myelotoxizität und die immunologische Situation der Patientinnen und Patienten	106
Myelotoxizität	106
Die immunologische Situation	107
Infektionskrankheiten	107
IV.7 Hepatotoxizität	107
IV.8 Interaktion mit CsA und Corticosteroiden	108
IV.9 Andere klinische Studien mit Mizoribine	108
IV.10 Zusammenfassende Beurteilung	119
V. ZUSAMMENFASSUNG	120
VI. TABELLARISCHER ANHANG	122
Geschlecht	122
Alter	123

Grunderkrankung Niere	124
Dialysezeit vor TX	125
Blutgruppen	126
HLA-A, -B, -DR-Mismatches	127
Ischämiezeiten	128
CMV-Status vor TX und CMV-Erkrankungen nach TX	129
Mizoribine-Dosis Gesamtdosis/d (mg/d)	131
Azathioprin-Dosis Gesamtdosis/d (mg/d)	132
ATG-Einsatz post TX	133
CsA-Dosis in mg/kg KG/d	134
Prednisolon Gesamtmenge (mg/d)	136
Akutes Nierenversagen (ANV) und Dialysebehandlung nach Transplantation	138
Kreatinin im Serum (mg/dl)	140
Kreatinin-Clearance (ml/min)	141
Akute Abstossungsreaktionen	142
Leukozyten/ì l	144
Leukopenien	145
Anzahl der Lymphozyten pro ì l im peripheren Blut	146
CD4/CD8-Ratio	147
Lymphozytotoxische Antikörper	148
Serum-IgG (g/l)	149
Hb (g/l)	150
Hk (l/l)	151
Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 4 Wochen nach TX	152
Anzahl der Infektionskrankheiten innerhalb eines Jahres nach TX	153
Anteil der an Infektionskrankheiten erkrankten Patientinnen und Patienten	153
GPT (U/l)	155
VII. LITERATURVERZEICHNIS	156
VIII. DANKSAGUNGEN	170
IX. LEBENS LAUF	
171	

Abkürzungen

A.	Arteria
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
ALS	Anti-Lymphozyten-Serum
ANV	Akutes Nierenversagen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
bzw.	beziehungsweise
CD	cluster of differentiation
CMV	Cytomegalie-Virus
CsA	Ciclosporin A
d	die
CTS	Collaborative Transplant Study
dGTP	Deoxyguanosintriphosphat
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DNA	desoxyribonucleic acid
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiographie
FPIA	fluorescence polarization immunoassay
ggf.	gegebenenfalls
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
GN	Glomerulonephritis
HLA	human leucocyte antigen
Ig	Immunglobulin
IgG	γ-Immunglobulin
IMP	Inosinmonophosphat
IMPDH	Inosinmonophosphat Dehydrogenase
i.e.	id est
i.v.	intravenös
JLU Gießen	Justus-Liebig-Universität Gießen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIZ	kalte Ischämiezeit
MAF	macrophage activating factor
MIF	migration inhibitory factor
MMF	Mycophenolat Mofetil
NS	nicht signifikant
NTX	Nierentransplantation
p.o.	per os
RNA	ribonucleic acid
SEM	standard error of the mean
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TX	Transplantation
UKG	Ultraschallkardiographie
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung
V.	Vena
vs.	versus
XMP	Xanthinmonophosphat
WIZ	warme Ischämiezeit

I. Einleitung

I.1. Einführung

I.1.a Die Nierentransplantation und die Entwicklung immunsuppressiver Verfahren im historischen Überblick

Das Wunder von Cosmas und Damian

Lange vor unserer Zeit arbeitete in der Basilika der Heiligen Cosmas und Damian in Rom ein Diakon namens Justinian, der aufgrund einer Erkrankung seines Beines dem Tode nahe war. Nach einem langen Gebet zu seinen Schutzheiligen fiel er in der Kirche in einen tiefen Schlaf, in dem ihm seine Patronen Cosmas und Damian erschienen, die ihre Instrumente und Salben mit sich trugen. Sie begannen mit der Amputation von Justinians krankem Bein, als Cosmas seinen Bruder fragte, womit sie das kranke Fleisch ersetzen könnten. Damian entgegnete, dass am selben Tag ein Mohr auf dem Friedhof von St. Peter beigesetzt worden sei, der noch frisch genug sein könne, um für Ersatz zu sorgen. Ohne zu zögern eilten sie zu dem Friedhof, öffneten das Grab und schnitten dem toten Mohren ein Bein ab, welches sie mit dem Beinstumpf ihres Patienten verbanden. Am nächsten Morgen erwachte der Diakon und fand zu seiner Überraschung, dass sein zuvor krankes Bein gesund und stark, aber schwarz geworden war. Er erinnerte sich an seinen Traum und rannte zu dem Grab des Mohren um nachzusehen, ob sein Traum wahr gewesen sein könne. Am Grab fand er andere Menschen, die irritiert in die offene Grube blickten und die Leiche des Mohren betrachteten, neben der ein krankes weißes Bein lag. Dem Diakon und den Menschen am Grab wurde klar, dass sie Zeugen eines großen Wunders geworden waren und beteten in Verehrung und Dankbarkeit zu den beiden heiligen Ärzten^{1,2}.

Diese Sage zeigt, dass der Wunsch, nicht mehr funktionierende oder fehlende Organe des Menschen durch Ersatzorgane oder -körperteile ersetzen zu können, nicht neu ist. Der in ihr beschriebene "Erfolg" sollte jedoch für lange Zeit der erste und einzige in der Geschichte der Organtransplantation bleiben.

Erste Schritte - Tierexperimentelle Nierentransplantationen

Auf der Suche nach einem geeigneten Verfahren zur Nierenersatztherapie bei Menschen begannen zu Anfang dieses Jahrhunderts verschiedene Chirurgen mit der Durchführung der ersten tierexperimentellen Nierentransplantationen.

Ullmann gelang die erste erfolgreiche Nierenautotransplantation bei einem Hund. Bei dem von ihm angewendeten Verfahren verband er die zuvor entfernte Niere mittels Kanülen mit den Halsgefäßen des Tieres, wobei das Transplantat extracorporal lag³. Er konnte so zeigen, dass ein einmal aus dem Körper entferntes Organ in der Lage sein kann, seine Funktion unmittelbar nach dem Beginn der Reperfusion wieder aufzunehmen und für einige Tage aufrechtzuerhalten.

Ungefähr zur gleichen Zeit machte Carrel erste Versuche. Nachdem er zunächst die chirurgische Technik zur Anastomosierung von Gefäßen verbessert hatte^{4,5}, anastomosierte er im Gegensatz zu Ullmann die Nierenarterie und Nierenvene des Transplantats per Naht direkt mit Blutgefäßen des Empfängers. Von Carrel stammt auch die erste Beschreibung des Phänomens der akuten Abstoßungsreaktion⁶, wobei das eigentliche Prinzip dieser Reaktion noch für einige Jahrzehnte unerkannt bleiben sollte. Carrel erhielt 1912 den Nobelpreis für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Gefäßchirurgie.

In weiteren Tierexperimenten wurden von Ullmann, Carrel und anderen Ärzten Allotransplantationen und Xenotransplantationen bei Tieren durchgeführt.

Erste Nierentransplantationen beim Menschen

Die ersten Nierentransplantationen beim Menschen führte Jaboulay ab 1906 in Lyon durch⁷, 1909 folgte ihm Unger in Berlin⁸. Beide verwendeten Xenotransplantate, die ihre Funktion nach der Transplantation nicht aufnahmen. Da heute der immunologische Mechanismus der Organabstoßung bekannt ist, weiß man, dass die Immunantwort bei Xenotransplantaten auch bei nahe verwandten Tieren immer wesentlich stärker ausfällt als bei allogenen Transplantationen. Bis heute ist es deshalb in der Transplantationsmedizin außer bei sehr bradytrophen Geweben, wie z. B. Herzklappen, zu keiner regelmässigen Nutzung tierischer Gewebe gekommen⁹. Auch wenn die frühen Pioniere der Nierentransplantation den Mechanismus der Abstoßungsreaktion noch nicht kannten, lag der Gedanke nahe, dass allogene Nierentransplantationen augenscheinlich erfolgreicher verlaufen würden als xenogene.

Die ersten allogenen Nierentransplantationen beim Menschen führte zwischen 1933 und 1949 Voronoy in Kiew durch^{10,11}. Er implantierte sechs Patienten mit akutem Nierenversagen Spenderorgane in den Oberschenkel. Auch diese Organe nahmen jedoch ihre Funktion in allen Fällen nicht auf.

Den ersten lebensrettenden Erfolg auf dem Gebiet der allogenen Leichennierentransplantation beim Menschen konnte endlich 1946 Hufnagel in Boston erzielen. Er anastomosierte bei einer schwangeren Patientin mit akutem Nierenversagen die Blutgefäße der Spenderniere mit Blutgefäßen im Arm der Patientin. Die außerhalb des Körpers liegende Niere wurde nach zwei Tagen wieder entfernt, nachdem die Nieren der Patientin ihre Funktion wieder aufgenommen hatten¹².

Ein Vorreiter in der Entwicklung neuer chirurgischer Techniken war Hume in Boston, der eine chirurgisch schwierige retroperitoneale Implantation des Spenderorgans in das Nierenlager vermeiden wollte und die Transplantatnieren in den Oberschenkel der Patienten platzierte. Die Blutversorgung der Niere erfolgte über die Femoralgefäße, der Urin wurde über den in die Haut eingenähten Ureter abgeleitet¹³. Die meisten Patienten überlebten nicht lange, dennoch gelang es Hume 1953, ein allogenes Nierentransplantat bei einem 26-jährigen Patienten für 6 Monate funktionsfähig zu erhalten. Der Patient verstarb schließlich im akuten Nierenversagen.

Besonders in Boston wurden in diesem Zeitraum weitere Transplantationen durchgeführt. Sie blieben allerdings vorerst erfolglos.

Das Problem - die Abstossungsreaktion

Trotz aller Bemühungen konnten diese und weitere Experimente nur beweisen, dass die Wiedereingliederung eines einmal entnommenen Organs in einen Körperkreislauf zumindest technisch möglich und besonders bei Autotransplantaten auch eine teils längerfristige Organfunktion zu erreichen war. Positiv beeinflusst wurde die Organfunktion anscheinend dann, wenn das Organ eine gute Ureter-Drainage erhielt und eine möglichst gute Anastomosierung der Blutgefäße erfolgt war. Weiterhin hatte sich gezeigt, dass eine intraabdominelle Platzierung der Niere anscheinend eine hinsichtlich Körperwärme etc. optimale Umgebung schaffte¹⁴. Es bot sich allerdings noch immer keine Lösung für das Problem des Organversagens, das regelmäßig entweder direkt nach oder aber im weiteren Verlauf nach der Transplantation eintrat.

Die Ursache für dieses Phänomen und dass es sich hierbei um Abstossungsreaktionen handelte, wurde lange Zeit nicht erkannt. Bereits Carrel hatte Abstossungsreaktionen beobachtet und 1923 hatte Williamson in Minnesota zwar ihr Prinzip beschrieben, die der Reaktion zugrundeliegenden immunologischen Vorgänge konnten allerdings noch nicht erklärt werden.

Erste Schritte in die richtige Richtung brachten die Beobachtungen von Medawar in den vierziger und fünfziger Jahren. Bei vorwiegend an Kriegsversehrten durchgeführten Hauttransplantationen zeigten sich Abstossungsreaktionen, was ihn veranlasste, Tierversuche mit Hauttransplantaten durchzuführen. Medawar stellte als erster einen Zusammenhang zwischen der Abstossungsreaktion und den an ihr beteiligten Leukozyten her. Er stellte fest, dass Transplantate bei Mäusen aus Inzuchtstämmen seltener oder weniger akut abgestoßen wurden, womit erstmals die Bedeutung genetischer Faktoren offensichtlich wurde. Medawar und Gibson beschrieben die Abstossungsreaktion aufgrund dieser Untersuchungen als eine Form der aktiven Immunisierung.

Durch die Forschungsergebnisse von Medawar lag die Überlegung nahe, dass bei Transplantationen von Organen zwischen genetisch identischen Individuen Abstossungsreaktionen ausbleiben müssten. Als Resultat dieser Schlussfolgerung erzielten 1954 Harrison, Moore und Murray einen durchschlagenden Erfolg, als sie in Boston einem 22-jährigen Patienten mit chronisch fortschreitender Niereninsuffizienz eine Niere seines eineiigen Zwillingbruders implantierten^{14,15}. Die Niere hielt ihre Funktion acht Jahre lang aufrecht, bis der Patient an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit verstarb¹³. Weitere Lebendnierentransplantationen zwischen eineiigen Zwillingen verliefen ähnlich erfolgreich. 1959 wurde dann die erste Transplantation zwischen nicht homozygoten Zwillingen durchgeführt. Der Organempfänger überlebte für 20 Jahre^{13,16}. Boston behielt zunächst seine Vorreiterrolle auf dem Gebiet der Nierentransplantation: 1961 erfolgte hier die erste längerfristig erfolgreiche Leichennierentransplantation¹⁵.

Die durchgeführten Transplantationen bei eineiigen Zwillingen blieben aufgrund des Mangels an solchermaßen geeigneten Nierenspendern ohne großen praktischen Nutzen. Ein langzeitiges Organüberleben blieb vorerst von möglichen genetisch identischen Spendern abhängig. Es ergab sich somit weiterhin die Notwendigkeit, nach geeigneten Verfahren zu suchen, die in der Lage sein könnten, die Immunreaktion des Organempfängers auf das fremde Gewebe zu unterdrücken.

Frühe Experimente auf dem Gebiet der Immunsuppression

Eine erste wirksame Immunsuppression gelang 1958 in Boston, als bei einem Patienten nach allogener Nierentransplantation eine Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Knochenmarktransplantation von mehreren Spendern durchgeführt wurde. Die Niere zeigte kei-

nerlei Hinweise auf eine Abstossungsreaktion, allerdings verstarb der Empfänger einige Tage nach der Transplantation an nicht zu beherrschenden Blutungen. Weitere Versuche mit Ganzkörperbestrahlung in den nächsten Jahren in Paris und Boston zeigten zwar ebenso die Wirksamkeit des Verfahrens in Bezug auf das Ausbleiben von Abstossungsreaktionen, die Komplikationsrate, insbesondere durch tödlich verlaufende Infektionen, war allerdings so hoch, dass dieses Verfahren praktisch kaum zu nutzen war. In Boston überlebte nur einer von zwölf in den Jahren 1958-62 mit Ganzkörperbestrahlung therapierten Patienten¹⁴. Das Verfahren wurde daraufhin nicht mehr eingesetzt.

Entdeckung und Einsatz erster immunsuppressiv wirkender Medikamente

Bereits 1951 wurde beobachtet, dass Corticosteroide, deren wichtigste Wirkungsweise in der Hemmung der T-Zellproliferation, Hemmung der Monozyten-/Makrophagenfunktionen und in der Unterdrückung der Expression von Zytokinen (z.B. Interleukin 2) besteht^{17,18,19}, bei Kaninchen nach Hauttransplantationen in der Lage waren, die Transplantatüberlebenszeit zu verlängern und Abstossungsepisoden zu verhindern²⁰. Anfang der 60er Jahre konnte gezeigt werden, dass hoch dosierte Corticosteroide auch bei nierentransplantierten Menschen in der Therapie und Prävention von Abstossungsreaktionen eine deutliche Wirksamkeit zeigen konnten²¹.

Auf der Suche nach geeigneten medikamentösen Verfahren zur Immunsuppression wurde 1959 die Wirksamkeit des 6-Mercaptopurin entdeckt. Es war in der Onkologie eingesetzt worden, und Schwartz und Damashek²² hatten in Boston an Kaninchen beobachtet, dass dieser Purinantagonist die Bildung von Antikörpern unterdrücken konnte.

Calne in London und Zukoski in Richmond (USA) testeten daraufhin 6-Mercaptopurin in Versuchen mit Hunden^{14,22}. Calne konnte mit Hilfe dieser Substanz erstmalig Organüberlebenszeiten von mehr als einem Monat erzielen. 1961 konnten bereits Transplantatüberlebenszeiten von über 150 Tagen dokumentiert werden^{14,23}. Im selben Jahr entdeckten Mitarbeiter der Firma Wellcome die Substanz Azathioprin, die als Derivat des 6-Mercaptopurin eine ähnlich gute Wirkung hatte, sich aber durch die geringeren Nebenwirkungen gegenüber 6-Mercaptopurin auszeichnete. In Tierversuchen erreichte man mit Azathioprin bereits Überlebenszeiten von über einem Jahr. Erstmals wurde Azathioprin 1961 klinisch bei zwei Patienten nach Nierentransplantation angewandt und eine gute Organfunktion erreicht. Beide Patienten verstarben jedoch aufgrund der Toxizität des Azathioprin, da sich die Dosierung, die man aus den mit Hunden gemachten Erfahrungen abgeleitet hatte, als weitaus zu hoch für den Einsatz bei Menschen erwies^{14,23}.

Während in den Jahren zuvor Azathioprin noch allein zur Prävention von Abstossungsreaktionen nach Nierentransplantationen eingesetzt worden war, fanden ab 1962 in den meisten Transplantationszentren auch Corticosteroide ihren Einsatz in der Standardimmunsuppression nach Nierentransplantation^{24,25} und es etablierte sich so ein wirksames, klinisch anwendbares immunsuppressives Therapieverfahren in der Transplantationsmedizin. Dieser Fortschritt führte dazu, dass sich die Nierentransplantation zu einem gebräuchlichen Verfahren zur Therapie der Niereninsuffizienz entwickelte. Es wurden 1-Jahr-Organüberlebensraten von 50% erzielt. Einige der damals transplantierten Nieren funktionierten noch 30 Jahre später.

Entwicklung der Dialyseverfahren

Parallel zu den Bemühungen, langfristige Erfolge auf dem Gebiet der Nierentransplantation zu erzielen, begann ein anderes Verfahren der Nierenersatztherapie an Bedeutung zu gewinnen. Bereits 1913 hatten Abel, Rowntree und Turner erste Erfahrungen mit einem von ihnen erprobten Dialysegerät veröffentlicht. Dieses Gerät musste in Versuchen mit Hunden noch per Hand betrieben werden und war entwickelt worden, um Vergiftungen mit Salizyla-

ten therapieren zu können. Der Apparat fand nur in Tierversuchen Anwendung und konnte sich in der klinischen Nutzung nicht durchsetzen¹³.

In den nächsten 30 Jahren wurden verschiedene Versuche unternommen, künstliche Nieren zu konstruieren. Ohne Kenntnis von Abels Arbeiten entwickelte Haas in Gießen zunächst einen Dialyseapparat für Hunde und Kaninchen²⁶ und führte 1924 die erste Hämodialyse bei einem Menschen durch^{27,28}, die allerdings aufgrund der geringen dialysierten Blutmenge therapeutisch nicht effektiv war.

Keiner der in den nächsten zwanzig Jahren entwickelten Apparate konnte jedoch klinisch zur Anwendung kommen. Erst 1943/44 konnte Kolff²⁹ in Kampen/Holland zur Behandlung einiger chronisch niereninsuffizienter Patienten ein Gerät einsetzen, das er 1946 in Boston den Ärzten Walter und Thorn vorstellte. Walter und Thorn griffen seine Idee auf und entwickelten das Gerät weiter. 1948 konnte daraufhin in Boston der erste chronisch niereninsuffiziente Patient erfolgreich dialysiert werden.

In den folgenden Jahren fand das Gerät zunehmend Anwendung in der Therapie des akuten Nierenversagens. Zahlreichen Patienten konnte das Leben gerettet werden, indem man die Zeit überbrückte, bis ihre eigenen Nieren die Funktion wieder aufnahmen. Durch die Weiterentwicklung des Dialyseverfahrens konnte die Hämodialyse mehr und mehr in die Behandlung chronisch niereninsuffizienter Patienten Einzug nehmen.

Einen bedeutenden Meilenstein stellte die Einführung des sogenannten Scribner-Shunts dar, bei dem eine externe Verbindung zwischen Arterie und Vene geschaffen wurde und der erstmalig 1960 von Quinton und Scribner beschrieben wurde³⁰. Später entwickelte Brescia die erste arterio-venöse Fistel, bei der er eine subkutane Anastomose zwischen der Arteria radialis und der benachbarten Vena cephalica antibrachii herstellte.

Durch diese Verfahren wurde die Möglichkeit geschaffen, einen permanent verfügbaren Zugang zum Blutkreislauf des Patienten zu nutzen und somit auch längerfristige Dialysebehandlungen durchzuführen. Diese Etablierung der Dialyseverfahren brachte auch eine Erhöhung der Lebenserwartung für Patienten, die auf eine Nierentransplantation warteten, mit sich¹³.

Entdeckung des HLA-Systems

Die Entdeckung des HLA-Systems durch Dausset et al. (vgl. Kap. I.1.c) trug wesentlich zur Verbesserung der Möglichkeiten für eine geeignete Spenderauswahl bei. Dausset erhielt 1982 den Nobelpreis für seine Forschungen auf dem Gebiet der Histokompatibilitätsantigene. Verfahren zur HLA-Testung wurden von van Rood, Kissmeyer-Nielsen und Terasaki eingeführt. Seit 1962 werden in der Transplantationsmedizin HLA-Testungen bei Organempfängern und -spendern routinemäßig durchgeführt. Kissmeyer-Nielsen entdeckte, dass beim Vorliegen einer positiven Reaktion zwischen Empfänger-Serum und Spender-Zellen hyperakute Transplantatabstoßungsreaktionen auftraten und entwickelte hieraus das sogenannte Crossmatch-Verfahren, dessen Einführung das Auftreten hyperakuter Transplantatabstoßungsreaktionen verhinderte.

Etablierung der Nierentransplantation

In den 70er Jahren etablierte sich das Verfahren der Nierentransplantation zusehends, die HLA-Typisierungsmethoden und hiermit die Spenderauswahl verbesserten sich, die Spenderorgane konnten besser konserviert werden und die Möglichkeiten zur intensiven Überwachung und Nachsorge der Patienten wurden ausgebaut. Hinzu kam, dass sich, nachdem in den 50er Jahren noch Organe von Hingerichteten zur "Organspende" verwendet worden waren, mit der Gründung von Eurotransplant 1967 in Mitteleuropa durch van Rood und durch die Gründung ähnlicher Organisationen zwischen anderen Staaten die Möglichkeiten zum Organaustausch verbessert hatten.

Weiterentwicklung der Möglichkeiten auf dem Gebiet der Immunsuppression

Von den ersten Schritten der experimentellen Nierentransplantation über die Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet hatte sich so eine Möglichkeit für eine recht erfolgreiche, lebenserhaltende Therapieform der Niereninsuffizienz entwickelt, die durch den ständigen Einsatz und die Weiterentwicklung neuer Verfahren zur Verhinderung bzw. Beherrschung akuter und chronischer Abstossungsreaktionen weiter verbessert wurde.

Ende der 60er Jahre wurden die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie durch die Herstellung von Seren bzw. Immunglobulinen gegen Lymphozyten erweitert. Bereits 1899 war es Metchnikoff gelungen, ein Antilymphozytenserum zu gewinnen und Woodruff hatte dessen Wirksamkeit bei Hauttransplantationen in Tierversuchen nachgewiesen. Das heute verwendete Antithymozytenglobulin wird insbesondere zur Therapie und Prophylaxe akuter Abstossungsreaktionen eingesetzt.

Einen weiteren wesentlichen Fortschritt brachte die Einführung von Ciclosporin A, dessen stark immunsuppressive Wirkung von Borel 1972 in Basel entdeckt worden war. Er erprobte die neue Substanz erst in Tierversuchen, dann bei Hauttransplantationen und schließlich 1978 auch bei nierentransplantierten Patienten. Seit 1980 ist es möglich, dieses Stoffwechselprodukt des Pilzes *Tolypocladium inflatum*, das die Bildung von Interleukin 2 hemmt, synthetisch herzustellen, was eine breite klinische Anwendung zur Folge hatte. Die Einführung von Ciclosporin A zur Immunsuppression bei Nierentransplantierten verbesserte die 1-Jahres-Organüberlebensraten wesentlich auf 85 - 90% in den 80er Jahren.

In den 80er und 90er Jahren wurden weitere Immunsuppressiva entdeckt und etabliert, die zum Teil bei Unterschieden in der immunsuppressiven Potenz und dem Spektrum unerwünschter Wirkungen ähnliche Wirkungsmechanismen aufweisen.

Insbesondere Tacrolimus (FK506) hat in den letzten Jahren Einzug in die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen erhalten. Tacrolimus hat eine ähnliche Wirkungsweise wie Ciclosporin A³¹ und hemmt die Transkription von Zytokinen und reduziert auf diesem Wege die T-Zell-Aktivierung und die T-Zell-abhängige B-Zell-Aktivierung. Untersuchungen an nierentransplantierten Patientinnen und Patienten im Nierentransplantationszentrum der JLU Gießen haben gezeigt, dass sich nach einem Wechsel der immunsuppressiven Therapie von CsA zu Tacrolimus die Nierenfunktion verbesserte. Andere Studien zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Verbesserung der Nierenfunktion. Weiterhin wies die Gießener Studie nach, dass Patientinnen und Patienten mit Tacrolimus-Therapie gegenüber Patientinnen und Patienten mit CsA-Therapie weniger oft an arterieller Hypertonie litten und sich Fettstoffwechselstörungen, die zuvor unter der Therapie mit CsA beobachtet worden waren, signifikant verbesserten bzw. verschwanden^{32,33}.

Die heutige Situation

Heutzutage ist die chirurgische Operationstechnik der Nierentransplantation so weit entwickelt, dass hieraus resultierende Komplikationen nur noch eine untergeordnete Rolle für das Organ- und Patientenüberleben spielen. Das beherrschende Problem in der Transplantation von Nieren (und anderen Organen) bleibt somit die Abstoßung des körperfremden Gewebes durch das Immunsystem des Organempfängers³⁴. Die Entdeckung neuer immunsuppressiver Substanzen und ihre klinische Anwendung haben die Organ- und Patientenüberlebenszeit bis heute wesentlich verlängern können. Hinzu kommen die Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie und bei der Bestimmung der HLA-Eigenschaften von Spendern und Empfängern mit molekularbiologischen Methoden. In den meisten Transplantationszentren werden mittlerweile sehr zufriedenstellende Langzeitergebnisse erzielt. Das durchschnittliche Organüberleben beträgt heute mehr als 7 Jahre bei Leichennierentransplantationen. Bei Lebendnierenspenden wird diese Zeitspanne sogar noch deutlich übertroffen³⁵.

Die Transplantation ist durch diese Fortschritte als Ersatztherapie bei Organversagen im Endstadium eine nicht nur in der Nephrologie sondern auch bei Erkrankungen anderer Organe als lebensrettende und -erhaltende sowie die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessernde Maßnahme aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken.

Dennoch ist nicht von der Hand zu weisen, dass die chronische Transplantatabstossung bisher nicht behandelt werden kann und die Hauptursache des späten Transplantatversagens nach Nierentransplantation darstellt. Obwohl nach Einführung des Ciclosporin A die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate deutlich angestiegen ist, zeigen die Transplantatüberlebenskurven trotz einer Verbesserung in der Frühphase im weiteren Verlauf eine weitgehend unveränderte Steigung der Kurve. Es verlieren weiterhin ca. 5 % der transplantierten Nieren pro Jahr ihre Funktion. In den meisten Fällen ist hierfür die chronische Transplantatabstossung maßgeblich verantwortlich³⁶.

Hinzu kommen die spezifischen unerwünschten Wirkungen der einzelnen Substanzen. Insbesondere Infektionskrankheiten und bestimmte Neoplasien wie Hauttumore und Lymphome sind Komplikationen, die häufiger bei immunsupprimierten Patienten beobachtet werden und das Leben der Transplantierten bedrohen können.

Die Bemühungen gehen heute dahin, die für das Organ- bzw. Patientenüberleben notwendige Therapie hinsichtlich der angestrebten Immunsuppression so effektiv und spezifisch wie möglich und die unerwünschten Wirkungen der jeweilig eingesetzten Substanzen so gering wie möglich zu halten. Mit der Erforschung und Weiterentwicklung der etablierten und neuen Substanzen wird versucht, eine individuell möglichst gut verträgliche Therapie für die einzelnen Patienten und Patientinnen zur Verfügung zu stellen.

I.1.b Allgemeine Erläuterungen zum Verfahren der Nierentransplantation

Aufnahme auf die Nierentransplantationswarteliste

Nachdem die Nierentransplantation bei chronisch terminal niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten heutzutage als eine Therapie der Wahl anzusehen ist, drängen die Betroffenen in starkem Masse darauf, auf die Warteliste eines Transplantationszentrums zur Nierentransplantation aufgenommen zu werden. Um die geeigneten potentiellen Organempfängerinnen und -empfänger auszuwählen, muss eine Reihe von Grundvoraussetzungen erfüllt werden. Zu diesem Zweck wird ein festgelegtes Untersuchungsprogramm durchgeführt, dessen Schritte im Folgenden kurz umrissen werden sollen.

Neben einer eingehenden Anamneserhebung und allgemeiner körperlicher Untersuchung wird eine Reihe weiterer Untersuchungen durchgeführt. Hierzu gehören im allgemeinen EKG, Belastungs-EKG und UKG. Weiterhin werden eine Röntgenaufnahme von Thorax und Becken sowie ggf. eine i. v. DSA der Beckengefäße durchgeführt. Es erfolgt eine Blutentnahme, bei der ein Differentialblutbild erstellt wird sowie eine große Anzahl weiterer Parameter wie der Serum-Kreatininwert, Leberwerte, Blutfette, Gerinnungsparameter etc. überprüft werden. Außerdem erfolgt eine Gewebetypisierung, ohne die eine Organzuteilung nicht möglich wäre. Zur Überprüfung von Restharn, Blasenkapazität und möglichem vesico-ureteralem Reflux wird eine Miktionscysturethrographie durchgeführt. Bei noch vorhandener Urinproduktion wird die 24 h-Kreatinin-Clearance bestimmt. Als weitere Untersuchungen erfolgen in den meisten Zentren eine Lungenfunktionsprüfung, eine Sigmoidoskopie und bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung. Weitergehende Untersuchungen werden ggf. veranlasst.

Spenderauswahl

Als Organspenderinnen und –spender kommen z. B. im Rahmen von Verwandtentransplantationen lebende Spenderinnen und Spender in Frage. Weitaus mehr Transplantate stammen jedoch von hirntoten Organspendern und -spenderinnen. Häufig handelt es sich hierbei um Personen, die ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine intracerebrale Blutung erlitten haben und an den Folgen verstorben sind. Die Zahl nicht-traumatischer Ursachen des Hirntodes (z.B. Hirninfarkt, sekundäre Hirnschädigung) ist stetig im Zunehmen begriffen.

Je nach den gesetzlichen Bestimmungen in den Eurotransplant angehörenden Staaten muss vor Organexplantation die Zustimmung der Angehörigen eingeholt werden, wenn kein vom Verstorbenen unterzeichnetes Einwilligungsdokument (z.B. Organspenderausweis) vorliegt.

Im Rahmen der Überprüfung einer Eignung als Organspenderin oder –spender muss das Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen ausgeschlossen werden. So dürfen z.B. Organe von Patienten und Patientinnen mit malignen Grunderkrankungen (außer primäre Hirntumore) oder bestimmten infektiösen Erkrankungen (z.B. AIDS) nicht zum Zwecke der Organtransplantation verwendet werden. Ebenso schließen gravierende Grunderkrankungen der jeweiligen Organe (z.B. Glomerulonephritis oder koronare Herzerkrankung) eine Weitergabe derselben aus.

Nach Feststellung der Eignung zur Organspende und gegebenenfalls vorliegender Zustimmung des nächsten Angehörigen erfolgt die HLA- (HLA-A, -B, -DR und -DQ) und Blutgruppen- (ABO und Rhesus) Typisierung des Spenders.

Organzuteilung

Die gewonnenen Ergebnisse werden an Eurotransplant in Leiden/Niederlande weitergeleitet, wo die Auswahl eines geeigneten Empfängers erfolgt.

Eurotransplant in Leiden/Niederlande koordiniert in Deutschland, den Benelux-Staaten, Österreich und Slowenien die Vermittlung von Spenderorganen. Zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses in diese Studie wurde vordringlich versucht, unter den auf eine Niere Wartenden einen Empfänger zu finden, der eine möglichst hundertprozentige Blutgruppen- und HLA-Kompatibilität mit dem Spender besaß. Konnte im Gebiet von Eurotransplant kein potentieller Empfänger gefunden werden, bei dem eine vollständige Gewebekompatibilität zum Spender vorlag, so konnte zunächst das explantierende Zentrum entscheiden, ob die Nieren an Patientinnen oder Patienten auf der eigenen Warteliste vermittelt werden sollten.

Im März 1996 wurde zur Verringerung langer Wartezeiten und um einem Ungleichgewicht im internationalen Organaustausch vorzubeugen ein neues Vergabesystem für Spendernieren (EKTAS, Eurotransplant Kidney allocation system) eingeführt, das auf einem patientenorientierten Punktesystem basiert. Nach diesem Vergabesystem werden zunächst alle auf eine Nierentransplantation Wartenden im Gebiet von Eurotransplant ermittelt, bei denen eine Blutgruppenkompatibilität zum Spender vorliegt und bei denen keine aktuellen Gründe vorliegen, die eine Transplantation ausschließen (z.B. Infektionen etc.). Im nächsten Schritt vergibt Eurotransplant nach einem festgelegten System Punkte für HLA-Mismatches, Wartezeit und Entfernung zwischen Explantations- und Transplantationszentrum. Weiterhin werden die nationalen und internationalen Organaustauschraten berücksichtigt. Besondere Regelungen gibt es bei diesem Vergabeprinzip für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren. Nach Feststellung des Patienten mit der höchsten Punktezahl informiert Eurotransplant das entsprechende Transplantationszentrum über das Organangebot³⁷. Die Kontaktaufnahme mit dem so ausgewählten Wartelistenpatienten erfolgt anschließend durch die Ärztinnen und Ärzte des jeweiligen Transplantationszentrums.

Nach Einbestellung des Patienten in das Transplantationszentrum wird die Gewebeverträglichkeit mit Hilfe der sogenannten Kreuzprobe (Crossmatch) überprüft. Fällt diese negativ aus und ist der zu transplantierende Patient in einer für eine Transplantation ausreichend guten Verfassung, kann die Transplantation nach Überprüfung von Laborparametern, Lungenaufnahme und EKG und ggf. Durchführung einer Hämodialyse erfolgen.

Explantation

Die Explantation des Spenderorgans erfolgt im Falle der Nierentransplantation häufig bereits in der Phase, in der die Empfängerauswahl noch nicht abgeschlossen ist, da die Niere im Gegensatz zu Organen wie Leber oder Herz längere kalte Ischämiezeiten toleriert (vgl. auch Kap. II.2.d). Im Unterschied zu der Explantation anderer Spenderorgane wie z.B. Herz oder Leber wird die Explantation der Spenderniere in der Regel durch ein chirurgisches Explantations-Team des Krankenhauses, in dem die Organspenderin oder der Organspender verstorben ist, oder durch ein chirurgisches Team des nächstgelegenen Transplantationszentrums vorgenommen.

Hierbei wird die Niere über einen transperitonealen Zugangsweg mitsamt ihren Blutgefäßen aus dem umliegenden Fettgewebe herauspräpariert. Ebenso wird mit dem Ureter verfahren, wobei versucht wird, diesen möglichst lang zu erhalten. Nach Absetzen des Ureters werden die A. und die V. renalis möglichst mit einem nicht zu kleinen Patch aus der Wandung der Aorta bzw. der V. cava inferior herausgetrennt. Probleme ergeben sich bisweilen durch das Vorliegen einer oder mehrerer zusätzlicher Nierenarterien.

Unmittelbar nach dem Ausschalten der Niere aus dem Blutkreislauf erfolgt die Perfusion der Niere mit 4 l "UW" oder "HTK"-Flüssigkeit, die zuvor auf eine Temperatur von 4 °C gekühlt wurde.

Organtransport

Die perfundierte und durch die Perfusion bereits gekühlte Niere wird in sterile Plastikbeutel verpackt und zusammen mit Eis in einen Styroporbehälter verbracht, in dem sie ohne Unterbrechung der Kühlkette bis zum Eintreffen im Bestimmungsort verbleibt.

Der Organtransport erfolgt je nach zu überbrückender Entfernung mit den entsprechenden Verkehrsmitteln.

Implantation

Im Gießener Transplantationszentrum werden seit 1993 Nierentransplantationen unter der chirurgischen Leitung von Prof. Dr. W. Padberg bzw. PD Dr. H. Grimm, Zentrum für Chirurgie der JLU, durchgeführt.

Vor Beginn der eigentlichen Implantation und während der Narkoseeinleitung erfolgt die Präparation der Niere durch den Operateur. Hier werden umgebendes Fett- und Bindegewebe zum Teil entfernt und gegebenenfalls die Gefäße je nach Notwendigkeit vorbereitet. Liegen sehr kurze Blutgefäße vor, werden diese unter Zuhilfenahme des Aorten- bzw. V. cava-Patches verlängert. Der Operateur beurteilt hierbei auch z.B. die eventuell vorliegenden Nierenpolgefäße und ligiert diese, wenn der zu erwartende resultierende Durchblutungsverlust es zulässt.

Über einen sogenannten Hockeyschlägerschnitt im Unterbauch wird die Niere anschließend extraperitoneal im Becken platziert und ihre Blutgefäße werden vorzugsweise End-zu-Seit mit der A. iliaca communis bzw. V. iliaca externa oder communis anastomosiert. Prinzipiell wird aufgrund der anatomischen Gefäßverläufe die rechte Niere vorzugsweise nach links und eine linke Niere vorzugsweise nach rechts transplantiert. Finden sich intraoperativ schwierige Gefäßverhältnisse, z. B. durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen, kann die Anastomosierung der A. renalis auch End-zu-Seit mit der A. iliaca externa oder Aorta oder auch End-zu-End mit der A. iliaca interna erfolgen. Nachdem zuerst die Anastomose der venösen Blutgefäße und anschließend die Verbindung der arteriellen Gefäße erfolgt ist, wird unter ständiger Sichtkontrolle die Durchblutung der Niere freigegeben. Finden sich suffiziente Anastomosen, wird anschließend der Ureter extravasikal nach Gregoir³⁸ in das Blasendach eingenäht. Eine alternative Methode, die ebenfalls antirefluxiv wirksam ist, ist die Ureterozystostomie nach Politano-Leadbetter³⁹. Durch Auffüllen der Blase mit "Purisolet"-Flüssigkeit wird die Dichtigkeit der Ureternahtstelle überprüft.

Postoperative Phase

Um eine möglichst optimale postoperative Überwachung der Transplantierten zu gewährleisten, bleiben die Patientinnen und Patienten in den ersten zwei Stunden nach Transplantation auf der chirurgischen Intensivstation, wo sie – wie auch während der Transplantation selbst – durch die nephrologischen Kollegen betreut werden. Anschließend erfolgt der Rücktransport auf die Nierentransplantationsstation in der Medizinischen Klinik II der JLU.

I.1.c Die Pathologie der Organtransplantation

Heute ist allgemein akzeptiert, dass eine Nierentransplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung für die Betroffenen eine bessere Lebensqualität und größere Mobilität und eine bessere Behandlung der Begleiterkrankungen des Nierenversagens wie Anämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus bedeutet. Dennoch bringen auch die Transplantation und vor allen Dingen die notwendig werdende anschließende Immunsuppression Risiken und Gefahren mit sich.

Das HLA-System und die Immunantwort - Grundlagen der Transplantations-Immunologie

Einen bedeutenden Fortschritt für das Organüberleben nach Organtransplantationen stellte die Entdeckung des HLA-Systems (human leucocyte antigen) dar, an der wesentlich Dausset (1954), Payne (1958) und van Rood (1958) beteiligt waren. Dausset erhielt 1983 den Nobelpreis für seine wegweisenden Untersuchungen auf dem Gebiet der Histokompatibilitätsantigene. Seit 1962 werden vor Organtransplantationen routinemäßig Gewebetypisierungen durchgeführt.

Eine zentrale Bedeutung bei der Transplantatabstossung kommt den T-Lymphozyten des Organempfängers zu, die über ihren membranständigen T-Zellrezeptor (TZR) Fremdartigen erkennen können. Die Proteinketten des TZR, die als α - und β -Ketten bezeichnet werden, setzen sich aus konstanten und variablen Bereichen zusammen. Um ein Fremdartigen identifizieren zu können, benötigen die T-Lymphozyten die Unterstützung antigen-präsentierender Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen, Langerhanszellen der Haut), auf denen die T-Zellen das fremde Antigen im Zusammenhang mit körpereigenen HLA-Antigenen erkennen können. Bei den HLA-Antigenen können grundsätzlich zwei Klassen unterschieden werden: Auf allen kernhaltigen Körperzellen und Thrombozyten werden HLA-Antigene der Klasse I exprimiert. HLA-Moleküle der Klasse II finden sich hingegen auf B-Lymphozyten und antigen-präsentierenden Zellen und lassen sich darüber hinaus durch Mediatoren wie β -Interferon und Tumornekrosefaktor auf anderen Körperzellen (z.B. Endothelzellen) induzieren⁴⁰. HLA-Moleküle der Klasse II spielen als Zielantigene der CD4-Lymphozyten eine besondere Rolle: Durch lokal produziertes α -Interferon können HLA-Klasse II-Antigene des Spenders auf den Parenchym- oder Endothelzellen des Transplantats induziert werden. Die CD4-Lymphozyten des Organempfängers erkennen somit entweder die exprimierten HLA Klasse II-Moleküle direkt oder Fremdartigen, das ihnen im Zusammenhang mit körpereigenen HLA Klasse II-Molekülen auf körpereigenen Zellen präsentiert wird. Darüber hinaus sind CD8-positive T-Lymphozyten in der Lage, HLA Klasse I-Antigene auf den Spenderzellen direkt oder fremde Antigene, wie z.B. Virusantigene, zusammen mit körpereigenen HLA Klasse I-Molekülen auf körpereigenen Zellen zu erkennen.

Bei der Auslösung der Reaktion von empfängereigenen T-Lymphozyten auf Spendergewebe spielen vielfältige Interaktionen der T-Lymphozyten untereinander eine Rolle. Das Erkennen von körperfremden HLA Klasse II-Molekülen durch CD4-Lymphozyten des Empfängers bewirkt eine Aktivierung der CD4-Lymphozyten, die die Produktion von Zytokinen (z.B. Interleukin-2 (IL-2) und α -Interferon) zur Folge hat. Ebenso werden die CD8-Lymphozyten durch das Erkennen von HLA Klasse I-Antigenen auf den Spenderzellen aktiviert. Beide T-Zell-Untergruppen werden durch ihre Aktivierung veranlasst, IL-2-Rezeptoren zu exprimieren. IL-2 fungiert als Wachstums- und Differenzierungsfaktor in der T-Zell-Aktivierung und induziert eine Proliferation und Ausreifung der zuvor aktivierten CD8-Lymphozyten zu zytotoxischen Effektorzellen. Diese sog. Killerzellen können dann die Parenchymzellen des Transplantats direkt zerstören.

Diese Grundprinzipien der zellulären Immunantwort lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine möglichst hohe Übereinstimmung zwischen den HLA-Merkmalen des Organspenders und des -empfängers eine wichtige Voraussetzung ist, um die Aktivierung der T-

Lymphozyten des Empfängers zu vermeiden, wie auch in groß angelegten internationalen Langzeitstudien zweifelsfrei gezeigt werden konnte⁴¹. In der Transplantationsmedizin kommt heute der Typisierung der HLA-A, -B und -DR-Antigene die größte Bedeutung zu. Bei den HLA-Merkmalen A und B handelt es sich um HLA Klasse I-Antigene, bei dem HLA-DR-Antigen um ein Klasse II-Molekül. Bei der Organvergabe im Rahmen einer Nierentransplantation wird auf eine möglichst gute Übereinstimmung dieser Merkmale besonderer Wert gelegt, die weiterhin exprimierten HLA Klasse II-Antigene DP und DQ werden hingegen in der Regel vernachlässigt.

Abstoßungsreaktionen - Grundlagen

Ein gut funktionierendes Immunsystem schützt einerseits den Organismus vor Infektionserregern wie Bakterien, Viren oder Parasiten, darüber hinaus kontrolliert es die Integrität der Körperzellen und der Zellverbände, um entartete Zellen frühzeitig zu erkennen und zu eliminieren. Um dieses zu erreichen, muss das Immunsystem alles, was "fremd" ist, erkennen, um Infektionserreger und maligne entartete Zellen effektiv beseitigen zu können. Diese Fähigkeit des Immunsystems, zwischen körpereigenem und körperfremdem Material unterscheiden zu können, bildet die Grundlage für die unerwünschte Abstoßungsreaktion, die ein transplantiertes Organ gefährdet. Die Interaktion zwischen der Transplantatniere und dem Immunsystem des Empfängers wird somit durch einen entscheidenden Konflikt geprägt: Im Zentrum steht hier die eigentliche Aufgabe des Immunsystems, welches die Individualität erhalten und Infektionen abwehren soll. Dem gegenüber steht das Ziel der Transplantation, nämlich diese Individualitätsbarriere zu überwinden.

Grundsätzlich werden unterschiedliche Mechanismen der Abstoßungsreaktion unterschieden. Bei der Host-versus-Graft-Reaktion kommt es zu einer Abstoßungsreaktion des Wirts, also des Organempfängers gegen das transplantierte Organ, bei der sehr viel selteneren Graft-versus-Host-Reaktion findet eine Reaktion von transplantierten Zellen gegen Spendergewebe statt. Die letzte Reaktion sieht man bei vaskularisierten Organen äußerst selten, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden soll. Sie stellt vielmehr im Rahmen der Knochenmarktransplantation ein großes Problem dar.

Von Interesse bei nierentransplantierten Patienten ist die Host-versus-Graft-Reaktion, die als hyperakute, akute oder chronische Abstoßungsreaktion auftreten kann. Bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion vermitteln präformierte Antikörper im Serum des Empfängers eine rasche Zerstörung des transplantierten Organs meist unmittelbar in den ersten Stunden nach der Transplantation.

Die akute Abstoßungsreaktion hingegen tritt meist zeitlich etwas verzögert, aber dennoch gehäuft direkt in den ersten Wochen nach der Transplantation auf und führt bei 5-15% der Transplantierten zum irreversiblen Transplantatversagen. Während bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion in erster Linie spezifische humorale Faktoren eine Rolle spielen⁴², so sind an der akuten Abstoßungsreaktion besonders zelluläre Mechanismen beteiligt. Eine besondere Rolle spielen hier die T-Lymphozyten als Träger der zellulären Immunreaktion^{43,44}, man spricht auch von der primären T-Zell-vermittelten Transplantatabstoßung. Hierbei erkennen CD4-positive T-Lymphozyten des Organempfängers die fremden HLA Klasse II-Moleküle des Transplantats und stimulieren ihrerseits CD8-positive Lymphozyten, die HLA Klasse I-Moleküle des transplantierten Organs erkennen und ihre direkte zytotoxische Wirkung an den Zellen des Transplantats entfalten. Weiterhin werden von den aktivierten CD4-positiven Lymphozyten Lymphokine, z.B. γ -Interferon, sezerniert. Hierdurch werden Makrophagen aktiviert, die in bioptischem Material aus der Frühphase von Abstoßungsreaktionen neben T-Lymphozyten als interstitielles Infiltrat gehäuft in transplantierten Nieren⁴⁵, aber auch in anderen Transplantatorganen^{46,47,48} nachgewiesen werden können. Auch wenn bei der akuten Abstoßungsreaktion die zelluläre Immunantwort überwiegt, spielen humorale Mechanismen dennoch eine nicht zu unterschätzende Rolle. So konnte gezeigt werden, dass zirkulierende Anti-Klasse I-Antikörper bei Transplantatnieren zu schwerwiegenden Abstoßungs-episoden und zu einer Mikroangiopathie führen können⁴⁹.

Histologisch werden zwei klinisch nicht voneinander abgrenzbare Formen der akuten Abstoßungsreaktion unterschieden. Bei der vaskulären Abstoßung findet man mononukleäre Zellen, die dem Endothel anhaften und in den subendothelialen Raum eindringen, wodurch eine Intimaproliferation ausgelöst wird. Neben den so nachweisbaren vaskulitischen Veränderungen und den mononukleären Infiltraten im Mesangium und den Kapillaren der Glomerula kommt es zu interstitiellen Hämorrhagien. Bei der tubulo-interstitiellen oder zellulären Abstoßung findet eine Invasion mononukleärer Zellen in das Tubulusepithel statt und es sind peritubuläre mononukleäre Zellinfiltrate und ein interstitielles Ödem nachweisbar.

Während die akute Abstoßungsreaktion, wenn sie frühzeitig erkannt und entsprechend therapiert wird, meist reversibel ist, ist die erst in den Monaten nach der Transplantation auftretende chronische Abstoßungsreaktion ein bisher mit Immunsuppressiva nicht behandelbares Geschehen und gilt als die häufigste Ursache für das langfristige Organversagen. So macht sie sich anders als die akute Abstoßungsreaktion nicht als plötzliche Einbusse der Nierenfunktion, sondern als schleichende Funktionsverminderung bemerkbar. Histologisch findet man hier besonders in kleineren Arterien und Arteriolen eine konzentrische Intimafibrose, die kombiniert mit einer interstitiellen Fibrose, Glomerulosklerose und einer tubulären Atrophie auftritt. Ursächlich hierfür ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem Immunphänomene, wie z.B. HLA-Mismatches und andere Faktoren, wie z.B. arterielle Hypertonie, Spenderalter etc., eine Rolle spielen. Ein weiterer auslösender Faktor für diese Gewebeschäden ist die zunehmende Organischämie, die durch die Veränderungen an den Arterien und Arteriolen entsteht. Wie bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion spielen auch hier humorale Faktoren eine Rolle⁵⁰. So kann man Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement im Bereich des Endothels finden. Die folgende Entzündungsreaktion in der Media der Arterien führt zu einer fortschreitenden Obliteration der Gefäßlumina, aus der die zunehmende Ischämie des Parenchyms resultiert⁵¹.

Immunsuppression - Grundlagen

Im Bemühen um eine Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen muss bei Organtransplantierten meist eine lebenslange ausreichende Immunsuppression erfolgen, die beinhaltet, dass aus der Immunsuppression infektiologische und andererseits auch medikamentös-toxische Komplikationen entstehen können.

Die bahnbrechenden Arbeiten von Billingham, Brent und Medawar zur Toleranz-Induktion bei neugeborenen Mäusen haben zeigen können, dass eine Toleranzentwicklung des Immunsystems gegenüber fremden Geweben grundsätzlich möglich ist⁵². Prinzipiell ist denkbar, dass auch ein erwachsenes Individuum gegenüber einem Transplantat eine Toleranz erwerben kann. Im Wesentlichen liegen dem Modell einer Toleranzentwicklung vier unterschiedliche Mechanismen zugrunde: Die Deletion spezifischer T-Zellen, die Anergie reaktiver T-Zellen, die Blockierung spezifischer T-Zellen durch Suppressorzellen oder die Blockierung der T-Zellreaktivität durch anti-idiotypische Antikörper⁵³. Einzelfälle haben gezeigt, dass auch bei fehlender medikamentöser Immunsuppression und HLA-Inkompatibilität eine gute Transplantatfunktion erreicht werden konnte⁵⁴.

Trotz dieser Erkenntnisse kommt die moderne Transplantationsmedizin nicht ohne den Einsatz von immunsuppressiv wirkenden Medikamenten aus. Die Anwendung immunsuppressiver Medikamente erfolgt in der Absicht, die Abstoßung transplanteder Organe zu verhindern. Die hieraus resultierende Abschwächung der körpereigenen Immunabwehr ist gleichermaßen erwünscht, um das transplantierte Organ zu schützen, wie unerwünscht, da sie für die Patientinnen und Patienten eine erhöhte Infektbereitschaft und langfristig im Vergleich zu nicht immunsupprimierten Menschen eine Erhöhung des Risikos für bösartige Erkrankungen bedeutet.

Insbesondere in der Phase direkt nach der Transplantation, in der in der Regel mehrere Immunsuppressiva in hoher Konzentration zur Anwendung kommen, steigt das Risiko für Infektionskrankheiten, die mitunter lebensbedrohlich verlaufen können, stark an.

Die heute verwendeten Immunsuppressiva nehmen an unterschiedlichen Stellen Einfluss auf das Immunsystem, und einige dieser Substanzen können darüber hinaus zu Medikamentenschäden am transplantierten Organ führen. Im Folgenden wird auf die in dieser Studie eingesetzten Substanzen kurz eingegangen, weitergehende Erläuterungen zur Immunsuppression finden sich im Kapitel II.2.e. Die Wirkungsweise des Mizoribine als Prüfsubstanz wird im Kapitel I.2. näher beschrieben.

Anti-Thymozyten-Globulin

Bereits 1899 immunisierte Metchnikoff Meerschweinchen mit Rattenmilzzellen und stellte hiermit erstmals ein Anti-Lymphozytenserum (ALS) her. Chew und Lawrence konnten 1937 zeigen, dass ein aus Kaninchen gewonnenes ALS eine Verminderung von Lymphozyten im Blut von Meerschweinchen bewirken konnte. Seit Ende der 60er Jahre ist es möglich, ALS oder Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) bzw. Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) herzustellen und in der Immunsuppression einzusetzen.

Zur Herstellung von ALS werden heute Pferde, Ziegen oder Kaninchen mit menschlichen Ductus-thoracicus-Lymphozyten, Thymozyten, Lymphknoten- oder Milzzellen oder Kulturlymphoblasten oder Membranfraktionen solcher Zellen immunisiert. Die IgG-Fraktion des gewonnenen tierischen Serums wird von den übrigen Serumbestandteilen abgetrennt, um die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen auf Fremdproteine möglichst gering zu halten. Die so gewonnene IgG-Fraktion findet als ALG oder ATG ihren Einsatz in der Immunsuppression.

Die Wirkung des ALG bzw. ATG erfolgt zunächst über eine Antigen-Antikörper-Reaktion, die eine Leukozytopenie zur Folge hat, von der besonders die T-Lymphozyten betroffen sind, darüber hinaus werden weitere mögliche Wirkmechanismen diskutiert.

Die Anwendung von ALG/ATG bringt eine Reihe von Problemen mit sich, z.B. entwickeln 10 bis 50% der Empfänger Antikörper gegen das applizierte Fremdeiweiß. Darüber hinaus können bei erstmaliger Gabe grippeähnliche Symptome auftreten, bei 1% der Patientinnen und Patienten kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen, bei 10% zu einer Serumkrankheit. Weiterhin erhöht sich das Risiko für opportunistische Infektionen und für lymphoproliferative Erkrankungen⁵⁵.

Ciclosporin A

Eine entscheidende Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation konnte die Einführung des Ciclosporin A (CsA) als immunsuppressiv wirkendes Medikament bewirken. 1978 wies Calne in Zusammenarbeit mit der Firma Sandoz die Wirksamkeit des CsA zunächst bei Tieren und dann auch bei nierentransplantierten Menschen nach. 1980 konnte Wenger dieses Stoffwechselprodukt des Pilzes *Tolypocladium inflatum* erstmals synthetisch herstellen. Die Wirkung des CsA liegt hauptsächlich in der Blockierung der Transkription von Zytokingenen wie denen, die Interleukin-2 und α -Interferon kodieren. Eine Hemmung der IL-2-Produktion hat eine entscheidende Beeinträchtigung der T-Zell-Aktivierung (s.o.), insbesondere der CD4-positiven T-Lymphozyten, zur Folge. Neben der Unterdrückung der Bildung von IL-2 kommt es auch zu einer Blockierung der Ausbildung von IL-2-Rezeptoren. In vitro lässt sich eine deutliche Hemmung der Proliferationsantwort von CD4- und auch CD8-positiven T-Lymphozyten nachweisen⁵⁵.

Mit der Etablierung des CsA in der Immunsuppression nach Organtransplantationen konnte somit erstmalig ein Immunsuppressivum zum Einsatz kommen, das selektiv die Aktivierung der T-Lymphozyten unterbindet. CsA kann nach Nierentransplantationen zeitlich unbegrenzt eingesetzt werden, allerdings besitzt es neben seiner erwünschten Hemmung der zellulären Immunantwort auch Nebenwirkungen, insbesondere erweist sich seine schon früh beschriebene^{56,57} Nephrotoxizität als problematisch.

Bekannt ist die chronische Ciclosporin A-Toxizität, die morphologisch durch eine interstitielle Fibrose und eine fokale tubuläre Atrophie und eine Arteriopathie gekennzeichnet ist. An den Glomerula können Veränderungen auftreten, die von einer leichten mesangialen Hyperzellularität bis zu einer fokalen Sklerose reichen können⁵⁸. Untersuchungen haben gezeigt, dass neun Jahre nach einer Nierentransplantation 57% der Transplantatnieren eine Schädigung zeigen, die histomorphologisch dem Bild einer CsA-Toxizität entspricht⁵⁹. Diese Veränderungen können zusammengenommen langfristig zu einem kompletten Funktionsverlust des Organs führen und müssen differentialdiagnostisch in erster Linie von einer chronischen Abstossungsreaktion abgegrenzt werden.

Als weitere unerwünschte Wirkungen des Ciclosporin A kann es zu einer Hypertonie und einer Hyperlipidämie kommen, weiterhin werden die Patientinnen und Patienten besonders durch die in nicht wenigen Fällen einsetzende Gingivahyperplasie und die teils sehr ausgeprägte Hypertrichose belastet⁵⁵.

Corticosteroide

Seit den 60er Jahren finden Corticosteroide Anwendung in der Immunsuppression nach Nierentransplantationen (vgl. Kap.I.1.a).

Durch Corticosteroide wird die Produktion verschiedener Lymphokine, z.B. IL-1, IL-2, Macrophage activating factor (MAF), Migration inhibitory factor (MIF), Macrophage chemotactic factor etc. gehemmt. Die eingeschränkte Produktion dieser Substanzen führt bei einer Reaktion auf ein Antigen zu einer Proliferationshemmung in den Keimzentren der Lymphknoten und der Milz, also zu einer Hemmung der Proliferation von B- und T-Zell-Klonen⁵⁵.

Die Behandlung mit Corticosteroiden bringt eine Reihe unerwünschter Wirkungen mit sich. Besonders erschwerend für nierentransplantierte Diabetikerinnen und Diabetiker bewirken Corticosteroide eine Erhöhung des Blutglucosespiegels. Weiterhin kann es zur Entwicklung von aseptischen Osteonekrosen und eines grauen Stars kommen. Darüber hinaus treten Hypertonien, Alterung der Haut und Hypercholesterinämien auf.

Azathioprin

Das seit 1961 zur Immunsuppression nach Nierentransplantationen klinisch eingesetzte Azathioprin ist ein Purinantagonist, der in der Zelle in den aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. 6-Mercaptopurin vermag über den Mechanismus der Rückkopplung das erste Enzym der Purinsynthese zu hemmen, wodurch die Umwandlung von Inosin-5-Phosphat in Adenosin-5-Phosphat unterdrückt wird. Die hieraus resultierende Verminderung von Adenin- und Guaninnukleotiden zieht eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese in teilungsfähigen Zellen nach sich. Ein Einbau von 6-Mercaptopurin selber in die Nukleinsäure erfolgt nicht, allerdings wird ein Teil des 6-Mercaptopurin intrazellulär in 6-Thioguanin umgewandelt, das als funktionsloser Bestandteil in die Nukleinsäure eingebaut werden kann.

Die bedeutendsten unerwünschten Wirkungen von Azathioprin sind seine Hepatotoxizität, die durch eine Cholestase oder einen Pfortaderhochdruck charakterisiert ist⁶⁰, und eine teils erhebliche Myelotoxizität, die labormedizinisch meistens durch eine ausgeprägte Leukopenie auffällt^{55,61}. Azathioprin zeigt einen dosisabhängigen Effekt auf alle Elemente des Knochenmarkes. Neben isoliert oder gemeinsam auftretenden Leukopenien, Anämien und Thrombozytopenien kommt es bei der überwiegenden Zahl der Transplantierten in erster Linie zu einer Unterdrückung der Bildung von Lymphozyten. In hohen Dosen kann Azathioprin darüber hinaus zu Haarverlust führen.

I.2 Beschreibung der Prüfsubstanz

I.2.a Entdeckung

Mizoribine wurde erstmals 1971 als Produkt des Pilzes *Eupenicillium brefeldianum* von Mizuno et al. in Japan isoliert^{62,63}. Nachdem Mizoribine zuerst als ausschliesslich gegen *Candida albicans* wirkende Substanz eingestuft wurde, entdeckten 1983 Koyama und Tsuji seine immunsuppressive Wirkung.

I.2.b Pharmakologie

Das Wirkprinzip von Mizoribine (4-caramoyl-1- β -ribofuranosylimidazolium-5-olate; Bredinin), einem Nucleosid aus der Imidazolklasse, ist mit dem des Mycophenolat Mofetil (MMF) vergleichbar. Bei beiden Substanzen handelt es sich um Stoffe, die die de novo Purinsynthese zu hemmen vermögen.

In den meisten Zellen existieren zwei Wege der Purinsynthese, der de novo Weg und der Weg der Reutilisation. Limitierender Faktor bei der de novo Synthese von Guanin ist das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), das die Umwandlung von Inosinmonophosphat (IMP) zu Xanthinmonophosphat (XMP), welches anschließend zu Guanosinmonophosphat (GMP) umgewandelt wird, katalysiert. GMP ist notwendig für die Bereitstellung von Guanosintriphosphat (GTP) oder Deoxyguanosintriphosphat (dGTP) für die RNA- und DNA-Biosynthese und für GTP-regulierte intrazelluläre enzymatische Mechanismen, z.B. die Glycosylierung von Adhäsionsmolekülen⁶⁴.

Lymphozyten zeigen eine besondere Abhängigkeit gegenüber dem de novo Syntheseweg von GTP und dGTP⁶⁵, da antigenstimulierte Lymphozyten bei ihrer klonalen Proliferation eine hohe Bereitstellung von GTP benötigen. Im Zuge dieser Bereitstellung von GTP ist auch eine hohe Expression von IMPDH erforderlich, woraus sich ein mögliches Ziel bei der Kontrolle der Lymphozytenproliferation ergibt.

MMF und Mizoribine wirken beide als IMPDH-Inhibitoren und entfalten ihre immunsuppressive Wirksamkeit durch die Hemmung der de novo Purinsynthese^{66,67,68,69,70}. Diese Hemmung zeigt einen selektiven Effekt auf Lymphozyten, da diese anders als andere Zellen Purine nicht über den Reutilisierungsweg bereitstellen können. Hieraus resultiert auch die geringe Myelotoxizität von MMF und Mizoribine⁷¹.

Fukui et al. und Hisazumi et al. konnten 1983 nachweisen, dass, nachdem Mizoribine zuvor intrazellulär durch Adenosinkinase zu Mizoribine-5'-Monophosphat phosphoryliert worden ist, Mizoribine-5'-Monophosphat als aktiver Metabolit kompetitiv die Funktion der IMPDH bei der Umwandlung von IMP zu XMP blockiert^{72,73}. Des Weiteren wird GMP-Synthetase, welche die Umwandlung von XMP zu GMP katalysiert, gehemmt⁷⁴.

Bei Untersuchungen von kultivierten T-Zellen konnte gezeigt werden, dass der Zellzyklus beim Übergang von der G1- zur S-Phase gestoppt wird^{69,75,76}. Mizoribine unterdrückt hierdurch sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort. Eine mögliche negative Auswirkung auf die Bildung von Zytokinen (Il-2, Il-10) ließ sich in weitergehenden Untersuchungen nicht nachweisen^{77,78}.

In vitro wurde gezeigt, dass die hemmende Wirkung von Mizoribine auf die Proliferation von Mäuseembryozellen⁷⁹ bzw. L5178Y-Mäuse-Lymphomzellen⁸⁰ durch die Zugabe von GMP aufgehoben werden kann. In Versuchen mit Lymphom-Zellen von Mäusen konnte weiterhin bei Zugabe von radioaktiv markiertem Mizoribine (¹⁴C-Mizoribine) im Gegensatz zu Versuchen mit ³H-Thymidin, ³H-Uridin und ³H-Leucin keine Radioaktivität in der Fraktion der high-molecular-weight-Substanzen nachgewiesen werden, woraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass Mizoribine nicht in DNA oder RNA eingebaut wird⁸¹.

Die Pharmakokinetik von Mizoribine wird durch das Gleichgewicht zwischen intrazellulärer und extrazellulärer Konzentration charakterisiert. Anhand des Konzentrationsgradienten gelangt Mizoribine in die Zelle und wird dort zu Mizoribine-5'-Monophosphat phosphoryliert, wo parallel hierzu die Dephosphorylierung mit Hilfe von 5'-Nucleotidase erfolgt. Die Grundsubstanz verlässt ebenfalls aufgrund des Konzentrationsgradienten die Zelle und Mizoribine bzw. sein Metabolit kann nur so lange in der Zelle aktiv sein, wie die Konzentration durch den Konzentrationsgradienten aufrechterhalten wird. Eine Kumulation wird auf diesem Wege verhindert und Mizoribine wird in unveränderter Form über die Niere ausgeschieden. Im Gegensatz zu Azathioprin erfolgt keine Verstoffwechslung der Substanz in der Leber. Einziger Ort der Aktivitätseinfaltung von Mizoribine bzw. Mizoribine-5'-Monophosphat sind Zellen mit einer aktiven Purinsynthese.

Mittels laborchemischer Verfahren ist es möglich, sowohl den Plasma-Spiegel von Mizoribine als auch die intraerythrozytäre Konzentration seines Metaboliten Mizoribine-5'-Monophosphat zu bestimmen. Sonda et al.⁸² untersuchten 1996 den Zusammenhang zwischen der Höhe des Mizoribine-Plasmaspiegels und dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Ihre Ergebnisse zeigten, dass zwischen 0,1 und 3 µg/ml der therapeutisch empfehlenswerte Bereich anzuordnen ist, Werte über 4 µg/ml Serum jedoch die Gefahr unerwünschter Wirkungen mit sich bringen.

1.2.c Klinische Erfahrungen

Nachdem nachgewiesen werden konnte, dass Mizoribine bei Hunden die zelluläre und die humorale Immunantwort hemmen und das Überleben von Nierentransplantaten verbessern⁸³ und auch bei Menschen Abstoßungen von transplantierten Organen verhindern kann⁸⁴, wurde es in Japan 1984 erstmals unter dem Handelsnamen Bredinin als Substanz zur Verhinderung der Transplantatabstossung bei Nierentransplantierten zugelassen und findet dort seitdem als Mittel der Wahl Anwendung.

Seit 1990 ist Mizoribine in Japan ebenfalls zur Behandlung der Lupusnephritis, seit 1992 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und seit 1995 zur Behandlung des primären nephrotischen Syndroms zugelassen⁸⁵. Klinische Beobachtungen in der Therapie der Multiplen Sklerose wurden ebenfalls durchgeführt.

Mizoribine zeichnet sich in der klinischen Anwendung gegenüber Azathioprin durch eine geringere Ausprägung schwerwiegender unerwünschter Wirkungen aus. So weisen Patienten, die mit Mizoribine behandelt werden, geringere bis keine Zeichen von Myelotoxizität und Hepatotoxizität auf. Auch ein steroid-einsparender Effekt ist beschrieben worden. Insbesondere in der Kombinationstherapie mit CsA und Prednisolon hat sich Mizoribine in Japan bewährt⁸⁶.

In Japan wird Mizoribine daher als Alternative zu Azathioprin in der Immunsuppression nach Nierentransplantationen eingesetzt. Allerdings sind die Beobachtungen, die auf einen Vorteil gegenüber Azathioprin hinweisen, bislang außerhalb Japans kaum kontrolliert worden⁶⁶, da die bislang durchgeführten Studien mit Mizoribine als Immunsuppressivum bei Nierentransplantierten fast ausschliesslich aus Japan stammen und die Daten darüber hinaus grösstenteils an Empfängerinnen und Empfängern von Lebendorganspenden gewonnen worden sind^{87,88,89} (vgl. hierzu auch Kap. IV.9).

Insgesamt zeichnet sich Mizoribine in der klinischen Anwendung durch ein geringes Spektrum an unerwünschten Wirkungen aus. Vereinzelt wurden in Japan folgende unerwünschte Wirkungen bei der Behandlung mit Mizoribine beobachtet: Verminderung der corpusculären Bestandteile des Blutes, gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Magenschmerzen bzw. -krämpfe, Entzündungen an Mund oder Zunge, Leberfunktionsstörungen, Hautausschlag, Fieber, Hautabschuppungen, allgemeines Müdigkeitsgefühl, Taubheit, Durst sowie ein Anstieg des Harnsäurespiegels⁹⁰.

In Europa fand Mizoribine bislang keine Anwendung. Die Firma Asahi Merckle startete 1994 eine groß angelegte europaweite Multicenterstudie, die die Erprobung Mizoribines an europäischen Nierentransplantierten und die geplante klinische Zulassung von Mizoribine als Immunsuppressivum in der Nierentransplantation zum Ziel hatte, an der auch das Nierentransplantationszentrum in Gießen teilnahm.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

In der durchgeführten Studie wurde die nach Nierentransplantationen übliche immunsuppressive Kombinationstherapie mit Azathioprin, Ciclosporin und Corticosteroiden hinsichtlich ihrer immunsuppressiven Wirksamkeit und des Auftretens weiterer erwünschter und unerwünschter Wirkungen mit einer Kombinationstherapie mit Mizoribine, Ciclosporin und Corticosteroiden verglichen.

Nachdem klinische Erfahrungen in Japan gezeigt hatten, dass Mizoribine gegenüber Azathioprin mindestens ebenso gut in der Lage war, Abstossungsreaktionen zu unterdrücken, und dabei eine geringere Myelotoxizität sowie eine geringere Lebertoxizität aufwies, sollten diese Erkenntnisse nun an einem europäischen Patientengut überprüft werden, da außerhalb Japans kaum klinische Erfahrungen mit Mizoribine gemacht worden waren.

Von besonderem Interesse waren in diesem Zusammenhang das Auftreten akuter Transplantatabstoßungen. Untersucht wurden immunologische Parameter wie Leukozyten- und Lymphozytenzahl, die CD4/CD8-Ratio und die Menge des Gesamt-IgG im Blutserum (s. Erläuterungen Kap. II.2.e). Berücksichtigt wurde hierbei die zeitliche Korrelation von Veränderungen dieser Parameter mit dem Auftreten von Abstossungsreaktionen.

Weiterhin verglichen wurde das Auftreten von Infektionen insbesondere von CMV-Erkrankungen. Darüber hinaus wurden Anzeichen für Myelotoxizität unter besonderer Berücksichtigung der jeweils erhaltenen Mizoribine- bzw.- Azathioprin-Dosis und ihr Zusammenhang zum Auftreten von Infektionskrankheiten untersucht.

Von weiterem Interesse war es, ein mögliches Auftreten einer Lebertoxizität in beiden Gruppen zu erkennen und unerwünschte Auswirkungen der jeweiligen Immunsuppression auf die Leberfunktion zu untersuchen.

Darüber hinaus sollten mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Verbrauch von Mizoribine bzw. Azathioprin sowie der weiterhin eingesetzten Immunsuppressiva untersucht werden.

Die in die Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten wurden vom Zeitpunkt der Transplantation an ein Jahr lang beobachtet. Nach der Bildung von zwei Gruppen (Untersuchungskollektiv, das eine Kombinationstherapie mit Mizoribine erhielt und Kontrollkollektiv, dessen Immunsuppression Azathioprin beinhaltete) in einem randomisierten Verfahren erfolgte eine engmaschige Überwachung der Transplantierten, die auch die Berücksichtigung von vor der Transplantation erhobenen Daten mit einschloss (zu den genauen Untersuchungsterminen und untersuchten Parametern s. Kapitel II).

II. Studiendesign und Methoden

II.1 Allgemeine Bemerkungen

Durchgeführt wurde eine prospektive, offene, randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer immunsuppressiven Kombinationstherapie mit Mizoribine im Vergleich zu einer Standard-Kombinationstherapie mit Azathioprin bei Patientinnen und Patientinnen im Anschluss an eine Nierentransplantation bei Leichennierenspende. Der Beobachtungszeitraum betrug jeweils ein Jahr ab Transplantation.

Die im Transplantationszentrum Gießen durchgeführte vergleichende Studie wurde im Rahmen einer europaweit durchgeführten Untersuchung von der Firma Asahi Merckle gesponsert. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschliesslich die im Transplantationszentrum Gießen gewonnenen Ergebnisse ausgewertet.

II.1.a Erläuterungen zur Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der vollständig vorliegenden Patientenakten über die stationären Aufenthalte und die ambulante Betreuung der Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der in den folgenden Abschnitten erläuterten Vorgaben bezüglich der Untersuchungstermine und des Umfangs der erhobenen Daten.

Die Unterlagen über die durchgeführten Anamnesegespräche und Untersuchungen im Rahmen der Aufnahme auf die Organwarteliste sowie die während der Wartezeit auf die Transplantation durchgeführten Untersuchungen wurden ebenfalls für die Datenerhebung herangezogen. Berücksichtigt wurden hier immer die vorliegenden jüngsten Untersuchungsergebnisse.

Weiterhin ausgewertet wurden die Ergebnisse der Untersuchungen und Anamnesegespräche im Rahmen der stationären Aufnahme unmittelbar vor der Transplantation.

Während der 12-monatigen Verlaufskontrolle nach Transplantation wurden für die Auswertung der peri- und postoperativen Phase bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik und die Überstellung in die ambulante Weiterbetreuung zunächst die Laufblätter (sog. Flow-Sheets) herangezogen, die der Dokumentation des Verlaufs in den ersten Wochen nach der Transplantation dienen, sowie die Patientenakten über die stationären Aufenthalte. Darüber hinaus wurden die Akten aus der ambulanten Patientenbetreuung der Nierentransplantationsambulanz verwendet.

II.1.b Zeitlicher Rahmen

Vom 30.07.94 bis zum 04.08.95 wurden 30 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Sie wurden jeweils wenige Stunden vor der Transplantation per Losverfahren der Versuchs- bzw. dem Kontrollkollektiv zugeteilt.

Die Studie begann am 30.07.94 mit der Transplantation des ersten Studienpatienten und war am 03.08.96 mit dem Abschluss des Beobachtungsjahres der zuletzt eingeschlossenen Patientin beendet.

II.1.c Zur Auswertung vorgesehene Merkmale

In den Stunden unmittelbar vor der Transplantation wurden die Basisdaten zur Charakterisierung und zum Vergleich der Empfänger- und Spenderkollektive erhoben. Hierbei wurde besonders bei der Anamnese teilweise auf die bereits während der Wartezeit auf die Trans-

plantation gesammelten Daten zurückgegriffen. Zum Beispiel wurden für die vorliegende Auswertung die meisten Laborwerte (s.u.) unmittelbar vor der Transplantation bestimmt, wohingegen die Ergebnisse der virologischen Untersuchungen oder der HLA-Typisierung der Organempfänger meist etwas älteren Datums waren.

Folgende Daten wurden vor der Transplantation erhoben:

- Geschlecht von Spender und Empfänger
- Alter von Spender und Empfänger
- Grunderkrankung der Eigenniere
- Ggf. weitere relevante Vorerkrankungen des Empfängers
- Dialysedauer vor Transplantation
- HLA-Kompatibilität von Empfänger und Spender und Crossmatch-Ergebnis
- Blutgruppenkompatibilität (ABO und Rhesus) von Empfänger und Spender
- CMV-Status von Empfänger und Spender

Für die Beurteilung der Verlaufsparemeter, bei denen es sich überwiegend um Laborwerte handelte, wurden ebenfalls unmittelbar vor der Transplantation Ausgangswerte ermittelt. Hierbei handelt es sich um folgende Daten:

- Gesamtleukozytenkonzentration im peripheren Blut und Lymphozytenkonzentration
- CD4- und CD8-T-Lymphozyten in Prozent und CD4/CD8-Ratio
- Ig- und IgG-Konzentration im Serum
- Hämoglobin-Gehalt und Hämatokrit im peripheren Blut
- Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance
- GPT im Serum
- Gewicht

Nach der Transplantation wurden folgende Parameter bzw. deren Auswirkungen im Verlauf beobachtet und ausgewertet:

- Ischämiezeiten
- Akutes Nierenversagen und ggf. notwendige Hämodialysebehandlung nach Transplantation
- ATG-Einsatz unmittelbar nach Transplantation
- Auftreten von Abstossungsreaktionen und deren Therapie und Therapieerfolg
- Leukopenische Episoden und die hierdurch entstandene Notwendigkeit einer Reduktion der Dosis bzw. eines Absetzens von Mizoribine bzw. Azathioprin
- Benötigte Erythrozytenkonzentrate und Einsatz von Erythropoetin
- Verabreichte Mizoribine-/Azathioprin-Dosis
- Verabreichte Ciclosporin A-Dosis
- Corticosteroid-Dosierung
- Auftreten von Infektionen, insbesondere CMV-Infektion

II.1.d Allgemeine Erläuterungen zu den gewählten Untersuchungsabständen

Ab Transplantation wurden die Patienten und Patientinnen anfangs sehr engmaschig, später in größeren Abständen untersucht. Zum Beispiel wurden die für die Nierenfunktion relevanten Laborwerte anfangs wöchentlich, später monatlich und nach Stabilisierung der Nierenfunktion in vierteljährlichen Abständen erhoben. Hingegen wurden die Werte für z.B. lymphozytotoxische Antikörper nur in halbjährlichen Abständen ausgewertet.

Neben der Dokumentation der erhobenen Befunde an den terminlich festgesetzten Untersuchungstagen wurden die zwischen den Untersuchungsterminen gelegenen Abstossungsreaktionen, Leukopenien, Infektionskrankheiten etc. dokumentiert und bewertet.

Detaillierte Begründungen zu den gewählten Untersuchungsabständen finden sich im Kapitel II.2. zusammen mit näheren Erläuterungen zu den einzelnen Parametern.

II.1.e Medikationsschema im Rahmen der Immunsuppression

Die Patientinnen und Patienten des Versuchskollektivs erhielten eine immunsuppressive Dauertherapie mit Mizoribine, Ciclosporin A und Corticosteroiden, die Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs erhielten eine immunsuppressive Dauertherapie mit Azathioprin, Ciclosporin A und Corticosteroiden.

Das Therapieschema sah eine am Transplantationstag beginnende Immunsuppression vor. Präoperativ, frühestens jedoch sechs Stunden vor der Transplantation, erfolgte die erste Einnahme von 3 mg/kg Mizoribine p.o. bzw. die i.v.-Gabe von 3-4 mg Azathioprin pro kg Körpergewicht sowie die intravenöse Verabreichung von 100 mg Prednisolon.

Intraoperativ wurde eine einmalige Gabe von 1000 mg Methylprednisolon i.v. durchgeführt.

Nach der Transplantation wurde die orale Gabe von Mizoribine bzw. Azathioprin mit 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag fortgeführt, wobei eine Dosis-Reduzierung bzw. ein vorübergehendes Absetzen der Medikation beim Auftreten von Leukopenien (ab 4.0 Leukozyten (Giga/l)) erfolgte.

Die Medikation mit Corticosteroiden erfolgte nach einem festgelegten Medikationsschema, das eine stufenweise Verringerung der Dosierung vorsah. Bei der Behandlung von Abstossungsreaktionen waren therapeutisch notwendige Abweichungen vom vorgesehenen Medikationsschema gestattet.

Die Gabe von Ciclosporin A begann nach Erreichen einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min mit einer täglichen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht und gegebenenfalls kontinuierlicher Dosissteigerung bis zum Erreichen eines Ciclosporin A-Talspiegels von 250 bis 350 ng/ml. Angestrebt wurde eine langfristige Konstanzhaltung dieses Spiegels durch eine entsprechende individuelle Dosisanpassung. Der CsA-Blutspiegel wird in den Labors der JLU Gießen mittels eines Fluoreszenz Polarisations Immunoassay (FPIA) mit einem Fluorometer der Firma Abbott (Abbott TDx) aus Vollblut bestimmt^{91,92}.

Das Medikationsschema im Rahmen der Immunsuppression durfte nur bei Auftreten von Abstossungsreaktionen, schweren Infektionen oder anderen Komplikationen entsprechend der Notwendigkeit ergänzt bzw. verlassen werden.

Eine postoperative prophylaktische Behandlung mit ATG wurde im Falle eines akuten Nierenversagens oder bei immunisierten oder retransplantierten Patientinnen und Patienten durchgeführt (vgl. Kap. II.2.e).

Eine ergänzende Gabe von anderen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten war im Rahmen der Studie nicht zulässig.

Details zu den Medikationsschemata finden sich im Kapitel II.2.e.

II.2 Patientinnen und Patienten

II.2.a Bildungskriterien der Kollektive

Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen werden konnten terminal niereninsuffiziente Patienten und Patientinnen, die erstmalig oder zum wiederholten Male eine Leichennierentransplantation erhielten und das 18. Lebensjahr vollendet hatten.

Die Patienten und Patientinnen mussten nach entsprechender Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären.

Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen werden durften Patienten und Patientinnen, die eine Lebendniere spende oder eine kombinierte Nieren- und Inselzell-Transplantation erhielten.

Bei Patientinnen durfte keine Schwangerschaft vorliegen.

Weiterhin nicht aufgenommen wurden Patienten und Patientinnen, die an einer akuten oder progressiven Lebererkrankung litten, wobei asymptomatische Träger des Hepatitis B- oder C-Virus nicht ausgeschlossen werden mussten.

Ausgeschlossen wurden darüber hinaus Patienten und Patientinnen, die in den drei der Transplantation vorangegangenen Monaten Medikamente erhalten hatten, die eine Leber- oder Myelotoxizität verursacht haben könnten.

Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, die an einer Neoplasie oder einem systemischen Lupus erythematodes litten oder in der Vorgeschichte gelitten hatten.

Bekanntermaßen unkooperative oder geistig behinderte oder entmündigte Patienten und Patientinnen durften ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Wurden erst nach Aufnahme in die Studie Umstände bekannt, die dazu geführt hätten, dass die Patienten nicht aufgenommen worden wären, führte dieses zu einem nachträglichen Ausschluss.

Einen Ausschluss aus der laufenden Studie hatte die unter Umständen notwendig werdende Aufnahme in eine klinische Studie mit einer anderen zu prüfenden Substanz zur Folge.

Bildung der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und nach Aufklärung der Patienten und Patientinnen über Zielsetzung, Ablauf und Dauer der Studie sowie Eigenschaften der Substanzen Mizoribine und Azathioprin und nach der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten und Patientinnen entschied das Los über die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe.

Zwischen dem 30.07.94 und dem 04.08.95 wurden von insgesamt 44 in diesem Zeitraum in Gießen nierentransplantierten Patienten und Patientinnen 30 in die Studie eingeschlossen. 14 Patienten und Patientinnen wurden dem Untersuchungskollektiv (Mizoribine-Gruppe) zugeteilt, die übrigen 16 Patientinnen und Patienten wurden dem Kontrollkollektiv (Azathioprin-Gruppe) zugewiesen.

28 der aufgenommenen Patienten und Patientinnen erhielten erstmalig ein Leichennierentransplantat, die Patienten 348 (Untersuchungskollektiv) und 561 (Kontrollkollektiv) erhielten zum zweiten Male ein Leichennierentransplantat. Da verschiedene Studien deutlich gezeigt

haben, dass mehrfache Transplantationen einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben können^{93,94,95}, sind diese Patienten in manchen Aspekten besonders zu beobachten, da bei mehrfach transplantierten Patienten ein erhöhtes Risiko für akute Abstoßungen besteht⁹⁶.

Bei der Zuordnung zu den Gruppen wurden den Patienten und Patientinnen zum Zwecke der Anonymisierung ihrer Daten individuelle Nummern (Codes) zugeteilt. Die Vergabe dieser Codes erfolgte zufällig und die Nummerierung ist dementsprechend nicht fortlaufend. Zur besseren Überprüfbarkeit der in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurde die Codierung beibehalten.

Bemerkungen zu den nicht eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom 30.07.94 bis 04.08.1995 in Gießen nierentransplantiert wurden und auf die keines der oben aufgeführten Ausschlusskriterien zutrifft oder bei denen nicht andere schwerwiegende Gründe gegen eine Aufnahme in die Studie sprachen.

Im einzelnen lagen folgende Gründe vor, die eine Aufnahme in die Studie nicht zuließen:

Sieben der in Gießen im entsprechenden Zeitraum Transplantierten erhielten eine Verwandtenspende.

Eine weitere Patientin, die an einem lange bestehenden systemischen Lupus erythematodes litt, wurde nicht in die Studie aufgenommen.

Drei Patientinnen und Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, da sie eine der in Gießen häufiger durchgeführten kombinierten Nieren-Inselzell-Transplantationen erhielten.

Eine weitere Patientin konnte nicht eingeschlossen werden, da sie im Jemen lebt und daher eine der Studie entsprechende engmaschige Überwachung nicht möglich gewesen wäre.

II.2.b Parameter zur Charakterisierung der Empfängerkollektive

Allgemeines

Im Folgenden werden die Parameter aufgeführt und erläutert, die der genaueren Charakterisierung der Patienten- und Patientinnenkollektive der Mizoribine-Gruppe und der Azathioprin-Gruppe dienen.

Jene Untersuchungsmerkmale, die vor der Transplantation als Ausgangswerte zur Verlaufskontrolle erhoben worden sind (z.B. Leukozytenzahl, IgG, vgl. auch Kap. II.1.d), werden im Abschnitt II.2.e (Untersuchungsmerkmale im Verlauf nach Transplantation) entsprechend dargestellt.

Geschlecht

Bei der Zuordnung zum Untersuchungs- und Kontrollkollektiv wurde die Geschlechtszugehörigkeit der Empfänger und Empfängerinnen nicht berücksichtigt und ist somit rein zufällig.

Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Gruppen wurde dokumentiert und im Zusammenhang mit der Geschlechterverteilung der Spender und der resultierenden Empfänger/Spender-Paare dargestellt (vgl. auch Kap. II.2.c).

Alter

Bei der Zuordnung zu den Gruppen wurde in der vorliegenden Studie das Alter nicht berücksichtigt, so dass die Altersverteilung in den jeweiligen Gruppen rein zufällig ist.

Das Alter der Nierenempfänger und -empfängerinnen zum Zeitpunkt der Transplantation in Jahren wurde der vorliegenden Auswertung zugrunde gelegt.

Grunderkrankung der Eigenniere

Bei den meisten Patienten, die chronisch dialysepflichtig werden, hat eine chronische Glomerulonephritis zum Nierenversagen geführt, bei etwa 20 % der Patienten, die nierentransplantiert werden, liegt eine diabetische Nephropathie vor⁹⁷. Weiterhin finden sich häufig Patienten, die ihre Nieren aufgrund einer chronisch-interstitiellen Nephritis verloren haben.

Die Grunderkrankungen der Eigennieren wurden in drei große Gruppen aufgeteilt, die diese Hauptgruppen an Erkrankungen widerspiegeln, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. In der Gruppe der "anderen" Grunderkrankungen wurden die Erkrankungen zusammengefasst, die seltener auftreten.

In der Regel ist mit kurzfristigen Auswirkungen der Grunderkrankungen auf die Funktion des Transplantats nicht zu rechnen. Allerdings müsste zumindest theoretisch z.B. bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie, die zur Niereninsuffizienz geführt hatte, eine mögliche langfristige Beeinflussung der Transplantatfunktion mit einkalkuliert und entsprechend berücksichtigt werden⁹⁸. Bei dem mit einem Jahr vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum ist jedoch nicht mit augenscheinlich werdenden Auswirkungen zu rechnen, darüber hinaus sind solche möglichen Effekte auf die Transplantatfunktion in der Praxis meist irrelevant, da in der Regel eine chronische Transplantatabstossung zum Organverlust führt, bevor Schädigungen durch die Grunderkrankung die Organfunktion relevant beeinflussen können.

Dialysedauer vor Transplantation

Die Dialysedauer vor Transplantation wurde als deskriptives Merkmal zur genaueren Charakterisierung der Patientengruppen aufgeführt.

II.2.c Parameter zur Charakterisierung der Spenderkollektive

Alter

Aufgrund des herrschenden Mangels an jungen Spenderorganen wird in den letzten Jahren in vielen Transplantationszentren im Rahmen der Nierentransplantation verstärkt auf Organe älterer Spenderinnen und Spender zurückgegriffen. Untersuchungen an jüngeren und älteren Probanden haben jedoch gezeigt, dass eine Beziehung zwischen dem Lebensalter und der Nierenfunktion besteht.

An kultivierten Zellen kann beobachtet werden, dass Zellen in der Regel nur eine begrenzte Anzahl an Zellzyklen durchlaufen. Am Ende dieser Periode stellt die Zelle einen großen Teil ihrer Stoffwechselprozesse ein und stirbt schließlich. Diese begrenzte Zykluskapazität wird als Hayflick Limit⁹⁹ bezeichnet. In gealterten Zellen kann eine hohe Expression verschiedener Tumorsuppressorgene, z.B. p53, p16 und p21^{100,101,102} beobachtet werden. Zellalterung kann somit als ein Prozess verstanden werden, der Zellen mit hohem Mutationspotential aussondert, um maligne Transformationen zu verhindern¹⁰³.

Der Alterungsprozess bewirkt an der Niere eine Reihe unterschiedlicher Veränderungen. So kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und zu einer Zunahme des infrarenalen Gefäßwiderstandes. Weiterhin wird eine Abnahme der Nierendurchblutung beobachtet. Morphologisch finden sich eine Abnahme der Anzahl der Glomerula und eine Abnahme der Größe der Glomerula. Insgesamt kann eine Abnahme der Nierenmasse beobachtet werden. Eine Verminderung der tubulären Salzurückresorption und eine zunehmende Proteinurie weisen auf eine Verschlechterung der Filtrationsleistung der Niere hin¹⁰⁴. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen der Niere zeigen jedoch eine erhebliche interindividuelle Varianz¹⁰⁵. Als Ursache einer Funktionsminderung der Niere im Alter wird neben der physiologischen Zellalterung vor allem die Zunahme von Erkrankungen angeschuldigt, die sich direkt oder indirekt auch auf die Niere auswirken. Als besonderer Risikofaktor für eine mit dem Alter abnehmende Nierenfunktion ist hier die arterielle Hypertonie hervorzuheben¹⁰⁶.

Die Zellalterung wird durch eine Reihe ganz unterschiedlicher Faktoren bestimmt, zu denen die genetische Regulierung des Zellstoffwechsels, die Anzahl der durchgemachten Zellzyklen und die Einwirkung von Zellschädigungen und Stress gehören. Beim physiologischen Alterungsprozess und durch die höhere Beanspruchung, die bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie noch verstärkt wird, können an den Arterien und Arteriolen Veränderungen festgestellt werden, die in einer Sklerosierung der Gefäße münden und denen vermutlich eine Erschöpfung der Regenerationsfähigkeit der Endothelien und möglicherweise auch der glatten Muskelzellen zugrunde liegt¹⁰³.

Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass alte Menschen, bei denen keine arterielle Hypertonie vorliegt, durchaus eine normale glomeruläre Filtrationsrate besitzen können¹⁰⁷. Bei einer Untersuchung an insgesamt 198 Patienten, die älter als 60 Jahre waren und die aufgrund eines apoplektischen Insults hirntot waren, fanden Smith et al. in 92 Fällen eine für eine Transplantation ausreichende Nierenfunktion¹⁰⁸.

Insbesondere bei sehr jungen Nierenspendern (Kinder unter zwei Jahren) und bei Nierenspendern über 60 Jahren finden sich Einbußen in Organfunktion und –überleben, die bei den Nieren, die von Kindern stammen, deutlicher und bei den Nieren, die von älteren Erwachsenen stammen, mäßiger ausgeprägt sind. Viele Zentren schließen Spender unter zwei Jahren von vornherein aus¹⁰⁹.

Die Praxis in Bezug auf ältere Spender war zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses in diese Studie von Zentrum zu Zentrum sehr unterschiedlich. Manche Transplantationszentren setzten eine Höchstgrenze bei 65 oder 70 Jahren fest, andere Zentren, wie z.B. Gießen, entschieden flexibler von Fall zu Fall. Die Erfahrung hat gezeigt, dass gerade ältere Empfänger mit einer Niere von einem ebenfalls älteren Organspender eine durchaus längerfristig

zufriedenstellende Organfunktion erreichen können. Es wurde im allgemeinen versucht, einem Nierenempfänger eine in Bezug auf das Alter möglichst gut passende, also "gleichaltrige" Niere zu vermitteln, wobei das Alter als Auswahlkriterium jedoch hinter der HLA-Typisierung und der Blutgruppenkompatibilität weit zurückstand. Im neuen Nierenvergabe-system EKTAS wird das Spenderalter nicht mehr berücksichtigt.

In der vorliegenden Studie wurde das Alter der Spender und Spenderinnen zum Zeitpunkt der Transplantation in Jahren erfasst. Das Spenderalter wurde ausschliesslich im Rahmen der bei der Organvergabe angewandten Kriterien berücksichtigt, eine Berücksichtigung des Alters bei der Zuordnung zu den Gruppen fand nicht statt.

Die Auswirkungen des Spender- und somit auch des Organalters auf die Funktion des Transplantats werden bei der Bewertung der Nierenfunktion ggf. erläutert.

Geschlecht

Während verschiedene Untersuchungen an Nierentransplantierten mit Organspenden von lebenden Spendern gezeigt haben, dass die Organüberlebensraten bei Transplantaten von weiblichen Spendern nach 1, 5 und 10 Jahren nicht signifikant schlechter waren als die von Transplantaten von männlichen Spendern^{110,111}, haben andere Untersuchungen nachweisen können, dass Transplantatnieren von weiblichen Spendern sowohl eine signifikant höhere Inzidenz einer verzögerten Funktionsaufnahme nach der Transplantation¹¹² als auch eine langfristig schlechtere Transplantatfunktion als Transplantate von männlichen Spendern aufweisen können. Angeschuldigt wird hierfür die geringere Menge an Nephronen, die sich besonders dann auswirkt, wenn männliche Nierenempfänger Transplantate von weiblichen Spendern erhalten^{113,114}. Diesen Beobachtungen liegt die sog. Hyperfiltrationshypothese zugrunde, die besagt, dass Nieren mit geringer oder verringerter Masse durch Hypertrophie versuchen, das Defizit ihrer Filtrationskapazität auszugleichen, was letztendlich in eine Erschöpfung mit Sklerosierung der Nephronen und schließlich in eine damit einhergehende Funktionseinbusse des Organs mündet¹¹⁵.

II.2.d Transplantationsrelevante Parameter Empfänger/Spender

HLA, Crossmatch

In vivo spielen die HLA-Moleküle eine zentrale Rolle in der Antigenpräsentation gegenüber T-Lymphozyten, wodurch die Immunantwort auf das Spenderorgan initiiert wird. Weiterhin ist eine direkte Erkennung der fremden HLA-Moleküle durch die T-Zellen des Empfängers möglich¹¹⁶. Mit einer so klaren Vorstellung über die Rolle des HLA-Systems ist es nicht verwunderlich, dass sich durch eine Reduzierung der HLA-Mismatches die Organüberlebenszeiten drastisch verbessert haben. Studien haben gezeigt, dass auch bei anderen transplantierten Organen die Zahl der HLA-Mismatches deutlich über die Organ- und Patientenüberlebenszeit¹¹⁷ bzw. über das Auftreten von Organabstoßungsreaktionen¹¹⁸ mitentscheidet. Dieser direkte Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der HLA-Übereinstimmung und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen führt dazu, dass im Bemühen um eine möglichst geringe Immunreaktion auf das Spendergewebe versucht wird, jedem Organempfänger einen Spender mit möglichst guter HLA-Übereinstimmung zuzuordnen.

Anders als bei anderen Transplantatorganen (z.B. bei Herztransplantationen) wird heute in fast allen Zentren bei der Organvergabe im Rahmen einer Nierentransplantation versucht, eine möglichst gute, im besten Fall 100%-ige Übereinstimmung der HLA-Typisierung zwischen Organempfänger und -spender zu erreichen. Bei der Organvergabe der großen Organ austauschprogramme weltweit ist die Minimierung der HLA-Mismatches oberstes Gebot¹¹⁹.

Bestimmt werden bei der Gewebetypisierung zu diesem Zwecke HLA-A-, -B-, -C-, -DR- und -DQ-Antigene. Die Vorteile, die diese Gewebetypisierungen mit sich bringen, sind in Studien, die das Organüberleben in Zusammenhang mit der HLA-Übereinstimmung untersucht haben, deutlich gezeigt worden^{120,121}.

Häufig ist es dennoch nicht möglich, ein zur Verfügung stehendes Organ einem zu 100% HLA-identischen Empfänger zuzuordnen, woraus eine Anzahl sogenannter HLA-Mismatches resultiert.

Groß angelegte Untersuchungen des Instituts für Transplantationsimmunologie in Heidelberg unter der Leitung von Prof. G. Opelz haben bei Ersttransplantierten mit steigender Zahl der HLA-Mismatches eine deutliche Verschlechterung der Organüberlebenszeit gezeigt. Ausgewertet wurden im Rahmen der Collaborative Transplant Study (CTS) die Daten von 69745 Patientinnen und Patienten, die in insgesamt 301 Zentren zwischen 1986 und 1996 erstmalig nierentransplantiert wurden. Bei den Organempfängern und -spendern wurden Typisierungen für HLA-A, -B und -DR durchgeführt und die Organempfänger in Gruppen nach der Anzahl der Mismatches eingeteilt. Bei den Patientinnen und Patienten, die HLA-identische Spenderorgane erhalten hatten (n=4281), fand sich nach 5 Jahren eine mittlere Organüberlebensrate von 72 %. Dem stand eine mittlere Organüberlebenszeit bei solchen Transplantierten, bei denen 6 HLA-Mismatches vorlagen (n=2345) von nur 57% gegenüber. Bei Patientinnen und Patienten mit einem HLA-Mismatch konnte eine 5-Jahres-Organüberlebenszeit von 67% (n= 6740), für Patienten mit zwei (n=14136), drei (n=19828), vier (n=14922) und fünf (n=7493) Mismatches jeweils 5-Jahres-Organüberlebensraten von 66, 65, 61 bzw. 58% erzielt werden. Die aus den gewonnenen Daten errechnete Prognose für eine Organüberlebenszeit nach 20 Jahren ergab bei Patienten ohne HLA-Mismatches 33%, für Patientinnen und Patienten mit sechs HLA-Mismatches 17%. Zusätzlich zu diesen Beobachtungen haben die Untersuchungen von Opelz et al. gezeigt, dass auch die Patientenüberlebenszeit signifikant durch eine möglichst gute HLA-Kompatibilität positiv beeinflusst wird¹¹⁷.

Hyperakute Abstoßungsreaktionen können durch den Crossmatch-Test (Kissmeyer-Nielsen) verhindert werden. In diesem Test werden Spenderzellen und Empfängerserum zusammengebracht, um zu überprüfen, ob beim Organempfänger präformierte Antikörper

gegen das Spendergewebe vorliegen. Fällt der Test positiv aus, darf die geplante Transplantation nicht durchgeführt werden.

In dieser Studie wurden die Anzahl der HLA-Mismatches in die Auswertung miteinbezogen und die Werte der beiden Gruppen einander gegenübergestellt.

Blutgruppen

Als weiterer Parameter, der zwecks Erreichen einer möglichst guten Organkompatibilität eingesetzt wird, werden die Blutgruppen (ABO, Rhesus) von Empfänger und Spender bestimmt. Bereits in der frühen Bostoner Ära der Nierentransplantation war man bemüht, eine Inkompatibilität von Spender und Empfänger in Bezug auf die ABO-Blutgruppen zu vermeiden, nachdem angenommen wurde, dass diese Inkompatibilität der Auslöser für den schnellen Verlust eines Transplantats gewesen sein könnte. Dennoch wurden einige weitere Blutgruppen-inkompatible Transplantationen vorgenommen. Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse aller Transplantationen in diesem Zeitraum kam man zu dem Schluss, dass die Annahme in Bezug auf die Rolle der Blutgruppen richtig gewesen sein musste, da man feststellte, dass Blutgruppen-inkompatible Spendernieren längerfristig ihre Funktion nicht aufrecht erhalten hatten.

Die durch die Endothelzellen des Spenderorgans präsentierten ABO-Antigene können bei Blutgruppeninkompatibilität durch die beim Empfänger vorhandenen Anti-ABO-Antikörper eine hyperakute Abstossungsreaktion hervorrufen¹²².

Detaillierte Untersuchungen des Rhesus- und des Lewis-Blutgruppensystems haben hingegen gezeigt, dass die Inkompatibilität dieser Blutgruppen in der Routinepraxis der Nierentransplantation ignoriert werden kann¹⁰⁹.

Spendernieren sollen nur an Empfänger vermittelt werden, die mindestens ABO-kompatibel mit den jeweiligen Spendern sind. Gegenüber den Bemühungen um Kompatibilität bei den ABO-Blutgruppen wird die Rhesus-Blutgruppe bei der Vergabe der Organe nicht berücksichtigt.

In eher seltenen Fällen finden sich Abweichungen von dieser Regelung, die ggf. entsprechend in dieser Arbeit dokumentiert sind und in der Auswertung in Bezug auf die Abstossungsreaktionen berücksichtigt werden.

Ischämiezeiten

Bei der 1. WIZ (erste warme Ischämiezeit) handelt es sich um die Zeitspanne, die im Rahmen der Organentnahme zwischen der Ausschaltung aus dem Blutkreislauf des Spenders/der Spenderin und dem Beginn der Perfusion mit UW- oder Eurocollins- oder HTK-Flüssigkeit liegt. Aus der heutzutage angewandten Operationstechnik resultieren in der Regel Zeiten von weniger als einer Minute, weshalb mit Auswirkungen auf die Transplantatnieren nicht zu rechnen ist.

Die KIZ (kalte Ischämiezeit) umfasst die Zeitspanne vom Beginn der Perfusion mit UW- oder HTK-Flüssigkeit bis zum ersten Kontakt des Transplantats mit dem Körper des Empfängers. Diese Zeit umfasst den Zeitraum des gekühlten Organtransports und die Zeitspanne, in der die Niere im noch gekühlten Zustand vom Transplanteur präpariert wird. Der Präparation schließt sich eine weitere Perfusion der Niere mit UW-, HTK- oder EC-Flüssigkeit und eine erneute Lagerung auf Eis bis zum Zeitpunkt der Implantation an. In der Regel liegt die Kaltischämiezeit unter dreißig Stunden. Die extracorporale Organischämie (Kaltischämiezeit) wirkt sich insbesondere in den ersten Tagen nach Transplantation auf die Organfunktion aus⁵¹. Untersuchungen an großen Kollektiven von nierentransplantierten Patientinnen und Patienten im Rahmen der Collaborative Transplant Study von Opelz et al. haben gezeigt, dass die Organüberlebensraten von Transplantatnieren mit einer KIZ über 48 Stunden hinter denen mit kürzerer KIZ zurückbleiben¹¹⁷.

Die 2. WIZ (zweite warme Ischämiezeit) ergibt sich im Rahmen der Organimplantation und beginnt zu dem Zeitpunkt, wenn die Niere zwecks Anastomosierung in den Körper des/ der Empfängers/ Empfängerin verbracht wird, und dauert bis zum Beginn der Blutperfusion. Dieser Zeitraum wird auch "Anastomosenzeit" genannt, da er mit der Zeit, die zum Vernähen der Anastomosen benötigt wird, identisch ist. Sie beträgt je nach Verlauf der Implantation in der Regel zwischen 20 und 50 Minuten.

Aufgeführt werden in dieser Auswertung die erste warme Ischämiezeit (1. WIZ), die kalte Ischämiezeit (KIZ) und die zweite warme Ischämiezeit (2. WIZ).

CMV-Status

Eine Infektion mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) ist eine häufige Komplikation bei Organtransplantierten und präsentiert ein breites Spektrum, das von einer asymptomatischen Virämie bis zu lebensbedrohenden Erkrankungen reichen kann¹²³.

Um die objektive Auswertbarkeit von Erkrankungen durch CMV im Verlauf nach Transplantation zu gewährleisten, wurde das Vorliegen von Antikörpern (IgG und IgM) gegen CMV beim Empfänger und Spender vor Transplantation überprüft.

Das Vorliegen eines Zustandes nach abgelaufener CMV-Infektion der Nierenspender wurde mittels Antikörper-Nachweis gegen CMV (IgG) vor Transplantation kontrolliert, um bei einer Erkrankung des Empfängers durch CMV eine primäre von einer sekundären Infektion unterscheiden zu können.

Von einer primären Infektion wird gesprochen, wenn bei einem vor Transplantation CMV-negativen Empfänger nach der Transplantation erstmalig eine CMV-Infektion auftritt, woraus zu schließen ist, dass die Infektion im Zuge der Transplantation, z.B. durch Übertragung des Virus durch das Spendergewebe oder nach der Transplantation stattgefunden hat. Eine sogenannte sekundäre Infektion liegt hingegen dann vor, wenn bei einem zum Zeitpunkt der Transplantation bereits CMV-positiven Empfänger eine Virus-Reaktivierung stattfindet, die mittels PCR feststellbar ist.

II.2.e Untersuchungsparameter im Verlauf nach Transplantation

Dosierung von Mizoribine und Azathioprin

Mizoribine und Azathioprin (Imurek®) wurden ab dem Tag der Transplantation verabreicht, wobei die Einnahme von Mizoribine oral, die Verabreichung von Azathioprin hingegen anfangs i.v. erfolgte. Die erste Dosis von 3 mg Mizoribine bzw. 3-4 mg Azathioprin pro kg Körpergewicht erhielten die Patientinnen und Patienten bereits in den Stunden vor der Transplantation. Die tägliche Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht sollte nach Möglichkeit langfristig beibehalten werden. Eine Reduzierung der Dosis erfolgte bei dem Auftreten von Leukopenien oder schwerer Infektionen, die eine Reduzierung oder das Absetzen der Immunsuppression erforderten.

Die Auswertung sah eine Erhebung der Tagesdosis von Mizoribine bzw. Azathioprin erstmalig am Tag der Transplantation vor. In den folgenden sechs Wochen erfolgte die Dokumentation in der ersten, der dritten und der sechsten Woche. Im weiteren Verlauf wurde die tägliche Gesamtdosis im dritten, sechsten, neunten und abschließend im zwölften Monat dokumentiert.

Errechnet wurden jeweils die Mittelwerte der Gesamtdosis und der Dosis pro Kilogramm Körpergewicht pro Patient und Gruppe. Die Mittelwerte beider Gruppen wurden einander gegenübergestellt.

Dosierung der übrigen Immunsuppressiva

ATG-Einsatz unmittelbar nach Transplantation

Bei Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) handelt es sich um ein seit den 60er Jahren in der Transplantationsmedizin eingesetztes Immunglobulin-Präparat, das aus dem Blutserum von Kaninchen (oder Pferden) gewonnen wird und welches die Zahl und die Funktion von menschlichen Lymphozyten reduziert.

Anti-Thymozyten-Globulin (ATG Fresenius®) wird als polyklonales Kaninchen-Antikörper-Präparat gegen T-Lymphozyten sowohl zur Prävention als auch bei der Behandlung akuter Abstossungsreaktionen eingesetzt. Routinemäßig verordnet wird es in Gießen Patienten, bei denen die Nierenfunktion in den Tagen unmittelbar nach Transplantation aufgrund eines akuten Nierenversagens verzögert einsetzt. Weiterhin werden Patientinnen und Patienten, bei denen vor Transplantation zytotoxische Antikörper nachgewiesen wurden, sowie Patientinnen und Patienten, die zum wiederholten Mal ein Nierentransplantat erhalten, mit ATG behandelt, um einer akuten Abstossungsreaktion vorzubeugen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie in der Regel ca. zehn Tage lang jeweils 4 mg ATG pro kg Körpergewicht.

Neuere Studien haben gezeigt, dass Patientinnen und Patienten, die nach der Transplantation ATG erhalten haben, auch längerfristig von der initialen ATG-Therapie profitieren, da bei ihnen im Verlauf weniger und später akute Abstossungsreaktionen auftreten als bei vergleichbaren Patientinnen und Patienten, die kein ATG erhalten haben. Weiterhin treten bei den mit ATG behandelten Transplantierten weniger steroid-resistente Abstossungsreaktionen auf¹²⁴.

Dokumentiert wurde der ATG-Einsatz unmittelbar in den Tagen nach Transplantation, wobei die Gründe hierfür und die möglichen Auswirkungen des ATG in die Auswertung mit einbezogen und näher erläutert wurden.

Ciclosporin A-Dosierung, CsA-Spiegel

Mit der Einführung von Ciclosporin A als wohl potentestem Wirkstoff in der Langzeitprävention von Abstossungsreaktionen bei Organtransplantierten sind die Transplantatüberlebensraten deutlich angestiegen. Dieser Vorteil muss allerdings mit einer Reihe CsA-spezifischer unerwünschter Wirkungen, die insbesondere die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen können, erkauft werden (vgl. Kap. I.1.c).

Ein Anliegen ist es somit, die Ciclosporin A-Dosierung so gering wie möglich zu halten, ohne jedoch die immunsuppressive Wirksamkeit zu verringern. Da gezeigt werden konnte, dass eine Überwachung des CsA-Blutspiegels mit entsprechender Dosisanpassung die schädigenden Auswirkungen auf die Niere deutlich reduzieren konnte⁵⁹, wurde auch in dieser Studie der CsA-Blutspiegel mit monoklonalen Antikörpern bestimmt und die tägliche Ciclosporin A-Dosis entsprechend angepasst (vgl. auch Kap. I.1.c).

Da ischämisch geschädigte Transplantatnieren in der frühen Periode nach der Transplantation besonders sensibel auf CsA reagieren¹²⁵, wird CsA in der Regel erst in den Therapieplan aufgenommen, wenn die Niere eine zufriedenstellende Funktion zeigt. Bei den in Gießen nierentransplantierten Patientinnen und Patienten kommt CsA (Sandimmun Optoral®) in der Regel ab dem zweiten Tag post transplantationem zum Einsatz, wenn die transplantierte Niere ihre Funktion bereits aufgenommen hat und die Kreatinin-Clearance mindestens 20 ml/min beträgt. Reicht die Clearance an diesem Tag noch nicht aus, wird mit der Gabe von CsA in der Regel gewartet, bis die Clearance angestiegen ist. Die Anfangstagesdosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht und wird zunächst auf drei Einnahmen pro Tag verteilt.

Ziel ist ein Tal-Spiegel von initial 250 bis 350 ng/ml, der anfangs täglich und später entsprechend der ambulanten Untersuchungstermine in größeren Abständen untersucht wird. Die Dosis wird täglich angepasst bis ein stabiler Spiegel erreicht ist, wobei die benötigte Dosis von Patient zu Patient stark schwanken kann.

Die Untersuchungstermine für die CsA-Talspiegel und die gleichzeitige Erhebung der aktuellen täglichen CsA-Dosis entsprachen weitgehend den Terminen, an denen die Mizoribine- bzw. Azathioprin-Dosis dokumentiert wurde.

Corticosteroid-Dosierung

Das Therapieschema sah bei allen Patienten und Patientinnen eine Gabe von je 100 mg Prednisolon in den Stunden vor und in den ersten fünf Tagen nach Transplantation vor. Intraoperativ erfolgte bei Durchblutungsbeginn des Transplantats eine einmalige Gabe von 1000 mg Methylprednisolon i.v.. Ab dem sechsten postoperativen Tag wurde die Dosis täglich um 10 mg reduziert, bis eine tägliche Dosis von 50 mg erreicht war. Anschließend wurde eine tägliche Dosis-Reduktion um 5 mg bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 25 mg durchgeführt. In den folgenden Wochen wurde die Dosis wöchentlich bis zum Erreichen einer Dosis von 10 mg/die um 5 mg reduziert. Die Dosis von 10 mg/die wurde anschließend bis zum 6. Monat nach Transplantation beibehalten. Während der darauffolgenden 6 Monate wurde eine Dosis von 7,5 mg/die verabreicht, die im zwölften Monat weiter auf 5 mg/die reduziert wurde. Langfristig wurde eine corticoidfreie Weiterführung der Immunsuppression angestrebt.

Abweichungen von diesem Medikationsschema ergaben sich bei den in die Studie eingeschlossenen Diabetikerinnen und Diabetikern sowie bei Patientinnen und Patienten über 60 Jahren, bei denen ein geringes Risiko für eine Abstoßung vorlag.

Bei diesen Transplantierten wurde die Prednisolon-Dosis mit Rücksicht auf die diabetogene Wirkung von Corticosteroiden in den ersten Wochen nach Transplantation zügiger reduziert, wobei die erste Dosisreduktion von 100 mg auf 90 mg bereits am fünften Tag erfolgte. An den folgenden Tagen wurde die Dosis wie bei den übrigen Patientinnen und Patienten täglich um 10 mg verringert, bis eine Tagesdosis von 50 mg erreicht war. Die sich anschließenden

den Reduzierungsschritte von jeweils 5 mg erfolgten nicht in wöchentlichen, sondern in dreitägigen Abständen.

Weitere Abweichungen vom Medikationsschema im Sinne von langsameren Dosisreduktionen oder Dosiserhöhungen ergaben sich beim Auftreten von Abstossungsreaktionen.

In dieser Studie wurde die eingenommene Menge an Corticosteroiden an Terminen, die weitgehend mit den Terminen übereinstimmen, an denen die Mizoribine- bzw. Azathioprin-Dosis bestimmt wurde, dokumentiert. Weiterhin wurden aufgetretene unerwünschte Wirkungen, die auf die Anwendung von Corticosteroiden zurückzuführen waren, berücksichtigt.

Nierenfunktion und Abstossungsreaktionen

Akutes Nierenversagen und Hämodialysebehandlung nach Transplantation

In den ersten Tagen nach Transplantation werden neben chirurgischen Komplikationen vor allem die Auswirkungen der Ischämiezeiten beobachtet⁵¹, die sich häufig in einer verzögerten Funktionsaufnahme oder in einem akuten Nierenversagen äußern.

Während beim überwiegenden Teil der Nierentransplantierten das Transplantat seine Funktion unmittelbar nach der Transplantation aufnimmt, bleibt bei bis zu 30% der frisch nierentransplantierten Patientinnen und Patienten die Ausscheidungsfunktion unmittelbar nach einer Nierentransplantation zunächst aus¹²⁶. Die häufigste Ursache für diese verzögerte Funktionsaufnahme ist eine Tubulusepithelschädigung während der kalten oder warmen Ischämiezeiten oder der Reperfusionphase⁴⁶. In den meisten Fällen sind diese Schäden reversibel, eine Abgrenzung muss jedoch gegenüber einer akuten Abstossungsreaktion bzw. gegenüber chirurgischen Komplikationen erfolgen, die z.B. im Bereich der Gefäßanastomosen zu suchen sind.

Von dem Vorliegen eines akuten Nierenversagens im Sinne eines reversiblen Tubulusepithelschadens wurde nach Ausschluss anderer möglicher Gründe für die schlechte Nierenfunktion ausgegangen, wenn eine messbare Nierenfunktion nach der Transplantation zunächst ausblieb oder die Kreatinin-Clearance in den ersten Tagen nach Transplantation so schlecht blieb, dass eine Hämodialysebehandlung notwendig wurde oder drohte.

Bei Vorliegen eines solchen akuten Nierenversagens unmittelbar nach Transplantation bzw. einer verlangsamten Funktionsaufnahme der Transplantatniere wurde dieses zusammen mit der verabreichten Medikation und den ggf. benötigten Hämodialysebehandlungen dokumentiert.

Kreatinin im Serum und Kreatinin-Clearance

Als objektivierbare Hauptparameter für die Beurteilung der Nierenfunktion dienten die Kreatinin-Konzentration im Serum sowie die endogene Kreatinin-Clearance. Die Kreatinin-Clearance wurde sowohl während des stationären Aufenthalts als auch während der ambulanten Nachbetreuung anhand des 24-Stunden-Sammelurins bestimmt.

In dieser Studie sind die Werte des Kreatinins im Serum und die endogene Kreatinin-Clearance in den ersten sechs Wochen nach Transplantation wöchentlich und danach in dreimonatigen Abständen (3., 6., 9. und 12. Monat) erhoben und ausgewertet worden.

Daraufhin erfolgte eine Gegenüberstellung der jeweiligen Mittelwerte beider Kollektive. Auf "Ausreißer", die durch vorübergehende Funktionsverschlechterung des Transplantats z.B. durch Abstossungsreaktionen zustande kamen, wird ggf. eingegangen.

Akute Abstossungsreaktionen und Therapie

Zeichen und Symptome, die für das Vorliegen einer Abstossungsreaktion sprechen können, sind im einzelnen:

Funktionsverschlechterung der Niere:

Serum-Kreatinin-Anstieg

Abfall der endogenen Kreatinin-Clearance

Anstieg der Harnstoff-Konzentration im Serum

Abnahme des Harnvolumens und Zunahme des Körpergewichts

Neuaufreten oder Verstärkung einer bereits bestehenden Eiweißausscheidung im Urin

mittels ^{99m}Tc -MAGIII-Nierenzintigraphie nachweisbare Reduktion der tubulären Funktion der Niere

Sonographisch darstellbare Größenzunahme der Niere

Blutdruckanstieg

In der unmittelbar postoperativen Phase nach Nierentransplantationen treten häufig Organ-dysfunktionen auf, deren Differentialdiagnose trotz der Weiterentwicklung nicht-invasiver diagnostischer Techniken häufig schwierig ist⁵¹. Deshalb wurde beim Auftreten von Funktionseinbußen der Transplantatniere, die auf eine Abstossungsreaktion hinwiesen, vor Beginn einer Therapie eine Nierenbiopsie durchgeführt.

Die histologische Diagnose wurde von Dr. Terpe, Institut für Pathologie der JLU Gießen, sowie von Prof. Dr. Mihatsch, Basel, als unabhängigem Gutachter gestellt.

Bei der Beurteilung einer solchen Transplantatbiopsie sind im Wesentlichen folgende Schädigungsmechanismen voneinander zu differenzieren, um eine wirksame Therapie zu ermöglichen:

- akute und chronische Abstossungsreaktionen
- ischämische und reperfusionsbedingte Organschäden
- Infektionen (insbes. CMV)
- medikamentöse Organschäden (insbes. Ciclosporin A-Toxizität)⁵¹.

Ausschlaggebend für die endgültige Diagnose und damit auch für die durchgeführte Therapie bleibt dennoch meistens die Zusammenschau von histopathologischen, klinischen und serologisch-bakteriologischen Daten.

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Abstossungsreaktion musste vor Beginn der Therapie eine CMV-Infektion ausgeschlossen werden. Eine CMV-Infektion galt dann als ausgeschlossen, wenn weder Virus-DNA mittels PCR noch IgM gegen CMV-Viren in Serum nachgewiesen werden konnten.

Die nach entsprechender Diagnostik eingeleitete Behandlung bestand in der Gabe von 250 mg/d Methylprednisolon (Urbason®) über sechs Tage.

Das Auftreten akuter Abstossungsreaktionen wurde hinsichtlich des Zeitpunkts nach Transplantation, der Auswirkungen auf die Nierenfunktion und der durchgeführten Therapie dokumentiert. Die Daten beider Kollektive wurden einander gegenübergestellt, wobei sich die Analyse auf die mittlere Zahl von Abstoßungen pro Patient innerhalb der ersten 12 Monate, den Manifestationszeitpunkt und die längerfristigen Auswirkungen auf die Transplantatfunktion bezog.

Immunologische Parameter, Myelotoxizität

Bei Organtransplantierten werden unter Immunsuppression regelmäßig Reaktionen des Knochenmarks beobachtet.

Leukozytenzahl im peripheren Blut, Leukopenien

Azathioprin und insbesondere ATG vermögen eine oft erhebliche Verminderung der Zahl der Leukozyten im peripheren Blut zu bewirken, weshalb, bedingt durch die hohe Dosierung der Immunsuppressiva in den ersten Wochen nach der Transplantation, besonders in den ersten drei Monaten nach einer Organtransplantation Leukopenien regelmäßig beobachtet werden. Darüber hinaus werden während Erkrankungen durch das Cytomegalie-Virus erniedrigte Leukozytenwerte festgestellt.

Erhöhte Leukozytenwerte können hingegen im Rahmen von (bakteriellen) Infektionskrankheiten oder bei immunsupprimierten Patienten als unerwünschte Wirkung bei der Gabe von Corticosteroiden oder bei Knochenmarkerholung nach vorangegangener Knochenmarktoxizität auftreten.

Die Leukozytenzahl im peripheren Blut wurde erstmalig im Rahmen der Aufnahmeuntersuchungen unmittelbar vor der Transplantation bestimmt. Im Verlauf post transplantationem wurde der Wert zum ersten Mal in der dritten Woche und darauffolgend in der vierten Woche bestimmt. Die während der ersten zwei Wochen nach Transplantation gewonnenen Messergebnisse wurden in dieser Studie nicht verwertet, um starke Schwankungen der Werte nach oben, die fast regelhaft nach dem operativen Eingriff und hochdosierter Methylprednisolon-Gabe auftreten, von der Auswertung auszuschließen. Im weiteren Verlauf wurde der Wert noch einmal in der sechsten Woche und weiterhin im dritten, sechsten, neunten und abschließend im zwölften Monat bestimmt. Als innerhalb der Norm liegend wurden für Männer und Frauen Leukozytenwerte von 4000 bis 11000 Leukozyten/µl Blut betrachtet.

Lymphozytenzahl im peripheren Blut

Insbesondere Azathioprin, aber auch Ciclosporin A wirken hemmend auf die Bildung bestimmter Lymphozytenpopulationen, wobei die Anzahl der Gesamtlymphozyten im peripheren Blut deutlich vermindert sein kann.

Die festgelegte Normgrenze lag hier für Männer und Frauen bei 1000 bis 4800 Lymphozyten/µl Blut bzw. je nach Angabe durch das Labor bei 25 bis 40% der Gesamtmenge der Leukozyten, wobei hier bei Angabe der Prozentzahlen durch das Labor ggf. eine entsprechende Umrechnung stattfand und in der Ergebnisübersicht die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut angegeben ist.

Um starke Schwankungen der Lymphozytenzahl im ersten Halbjahr nach Transplantation durch die Gabe von ATG bei Transplantierten mit ANV von der Auswertung auszuschließen, sind nur die Werte ab dem sechsten Monat nach Transplantation in die Auswertung eingeflossen.

CD4- und CD8-positive T-Lymphozyten, CD4/CD8-Ratio

Bei den im peripheren Blut zirkulierenden T-Zellen lassen sich zwei wichtige Subpopulationen unterscheiden, die auf zellulärer Seite auch bei der Immunantwort des Organismus auf ein transplantiertes Organ die größte Rolle spielen. Etwa 50-70% dieser T-Lymphozyten tragen das CD4-Antigen und werden auch T-Helfer-Zellen genannt. Etwa ein Drittel der im peripheren Blut nachweisbaren T-Lymphozyten exprimiert das CD8-Antigen und übt zytotoxische oder suppressorische Funktionen aus⁵³. Das Zusammenspiel von CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten bei der zellulären Immunreaktion auf das transplantierte Organ ist

bereits im Kapitel I.1.c geschildert worden, weshalb an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Um den immunologischen Status organtransplantierte Patientinnen und Patienten zu überprüfen, gibt es zahlreiche Möglichkeiten. Die Untersuchung der T-Lymphozyten als Vermittler der zellulären Immunantwort auf das Spendergewebe spielt hier eine Rolle einerseits zur Überprüfung der Immunkompetenz des Organempfängers, andererseits für die Kontrolle einer adäquaten Immunsuppression. Auch zur Einschätzung einer möglichen Immunantwort auf das Spendergewebe können die T-Lymphozyten wichtige Hinweise geben.

Die Zahl der CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten im peripheren Blut bzw. die sogenannte CD4/CD8-Ratio spielen eine Rolle bei der Beurteilung der Immunitätslage der immunsupprimierten nierentransplantierten Patientinnen und Patienten und wird in erster Linie als prognostischer Faktor im Rahmen von Abstossungsepisoden oder als differentialdiagnostisches Hilfsmittel eingesetzt. So zeigt z.B. eine gleichbleibend hohe CD4/CD8-Ratio im Verlauf einer Abstossungsepisode eine persistierende CD4-Dominanz an, die als Hinweis auf eine schwere oder irreversible Abstossungsreaktion gewertet werden kann^{127,128}. Im Gegensatz hierzu kann bei klinisch bisweilen schwer von Abstossungsereignissen abgrenzbaren Virusinfektionen im peripheren Blut eine häufig sehr niedrige CD4/CD8-Ratio festgestellt werden¹²⁹.

Die CD4/CD8-Ratio ist der Quotient aus der Konzentration der CD4- und der CD8-positiven T-Lymphozyten und kann als Maß für die Intensität der Immunsuppression gewertet werden. Bei gesunden, nicht immunsupprimierten Menschen liegt die CD4/CD8-Ratio immer über 1, bei Immunsupprimierten finden sich im Idealfall Werte zwischen 1,5 und 2. Quotienten, die über dieser Grenze liegen, deuten auf eine nicht ausreichende Immunsuppression hin, Werte, die unter 0,5 liegen, sprechen für eine zu starke Immunsuppression.

Untersuchungen an insgesamt 151 Patientinnen und Patienten haben gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Abstossungsreaktion bevorstand, eine erhöhte CD4/CD8-Ratio, Nierentransplantierte unmittelbar vor dem Beginn einer Infektionskrankheit hingegen erniedrigte Lymphozytenzahlen im peripheren Blut aufwiesen¹³⁰.

Berücksichtigt werden muss, dass Patientinnen und Patienten, die ATG erhalten haben, eine langfristig verringerte CD4/CD8-Ratio aufweisen können¹²⁴, deshalb sind in dieser Studie bei Patientinnen und Patienten, die in den ersten Tagen nach Transplantation ATG erhalten haben, die in den ersten Wochen erhobenen Werte nicht in die Auswertung eingeflossen.

Untersucht wurde die CD4/CD8-Ratio in der ersten, der zweiten und der dritten Woche nach Transplantation sowie im dritten, im sechsten, im neunten und im zwölften Monat.

Zytotoxische Antikörper

Das Vorliegen zytotoxischer Antikörper gegen körperfremde HLA-Antigene beim Organempfänger zeigt ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstossung an.

Insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits eine zuvor transplantierte Niere durch eine Abstossungsreaktion verloren haben, produzieren manchmal auch Jahre nach Explantation des Organs, also lange nach Beendigung der Antigen-Exposition, für einen Zeitraum, der Jahre andauern kann, zytotoxische Antikörper gegen die HLA-Antigene des früheren Transplantats¹³¹.

Das Vorliegen solcher Antikörper wird im Rahmen der Transplantationsvorbereitung und auch im Verlauf nach einer Transplantation regelmäßig kontrolliert.

In dieser Studie wurden die Messergebnisse vor der Transplantation sowie die Resultate im sechsten und im zwölften Monaten ausgewertet.

IgG im Serum

Die bei organtransplantierten Patientinnen und Patienten oft mit der Immunsuppression einhergehende Myelotoxizität kann auch eine Verringerung der Bildung von Immunglobulinen mit sich bringen.

In dieser Studie wurde die Menge des IgG im Serum vor Transplantation sowie im sechsten und zwölften Monat nach Transplantation bestimmt.

Infektionskrankheiten

Infektionen ohne CMV-Infektionen

Besonders in den ersten drei Monaten nach einer Nierentransplantation ist das Risiko für die Transplantierten, an einer unter Umständen lebensbedrohlich ablaufenden Infektionskrankheit zu erkranken, am größten, da in dieser Phase die immunsuppressiven Medikamente in besonders hohen Dosierungen verabreicht werden.

Mehr als $\frac{3}{4}$ aller Nierentransplantierten erkranken an einer oder mehreren Infektionen, die in einen direkten Zusammenhang zur Dauerimmunsuppression zu setzen sind^{129,132,133,134}.

Abgesehen von Infektionen, die auch nicht immunsupprimierte Patientinnen und Patienten treffen können, kann es besonders zu Infektionen mit opportunistischen Erregern, zur Reaktivierung bei lange zurückliegender Erstinfektion (z.B. Varicella-Zoster-Virus mit Entwicklung einer Gürtelrose) oder nosokomialen Infektionen kommen. Häufig ist das klinische Bild solcher Erkrankungen untypisch und der differentialdiagnostische Aufwand, der betrieben werden muss, ist oft nicht unerheblich^{135,136,137,138}.

Das Auftreten von Infektionskrankheiten wurde hinsichtlich der Häufigkeit der Ereignisse pro Gruppe und Patient dokumentiert.

Erkrankungen durch CMV

Das Cytomegalie-Virus (CMV) ist ein weit verbreitetes Virus aus der Familie der Herpesviridae, das über Speichel, Urin, Blut, Samenflüssigkeit und Muttermilch übertragen werden kann. Die Infektion kann somit bereits intrauterin erfolgen und bedingt durch die zahlreichen Übertragungsmöglichkeiten ist die Durchseuchung hoch. Die intrauterine Infektion bei einer nicht immunkompetenten Mutter führt zu einer generalisierten Infektion des Ungeborenen und nicht selten zum intrauterinen Fruchttod. Bei immunkompetenten Kindern oder Erwachsenen verläuft die Infektion hingegen meist unbemerkt. Nach einer Erstinfektion persistieren die Viren im Körper des Infizierten und können bei einer Verschlechterung der Immunitätslage reaktiviert werden.

Somit steigt das Risiko, eine CMV-Erkrankung durchzumachen, für Menschen mit einer herabgesetzten Immunkompetenz, wie z.B. Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen oder AIDS, und für solche, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, aber auch für Kinder und alte Menschen¹³⁹.

Während eine CM-Virus-Reaktivierung bei immunkompetenten Menschen in der Regel asymptomatisch oder harmlos verläuft, kann eine Virusreaktivierung oder Neuinfektion bei Menschen mit herabgesetzter Immunantwort mehrere Organsysteme betreffen. Hier kommt es besonders zu schweren Hepatitiden und interstitiellen Pneumonien sowie einem Befall des Gastrointestinaltrakts. Die generalisierten Entzündungen können bei diesen Patientinnen und Patienten nicht selten letal verlaufen. Erschwerend für Transplantierte kommt hinzu, dass eine Erkrankung durch CMV eine Abstossungsreaktion induzieren kann.

Häufig ist klinisch die Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen erschwert, da bei einer CMV-Erkrankung eine Vielfalt an Symptomen auftreten kann, die auch mit anderen Erkrankungen einhergehen können. Bei 100% der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer in der Regel vorübergehenden Funktionsverschlechterung der Niere, 95% leiden an Fieber und bei 60-95% treten eine Leukopenie und/oder eine Thrombopenie auf. Unspezifische Sym-

ptome wie Arthralgien oder Myalgien und erhöhte Leberwerte können bei 55% der Fälle beobachtet werden. Eine pulmonale Beteiligung findet sich bei 35% und eine Hepatosplenomegalie bei 25% der Patientinnen und Patienten. Gastrointestinale Beschwerden und neurologische Symptome treten bei jeweils 10 % der Erkrankten auf. Bei nur 2% der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer Chorioretinitis¹⁴⁰, die bei Transplantierten praktisch nicht auftritt.

Erkrankungen durch CMV wurden dokumentiert und unter Berücksichtigung des Antikörper-Status von Empfänger und Spender vor Transplantation ausgewertet, wobei zwischen primären und sekundären Infektionen unterschieden wurde. Primäre Infektionen lagen dann vor, wenn der Antikörper-Nachweis beim Empfänger vor Transplantation negativ war, als sekundäre Infektionen wurden solche gewertet, die auf eine Virus-Reaktivierung beim bereits vor Transplantation Antikörper besitzenden Empfänger zurückzuführen waren.

Als Erkrankung durch CMV wurden solche Ereignisse gewertet, bei denen entsprechende Symptome vorlagen und das CMV-Virus entweder direkt mittels PCR oder aber im Serum IgM gegen CMV nachzuweisen waren und eine Therapie durchgeführt werden musste.

Beim Vorliegen einer CMV-Infektion wurden die Auswirkungen auf die Nierenfunktion dokumentiert.

Die Anzahl der Erkrankungen durch CMV wurde hinsichtlich der mittleren Zahl der Erkrankungen pro Patient für jedes Kollektiv untersucht und die Auswertungen für beide Gruppen miteinander verglichen.

Hepatotoxizität

Sowohl Azathioprin als auch Ciclosporin A zeigen negative Auswirkungen auf die Leberfunktion.

Die Hepatotoxizität von Azathioprin kann sich klinisch in einer cholestatischen Hepatose (sog. Peliosis hepatis) mit Erhöhung der Transaminasen im Blutserum äußern.

Bei der Behandlung mit CsA kommt es bei fast der Hälfte der Patientinnen und Patienten zu einer leichtgradigen Hepatopathie, die nach Dosisreduktion reversibel ist¹⁴¹. Klinisch findet sich auch hier ein Anstieg der Transaminasen oder der Cholestaseparameter.

GPT im Serum

Die Normwertgrenze wurde für Frauen bei 5 bis 17 U/l, für Männer bei 5 bis 23 U/l festgelegt.

Erhoben wurde der GPT-Wert vor Transplantation sowie im Verlauf die Messwerte in der vierten Woche und im dritten, sechsten, neunten und zwölften Monat nach Transplantation.

Anämie vs. Erythrozytose

Hämoglobin-Gehalt und Hämatokrit im peripheren Blut

In der Regel liegt bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten eine teils erhebliche renale Anämie vor, die auch durch die unterstützende Gabe von Erythropoetin nicht immer kompensiert werden kann. Zum Zeitpunkt der Transplantation finden sich somit nicht selten erheblich erniedrigte Hämoglobinwerte. Bei den meisten der Transplantierten verbessert sich diese Situation in den ersten Monaten nach einer erfolgreichen Nierentransplantation rasch.

Nicht außer acht gelassen werden darf jedoch die Tatsache, dass als unerwünschte Wirkung mancher Immunsuppressiva eine Myelotoxizität auftreten kann, die sich nicht nur in einer erheblichen Leukopenie, sondern auch in einer zusätzlich oder auch isoliert auftretenden Anämie äußern kann⁶¹.

Bei etwa 15% der Nierentransplantierten kommt es hingegen ab drei Monaten bis zu sieben Jahren nach der Transplantation zur Entwicklung einer sekundären Erythrozytose mit einem Anstieg des Hämatokrit auf über 50 bis 60%. Dieser Zustand kann für die Dauer von einigen Monaten bis zu einigen Jahren anhalten¹⁴². Die Ursache dieser Erythrozytose ist bislang nicht vollständig geklärt. Pathogenetisch werden intrarenale Prostaglandine, die vermehrt synthetisiert werden, angeschuldigt, die Erythropoetinbildung im Transplantat zu steigern¹⁴³.

Der Hämoglobin-Gehalt und der Hämatokritwert im peripheren Blut wurden einmal unmittelbar vor Transplantation sowie im postoperativen Verlauf in der vierten und sechsten Woche und danach in dreimonatigen Abständen (3., 6., 9. und 12. Monat) erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse aus den ersten vier Wochen unmittelbar post transplantationem wurden nicht berücksichtigt, um Schwankungen auszuschließen, die unmittelbar im Zusammenhang mit dem Blutverlust durch den operativen Eingriff standen.

Als Normwert wurde hier ein Hämoglobin-Gehalt von 140 bis 180 g/l Blut für Männer und von 120 bis 160 g/l für Frauen festgelegt. Der Hämatokritwert wurde für Männer bei 0,42 bis 0,52 l/l, für Frauen bei 0,37 bis 0,47 l/l als innerhalb der Norm liegend angesehen.

Benötigte Erythrozytenkonzentrate, Einsatz von Erythropoetin

Dokumentiert wurde die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate ab der vierten Woche nach Transplantation pro Patient. Die in den ersten vier Wochen unmittelbar nach Transplantation erforderlichen Erythrozytenkonzentrate wurden nicht in die Untersuchung mit einbezogen, da sie in der Regel dem Ausgleich von Blutverlusten während der Transplantation bzw. der Substitution bei initial stark supprimierter Blutbildung dienen. Weiterhin nicht in die Auswertung einbezogen wurden Erythrozytenkonzentrate, die im Beobachtungszeitraum im Rahmen von Blutungskomplikationen oder operativen Eingriffen verabreicht werden mussten.

Die Anzahl der benötigten Konzentrate wurde als Mittelwert pro Patient für beide Kollektive angegeben. Weiterhin wurde der Anteil der Patienten pro Gruppe, die Erythrozytenkonzentrate erhalten mussten, bestimmt.

Darüber hinaus wurde untersucht, wie viele Patienten pro Gruppe im Verlauf des ersten Jahres nach Transplantation eine unterstützende Gabe von Erythropoetin benötigten. Auch diese Werte wurden als Mittelwerte pro Patient je Gruppe ermittelt und einander gegenübergestellt.

Entwicklung des Gewichts

Um die Berechnung der Dosierungen der einzelnen verabreichten Immunsuppressiva pro Kilogramm Körpergewicht besser nachvollziehen zu können, wird die Entwicklung des Gewichts der Transplantierten dargestellt.

II.3 Statistische Berechnungsgrundlage

Statistische Methoden

Als primäre Zielgrösse wurde zunächst die Nierenfunktion, die anhand des Kreatinin-Wertes im Serum und der Kreatinin-Clearance kontrolliert wurde, ausgewählt. Als weitere primäre, auf die Wirksamkeit der Immunsuppression zielende Zielgrösse, wurde die Anzahl der Abstossungsreaktionen definiert.

Zur Abschätzung der unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva wurden Parameter, die auf eine Knochenmarktoxizität hinweisen (z.B. Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl etc.), die Leberfunktion anhand der GPT-Konzentration im Serum und das Auftreten von Infektionskrankheiten beobachtet.

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte zunächst deskriptiv durch die Berechnung der jeweiligen Mittelwerte und des Standardfehlers (SEM, „standard error of the mean“).

Um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festzustellen, wurde das Zahlenmaterial statistischen Tests unterzogen. Für den Vergleich der Mittelwerte bei quantitativen Daten (z.B. Alter, Serum-Kreatinin etc.) wurde der T-Test für ungepaarte Stichproben durchgeführt, wobei zweiseitig geprüft wurde.

Für den Vergleich qualitativer Daten (z.B. Geschlecht etc.) wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und ggf. der exakte Test nach Fisher durchgeführt, wobei hier ebenfalls zweiseitig geprüft wurde und die exakten Signifikanzen errechnet wurden.

Für die durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5 % festgesetzt.

Behandlung der Daten der vorzeitig aus der Studie ausgeschlossenen Patienten und Patientinnen

Die Patienten und Patientinnen Nr. 69, 70, 339 (alle Azathioprin-Gruppe) und 72 (Mizoribine-Gruppe) wurden jeweils nach ca. 3 Monaten aus der Studie ausgeschlossen (Begründung s. Auswertung). Die bis zu diesem Zeitpunkt gewonnenen Daten wurden in der vorliegenden Arbeit zusammen mit den Daten der übrigen Patientinnen und Patienten der jeweiligen Gruppen ausgewertet.

Die Daten des Patienten 337 (Azathioprin-Gruppe), der vier Tage nach Transplantation aufgrund perioperativ entstandener Komplikationen verstarb, wurden nicht ausgewertet.

Die genauen Begründungen für den vorzeitigen Ausschluss einiger Patientinnen und Patienten aus der Studie finden sich im Kapitel III.4.

III. Ergebnisse

III.1 Ausgangssituation

III.1.a Ausgangssituation der Gruppen - Übersicht

	Untersuchungs-kollektiv	SEM	Kontroll-kollektiv	SEM	p
Geschlecht Empfänger					
w	14%		27%		
m	86%		73%		0,651
Geschlecht Spender					
w	21%		20%		
m	79%		80%		1,000
Geschlecht Empfänger/ Spender-Paare					
m/m oder w/w	78%		60%		
m/w	7%		20%		
w/m	14%		20%		0,727
Alter					
Alter Empf. (Jahre)	45,9	0,9	48,0	0,6	0,624
Alter Spender (Jahre)	41,5	1,1	53,8	0,9	0,031
Grunderkrankung Eigenniere					
chronische Glomerulonephritis	58%		80%		
diabetische Nephropathie	14%		7%		
chronische Pyelonephritis	14%		0%		
andere	14%		13%		0,376
Dialysedauer vor TX (Jahre)	4,2	0,2	5,3	0,4	0,522
ABO-Blutgruppen Übereinstimmung Spender/Empfänger	100%		80%		0,224
HLA-Mismatches (Anzahl)	1,8	0,1	1,5	0,1	0,973
Lymphozytotoxische Antikörper vor TX Anteil Pat.	7%		7%		1,000
Ischämiezeiten					
erste warme Ischämiezeit (min)	0	0	0,4	0,1	0,327
kalte Ischämiezeit (h)	13,6	0,49	14,5	0,49	0,428
zweite warme Ischämiezeit (min)	37,3	0,6	40	0,6	0,744
ANV nach Transplantation	7%		33%		0,169
CMV					
Empfänger pos	57%		40%		0,466
Spender pos.	57%		60%		1,000
CMV Empfänger/Spender-Paare					
neg/neg	21,4%		20,0%		
neg/pos	21,4%		40,0%		
pos/neg	21,4%		20,0%		
pos/pos	35,7%		20,0%		0,690

Tabelle 1: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Ausgangsvoraussetzungen der Nierenempfänger und –empfängerinnen beider Gruppen, ggf. mit Angabe von SEM und p.

Die Übersicht über die Ausgangsdaten zeigt, dass die Ausgangsvoraussetzungen der beiden untersuchten Gruppen außer in Bezug auf das Spenderalter keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Im Folgenden finden sich genauere Erläuterungen zu den perioperativ erhobenen Parametern der Empfänger und Spender. Eine detaillierte Übersicht über die Einzelergebnisse ist im tabellarischen Anhang aufgelistet.

III.1.b Ausgangssituation der Gruppen – Erläuterungen zu den Empfänger-Daten

Geschlecht der Nierenempfängerinnen und -empfänger

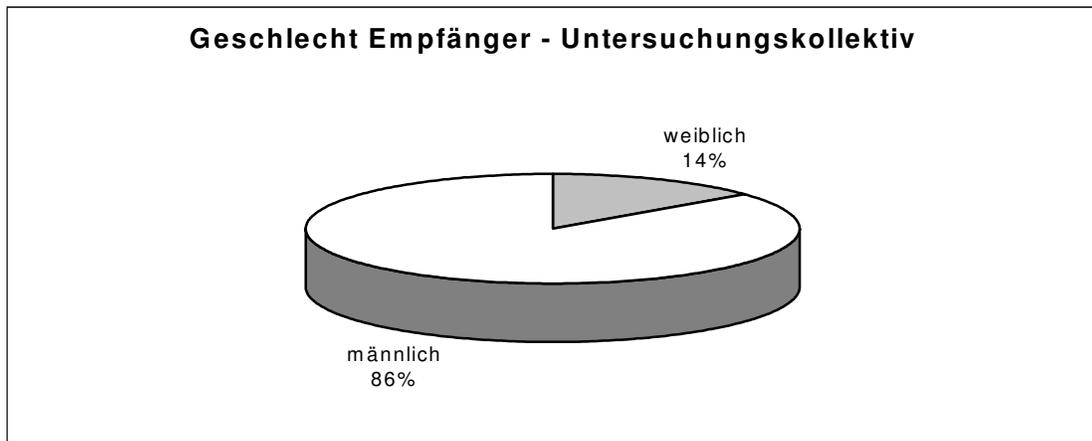


Diagramm 1: Geschlechterverteilung der Nierenempfängerinnen und –empfänger der Mizoribine-Gruppe

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe fanden sich 14% weibliche (n=2) Organempfänger, 86% der Transplantierten (n=12) waren männlich.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe handelte es sich bei 27% der Patienten (n=4) um Frauen, 73% der Organempfänger (n=11) waren männlich.

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung der beiden Gruppen ist als nicht signifikant ($p=0,651$) anzusehen.

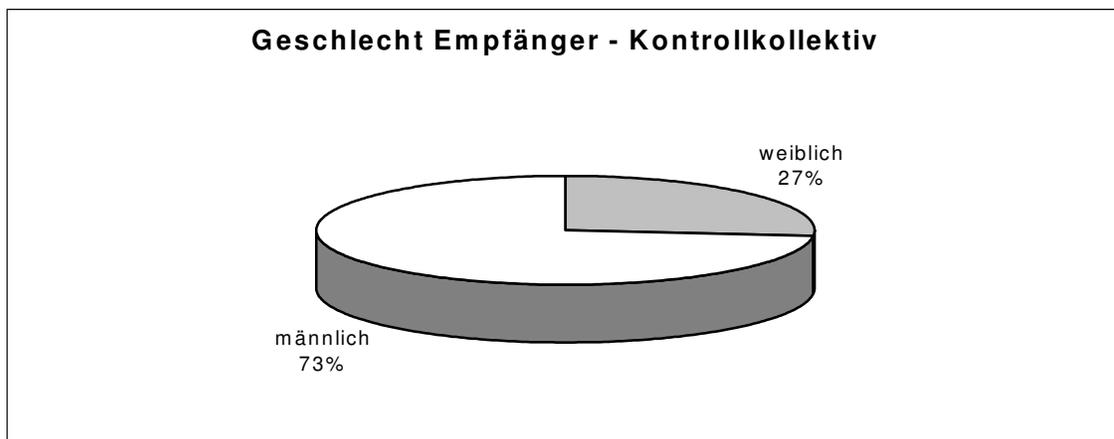


Diagramm 2: Geschlechterverteilung der Nierenempfängerinnen und –empfänger der Azathioprin-Gruppe

Alter der Nierenempfängerinnen und -empfänger

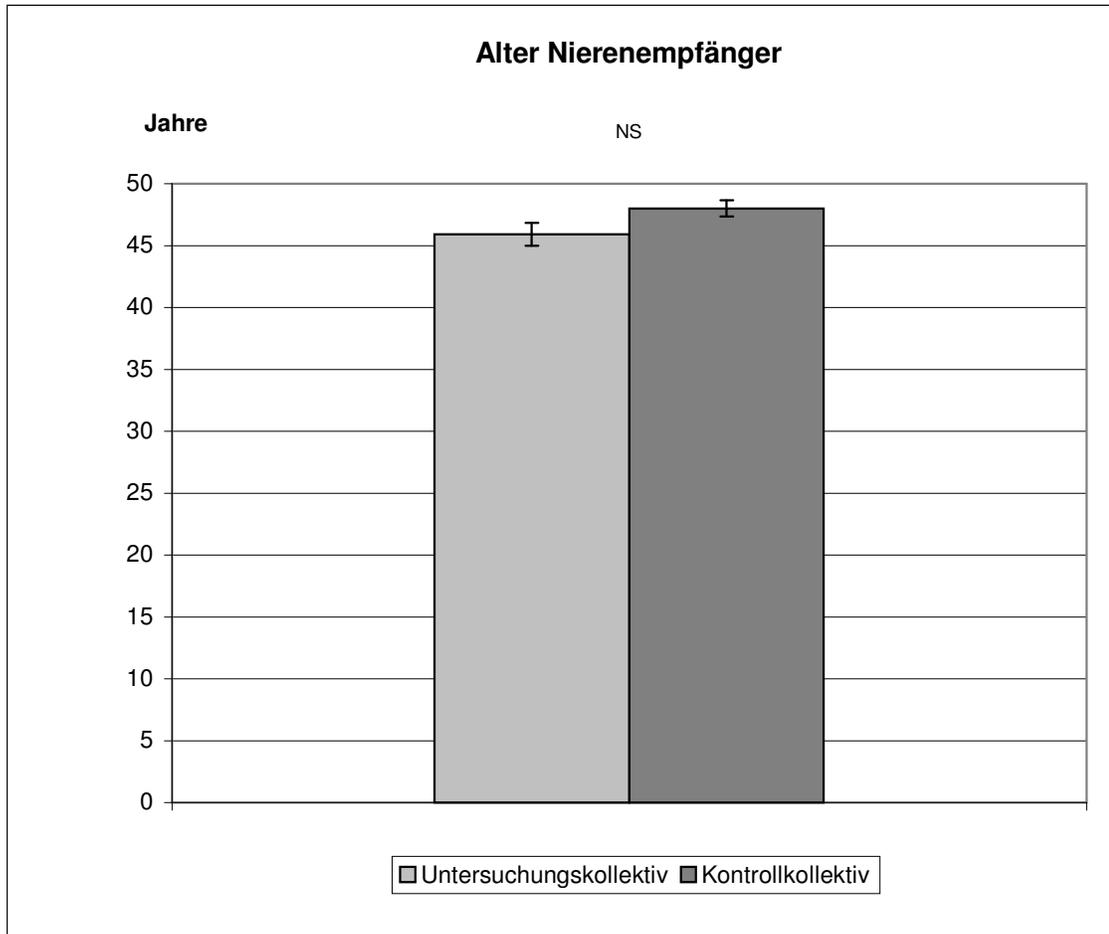


Diagramm 3: Alter der Nierenempfängerinnen und -empfänger in Jahren; angegeben sind Mittelwerte und SEM.

Untersuchungskollektiv

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei 45,9 Jahren. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, ein weiterer Patient war 26 Jahre alt. In der Gruppe der unter 40-jährigen fanden sich insgesamt 4 Patientinnen und Patienten. Zwei Patienten waren über 60 Jahre alt, wobei der älteste Patient 67 Jahre alt war.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe lag das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation bei 48 Jahren. In der Gruppe der unter 40-jährigen befanden sich drei Patientinnen und Patienten, der Jüngste war 29 Jahre alt. Der älteste Patient in dieser Gruppe war 66 Jahre alt und gleichzeitig der einzige Patient über 60 Jahren.

Der Altersunterschied zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant ($p=0,624$).

Grunderkrankung der Eigenniere

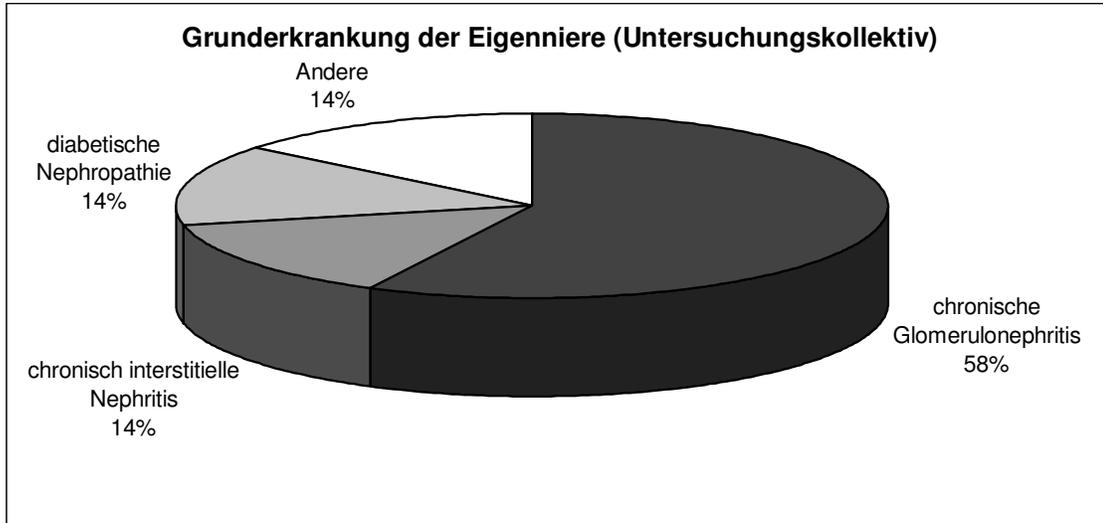


Diagramm 4: Grunderkrankungen der Eigennieren der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs; chronische Glomerulonephritiden (GN), chronische Pyelonephritiden, diabetische Nephropathien und andere Erkrankungen in Prozent

Untersuchungskollektiv

Bei 58% der Patienten der Mizoribine Gruppe (n=8) bestand als Grunderkrankung der Eigenniere der V.a. eine chronische Glomerulonephritis, bei 14 % (n=2) hatten chronische interstitielle Nephritiden bei rezidierten Pyelonephritiden zur terminalen Niereninsuffizienz geführt. Bei weiteren 14% (n=2) lag als Grunderkrankung eine diabetische Nephropathie vor.

Bei ebenfalls 14% (n=2) der Patientinnen und Patienten hatten andere Ursachen zum Nierenversagen geführt. Hierbei handelte es sich beim Patienten Nr. 338 um eine Nephrosklerose unbekannter Genese, beim Patienten Nr. 341 hatte ein Alport-Syndrom das Nierenversagen verursacht.

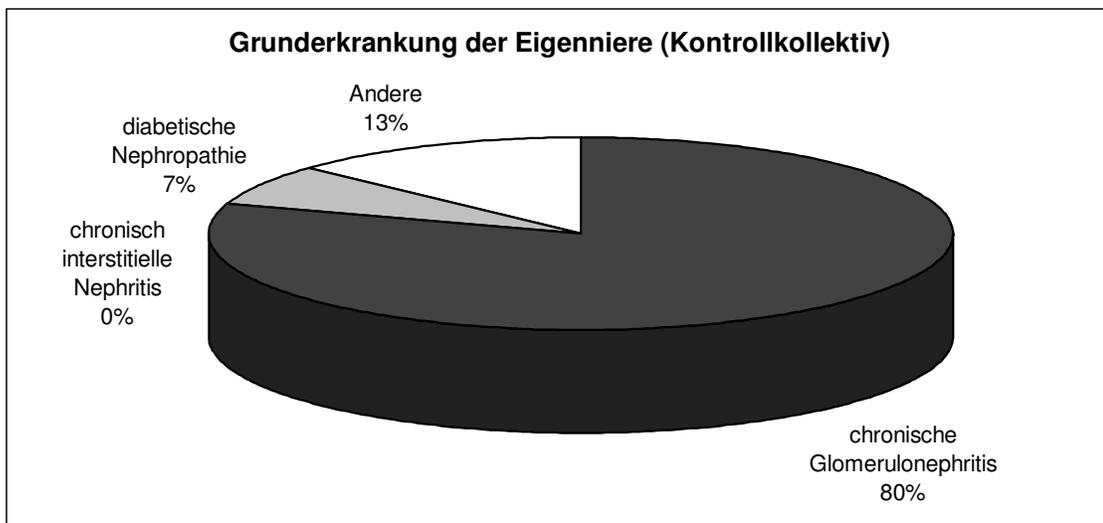


Diagramm 5: Grunderkrankungen der Eigennieren der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs; chronische Glomerulonephritiden (GN), chronische Pyelonephritiden, diabetische Nephropathien und andere Erkrankungen in Prozent

Kontrollkollektiv

Bei der Mehrzahl der Patienten der Kontrollgruppe, nämlich 80% (n=12), lag als Grunderkrankung der Eigennieren der Verdacht auf eine chronische Glomerulonephritis vor. 7% der Transplantierten (n=1) dieser Gruppe litten an einer diabetischen Nephropathie.

Auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit anderen Grunderkrankungen entfielen hier 13% der untersuchten Personen (n=2). Beim Patienten Nr. 349 lagen Schrumpfnieren unbekannter Genese vor. Der Patient Nr. 354 litt an einem familiären Mittelmeerfieber, das zu einer sekundären Amyloidose der Nieren geführt hatte.

Bei den Grunderkrankungen der Eigennieren findet sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,376$).

Dialysedauer vor Transplantation

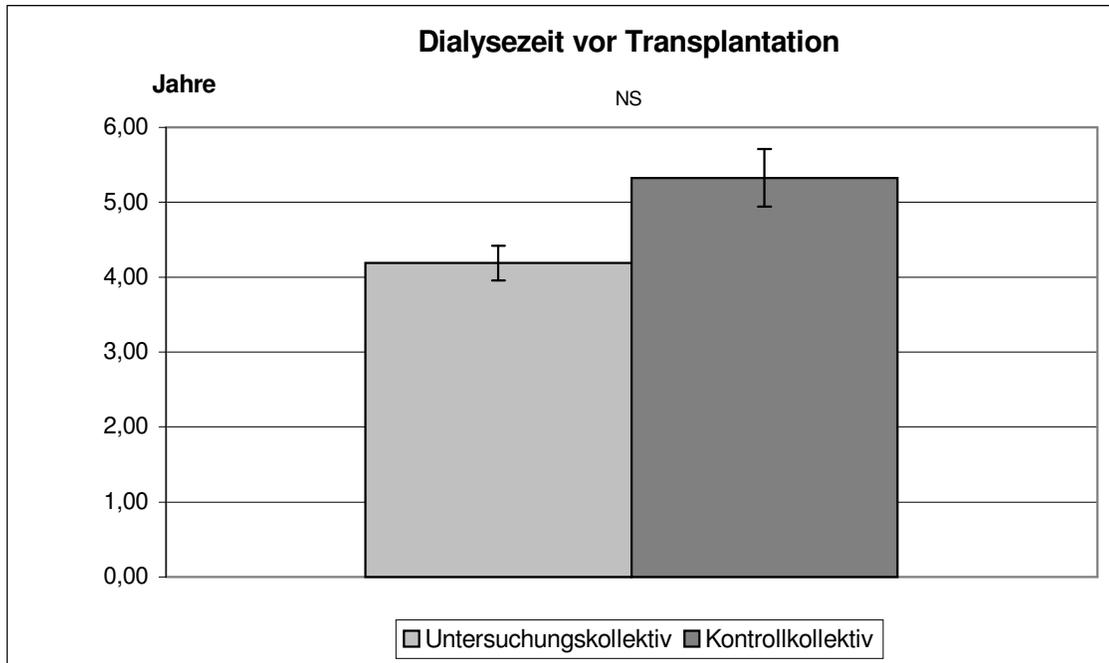


Diagramm 6: Dialysezeit vor Transplantation in Jahren; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Die mittlere Dialysezeit vor Transplantation der Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe lag bei 4,2 Jahren.

Kontrollkollektiv

Die Patientinnen und Patienten der Azathioprin-Gruppe konnten im Durchschnitt auf 5,3 Jahre Dialysebehandlung vor der Transplantation zurückblicken.

Der Unterschied zum Untersuchungskollektiv war nicht signifikant ($p=0,522$).

III.1.c Ausgangssituation der Gruppen – Erläuterungen zu den Spender-Daten

Alter der Nierenspenderinnen und -spender

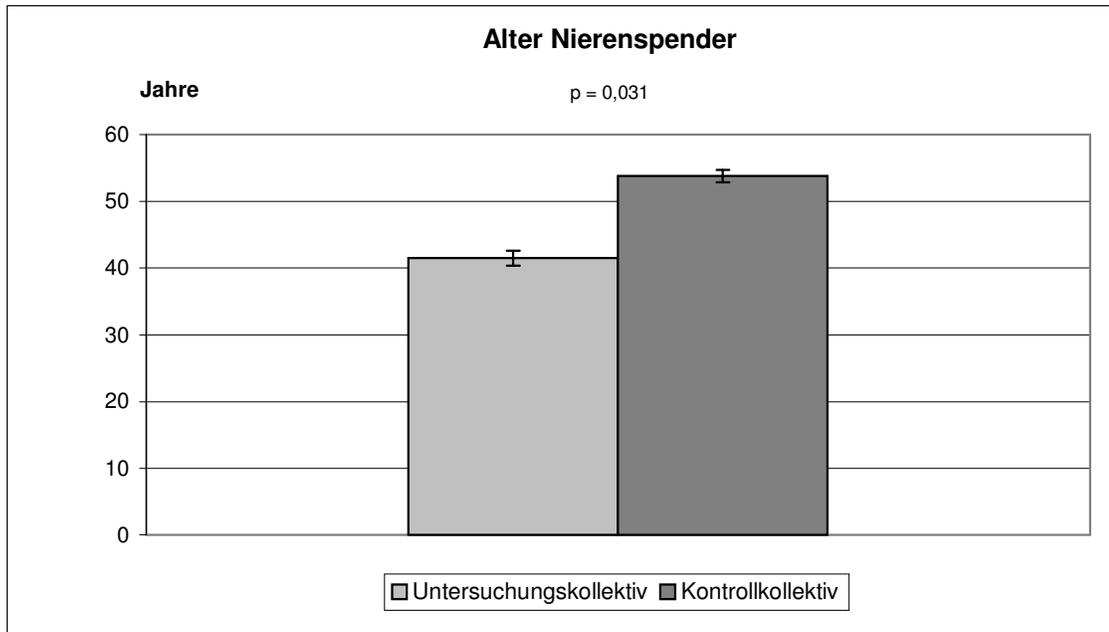


Diagramm 7: Durchschnittliches Alter der Nierenspenderinnen und -spender im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Das mittlere Alter der Organspender lag in der Mizoribine-Gruppe bei 41,5 Jahren. Der jüngste Organspender war 18 Jahre alt geworden. Insgesamt fanden sich zwei Organspender unter 20 Jahren und zwei weitere Spender in der Gruppe der unter 30-jährigen. Ein weiterer Organspender war 37 Jahre alt, insgesamt handelte es sich in der Gruppe der unter 40-jährigen somit um 5 Personen. Nur ein Organspender hatte ein Alter von über 60 Jahren erreicht. Dieser Spender verstarb im Alter von 66 Jahren.

Kontrollkollektiv

Das mittlere Alter der Nierenspenderinnen und -spender lag in dieser Gruppe bei 53,8 Jahren. Der jüngste Organspender in dieser Gruppe war 33 Jahre alt geworden, insgesamt fanden sich in der Gruppe der unter 40-jährigen nur zwei Personen. Deutlich war der Unterschied auch in der Gruppe der über 60-jährigen, hier lagen sechs der Organspender über diesem Alter. Der älteste Organspender hatte ein Alter von 82 Jahren erreicht.

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden untersuchten Patientengruppen ist als signifikant einzustufen ($p=0,031$).

Geschlecht der Nierenspenderinnen und -spender

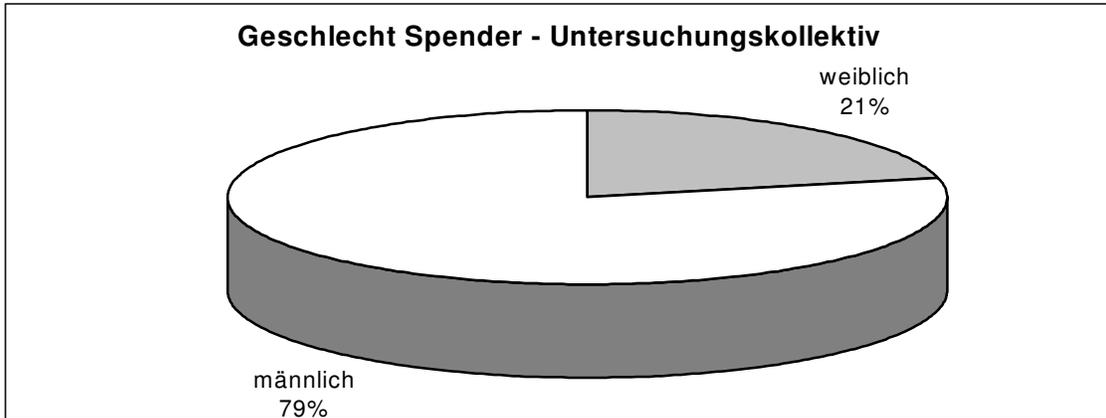


Diagramm 8: Geschlechterverteilung der Nierenspenderinnen und -spender des Untersuchungskollektivs; Angaben in Prozent

Untersuchungskollektiv

21% der Nieren in der Mizoribine-Gruppe stammten von weiblichen und 79% der Transplantate von männlichen Organspendern.

Kontrollkollektiv

Die Geschlechterverteilung der Organspenderinnen und -spender war in der Azathioprin-Gruppe mit 20% weiblichen und 80% männlichen Spendern nahezu identisch mit der Untersuchungsgruppe, somit ist der Unterschied zwischen den Gruppen als nicht signifikant einzustufen ($p=1$).

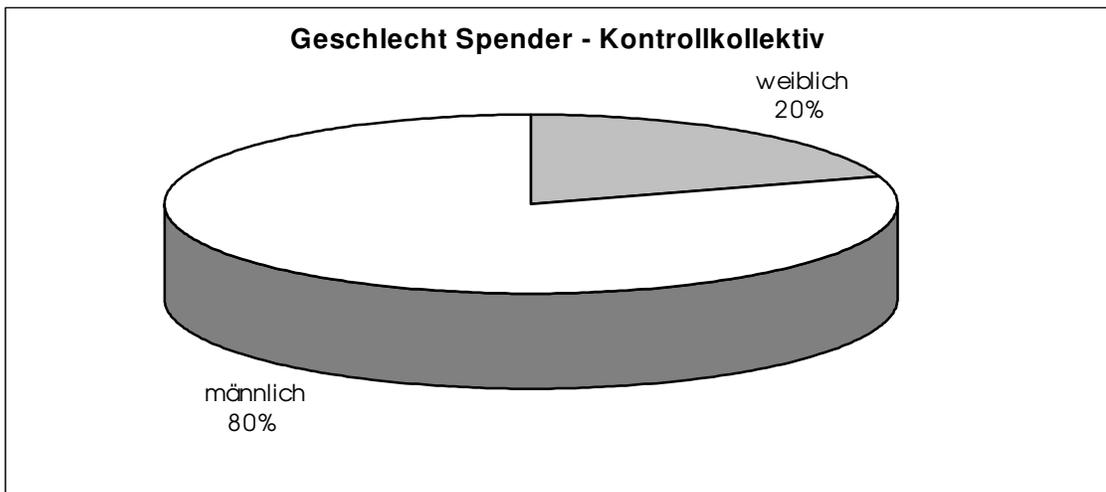


Diagramm 9: Geschlechterverteilung der Nierenspenderinnen und -spender des Kontrollkollektivs; Angaben in Prozent

Von weiterem Interesse ist in diesem Zusammenhang das Geschlechterverhältnis von Spendern und Empfängern zueinander, nachdem andere Untersuchungen zeigen konnten, dass die Nierenfunktion bei männlichen Nierenempfängern mit Transplantaten von weibli-

chen Spendern schlechter sein kann als die von weiblichen Empfängern mit Transplantaten von männlichen Spendern¹¹⁴.

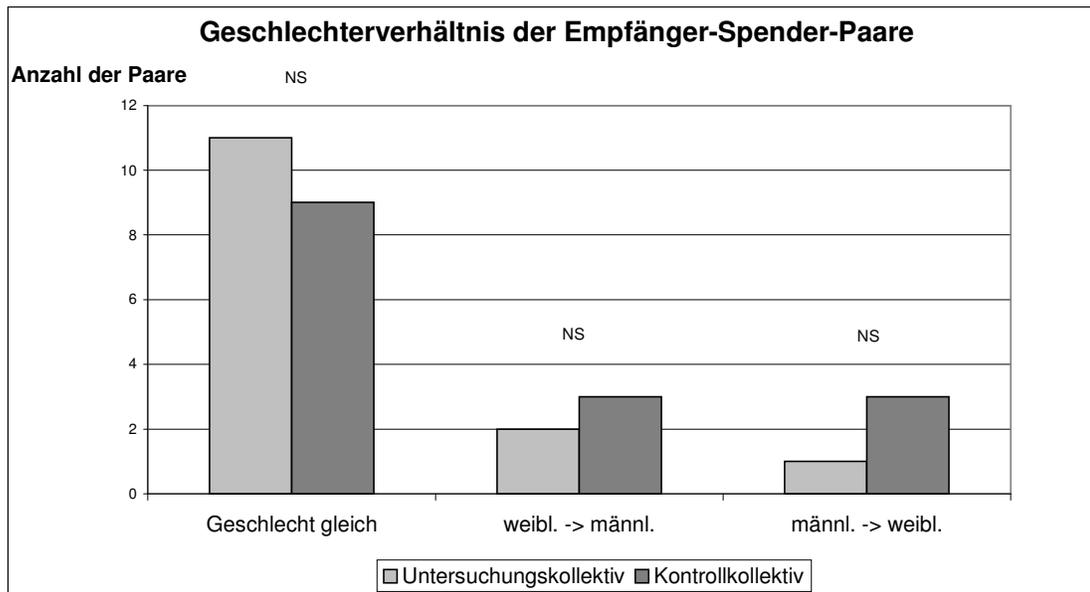


Diagramm 10: Vergleich der Empfänger-Spender-Paare in Bezug auf das Geschlecht: Anzahl der gleichgeschlechtlichen Paare, Anteil der Empfänger mit weiblichen Spendern; Anteil der Empfängerinnen mit männlichen Spendern

Untersuchungskollektiv

Beim Untersuchungskollektiv wurden an elf Empfänger (78%) Nieren von Spendern des gleichen Geschlechts vermittelt. In zwei Fällen (14%) erhielten Patientinnen Organe von Spendern, in einem Fall (7%) wurde einem Mann die Niere einer Organspenderin implantiert.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe konnten an neun der Patientinnen und Patienten (60%) Nieren von Spenderinnen und Spendern des gleichen Geschlechts vergeben werden. In jeweils drei Fällen (je 20%) erfolgte die Transplantation der Niere eines Mannes auf eine Frau und umgekehrt.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Geschlechterverteilung bezüglich der Empfänger-Spender-Paare ist nicht signifikant ($p=0,727$).

III.1.d Transplantationsrelevante Daten Spender/Empfänger

Blutgruppen

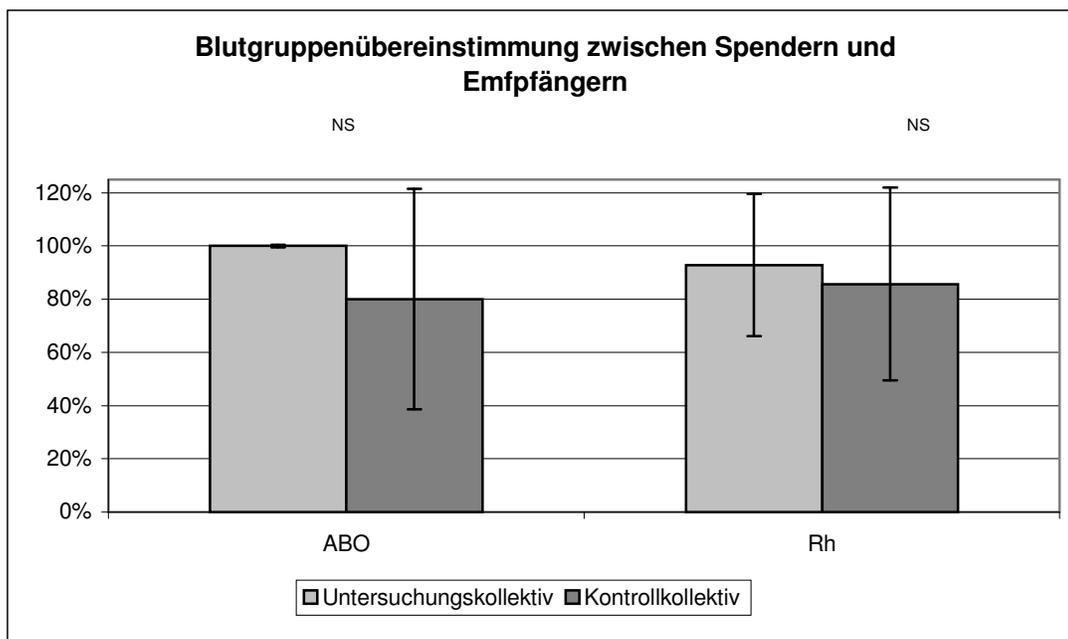


Diagramm 11: ABO- und Rhesus-Blutgruppenübereinstimmung zwischen den Nierenspendern/innen und den Organempfängern/innen im Gruppenvergleich; Angegeben ist der Anteil der übereinstimmenden Paare pro Gruppe in Prozent mit SEM

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe lag bei 100% der Patienten eine Übereinstimmung der ABO-Blutgruppen vor.

Bei den Rhesus-Blutgruppen stimmten bei 93% (n=13) der Empfänger- und Spenderpaare die Merkmale überein. Der Patient Nr. 63 war selber Rhesus positiv und erhielt die Niere eines Rhesus negativen Spenders.

Kontrollkollektiv

In der Azathioprin-Gruppe fand sich bei 80% der Empfänger und Spender (n=12) eine Übereinstimmung der ABO-Blutgruppen. Der Patient Nr. 67 mit der Blutgruppe B erhielt das Organ einer Spenderin mit der Blutgruppe 0, der Patient Nr. 339 mit der Blutgruppe AB erhielt das Organ eines Spenders mit der Blutgruppe A und der Empfänger Nr. 347 mit der Blutgruppe A erhielt ein Transplantat von einem Spender mit der Blutgruppe 0. Eine Kompatibilität war somit ebenfalls bei 100 % der Paare gegeben.

Bei den Rhesus-Blutgruppen lag in 86% der Fälle (n=12) eine Übereinstimmung vor. Der Patient Nr. 342 war Rhesus negativ und erhielt das Organ einer Rhesus positiven Spenderin. Die Patientin Nr. 352 erhielt als Rhesus positive Empfängerin das Organ eines Rhesus negativen Spenders. Bei einem Patienten (Nr. 64) fehlen die Angaben über die Rhesus-Blutgruppe der Organspenders.

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist bei beiden untersuchten Blutgruppen nicht signifikant (ABO: $p=0,224$, Rh: $p=1,000$).

HLA-Merkmale, Crossmatch-Ergebnisse

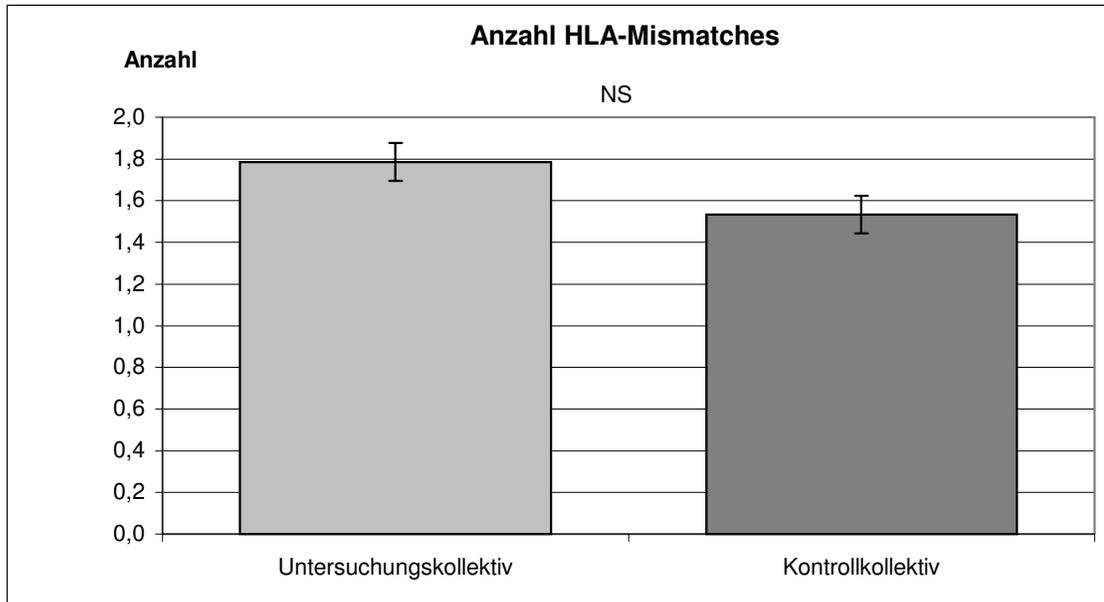


Diagramm 12: HLA-Mismatches pro Spender/in-Empfänger/in-Paar im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Die Anzahl der HLA-Mismatches bei der Mizoribine-Gruppe betrug im Durchschnitt 1,8 pro Patient. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der untersuchten HLA-Merkmale lag bei den Patienten 61, 72 und 345 vor. Jeweils drei Mismatches fanden sich bei den Patienten 68, 343 und 348. Beim Patienten 350 fand sich mit 4 Mismatches die größte Inkompatibilität.

Kontrollkollektiv

Ähnliche Werte waren in der Azathioprin-Gruppe zu beobachten. Im Mittel lagen hier 1,5 HLA-Mismatches pro Patientin oder Patient vor. Bei den Patientinnen 62 und 349 sowie bei den Patienten 67, 561 und 346 fand sich eine komplette Übereinstimmung der untersuchten HLA-Merkmale. Drei Mismatches waren bei der Patientin 352 und den Patienten 339 und 347 zu beobachten, vier der HLA-Merkmale stimmten beim Patienten Nr. 70 nicht überein.

Der Unterschied zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe war nicht signifikant ($p=0,973$).

Crossmatch

Die vor der Transplantation durchgeführten Crossmatch-Untersuchung (vgl. Kap. II.2.d) fielen in beiden Patientengruppen in allen Fällen negativ aus.

Ischämiezeiten

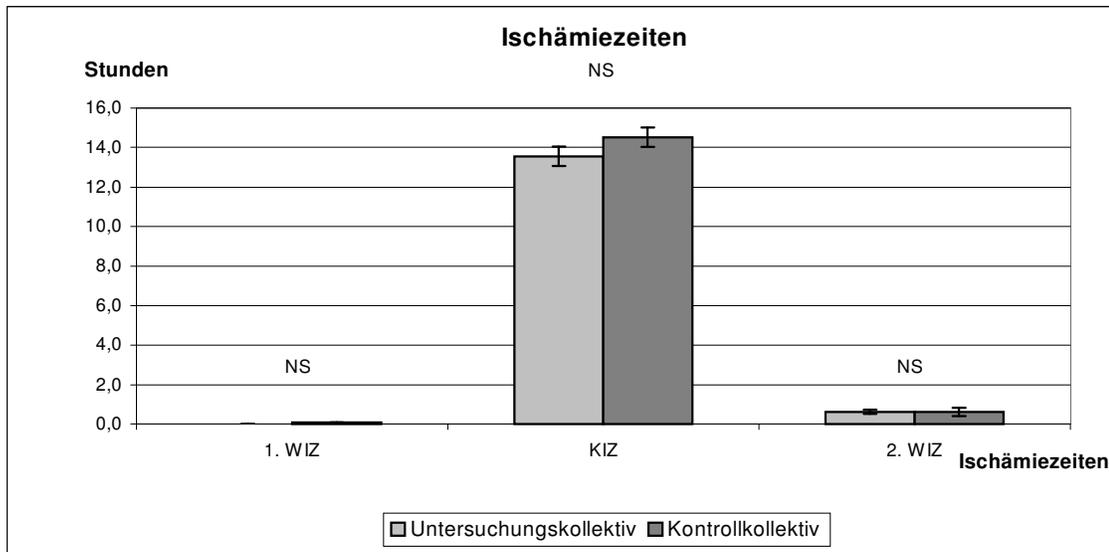


Diagramm 13: Durchschnittliche erste warme, kalte und zweite warme Ischämiezeiten im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM.

Untersuchungskollektiv

Bei den Transplantatnieren der Mizoribine-Gruppe betrug die erste warme Ischämiezeit in allen Fällen null Minuten. Die kalte Ischämiezeit lag im Mittel bei 13,6 Stunden, wobei die kürzeste Zeitspanne beim Patienten Nr. 71 2,9 Stunden betrug. Die längste kalte Ischämiezeit lag beim Patienten Nr. 63 mit 27,4 Stunden vor. Der Mittelwert für die zweite warme Ischämiezeit lag in dieser Gruppe bei 0,6 Stunden (37 Minuten), die Werte schwankten hier von 0,3 Stunden (21 Minuten) beim Patienten Nr. 71 bis 0,8 Stunden (47 Minuten) beim Patienten Nr. 63.

Kontrollkollektiv

Die erste warme Ischämiezeit betrug wie bei den Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe auch in dieser Gruppe bei 13 der verwendeten Nieren null Minuten. Einzig bei der Patientin Nr. 62 ergab sich wegen intraoperativer Schwierigkeiten eine erste warme Ischämiezeit von sechs Minuten (0,1 Stunden), wodurch für diese Gruppe ein Mittelwert von 0,01 Stunden (0,43 Minuten) für die erste warme Ischämiezeit resultierte. Die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 14,5 Stunden. Die Werte schwankten hier von 7,7 Stunden beim Patienten Nr. 344 bis zu 19,2 Stunden bei der Patientin Nr. 62. Die zweite warme Ischämiezeit dauerte bei den Patientinnen und Patienten der Azathioprin-Gruppe im Mittel 0,6 Stunden (40 Minuten), hierbei streuten die Werte von 0,4 Stunden (27 Minuten) beim Patienten Nr. 64 bis zu 0,8 Stunden (54 Minuten) beim Patienten Nr. 561.

Beim Vergleich der beiden Gruppen miteinander zeigt sich weder bei den warmen Ischämiezeiten noch bei der kalten Ischämiezeit ein signifikanter Unterschied (erste WIZ: $p=0,327$, KIZ: $p=0,428$, zweite WIZ: $p=0,744$).

CMV-Status

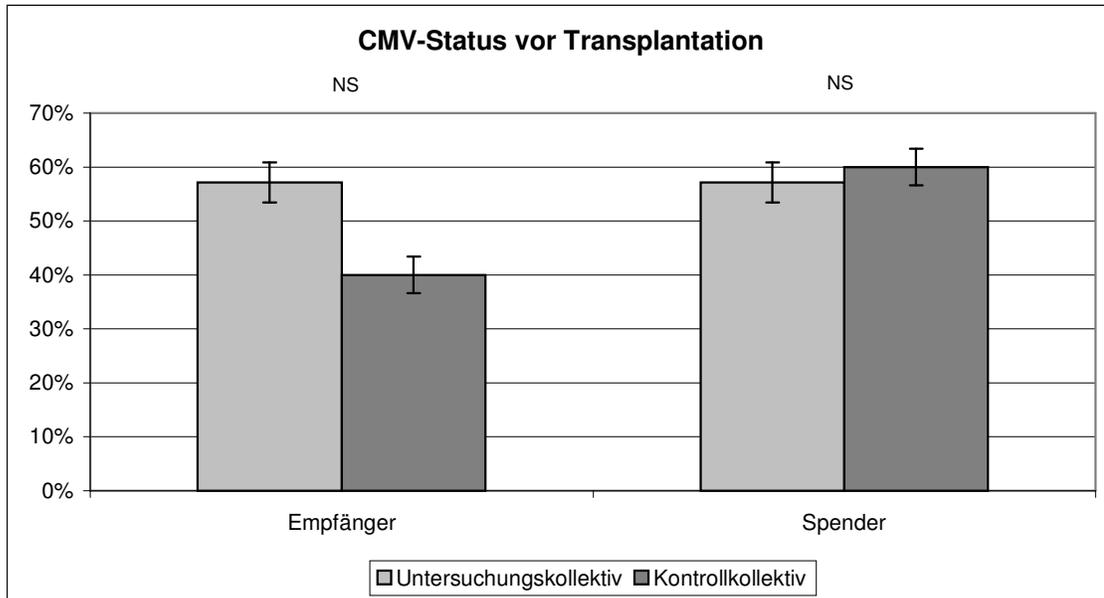


Diagramm 14: Anteil der Transplantierten mit Nachweis von IgG gegen CMV vor Transplantation und Anteil der Organspender mit nachgewiesenem IgG gegen CMV im Gruppenvergleich; angegeben ist der Anteil der Empfänger und Spender mit nachgewiesenem IgG gegen CMV und SEM

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe konnten vor der Transplantation bei 57% (n=8) der Nierenspender und ebenso bei 57% (n=8) der Organempfänger IgG-Antikörper gegen das Cytomegalie-Virus nachgewiesen werden.

Es ergaben sich drei Empfänger/Spender-Paare (21,4%), bei denen sowohl Spender als auch Empfänger CMV-negativ waren, bei weiteren drei Paaren (jeweils 21,4%) war jeweils entweder der Spender oder der Empfänger positiv, in fünf Fällen (35,7%) konnten sowohl beim Spender als auch beim Empfänger vor der Nierentransplantation IgG-Antikörper gegen das Cytomegalie-Virus nachgewiesen werden (vgl. Tab. Nr. 1).

Kontrollkollektiv

Bei den Probandinnen und Probanden der Azathioprin-Gruppe wurden vor der Transplantation bei 40% (n=6) der Empfänger und bei 60% der Spender (n=9) IgG-Antikörper gegen CMV nachgewiesen.

Im Vergleich der beiden Gruppen untereinander fand sich bei den Empfängern und Spendern kein signifikanter Unterschied (Empfänger $p=0,466$, Spender $p=1,000$) bezüglich der vor Transplantation nachgewiesenen CMV-IgG-Antikörper.

Wie in der Mizoribine-Gruppe fanden sich auch hier drei Empfänger/Spender-Paare (20%), bei denen weder beim Spender noch beim Empfänger IgG-Antikörper gegen das Cytomegalie-Virus nachgewiesen werden konnten. Bei sechs Paaren (60%) war der Spender negativ und der Empfänger positiv und bei jeweils drei Paaren (je 20%) war entweder der Empfänger positiv und der Spender negativ oder bei beiden konnten Antikörper nachgewiesen werden (vgl. Tab. Nr. 2).

Auch der Vergleich der Empfänger/Spender-Paare bezüglich der IgG-Antikörper gegen CMV vor Transplantation zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,690$).

CMV-IgG-Antikörperstatus vor Transplantation; Vergleich der Empfänger/Spender-Paare

Antikörper-Status (IgG) Empfänger/Spender	Mizoribine-Gruppe	Pat.-Nr.	Azathioprin-Gruppe	Pat.-Nr.
negativ/negativ	3 (21,4%)	338, 341, 345	3 (20%)	69, 344, 349
negativ/positiv	3 (21,4%)	65, 71, 343	6 (40%)	66, 67, 342, 346, 347, 352
positiv/negativ	3 (21,4%)	340, 348, 351	3 (20%)	62, 64, 561
positiv/positiv	5 (35,7%)	61, 63, 68, 72, 350	3 (20%)	70, 339, 354

Tabelle 2: Vergleich des CMV-IgG-Antikörperstatus der Nierenspender/-empfänger-Paare vor Transplantation; angegeben sind die Anzahl der Paare und der Anteil in der jeweiligen Gruppe in Prozent

III.2 Ergebnisse der Untersuchungen nach Transplantation

III.2.a Verlaufparameter – Übersicht

	Untersuchungs- kollektiv	SEM	Kontroll- Kollektiv	SEM	p
Dosis Mizoribine und Azathioprin (mg/kg KG)					
Tag 0	3,4	0,02	3,5	0,02	0,399
1. Woche	3,4	0,02	2,3	0,05	0,000
2. Woche	3,4	0,02	1,2	0,04	0,000
6. Woche	3,4	0,02	0,9	0,04	0,000
3 Monat	3,3	0,02	1,1	0,03	0,000
6. Monat	3,2	0,03	1,3	0,03	0,000
9. Monat	3,2	0,03	1,2	0,03	0,000
12. Monat	3,2	0,02	1,3	0,03	0,000
ATG-Einsatz nach Transplantation					
Anteil Patienten	14%		33%		0,390
CsA-Dosis (mg/kg KG)					
1. Woche	5,7	0,1	4,7	0,2	0,687
3. Woche	5,3	0,1	5,7	0,2	0,445
6. Woche	4,1	0,1	4,7	0,1	0,317
3. Monat	3,8	0,1	3,8	0,1	0,948
6. Monat	3,4	0,1	3,6	0,1	0,646
9. Monat	3,1	0,0	3,3	0,1	0,697
12. Monat	3,0	0,0	3,1	0,1	0,799
CsA-Talspiegel (ng/ml)					
1. Woche	212	5,8	169	6,8	0,243
3. Woche	372	4,7	365	6,3	0,812
6. Woche	320	4,8	314	3,3	0,770
3. Monat	302	3,0	257	5,6	0,084
6. Monat	268	2,8	256	3,9	0,478
9. Monat	278	4,2	255	5,9	0,369
12. Monat	246	2,7	204	4,4	0,030
Prednisolon-Dosis (mg/kg KG)					
1. Woche	1,4	0,01	1,4	0,02	0,564
3. Woche	1,1	0,02	1,1	0,02	0,893
6. Woche	0,3	0,01	0,3	0,01	0,961
3. Monat	0,1	0,00	0,1	0,00	0,697
6. Monat	0,1	0,00	0,1	0,00	0,068
9. Monat	0,1	0,00	0,1	0,00	0,644
12. Monat	0,1	0,00	0,1	0,00	0,873
Akutes Nierenversagen nach Transplantation					
Anteil Patienten	7%		33%		0,169
Kreatinin im Serum (mg/dl)					
Tag 0	7,5	0,27	6,9	0,12	0,638
1. Woche	2,8	0,10	4,1	0,20	0,139
3. Woche	1,8	0,04	3,0	0,18	0,112
4. Woche	2,2	0,06	3,0	0,20	0,297
6. Woche	2,0	0,04	2,8	0,15	0,180
3. Monat	2,1	0,04	3,4	0,17	0,066
6. Monat	1,9	0,05	2,5	0,10	0,123
9. Monat	1,8	0,05	2,5	0,09	0,047
12. Monat	1,8	0,04	2,4	0,0	0,071

Kreatinin-Clearance (ml/min)					
1. Woche	50,0	1,73	32,6	1,47	0,053
3. Woche	62,5	2,23	39,8	1,69	0,039
4. Woche	54,8	1,43	41,6	1,57	0,117
6. Woche	44,9	1,07	40,3	1,31	0,494
3. Monat	50,1	1,10	35,8	1,46	0,055
6. Monat	63,0	2,20	49,6	3,19	0,331
9. Monat	63,2	1,88	46,5	2,00	0,100
12. Monat	64,1	1,82	54,3	2,84	0,412
Akute Abstossungsepisoden					
Anteil Patienten	7 %		20 %		0,598
Leukopenien					
Wochen (Mittelwert)	0,2	0,04	3,3	0,41	0,073
Anteil Patienten	14 %		53 %		0,050
Lymphozyten im peripheren Blut/µl					
6. Monat	2010	93	1173	68	0,222
9. Monat	1733	92	1085	65	0,384
12. Monat	2140	106	1250	120	0,373
CD4/CD8-Ratio					
1. Woche	1,4	0,04	2,7	0,11	0,001
2. Woche	2,1	0,08	3,8	0,13	0,002
3. Woche	2,1	0,07	4,2	0,19	0,002
3. Monat	1,3	0,04	2,7	0,15	0,016
6. Monat	1,1	0,04	2,8	0,16	0,007
9. Monat	1,1	0,06	3,0	0,17	0,008
12. Monat	0,9	0,05	2,8	0,21	0,004
Lymphozytotoxische Antikörper					
Anteil Patienten	7 %		13 %		1,000
IgG im Serum (g/l)					
vor Transplantation	12,7	0,24	14,4	0,55	0,489
6. Monat	11,6	0,51	11,5	0,34	0,970
12. Monat	8,6	0,27	11,9	0,49	0,097
Anteil der an Infektionskrankheiten erkrankten Patienten					
akute Bronchitis	14 %	0,03	0 %	0,00	0,139
Pneumonie	21 %	0,03	20 %	0,03	0,597
grippaler Infekt	64 %	0,04	53 %	0,03	0,656
CMV-Erkrankung	7 %	0,02	40 %	0,03	0,040
Varizella zoster-Infektion	0 %	0,00	7 %	0,03	0,343
Herpes simplex-Infektion	36 %	0,04	47 %	0,02	0,614
Harnwegsinfekt	0 %	0,00	13 %	0,03	0,223
Mykose	43 %	0,04	53 %	0,03	0,081
Anämien; Anteil Patienten					
mit Gabe von Erythrozytenkonzentraten	14 %		40 %		0,215
mit Gabe von Erythropoetin	0 %		13 %		0,096
GPT (U/l)					
vor TX	8	0,18	9	0,28	0,376
4. Woche	15	0,93	11	0,37	0,311
3. Monat	10	0,34	8	0,37	0,292
6. Monat	25	4,07	11	0,74	0,365
9. Monat	15	1,59	10	0,56	0,398
12. Monat	15	1,52	10	0,69	0,476

Tabelle 3: Zusammenfassende Gegenüberstellung der wichtigsten im ersten Jahr nach Transplantation untersuchten Parameter der Nierenempfänger und –empfängerinnen beider Gruppen, ggf. mit Angabe von SEM und p.

In den folgenden Abschnitten finden sich genauere Erläuterungen zu den im ersten Jahr nach Transplantation durchgeführten Untersuchungen der Transplantierten beider Gruppen. Eine detaillierte Übersicht über die Einzelergebnisse ist im tabellarischen Anhang aufgelistet.

III.2.b Mizoribine-/Azathioprin-Dosierung

Untersuchungskollektiv

Die mittlere Tagesdosis für die Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe lag zu Beginn der Studie und in der ersten Woche post transplantationem bei 243 mg/d. In der dritten und sechsten Woche sowie im dritten Monat nach Transplantation lag die mittlere Tagesdosis bei 239 mg/d. Im sechsten, neunten und zwölften Monat fand sich eine mittlere Tagesdosis von 242 mg.

Berechnet man die tägliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (KG), so ergibt sich für die Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe eine Anfangsdosis von 3,4 mg Mizoribine pro kg Körpergewicht. In der ersten, dritten und sechsten Woche post transplantationem betrug die tägliche Dosis im Mittel 3,4 mg/kg KG. In den folgenden Monaten sank die tägliche Dosis leicht ab. Im dritten Monat wurden 3,3 mg Mizoribine/kg KG eingenommen, im sechsten, neunten und zwölften Monat 3,2 mg/kg KG. Die mittlere Tagesdosis an Mizoribine blieb also im Zeitverlauf nach Transplantation nahezu unverändert.

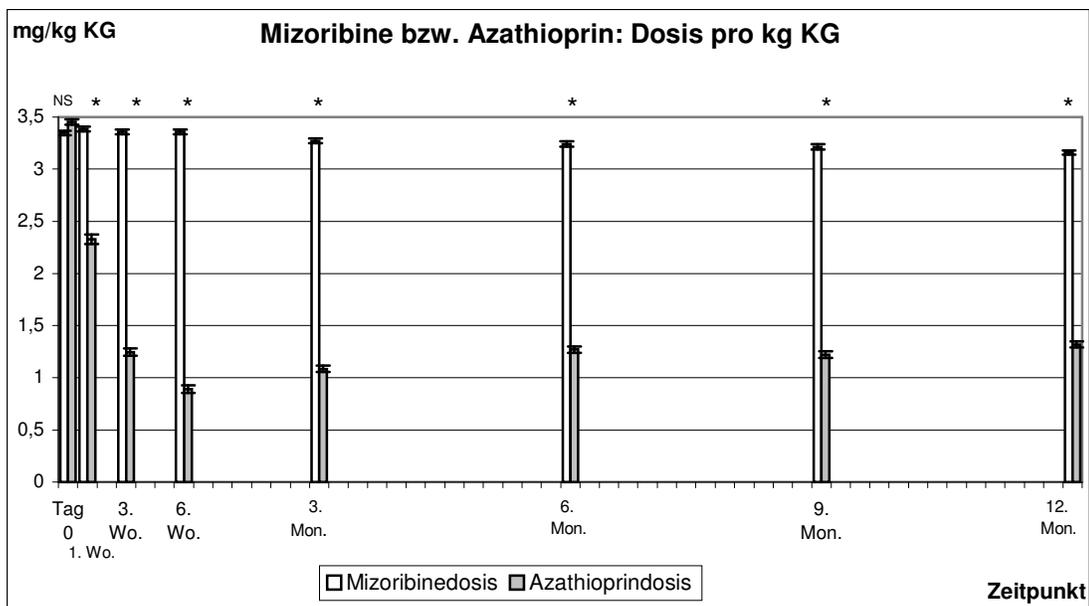


Diagramm 15: Mittlere tägliche Dosis von Mizoribine bzw. Azathioprin pro kg Körpergewicht zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p < 0,05$

Kontrollkollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten der Azathioprin-Gruppe lag die mittlere Tagesdosis initial bei 253 mg/d. Pro Kilogramm Körpergewicht entsprach diese Dosis 3,45 mg/d. In den folgenden Wochen sank die mittlere tägliche Dosis. In der ersten Woche post transplantationem erhielten die Patientinnen und Patienten im Mittel noch 173 mg Azathioprin/d (2,3 mg/kg KG). In der dritten und sechsten Woche wurde die mittlere Dosis weiter auf 93 mg/d bzw. 67 mg/d (i.e. 1,3 bzw. 0,9 mg/kg KG) reduziert. In den folgenden Monaten stieg der Mittelwert mit leichten Schwankungen wieder etwas an. Im dritten Monat erhielten die Patientinnen und Patienten eine mittlere Dosis von 83 mg/d (1,1mg/kg KG) und im sechsten Monat von 96 mg/d (1,3 mg/kg KG). Im sechsten Monat sank die tägliche Dosis wieder geringfügig auf 94 mg/d (1,2 mg/kg KG) und stieg im zwölften Monat post transplantationem wieder etwas auf 100 mg/d (1,3 mg/kg KG) an.

Im Vergleich der Gruppen miteinander zeigt sich eine Reduktion der Azathioprin-Dosis gegenüber der Mizoribine-Dosis im zeitlichen Verlauf bereits ab der ersten Woche nach Transplantation, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ab diesem Zeitpunkt signifikant ist ($p=0,000$).

Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass in der Azathioprin-Gruppe wegen aufgetretener Leukopenien (vgl. Kap. III.2.d) bereits in den ersten Wochen bei allen Transplantierten die Azathioprin-Dosis gesenkt werden musste. Im weiteren Verlauf konnte die Dosis zwar bei einigen Patientinnen und Patienten wieder leicht angehoben werden, die Ausgangsdosis wurde jedoch in keinem Fall wieder erreicht.

III.2.c Dosierung der übrigen Immunsuppressiva

Prophylaktischer ATG-Einsatz unmittelbar nach Transplantation

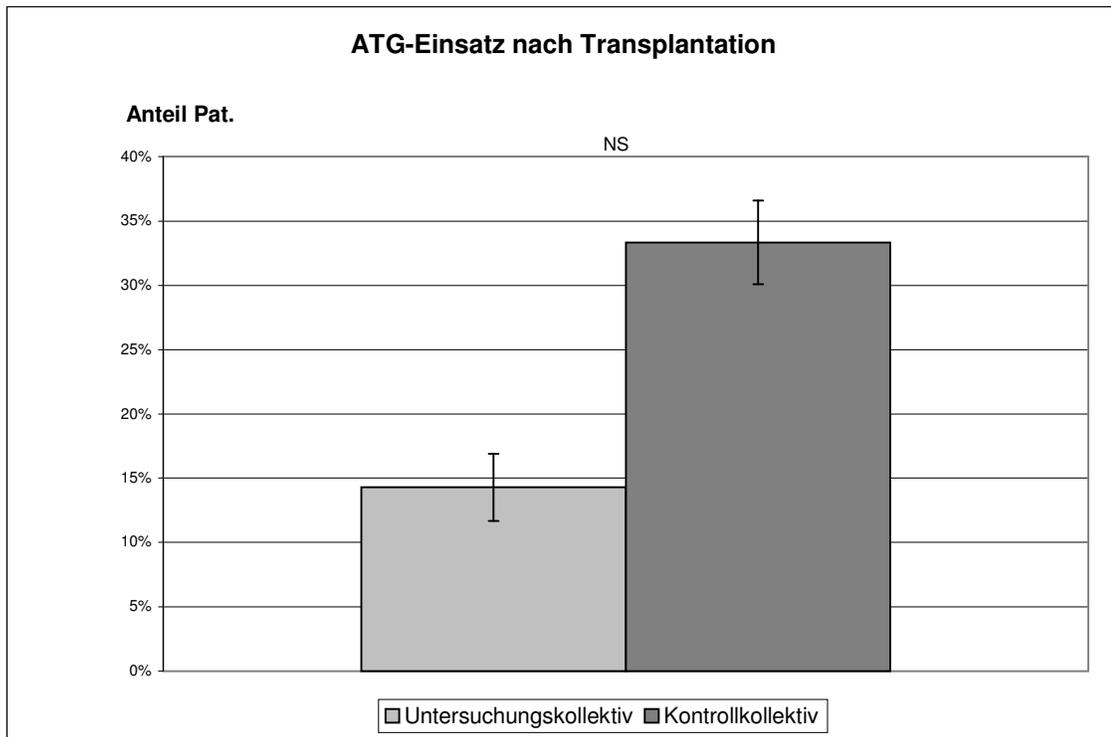


Diagramm 16: Prozentsatz (und SEM) der Patientinnen/Patienten jeder Gruppe, die in den ersten vier Wochen nach Transplantation eine Prophylaxe mit ATG erhielten

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe war bei 14 % der Patienten (n=2) ein ATG-Einsatz unmittelbar in den ersten vier Wochen nach Transplantation nötig. Beim Patienten Nr. 63 lag eine verzögerte Funktionsaufnahme der Niere unmittelbar nach Transplantation vor. Der Patient Nr. 61 erhielt in der vierten Woche nach Transplantation im Rahmen der Behandlung einer akuten Abstossungsreaktion ATG.

Kontrollkollektiv

In der Azathioprin-Gruppe wurde 33% der Patienten (n=5) in den Tagen post transplantati-onem ATG verabreicht. Bei allen Patienten (Nr. 64, 339, 561, 346 und 347) lag als Grund für die ATG-Gabe eine verzögerte Funktionsaufnahme der Niere im Rahmen eines akuten Nierenversagens vor. Der Patient Nr. 561 bekam darüber hinaus auch aufgrund seiner zweiten Nierentransplantation und seiner Immunisierung (max. 37,5 % PRA, vgl. Kap. II.2.d und Tab. 51) ATG.

Im Vergleich der Gruppen miteinander fand sich kein signifikanter Unterschied (p=0,390).

Ciclosporin A-Dosierung

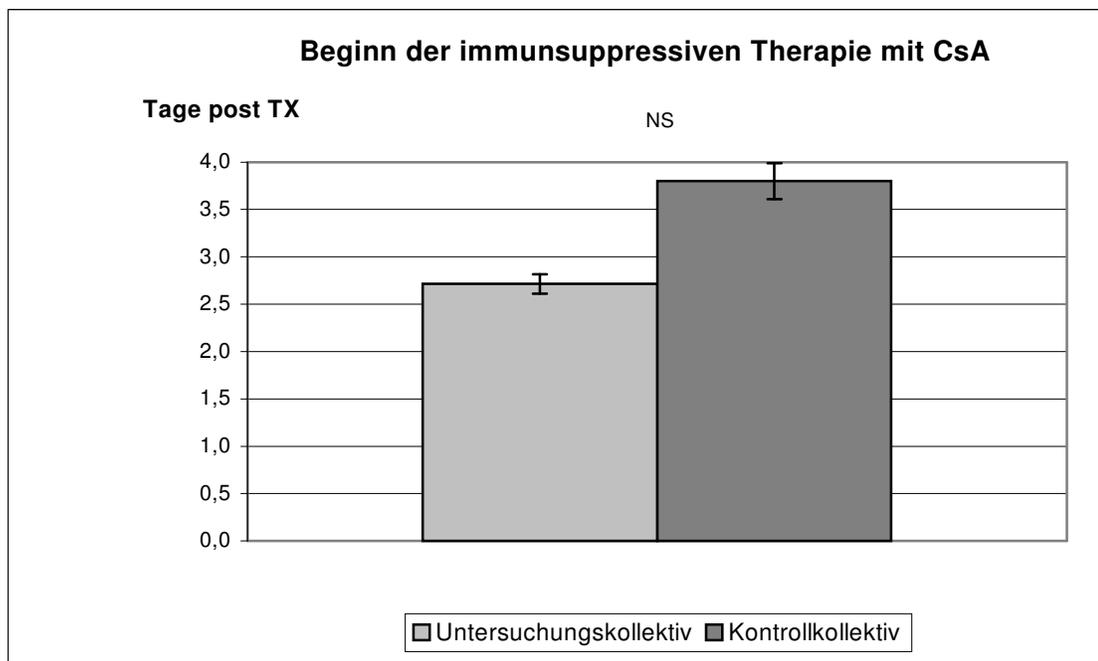


Diagramm 17: Beginn der immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin A in Tagen nach Transplantation; angegeben sind die Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

In dieser Gruppe wurde im Durchschnitt 2,7 Tage nach Transplantation mit der Gabe von Ciclosporin A (CsA) begonnen. Bei 71 % (n=10) der Transplantierten des Untersuchungskollektivs war die Nierenfunktion bereits am zweiten Tag post transplantationem so zufriedenstellend, dass CsA in den Therapieplan aufgenommen werden konnte. Ein Patient (7%) erhielt am dritten Tag seine erste CsA-Dosis. Bei zwei Patienten (14%) wurde die Immunsuppression mit CsA erst am vierten Tag, bei 7% (n=1, Pat. Nr. 63) erst am siebten Tag begonnen.

Kontrollkollektiv

Bei den mit Azathioprin therapierten Transplantierten konnte im Durchschnitt erst 3,8 Tage post transplantationem mit der Immunsuppression mit CsA begonnen werden. Ein Patient (7%) konnte bereits am Tag der Transplantation mit der Einnahme von CsA beginnen, weitere 40% (n=6) der Transplantierten erhielten CsA ab dem zweiten Tag nach Transplantation. Sechs Patientinnen und Patienten erhielten ab dem vierten Tag nach Transplantation CsA. Der Patient Nr. 347 konnte am fünften Tag post transplantationem mit der Einnahme von CsA beginnen. Die Immunsuppression der Patienten 64 und 346 wurde erst am achten Tag durch CsA unterstützt.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,206$).

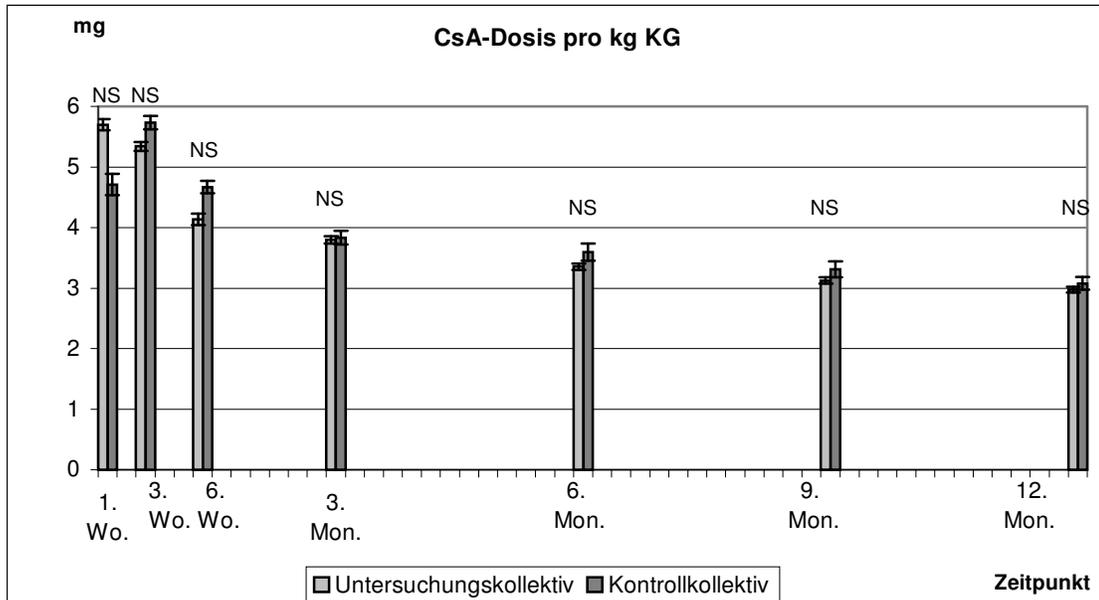


Diagramm 18: Verabreichte Ciclosporin A-Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

In der ersten Woche lag der Ciclosporin A-Talspiegel der Patientinnen und Patienten im Durchschnitt bei 212 ng/ml Blutserum. Die tägliche Dosis pro kg Körpergewicht betrug zu diesem Zeitpunkt 5,7 mg. In der dritten Woche war der Talspiegel auf durchschnittlich 372 ng/ml gestiegen. Die tägliche Dosis war inzwischen auf 5,3 mg pro kg KG gesenkt worden. In der sechsten Woche wurde die tägliche Dosis auf 4,1 mg/kg KG gesenkt, was durch ein Abfallen des Talspiegels auf durchschnittlich 320 ng/ml quitiert wurde. Bis zum dritten Monat wurde die durchschnittliche tägliche Dosis auf 3,8 mg/kg KG verringert. Zu diesem Zeitpunkt konnte ein mittlerer Talspiegel von 302 ng/ml gemessen werden. Im folgenden Zeitraum erhielten die Patientinnen und Patienten dieser Gruppe im Durchschnitt täglich 3,4 mg CsA/kg KG im sechsten, 3,1 mg/kg KG im neunten und 3,0 mg/kg KG im zwölften Monat. Der Talspiegel lag im sechsten Monat bei 268 ng/ml, im neunten Monat bei 278 ng/ml und im zwölften Monat im Durchschnitt bei 246 ng/ml.

Kontrollkollektiv

Bei einer durchschnittlichen täglichen CsA-Dosis von 4,7 mg/kg KG lag bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe der Ciclosporin A-Talspiegel in der ersten Woche im Mittel bei 169 ng/ml. Bis zur dritten Woche wurde die Dosis auf 5,7 mg/kg KG erhöht und der Talspiegel stieg auf 365 ng/ml an. Bis zur sechsten Woche war eine Dosis-Reduktion auf 4,7 mg/kg KG erfolgt und der CsA-Talspiegel war auf im Mittel 314 ng/ml gesunken. Bis zum Ende des Beobachtungsjahres wurde die tägliche CsA-Dosis weiter auf 3,8 mg/kg KG im dritten, 3,6 mg/kg KG im sechsten, 3,3 mg/kg KG im neunten und 3,1 mg/kg KG im zwölften Monat gesenkt. Der CsA-Talspiegel lag im dritten Monat bei 257 ng/ml, im sechsten Monat konnte ein Wert von 256 ng/ml gemessen werden. Im neunten Monat war der Talspiegel weiter leicht auf 255 ng/ml und im zwölften Monat deutlicher auf 204 ng/ml gesunken.

Beim Vergleich der CsA-Tagesdosis der beiden Gruppen fand sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Bei der Betrachtung der an den selben Untersuchungszeitpunkten gemessenen CsA-Talspiegeln war bis zum neunten Monat ebenfalls

kein signifikanter Unterschied festzustellen. Im zwölften Monat war der Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen hingegen signifikant ($p=0,030$).

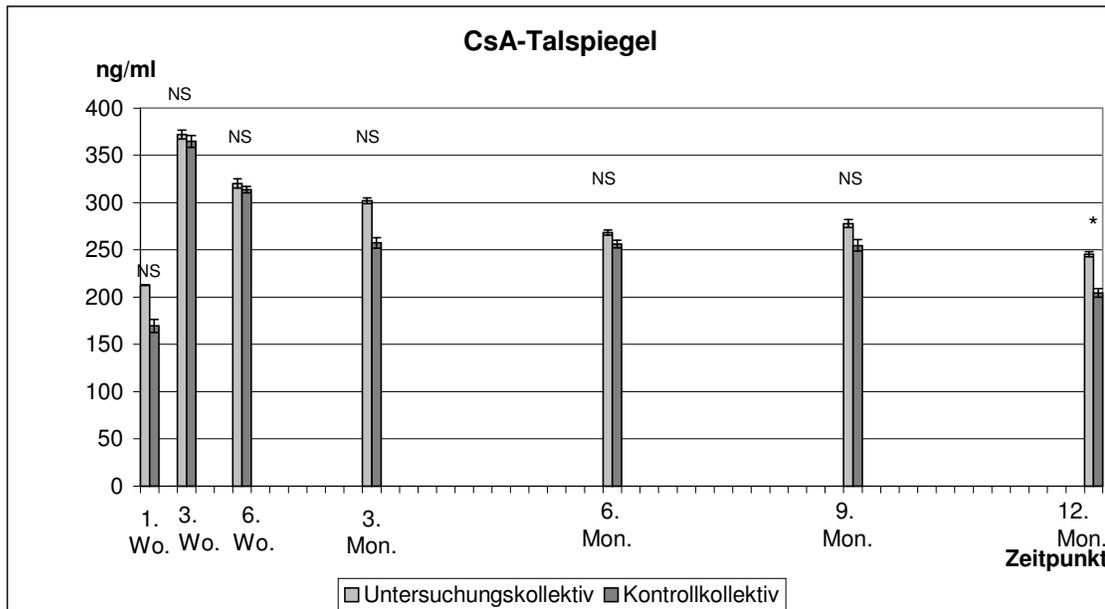


Diagramm 19: Mittelwert des Ciclosporin A-Talspiegels im Blut (ng/ml) im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p < 0,05$

Corticosteroid-Dosierung

Untersuchungskollektiv

Entsprechend dem vorgesehenen Medikationsschema (vgl. Kap. II.1.e) erhielten alle Patientinnen und Patienten dieser Gruppe am Tag der Transplantation präoperativ 100 mg Prednisolon i.v.. Zusätzlich erfolgte intraoperativ eine Bolusinjektion von 1000 mg Methylprednisolon. Umgerechnet auf die Dosierung pro kg Körpergewicht erhielten sie an diesem Tag somit 1,4 mg/kg KG Prednisolon. Am Ende der ersten Woche war die tägliche Dosis auf durchschnittlich 79 mg (1,1 mg/kg KG), in der dritten Woche auf 21 mg (0,3 mg/kg KG) und in der sechsten Woche auf 9,8 mg (0,1 mg/kg KG) gesenkt worden. Auch im weiteren Verlauf erfolgte eine kontinuierliche Dosisreduzierung. Im dritten Monat nahmen die Patientinnen und Patienten noch durchschnittlich 9,6 mg (0,1 mg/kg KG), im sechsten Monat 7,9 mg (0,1 mg/kg KG), im neunten Monat 6,9 mg (0,1 mg/kg KG) und im zwölften Monat noch 5,8 mg (0,1 mg/kg KG) Prednisolon pro Tag ein.

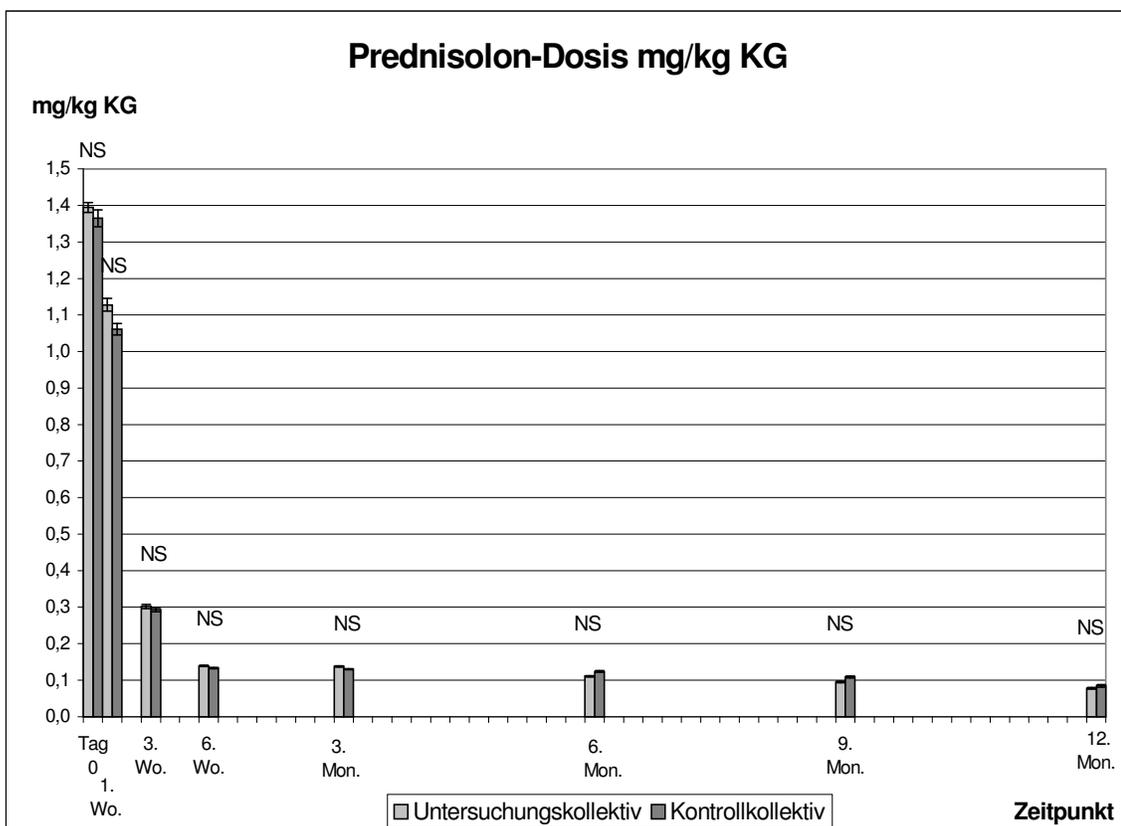


Diagramm 20: Cortison-Tagesdosis pro kg Körpergewicht im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Kontrollkollektiv

Alle Patientinnen und Patienten dieser Gruppe erhielten abgesehen vom Pat. Nr. 70 ebenfalls dem vorgeschriebenen Medikationsschema entsprechend am Tage der Transplantation 100 mg (im Mittel 1,4 mg/kg KG) Prednisolon. Die Dosis des Patienten Nr. 70 lag an diesem Tag bei 50 mg (12,12 mg/kg KG). Dieser Patient war bereits am Tag vor der Transplantation stationär aufgenommen worden und hatte bereits 100 mg Cortison i.v. erhalten. Da sich die Transplantation aus organisatorischen Gründen verzögerte, wurden dem Patienten Nr. 70 unmittelbar vor der Transplantation noch einmal 50 mg Prednisolon verabreicht. Zusätzlich

erhielten auch die Patienten dieser Gruppe intraoperativ 1000 mg Methylprednisolon i.v.. Am Ende der ersten Woche lag die tägliche Prednisolon-Dosis in dieser Gruppe durchschnittlich noch bei 77 mg (1,1 mg/kg KG) und war in der dritten Woche auf 22 mg (0,3 mg/kg KG) gesenkt worden. In der sechsten Woche nahmen die Transplantierten dieser Gruppe noch durchschnittlich 9,8 mg (0,1 mg/kg KG) ein. Bis zum Ende des Beobachtungsjahres wurde die Dosierung weiterhin kontinuierlich auf 9,5 mg (0,1 mg/kg KG) im dritten, 8,8mg (0,1 mg/kg KG) im sechsten, 7,9 mg (0,1 mg/kg KG) im neunten und 6,5 mg (0,1 mg/kg KG) im zwölften Monat gesenkt.

Beim Vergleich der Mittelwerte der Gesamtdosis pro Tag und der errechneten Dosis pro kg Körpergewicht fand sich an keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$).

III.2.d Nierenfunktion und Abstossungsreaktionen

Akutes Nierenversagen nach Transplantation

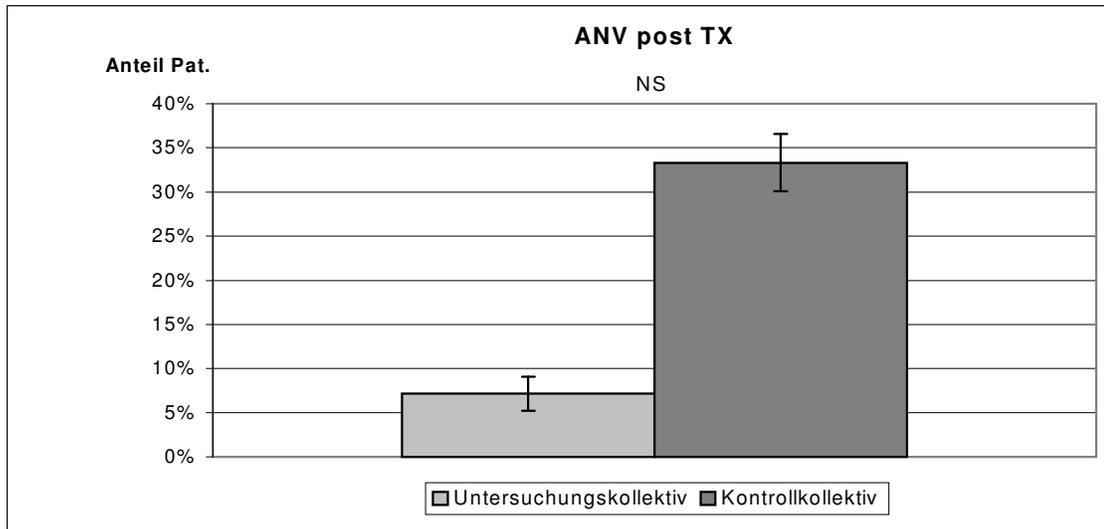


Diagramm 21: Anteil der Patientinnen und Patienten jeder Gruppe mit akutem Nierenversagen unmittelbar nach Transplantation; Anteil der Patientinnen und Patienten in Prozent und SEM

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe kam es bei 7% ($n=1$) der Transplantierten zu einer verzögert einsetzenden Nierenfunktion unmittelbar nach Transplantation, die als akutes Nierenversagen (ANV) mit der Notwendigkeit einer Hämodialysebehandlung gewertet werden konnte (vgl. Kap. II.2.e).

Kontrollkollektiv

Bei den Transplantierten in der Azathioprin-Gruppe waren in den ersten Tagen nach Transplantation mit 33% ($n=5$) deutlich mehr Patientinnen und Patienten von einem ANV betroffen als in der Mizoribine-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant ($p=0,169$).

Bei der genaueren Analyse der Daten ergibt sich ein interessanter Aspekt: Es lässt sich feststellen, dass die Transplantate mit ANV in beiden Gruppen von über 50-jährigen Organ Spendern stammten, wohingegen bei den Organen von Spendern unter 50 Jahren in keinem Fall ein ANV beobachtet wurde. Fasst man die Spender aus dem Untersuchungs- und dem Kontrollkollektiv zusammen und trennt sie anschließend in eine Gruppe von unter 50-jährigen ($n=16$) und in eine Gruppe von Spendern, die 50 Jahre oder älter waren ($n=13$), so lässt sich eine deutliche Signifikanz ($p=0,004$) für das Auftreten eines ANV bei Transplantaten aus der älteren Spendergruppe errechnen.

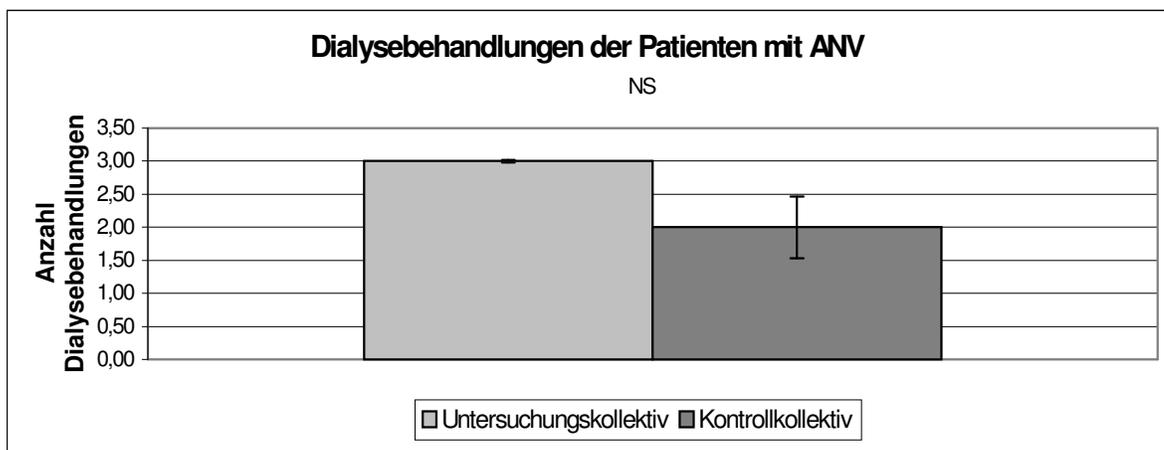


Diagramm 22: Durchschnittliche Anzahl der benötigten Dialysen der Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen (ANV) in den ersten vier Wochen nach Transplantation; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

In dieser Gruppe war nur ein Patient (Pat. Nr. 63) von einem ANV betroffen, der in den ersten vier Wochen nach der Transplantation bedingt durch die nur langsam einsetzende Nierenfunktion insgesamt drei Dialysebehandlungen unterzogen werden musste.

Bezieht man die Transplantierten dieser Gruppe mit ein, die nicht von einem ANV betroffen waren und in keinem Fall dialysiert werden mussten, so ergibt sich in dieser Gruppe eine durchschnittliche Anzahl von 0,21 Dialysebehandlungen pro Patient in den ersten vier Wochen der Studie.

In den folgenden elf Monaten der Studie mussten keine Dialysebehandlungen durchgeführt werden.

Kontrollkollektiv

Die von einem ANV betroffenen Patientinnen und Patienten dieser Gruppe mussten sich in den ersten vier Wochen nach Transplantation im Durchschnitt zwei Dialysebehandlungen unterziehen, wobei der Patient Nr. 339 mit insgesamt sechs durchgeführten Hämodialysebehandlungen die meisten Behandlungen benötigte. Die übrigen vier Transplantierten wurden zweimalig (Pat. Nr. 64) bzw. einmalig (Pat. Nr. 561 und 346) dialysiert. Eine Ausnahme stellte der Patient Nr. 347 dar, bei dem zwar eine Hämodialysebehandlung gedroht hatte, die Nierenfunktion dann aber doch etwas schneller einsetzte als bei den übrigen Patientinnen und Patienten mit ANV, sodass das ANV auch ohne Dialysebehandlung zu beherrschen war.

Wenn man auch hier die Patientinnen und Patienten mit einbezieht, die nicht von einem ANV betroffen waren, ergibt sich für die einzelnen Patientinnen und Patienten eine durchschnittliche Anzahl von 0,67 Dialysebehandlungen in den ersten vier Wochen nach Transplantation.

Auch bei den Transplantierten dieser Gruppe war nach Ablauf der ersten vier Wochen bis zum Ende der Studie in keinem Fall eine Dialysebehandlung notwendig.

Im Vergleich der Gruppen miteinander zeigt sich bei der Anzahl der Dialysebehandlungen pro Patient mit ANV kein signifikanter Unterschied ($p = 0,717$).

Serum-Kreatinin in der vierten Woche nach Transplantation

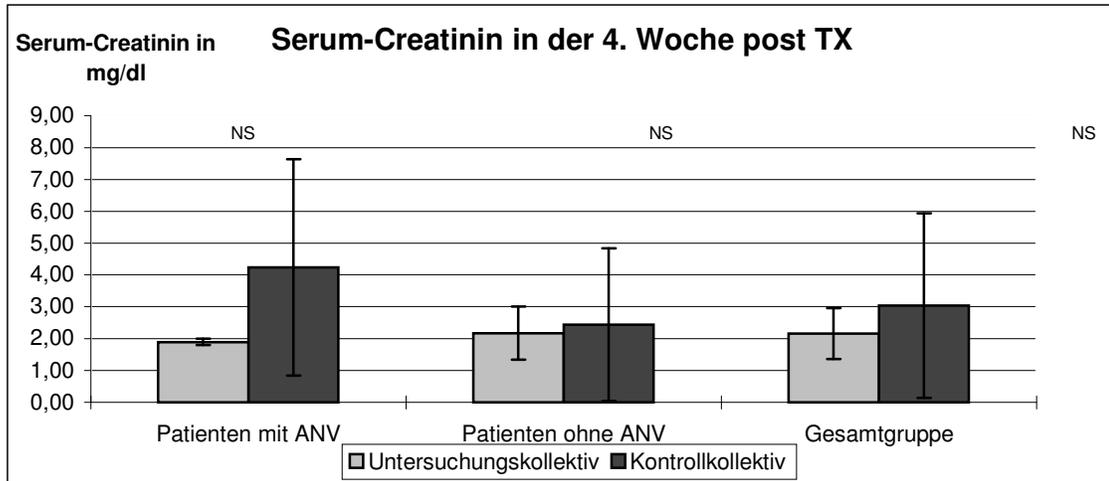


Diagramm 23: Serum-Kreatinin am Ende der vierten Woche; angegeben sind die Mittelwerte und SEM der Patienten und Patientinnen mit und ohne ANV und der Gesamtgruppen

Untersuchungskollektiv

Am Ende der vierten Woche lag der Serum-Kreatininwert des Patienten Nr. 63 bei 1,9 g/l.

Bei den übrigen Patientinnen und Patienten dieser Gruppe konnte am Ende der vierten Woche im Durchschnitt ein Serum-Kreatininwert von 2,2 g/l gemessen werden.

Der durchschnittliche Serum-Kreatininwert aller Patientinnen und Patienten dieser Gruppe lag ebenfalls bei 2,2 mg/dl.

Kontrollkollektiv

Der durchschnittliche Serum-Kreatininwert der Patientinnen und Patienten der Azathioprin-Gruppe mit ANV lag am Ende der vierten Woche bei 4,2 g/l. Die Werte der Patienten 64, 561, 346 und 347 lagen zwischen 2,0 und 2,9 g/l. Deutlich höher lag mit 11,0 g/l der Serum-Kreatininwert des Patienten Nr. 339.

Bei den Patientinnen und Patienten ohne ANV lag der Serum-Kreatininwert zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich bei 2,4 mg/dl.

Zusammengefasst ergibt sich für alle Patientinnen und Patienten dieser Gruppe ein durchschnittlicher Serum-Kreatininwert von 3 mg/dl.

Beim Vergleich der Gruppen untereinander zeigt sich für den Serum-Kreatininwert in der vierten Woche weder für die Patientinnen und Patienten mit ANV ($p=0,603$) noch für die Transplantierten ohne ANV ($p=0,729$) ein signifikanter Unterschied. Auch beim Vergleich des Mittelwertes jeweils aller Patientinnen und Patienten der Gruppen ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,297$).

Im Verlauf war zu beobachten, dass die Niere des Patienten mit ANV aus dem Untersuchungskollektiv schon ab der dritten Woche und weiterhin bis zum Ende des Untersuchungsjahres eine gute Funktion zeigte. Bei den Patienten des Kontrollkollektivs fand sich bei einem Patienten ebenfalls ab der dritten Woche eine gute und bei einem weiteren Patienten eine gute bis mäßige Nierenfunktion. Bei einem weiteren Patienten wurde eine insgesamt mäßige Funktion erreicht und bei zwei weiteren Transplantierten fand sich eine schlechte aber gerade noch ausreichende Funktion des Transplantats.

Kreatinin im Serum und Kreatinin-Clearance

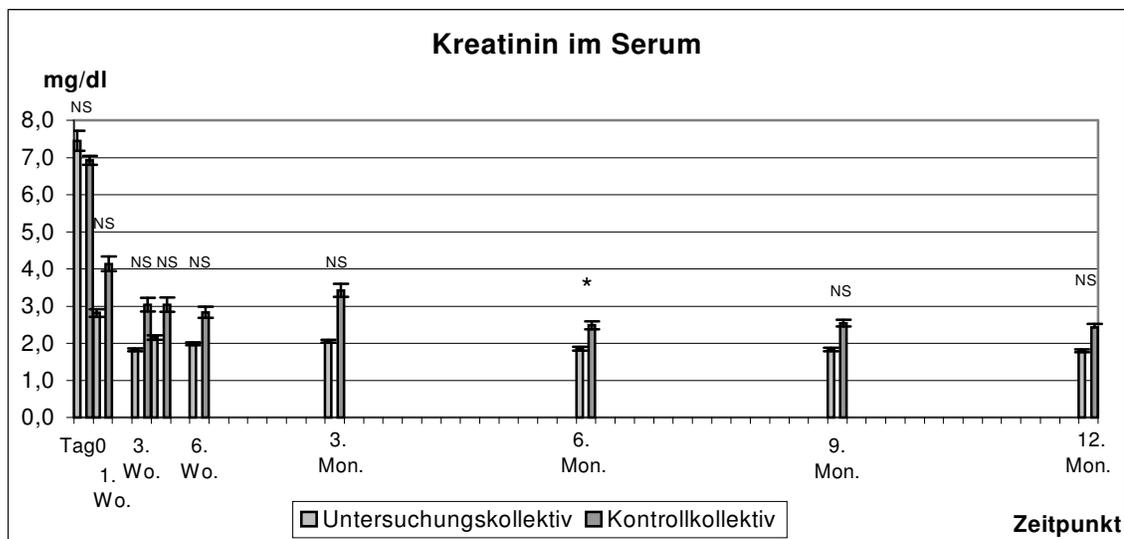


Diagramm 24: Kreatinin im Serum in mg/l: Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen im ersten Jahr nach Transplantation; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p = 0,047$

Untersuchungskollektiv

Ausgehend von einem durchschnittlichen Serum-Kreatininwert von 7,5 mg/dl Blutserum konnten die Patientinnen und Patienten dieser Gruppe diesen Wert innerhalb der ersten sieben Tage auf durchschnittlich 2,8 mg/dl absenken. Die Werte streuten hierbei mit Ausnahme des Patienten Nr. 63, dessen Wert bei 6,2 mg/dl lag, zwischen 1,2 mg/dl und 4,9 mg/dl. In der dritten Woche hatten die Patientinnen und Patienten ihren Serum-Kreatininwert weiter auf durchschnittlich 1,8 mg/dl gesenkt. In der vierten Woche hatte sich der durchschnittliche Serum-Kreatininwert wieder auf 2,2 mg/dl erhöht, wobei hier der Wert des Patienten Nr. 61 mit 4,4 mg/dl deutlich nach oben abwich. Die Werte der übrigen Patientinnen und Patienten lagen zwischen 1,3 und 2,7 mg/dl. In der sechsten Woche und im dritten Monat konnte ein Serum-Kreatininwert von 2,0 bzw. 2,1 mg/dl gemessen werden. Im weiteren Verlauf sank der durchschnittliche Serum-Kreatininwert leicht auf 1,9 mg/dl im sechsten und 1,8 mg/dl im neunten und zwölften Monat.

Kontrollkollektiv

Unmittelbar vor der Transplantation wurde bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe im Mittel ein Serum-Kreatininwert von 6,9 mg/dl gemessen, der bis zum Ende der ersten Woche auf durchschnittlich 4,1 mg/dl gesenkt werden konnte. Die höchsten Werte wurde bei dem Patienten Nr. 342 mit 9,5 mg/dl und dem Patienten Nr. 67 mit 8,4 mg/dl festgestellt. Die Werte der übrigen Patientinnen und Patienten waren zwischen 1,1 mg/dl (Pat. Nr. 352) und 7,7 mg/dl (Pat. Nr. 339) angesiedelt. In den folgenden Wochen konnte der Serum-Kreatininwert auf durchschnittlich 3,0 mg/dl in der dritten und vierten Woche und auf 2,8 mg/dl in der sechsten Woche verringert werden. Im dritten Monat war der mittlere Kreatininwert wiederum auf 3,4 mg/dl angestiegen. Abgesehen von den Patienten Nr. 69 (10,0 mg/dl), Nr. 70 (6,3 mg/dl), Nr. 339 (6,1 mg/dl) und Nr. 561 (6,5 mg/dl) lagen die Werte allerdings zwischen 1,1 mg/dl (Pat. Nr. 351) und 2,9 mg/dl (Pat. Nr. 342). Im sechsten und neunten Monat lag der Wert deutlich niedriger bei durchschnittlich 2,5 mg/dl. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten Nr. 69, 70 und 339 bereits aus der Studie ausgeschieden und auch der Serum-Kreatininwert des Patienten Nr. 561 hatte sich etwas auf 5,4 mg/dl gesenkt. Im abschließenden zwölften Monat wurde im Durchschnitt eine Serum-Kreatininwert von 2,4 mg/dl gemessen.

Beim Vergleich der Mittelwerte der Serum-Kreatininwerte der beiden Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten fand sich außer im neunten Monat ($p=0,047$) kein signifikanter Unterschied.

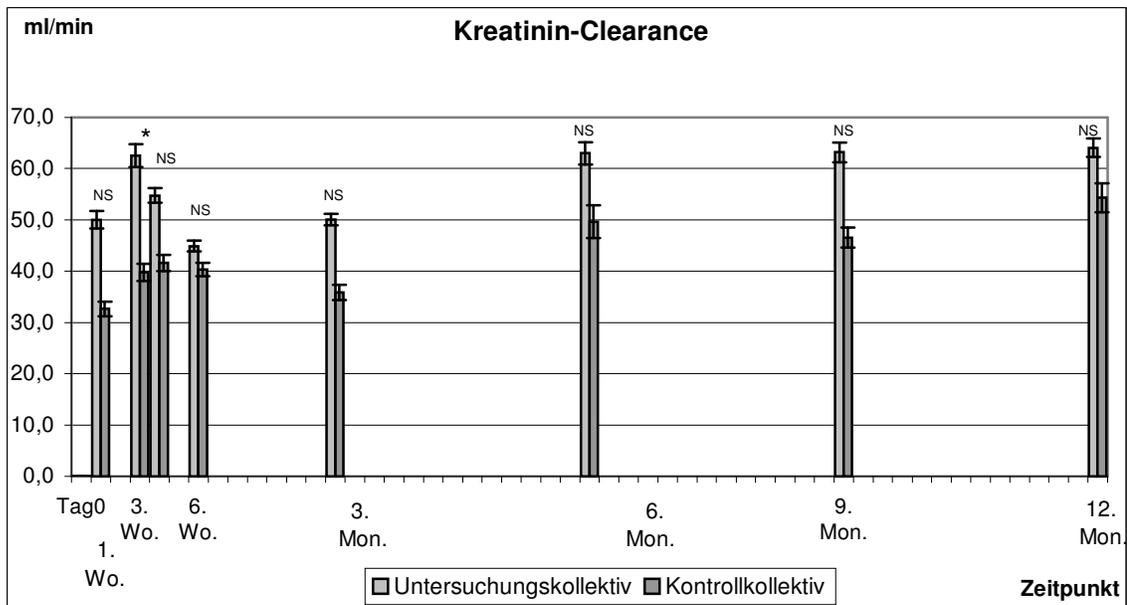


Diagramm 25: Kreatinin-Clearance in ml/min: Vergleich der Mittelwerte und SEM beider Gruppen im ersten Jahr nach Transplantation; * $p = 0,039$

Untersuchungskollektiv

Am Tag der Transplantation war bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe keine Kreatinin-Clearance messbar. Sieben Tage nach der Transplantation wurde im Durchschnitt eine Clearance von 50 ml/min erreicht. Die Kreatinin-Clearance stieg bis zur dritten Woche auf 63 ml/min an und fiel in der vierten Woche auf durchschnittlich 55 ml/min und auf 45 ml/min in der sechsten Woche ab. Im dritten Monat war sie auf 50 ml/min und im sechsten Monat auf 63,0 ml/min angestiegen. Im neunten Monat lag sie unverändert bei 63 ml/min und im zwölften Monat bei 64 ml/min.

Kontrollkollektiv

Auch bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs war unmittelbar vor der Transplantation keine Kreatinin-Clearance messbar. Am Ende der ersten Woche lag sie im Durchschnitt bei 33 ml/min und stieg weiter auf 40 ml/min in der dritten und auf 42 ml/min in der vierten Woche an. In der sechsten Woche lag der Wert etwas niedriger bei 40 ml/min und war im dritten Monat weiter auf 36 ml/min gesunken. Im sechsten Monat konnte eine Kreatinin-Clearance von durchschnittlich 50 ml/min gemessen werden. Ein Abfall dieses Wertes war wiederum im neunten Monat festzustellen. Zu diesem Zeitpunkt lag die Kreatinin-Clearance im Durchschnitt bei 47 ml/min. Im zwölften Monat konnte ein Wert von 54 ml/min gemessen werden.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war außer in der dritten Woche ($p=0,039$) an keinem Untersuchungstermin signifikant.

Akute Abstossungsreaktionen und Therapie

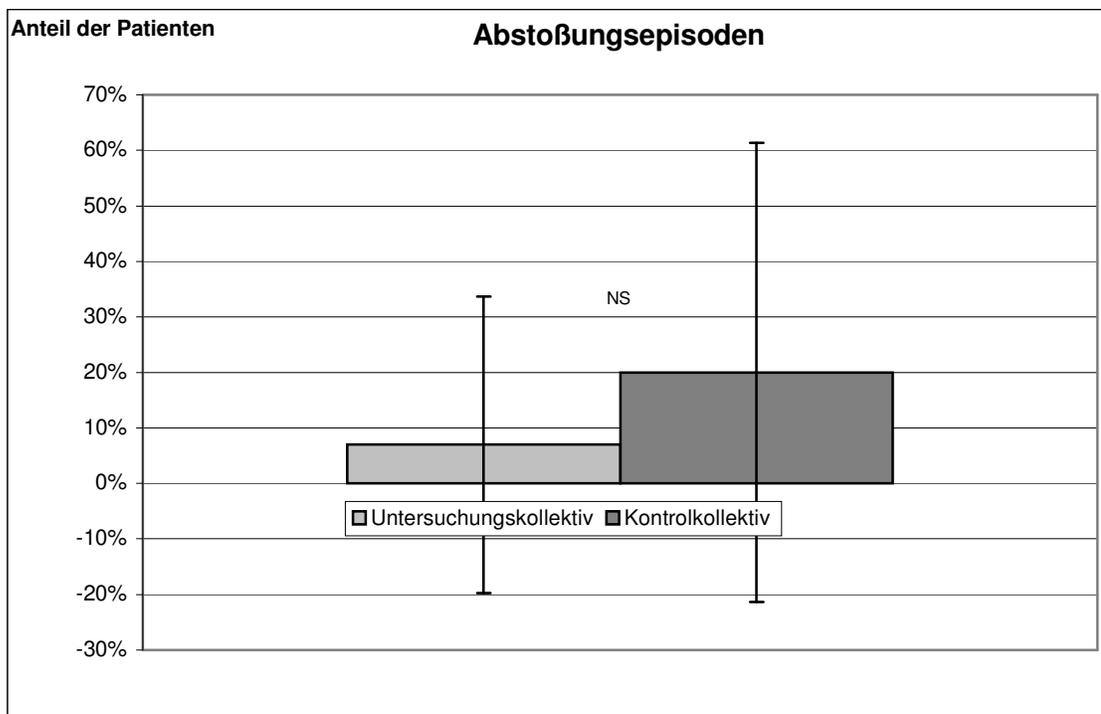


Diagramm 26: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abstoßungsepisoden im Verlauf des ersten Jahres nach Nierentransplantation in Prozent mit SEM

Untersuchungskollektiv

In dieser Gruppe kam es bei einem Patienten (Nr. 61) zu einer histologisch gesicherten mäßig starken, fokal aggressiven, interstitiellen, zellulären Transplantatabstossung, die sich am 24. Tag nach Transplantation durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion äußerte. Der Serum-Kreatininwert stieg hierbei von 1,0 mg/dl in den Tagen vor Einsetzen der Abstoßungsreaktion auf 2,9 mg/dl am 24. Tag nach Transplantation an. Die Nierenbiopsie erfolgte am selben Tag und eine Therapie mit 250 mg/d Methylprednisolon (Urbason®) i.v. wurde unmittelbar im Anschluss begonnen. In den nächsten sechs Tagen verschlechterte sich die Nierenfunktion des Patienten weiter (Serum-Kreatinin 5,5 mg/dl am 30. Tag nach Transplantation), so dass eine Behandlung mit 360 mg/d ATG über sieben Tage angeschlossen wurde. Am letzten Tag der ATG-Therapie lag der Serum-Kreatininwert des Patienten bei 1,2 mg/dl.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe machten drei Patienten eine akute Abstoßungsepisode durch.

Beim Patienten Nr. 69 begann die Abstoßungsreaktion um den 90. Tag nach Transplantation. Der Serum-Kreatininwert war in den vorangegangenen Wochen von minimal 2,0 mg/dl am 66. Tag nach Transplantation bis auf 10,4 mg/dl am 90. Tag angestiegen. Am 90. Tag wurde eine Therapie mit täglich 250 mg Methylprednisolon (Urbason®) i.v. begonnen. Da sich die Nierenfunktion nicht verbesserte, erfolgte am 96. Tag eine Nierenbiopsie. Histologisch wurden ausgeprägte Veränderungen an den Arterien des Transplantats gesehen und eine vorausgegangene schwere vaskuläre Abstoßungsreaktion diskutiert. Weiterhin fanden sich Zeichen einer CsA-assoziierten Arteriopathie. Da sich die Nierenfunktion des Patienten nicht verbesserte und inzwischen wieder eine Dialysepflichtigkeit bestand, wurde nach

Befundmitteilung die Immunsuppression mit CsA abgesetzt und der Patient seitdem mit FK506 behandelt. Wegen des Abweichens von dem im Studiendesign vorgegebenen Medikationsschema und der Aufnahme in die zu diesem Zeitpunkt laufende FK506-Studie wurde der Patient von der Mizoribine-Studie ausgeschlossen. Fünf Tage nach Aufnahme in die FK506-Studie erlitt der Patient während einer Hämodialysebehandlung eine Hochdruckkrise und verstarb an einer intracraniellen Blutung.

Der Patient Nr. 70 erlitt eine interstitielle Abstossungsreaktion, die am 104. Tag nach Transplantation bioptisch gesichert wurde. An diesem Tag lag sein Serum-Kreatininwert bei 6,4 mg/dl. Auch bei diesem Patienten hatte sich die Nierenfunktion schon in den Wochen vor dieser Biopsie deutlich verschlechtert (Abfall des Serum-Kreatininwerts von 3,2 mg/dl auf bis zu 5,2 mg/dl), eine erste Nierenbiopsie am 94. Tag nach Transplantation hatte allerdings noch keine sicheren Hinweise auf eine Abstossungsreaktion erbracht. Zu diesem Zeitpunkt fanden sich histologisch lediglich Zeichen eines beginnenden Nierenversagens, dessen Ursache jedoch nicht geklärt werden konnte. An dieser Stelle sollte weiterhin erwähnt werden, dass es bei dem Patienten in der fünften bis neunten Woche nach Transplantation zu einer reaktivierten CMV-Infektion gekommen war, die bereits mit einer ausgeprägten vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion einhergegangen war (Serum-Kreatininwert während der CMV-Infektion bis 10,0 mg/dl). Nach histologischer Bestätigung der interstitiellen Abstossungsperiode wurde eine sechstägige Therapie mit täglich 250 mg Methylprednisolon (Urbason®) i.v. begonnen, die Nierenfunktion des Patienten verbesserte sich jedoch nicht. Acht Tage nach Diagnose der Abstossungsreaktion und Beginn der Therapie mit Methylprednisolon kam es bei dem Patienten zu einer schweren CMV-Pneumonie. Da sich darüber hinaus die Nierenfunktion nicht verbessert hatte und pathologischerseits als Nebenbefund eine CsA-Nephrotoxizität diskutiert worden war, wurde CsA abgesetzt und der Patient ebenso wie der Patient Nr. 69 in die FK506-Studie aufgenommen, was seinen Ausschluss aus der Mizoribine-Studie nach sich zog. Nach Ausschluss aus der Studie musste die Immunsuppression wegen der Schwere der CMV-Pneumonie vollständig abgesetzt werden, was einen endgültigen Verlust der Transplantatfunktion bei dem bereits vorher wieder dialysepflichtigen Patienten mit sich brachte.

Beim Patienten Nr. 344 wurde wegen einer Verschlechterung der Nierenfunktion (Anstieg des Serum-Kreatininwerts von 1,3 mg/dl auf bis zu 3,4 mg/dl) am 187. Tag nach Transplantation eine Nierenbiopsie durchgeführt, die den Befund einer minimal herdförmig betonten, nicht aggressiven Abstossungsreaktion im Bereich des interstitiellen Raumes erbrachte. Während der eingeleiteten Therapie mit 250 mg/d Methylprednisolon (Urbason®) verbesserte sich die Nierenfunktion des Patienten wieder (Serum-Kreatinin am Entlassungstag 2,2 mg/dl). Bei diesem Patienten war es bereits fünf Wochen zuvor zu einer erheblichen Verschlechterung der Nierenfunktion gekommen (Anstieg des Serum-Kreatininwerts von 1,5 mg/dl auf bis zu 4,2 mg/dl), histologisch fand sich an diesem Zeitpunkt jedoch kein Anhalt für eine Abstossungsreaktion. Dennoch erhielt der Patient auch wegen dieser Nierenfunktionsverschlechterung und dem klinischen Verdacht auf eine Abstoßung eine sechstägige Therapie mit Urbason®, woraufhin sich die Nierenfunktion wieder deutlich verbesserte. Obwohl der Verlauf klinisch für das Vorliegen einer Abstossungsreaktion sprach, wurde die Episode in dieser Studie nicht als Abstossungsreaktion gewertet, da der histologische Nachweis einer Transplantatabstossung nicht erbracht werden konnte.

Zusammengefasst stehen einer histologisch gesicherten akuten Transplantatabstossung des Untersuchungskollektivs drei histologisch nachgewiesene akute Abstossungsperioden beim Kontrollkollektiv gegenüber. Statistisch ist dieser Unterschied als nicht signifikant einzustufen ($p=0,598$).

III.2.e Immunologische Parameter und Myelotoxizität

Leukozyten im peripheren Blut

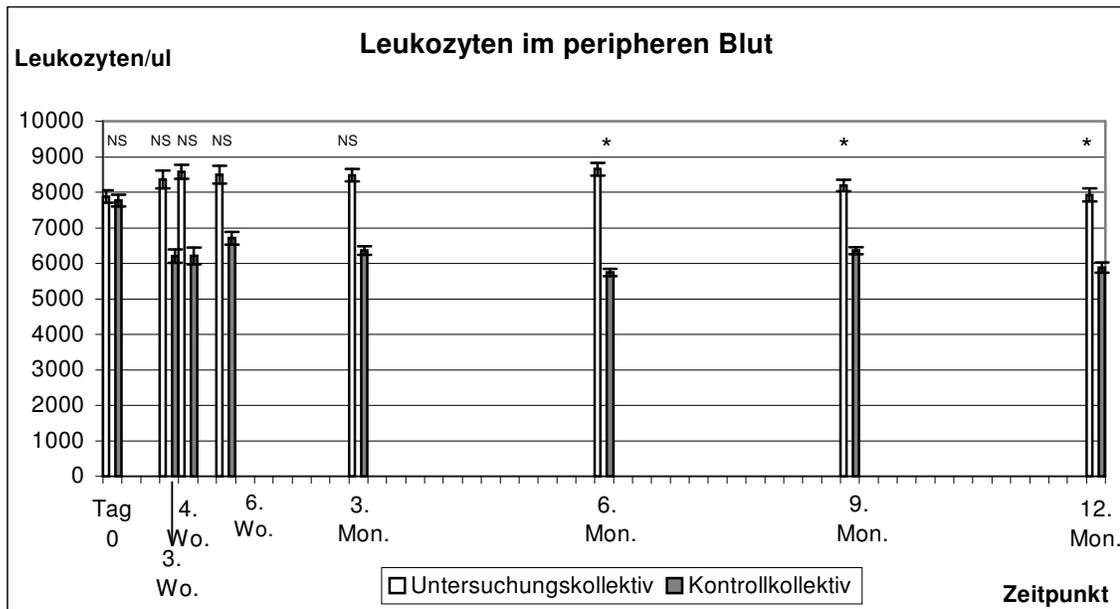


Diagramm 27: Leukozyten/̄l Blut im ersten Jahr nach Transplantation im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p < 0,05$

Untersuchungskollektiv

Der Mittelwert der Leukozytenzahl im peripheren Blut lag bei den Patienten dieser Gruppe vor Transplantation bei 7900 Leukozyten/̄l Blut. In der dritten Woche nach Transplantation war dieser Wert auf 8400 Leukozyten/̄l Blut gestiegen und lag in der vierten Woche relativ unverändert bei 8600 Leukozyten/̄l Blut und in der sechsten Woche bei durchschnittlich 8500 Leukozyten/̄l Blut. In der folgenden Zeit wurde die Leukozytenzahl im dritten, sechsten und neunten sowie abschließend noch einmal im zwölften Monat bestimmt. Auch in diesem Zeitraum fanden sich nur geringe Schwankungen. Im dritten Monat lag er weiterhin bei 8500 Leukozyten/̄l Blut, im sechsten Monat bei durchschnittlich 8700 Leukozyten/̄l Blut, im neunten und zwölften Monat bei 8200 bzw. 7900 Leukozyten/̄l Blut. Insgesamt lagen die Werte bei den einzelnen Patienten weitgehend im Bereich der Norm (4000 - 11000 Leukozyten/̄l Blut).

Deutliche Abweichungen vom Mittelwert fanden sich nur in wenigen Fällen. Der niedrigste Wert wurde beim Patienten Nr. 63 mit 3300 Leukozyten/̄l Blut in der vierten Woche, der höchste Wert, der bei 17000 Leukozyten/̄l Blut lag, beim Patienten Nr. 345 in der dritten Woche gemessen. Beim Patienten Nr. 345 wurde weiterhin vor der Transplantation ein Wert von 14000 Leukozyten/̄l Blut festgestellt. Abweichungen unter die Normgrenze wurden bei nur zwei Untersuchungen beobachtet (minimal 3300 Leukozyten/̄l Blut), Abweichungen über die Grenze von 11000 Leukozyten/̄l Blut sah man bei 13 Untersuchungen.

Kontrollkollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe fand sich im ersten Jahr nach Transplantation bei einer durchschnittlichen Leukozytenzahl von 7800 Leukozyten/̄l Blut vor Transplantation, die nur unwesentlich von der der Mizoribine-Gruppe abwich, ein deutlich anderer Verlauf mit einem Absinken des Durchschnittswerts auf 6200 Leukozyten/̄l Blut bereits in

der dritten und in der vierten Woche. In der sechsten Woche war er auf 6700 Leukozyten/̂l Blut wieder etwas angestiegen. Im dritten Monat lag der Wert in der Azathioprin-Gruppe bei 5700 Leukozyten/̂l Blut. Bis zu diesem Zeitpunkt war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$). Ab dem sechsten Monat konnte man hingegen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen beobachten. Im sechsten Monat lag der Wert in der Azathioprin-Gruppe bei durchschnittlich 6300 Leukozyten/̂l Blut ($p = 0,001$). Im neunten Monat hatte sich der Durchschnittswert wieder auf 6400 Leukozyten/̂l Blut erhöht ($p = 0,015$) und lag bei der abschließenden Untersuchung im zwölften Monat wieder unterhalb von 6000 Leukozyten/̂l Blut bei 5900 Leukozyten/̂l Blut ($p = 0,023$).

Abweichungen vom vorgegeben Normwert fanden sich wie bei der Mizoribine-Gruppe bei insgesamt 15 Untersuchungen. Allerdings wurde nur in drei Fällen eine Abweichung nach oben festgestellt, wobei zwei dieser Werte vor der Transplantation gemessen wurden. Der höchste Wert nach der Transplantation lag bei der Patientin Nr. 62 in der sechsten Woche bei 13200 Leukozyten/̂l Blut. Die übrigen von der Norm abweichenden Messergebnisse lagen unterhalb von 4000 Leukozyten/̂l Blut. Insgesamt wurden bei 12 Messungen Werte bis minimal 1900 Leukozyten/̂l Blut festgestellt.

Leukopenien

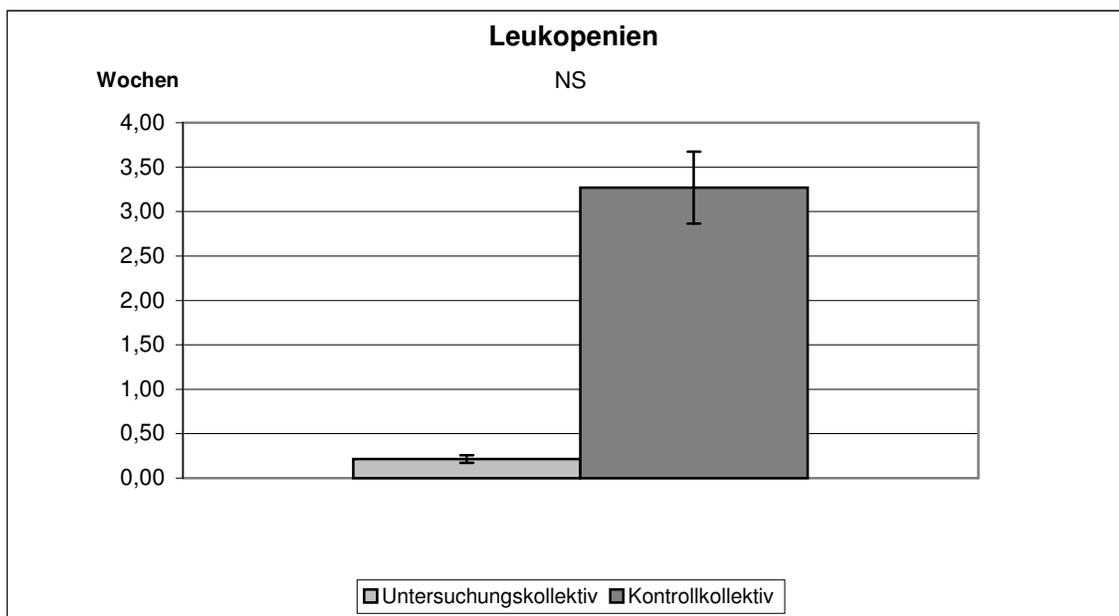


Diagramm 28: Anzahl der Wochen mit leukopenischen Episoden im ersten Jahr post transplantationem; Mittelwerte der Gruppen im Vergleich und SEM

Untersuchungskollektiv

Bei 14 % der Patientinnen und Patienten dieser Gruppe ($n=2$) kam es zu leukopenischen Episoden. Beim Patienten Nr. 63 hielt die Leukopenie eine Woche, bei dem Patienten Nr. 63 zwei Wochen an. Berechnet man den Mittelwert für alle Patientinnen und Patienten dieser Gruppe, so ergeben sich für jede Person im Durchschnitt 0,21 Wochen.

Eine Reduzierung der Mizoribine-Dosis erfolgte in beiden Fällen nicht.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe machten 53 % der Patientinnen und Patienten ($n=8$) leukopenische Phasen durch. Unter Einbeziehung der Patientinnen und Patienten ohne Leukopenien lag somit

pro Patient im Mittel in 3,3 Wochen im Laufe des Beobachtungsjahres eine Leukopenie vor. Im einzelnen waren dies bei dem Patienten Nr. 64 insgesamt 23 Wochen, bei den Patienten Nr. 561 und 346 jeweils acht Wochen, bei den Patienten Nr. 339 und 344 jeweils drei Wochen und bei der Patientin Nr. 62 zwei, bei den Patienten Nr. 70 und 349 jeweils eine Woche.

Der Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Leukopenien pro Gruppe war zwar deutlich, aber nicht signifikant ($p=0,050$). Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Anzahl der Wochen mit Leukopenien in beiden Gruppen war der Unterschied zwischen beiden Gruppen zwar ebenfalls groß, es fand sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,073$).

Bei den Patientinnen und Patienten Nr. 62 und 346 erfolgte eine Reduzierung der Azathioprin-Dosis. Bei den Patienten Nr. 64, 339, 344, 561 und 349 wurde die Azathioprin-Dosis zunächst verringert und das Medikament anschließend vorübergehend abgesetzt. Beim Patienten Nr. 70 wurde die Azathioprin-Dosis im Zusammenhang mit der leukopenischen Episode nicht verändert. Bei ihm wurde einmalig ein Leukozytenwert von $3700/\bar{l}$ l Blut gemessen. Bei der Kontrolle am nächsten Tag lag der Wert wieder bei 4600 Leukozyten/ \bar{l} l Blut und sank auch in der Folge nicht mehr unter 4000 , so dass von einer Reduzierung der Azathioprin-Dosis abgesehen wurde.

Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Reduzierung der Azathioprin- bzw. Mizoribine-Dosis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,089$).

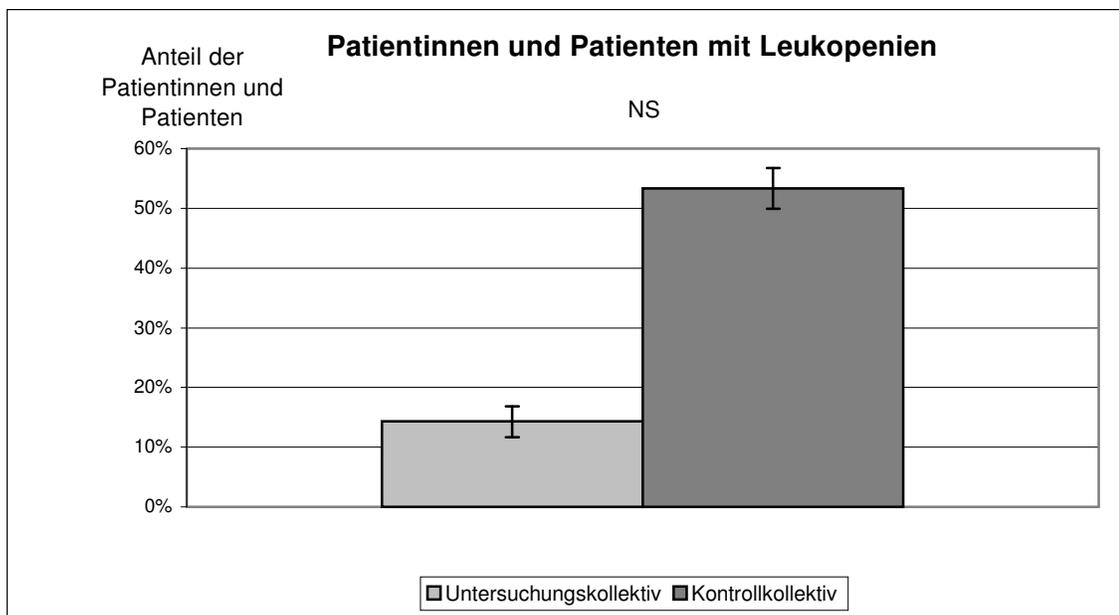


Diagramm 29: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Leukopenien im ersten Jahr post transplantationem im Gruppenvergleich und SEM

Lymphozyten im peripheren Blut

Allgemeines

Leider liegen die Daten der Lymphozytenzählungen nicht ganz vollständig vor. Insbesondere die in den Akten verfügbaren Differentialblutbilder aus dem Zeitraum vor der Transplantation waren grösstenteils bis zu zwei Jahre vor der Transplantation erstellt worden, weshalb sie in die vorliegende Auswertung nicht miteinbezogen werden konnten. Unmittelbar vor der Transplantation sind in der Mizoribine-Gruppe nur bei vier, in der Azathioprin-Gruppe nur bei

zwei Patienten Differentialblutbilder erstellt worden, so dass diese Werte bei der Untersuchung nicht berücksichtigt wurden. Im Verlauf des Beobachtungsjahres nach Transplantation ist die Befunderhebung ebenfalls stellenweise lückenhaft. Eine detaillierte Übersicht kann den Tabellen Nr. 46 und 47 im Anhang entnommen werden.

Um starke Schwankungen der Lymphozytenzahlen, die durch eine Verabreichung von ATG nach Transplantation verursacht wurden, von der Auswertung auszuschließen, fanden nur die Werte Berücksichtigung, die ab dem sechsten Monat nach Transplantation erhoben wurden.

Für diese Auswertung sind die jeweils vorliegenden Daten an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten verwendet worden, wobei sich die Mittelwerte und die statistischen Berechnungen jeweils nur auf die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt untersuchten Patientinnen und Patienten beziehen.

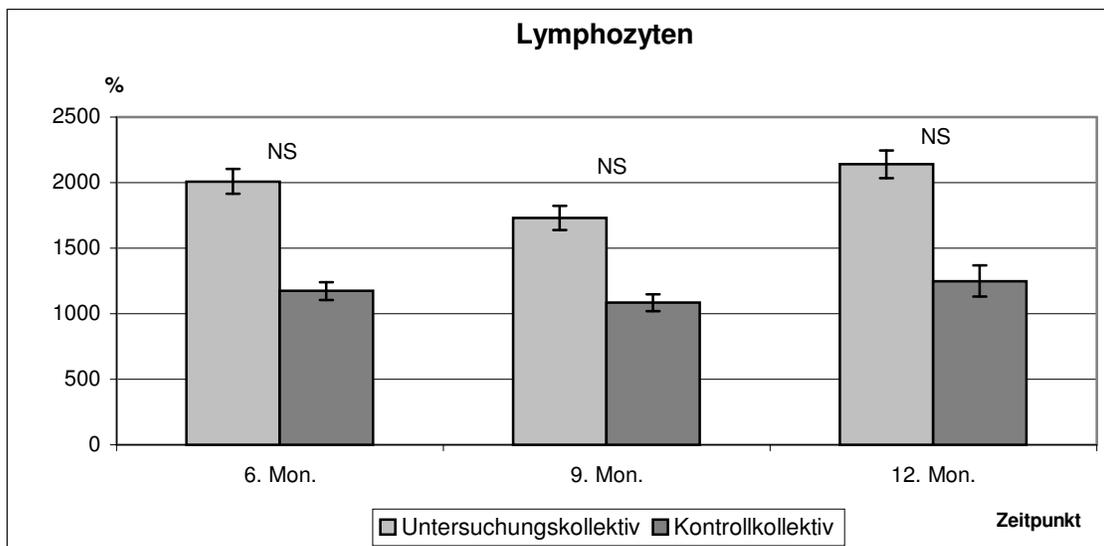


Diagramm 30: Anzahl der Lymphozyten pro 1000 im peripheren Blut; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Im sechsten Monat nach Transplantation ergaben die Untersuchungen des peripheren Blutes bei den Transplantierten des Untersuchungskollektivs durchschnittlich 2010 Lymphozyten/1000 Blut. Im neunten Monat war dieser Wert im Durchschnitt auf 1733 Lymphozyten/1000 Blut gefallen und im zwölften Monat in dieser Gruppe wieder auf durchschnittlich 2140 Lymphozyten/1000 Blut angestiegen.

Kontrollkollektiv

Im sechsten Monat nach Transplantation lag die durchschnittliche Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut bei den Transplantierten dieser Gruppe bei 1173 Lymphozyten/1000 Blut, im neunten Monat war dieser Wert leicht auf durchschnittlich 1085 Lymphozyten/1000 Blut gefallen. Am Ende des Beobachtungsjahres war der Wert wieder auf durchschnittlich 1250 Lymphozyten/1000 Blut angestiegen.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war an keinem der Untersuchungstermine signifikant ($p > 0,05$).

CD4/CD8-Ratio

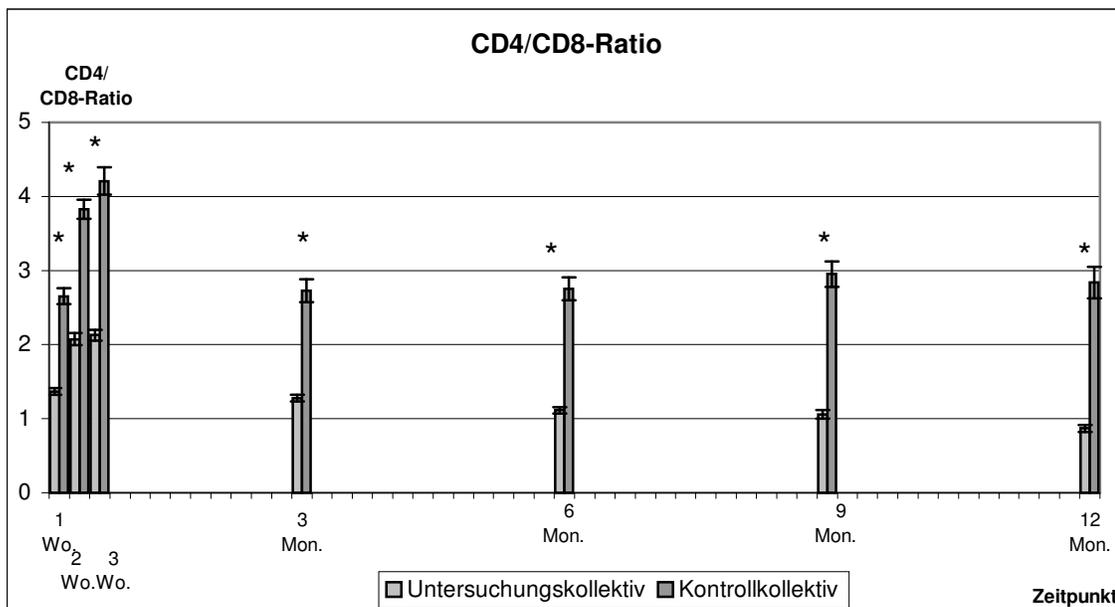


Diagramm 31: Gruppenvergleich der CD4/CD8-Ratio im Verlauf des ersten Jahres post transplantationem; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p < 0,05$

Allgemeines

Leider finden sich in der Befunddokumentation zur CD4/CD8-Ratio Lücken, d.h. insbesondere im sechsten, im neunten und im zwölften Monat nach Transplantation ist die CD4/CD8-Ratio nicht bei allen Patientinnen und Patienten an den vorgegebenen Terminen untersucht worden. Während in den ersten drei Wochen nach Transplantation nur an einem Termin bei einem Patienten der entsprechende Wert nicht vorliegt, wurden die Untersuchungen im dritten Monat bei zwei Patienten aus dem Kontrollkollektiv (13%) nicht durchgeführt. Im sechsten Monat fehlen die Daten bei einem Patienten aus dem Kontrollkollektiv (6,5%) und bei zwei Patienten aus dem Untersuchungskollektiv (14%). Im neunten und zwölften Monat fehlen die Daten im Untersuchungskollektiv ebenfalls jeweils bei zwei Patienten, im Kontrollkollektiv ist im zwölften Monat bei drei Patienten (20%) keine Untersuchung der CD4/CD8-Ratio erfolgt.

Weiterhin waren die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit ATG erhalten hatten, nur eingeschränkt verwertbar. Die erhobenen Daten in den vier auf eine ATG-Therapie folgenden Wochen wurden jeweils nicht verwendet.

Alle übrigen aus den Akten entnehmbaren Daten fließen in die Auswertung ein. Die detaillierte Befunddokumentation findet sich im tabellarischen Anhang (vgl. Tab. Nr. 48 und 49).

Untersuchungskollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe ließ sich in den ersten drei Wochen nach Transplantation im Mittel ein deutlicher Anstieg der CD4/CD8-Ratio von 1,4 in der ersten Woche auf jeweils 2,1 in der zweiten und in der dritten Woche feststellen. Im dritten Monat war sie auf 1,3 gesunken und lag damit leicht unter dem Ausgangswert. Diese leicht fallende Tendenz hielt bis zum Abschluss des Untersuchungsjahres an. Im sechsten bzw. im neunten Monat lag der Mittelwert der CD4/CD8-Ratio bei jeweils 1,1, im zwölften Monaten bei 0,9.

Kontrollkollektiv

In der Azathioprin-Gruppe lag bereits eine Woche nach Transplantation der Wert der CD4/CD8-Ratio mit 2,7 deutlich über dem des Untersuchungskollektivs. In den folgenden zwei Wochen stieg er auf 3,8 in der zweiten und auf 4,2 in der dritten Woche und lag somit deutlich über dem in der Mizoribine-Gruppe errechneten Mittelwert. Bis zum dritten Monat ließ sich auch in dieser Gruppe eine fallende Tendenz der CD4/CD8-Ratio feststellen. Im dritten Monat lag der Mittelwert bei 2,7 und war damit mehr als doppelt so hoch wie in der Mizoribine-Gruppe. Auch an den nachfolgenden Untersuchungsterminen ließen sich in der Azathioprin-Gruppe Werte nachweisen, die teilweise sogar fast dreimal so hoch wie in der Mizoribine-Gruppe waren. Im sechsten Monat lag der Mittelwert bei 2,8, im neunten Monat bei 3,0 und im zwölften Monat bei 2,8. Auch hier fanden sich im zweiten Halbjahr nach Transplantation leichte Schwankungen der Messergebnisse, allerdings ließ sich ab dem dritten Monat post transplantationem insgesamt keine wesentlich fallende Tendenz der CD4/CD8-Ratio nachweisen.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war im Verlauf des gesamten Beobachtungsjahres signifikant ($p < 0,05$).

Erwähnenswert sind an dieser Stelle die teilweise erheblichen intraindividuellen Schwankungen der CD4/CD8-Ratio der einzelnen Patientinnen und Patienten. In der Mizoribine-Gruppe weichen die Werte der einzelnen Patientinnen und Patienten zum Teil bis zu einem Faktor von 2,5 voneinander ab. Um ein Vielfaches deutlicher sind die intraindividuellen Schwankungen jedoch in der Azathioprin-Gruppe. Hier unterscheiden sich die Mittelwerte der einzelnen Patientinnen und Patienten bis um einen Faktor von 11.

Lymphozytotoxische Antikörper

Allgemeines

Leider finden sich auch hier - vergleichbar mit den Werten für die CD4/CD8-Ratio - in der Befunddokumentation Lücken, d.h. auch hier ist die Untersuchung nicht bei allen Patientinnen und Patienten an den vorgegebenen Terminen durchgeführt worden. Die Werte vor Transplantation wurden bei allen Patientinnen und Patienten bestimmt. Im sechsten Monat fehlen in der Mizoribine-Gruppe bei zwei (14%), im zwölften Monat bei drei Patientinnen und Patienten (21%) die Daten. In der Azathioprin-Gruppe sind im sechsten Monat zwei (13%) und im zwölften Monat einer (6,5%) der Patientinnen und Patienten nicht untersucht worden. Dennoch sind hier ebenfalls alle aus den Akten entnehmbaren Daten ausgewertet worden. Die genaue Befunddokumentation kann im tabellarischen Anhang (vgl. Tab. 50 und 51) nachvollzogen werden.

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe konnten bei einem Patienten (7%) vor Transplantation lymphozytotoxische Antikörper nachgewiesen werden. Bei diesem Patienten handelte es sich um den einzigen retransplantierten Organempfänger in dieser Gruppe.

Kontrollkollektiv

In der Gruppe der mit Azathioprin behandelten Patienten ergab sich die gleiche Situation mit einem vor Transplantation immunisierten und retransplantierten Patienten (7%). Bei diesem Patienten fanden sich auch im sechsten Monat lymphozytotoxische Antikörper, bei einem weiteren Patienten (7%) konnten sechs Monate nach Transplantation einmalig lymphozytotoxische Antikörper nachgewiesen werden.

In der statistischen Auswertung ist der Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit lymphozytotoxischen Antikörpern zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$). Auch bei der Betrachtung der Mittelwerte der beiden Gruppen findet sich an keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

IgG im Serum

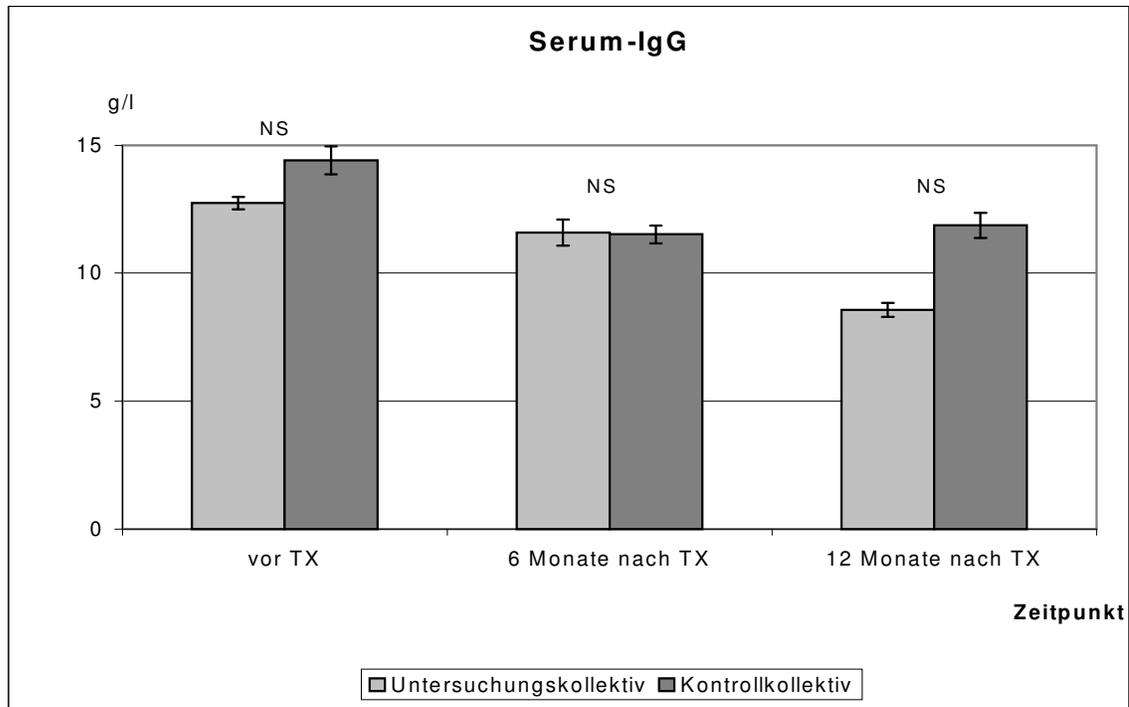


Diagramm 32: Serum-IgG: Gruppenvergleich der Mittelwerte im ersten Jahr post transplantationem; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs lagen vor der Transplantation im Durchschnitt 12,7 g IgG pro Liter Blutserum vor. Im sechsten Monat war dieser Wert auf durchschnittlich 11,6 g/l und im zwölften Monat weiter auf 8,6 g/l gesunken.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe lag der Ausgangswert vor Transplantation bei durchschnittlich 14,4 g/l. Im sechsten Monat konnten 11,5 g IgG pro Liter Blutserum nachgewiesen werden. Im zwölften Monat war dieser Wert wieder geringfügig auf 11,9 g/l angestiegen.

Bei der statistischen Auswertung findet sich an keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen ($p > 0,05$).

III.2.f Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten

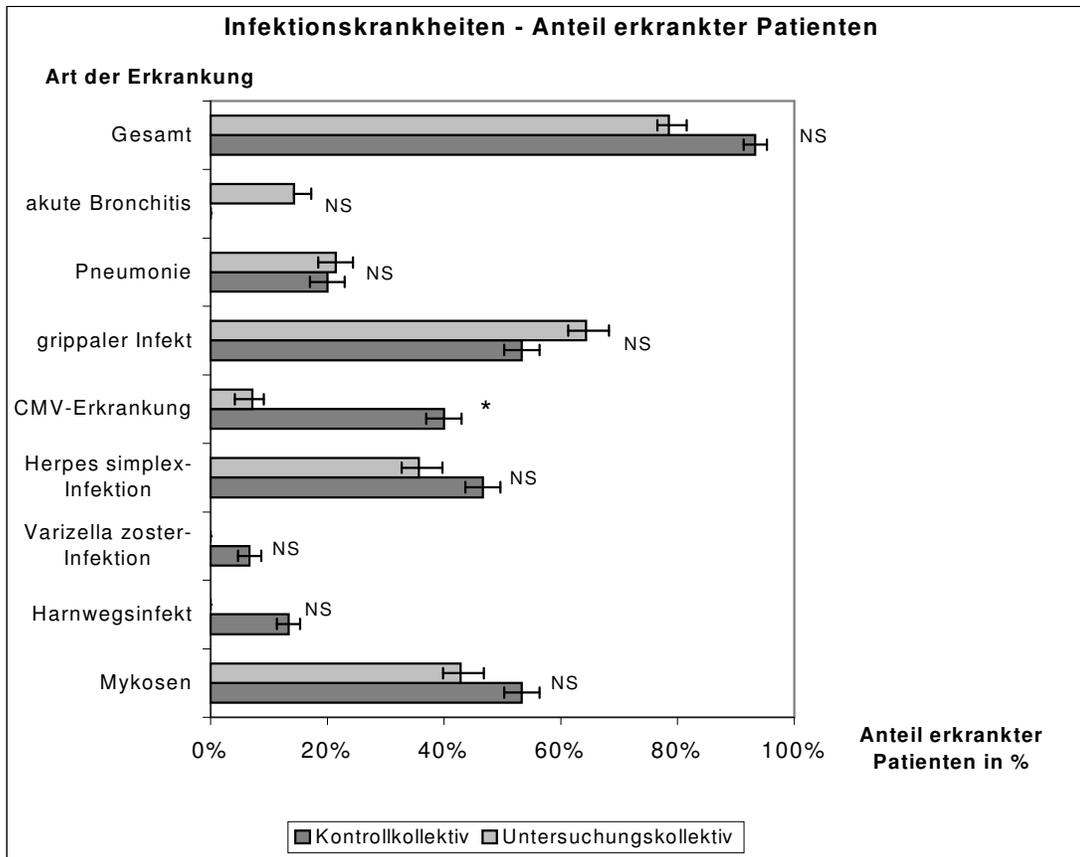


Diagramm 33: Anteil der insgesamt in den beiden Gruppen an Infektionskrankheiten erkrankten Patientinnen und Patienten im Gruppenvergleich mit SEM; * $p < 0,040$

Untersuchungskollektiv

Insgesamt erkrankten 79% ($n=11$) der Transplantierten der Mizoribine-Gruppe im Laufe des ersten Jahres nach Transplantation an einer oder mehreren Infektionskrankheiten. Insgesamt kam es zu 33 Erkrankungen.

Im Einzelnen waren dies zwei akute Bronchitiden (Pat. Nr. 340 und 341). Drei Personen litten an einer Pneumonie. In allen Fällen handelte es sich um bakterielle Pneumonien.

Weiterhin traten 11 grippale Infekte auf, an denen insgesamt 9 Patientinnen und Patienten (64%) litten. Bei den Patienten Nr. 68 und 350 kam es zweimalig zu einer solchen Erkrankung. Fünf der Patientinnen und Patienten erkrankten teilweise rezidivierend an Herpes simplex.

Sechs Patientinnen und Patienten litten jeweils einmal an einer Mykose. Beim Patienten Nr. 341 trat eine Pityriasis versicolor auf, bei allen anderen Fällen handelte es sich um Mundsoor.

Harnwegsinfekte oder Erkrankungen durch Varizellen traten in dieser Gruppe nicht auf.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe erkrankten 93% (n=14) der Patientinnen und Patienten ein oder mehrere Male im Laufe des ersten Jahres nach Transplantation an einer Infektionskrankheit, wobei es im Ganzen zu 50 Erkrankungen kam.

Bronchitiden traten nicht auf. Drei der Transplantierten litten an Pneumonien. Beim Patienten Nr. 344 lag eine bakterielle Bronchopneumonie vor. Die Patienten 70 und 344 erkrankten jeweils zweimalig. Beim Patienten Nr. 339 kam es im dritten Monat nach Transplantation zu einer schwerwiegenden, therapieresistenten *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, an deren Folgen der Patient wenige Wochen nach Ausschluss aus der Studie verstarb. Beim Patienten Nr. 70 kam es im Rahmen seiner CMV-Erkrankung zu einer interstitiellen Pneumonie.

Acht der Patientinnen und Patienten (53%) litten ein oder zwei Male an grippalen Infekten.

Es kam zu acht Erkrankungen durch Herpes simplex, wobei der Patient Nr. 342 gegenüber den anderen nur einmal betroffenen Patientinnen und Patienten zweimal erkrankte. In einem Fall (Pat. 349) kam es zu einer Erkrankung durch Varizella zoster.

In zwei Fällen kam es zu Harnwegsinfekten, wobei die Patientin Nr. 350 insgesamt dreimal erkrankte.

Es traten 14 mal Mykosen auf, die auf insgesamt acht Patientinnen und Patienten (53%) entfielen, die zum Teil bis zu dreimalig erkrankten. Abgesehen von der Patientin Nr. 62, die einmal an einer Mykose der Vulva litt, handelte es sich in allen Fällen um Mundsoor.

Abgesehen von den aufgetretenen Erkrankungen durch CMV ($p=0,040$) fanden sich bei den übrigen Infektionskrankheiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,05$).

CMV-Infektionen

Untersuchungskollektiv

In dieser Gruppe erkrankte eine Patientin (7%) durch CMV, wobei es sich um eine primäre Infektion mit dem Virus handelte.

Kontrollkollektiv

Sechs der Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe (40%) erkrankten im ersten Jahr nach der Transplantation durch das Cytomegalie-Virus.

Bei vier Fällen handelte es sich um eine primäre Infektion, bei zwei der Patienten waren vor der Nierentransplantation Antikörper gegen das CMV-Virus nachweisbar gewesen, wodurch es sich hier gleichermaßen um eine primäre wie eine sekundäre Infektion handeln könnte.

Bei der Patientin des Untersuchungskollektivs und bei fünf der Erkrankten aus dem Kontrollkollektiv verliefen die Erkrankungen durch CMV mit Fieber, vorübergehenden Verschlechterungen der Nierenfunktion und Leukopenien und konnten durch die eingeleitete Therapie gut beherrscht werden. Bei einem Patienten (Nr. 70) des Kontrollkollektivs entwickelte sich hingegen im Zuge der Therapie einer Abstossungsepisode eine schwere interstitielle Pneumonie durch CMV, die therapeutisch schwer beherrschbar war und schließlich ein vollständiges Absetzen der immunsuppressiven Therapie nötig machte (vgl. hierzu Kap. III.2.d, Abschnitt „Akute Abstossungsreaktionen und Therapie“).

Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit CMV-Erkrankungen war signifikant ($p=0,040$).

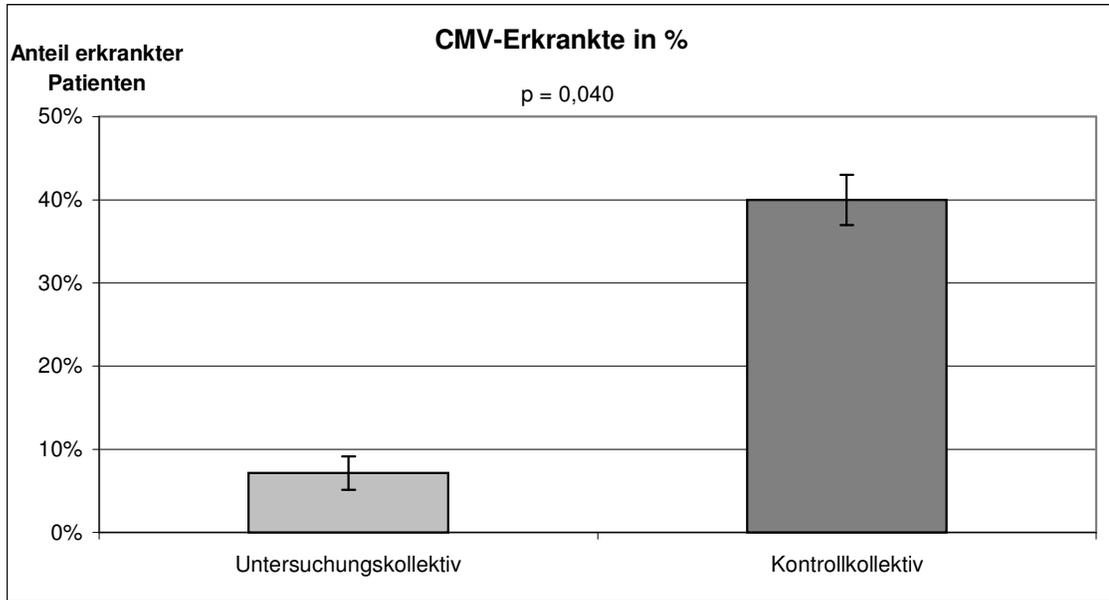


Diagramm 34: Anteil der an einer CMV-Infektion erkrankten Patientinnen und Patienten; Mittelwerte und SEM

III.2.g Anämie vs. Erythrozytose

Hämoglobin-Gehalt und Hämatokrit im peripheren Blut

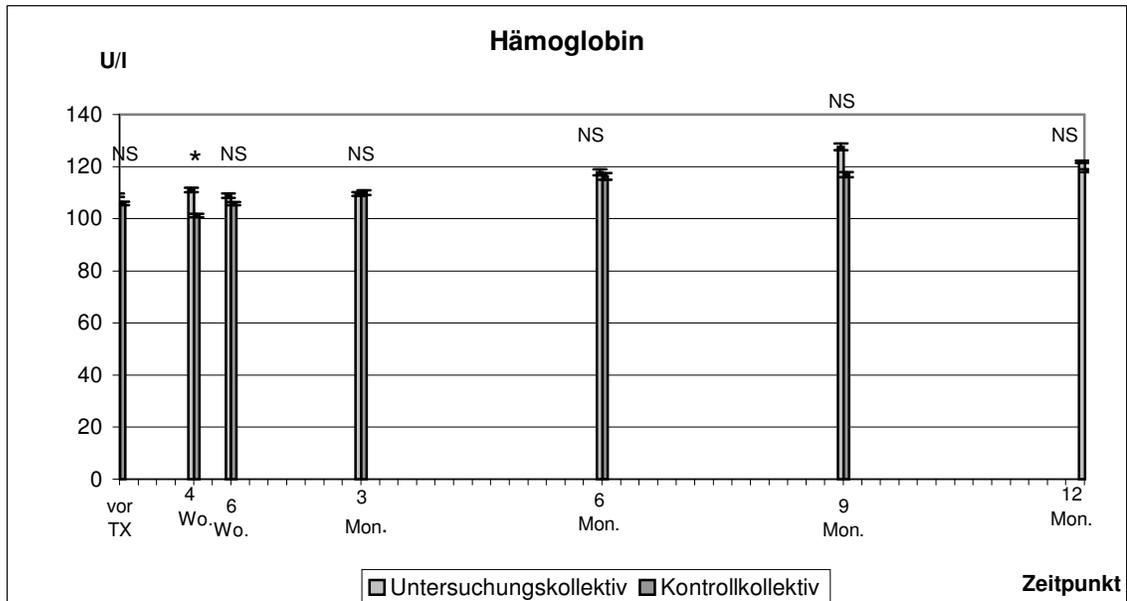


Diagramm 35: Hämoglobingehalt des Blutes im ersten Jahr post transplantationem im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p = 0,023$

Untersuchungskollektiv

Vor der Transplantation wurde bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe ein durchschnittlicher Hämoglobingehalt von 109 g/l gemessen. In der vierten Woche war der Wert leicht auf 110 g/l angestiegen und lag in der sechsten Woche wieder etwas niedriger bei 109 g/l. Im dritten, im sechsten und im neunten Monat war der Wert auf 110, 118 bzw. 128 g/l angestiegen und lag im abschließenden zwölften Monat etwas niedriger bei 122 g/l.

Kontrollkollektiv

In dieser Gruppe lag der Ausgangs-Hämoglobinwert vor der Transplantation bei 106 g/l. In der vierten Woche war er auf durchschnittlich 101 g/l abgefallen und in der sechsten Woche wieder auf 106 g/l angestiegen. Diese steigende Tendenz war bis zum Ende des Beobachtungszeitraums festzustellen. Im dritten Monat lag der Wert bei 110 g/l, im sechsten Monat bei 118 g/l, im neunten Monat bei 117 g/l und erreichte im zwölften Monat schließlich 119 g/l.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nur in der vierten Woche festgestellt werden ($p=0,023$).

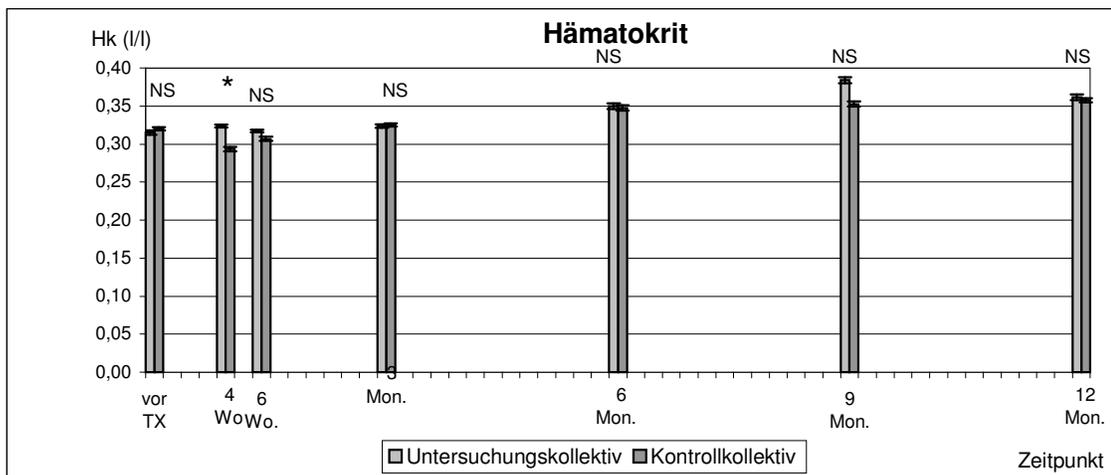


Diagramm 36: Hämatokrit im ersten Jahr post transplantationem im Gruppenvergleich; angegeben sind Mittelwerte und SEM; * $p = 0,025$

Untersuchungskollektiv

Vor der Transplantation wiesen die Patientinnen und Patienten dieser Gruppe durchschnittlich einen Hämatokritwert von 0,31 l pro Liter Blut auf. Dieser lag in der vierten und der sechsten Woche und im dritten Monat unverändert bei 0,32. Im sechsten Monat war er auf durchschnittlich 0,35 und im neunten Monat auf durchschnittlich 0,38 gestiegen. Im zwölften Monat war der durchschnittliche Hämatokritwert bei den Transplantierten dieser Gruppe leicht auf 0,36 gesunken.

Kontrollkollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe konnte vor der Transplantation ein durchschnittlicher Hämatokritwert von 0,32 l/l gemessen werden. In der vierten Woche war er auf durchschnittlich 0,29 l/l gesunken und in der sechsten Woche wieder auf 0,31 l/l angestiegen. Im weiteren Verlauf war ein kontinuierlicher Anstieg dieses Wertes festzustellen. Im dritten Monat betrug er 0,33 l/l, im sechsten und neunten Monat 0,35 l/l und im zwölften Monat 0,36 l/l.

Zwischen den beiden Gruppen war in der vierten Woche ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,025$), an den übrigen Untersuchungsterminen war der Unterschied nicht signifikant ($p>0,05$).

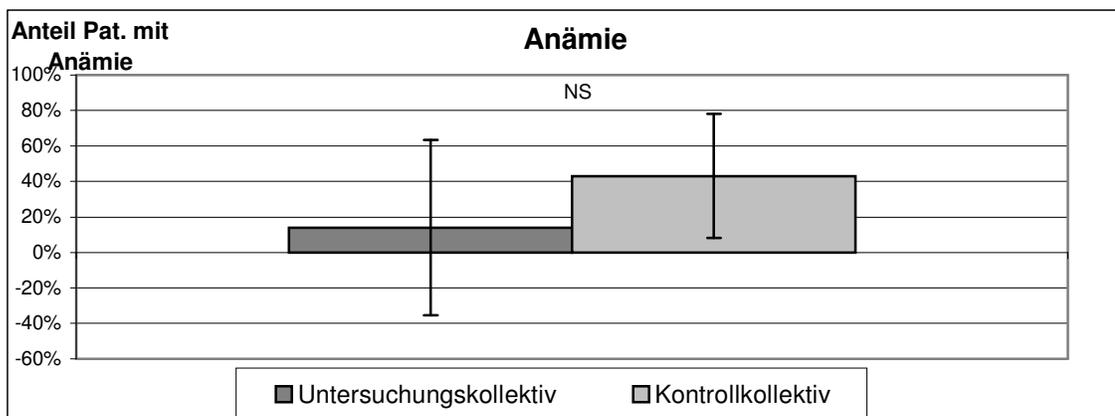


Diagramm 37: Anteil der Patienten mit Anämien (mit SEM), wegen derer Erythrozytenkonzentrate benötigt wurden

Untersuchungskollektiv

In der Mizoribine-Gruppe lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im ersten Jahr nach Transplantation Erythrozytenkonzentrate erhalten mussten, bei 14 % (n=2). Damit erhielten die Transplantierten dieser Gruppe im ersten Jahr nach Transplantation im Durchschnitt 0,4 Erythrozytenkonzentrate. Im Einzelnen erhielt der Patient Nr. 63 vier Konzentrate und der Patient Nr. 343 ein Konzentrat. Bei allen anderen Probandinnen und Probanden dieser Gruppe konnte auf die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten verzichtet werden.

In der Mizoribine-Gruppe konnte bei allen Transplantierten auf die Gabe von Erythropoetin verzichtet werden.

Kontrollkollektiv

Insgesamt sechs (40%) der Patientinnen und Patienten der Azathioprin-Gruppe mussten im Untersuchungszeitraum Erythrozytenkonzentrate erhalten. Der Patient Nr. 339 erhielt zehn, der Patient Nr. 344 insgesamt sieben und die Patientin Nr. 349 vier Konzentrate. Jeweils ein Erythrozytenkonzentrat erhielten die Patienten Nr. 64, 67 und 69. Hieraus ergibt sich ein Mittelwert von durchschnittlich 1,7 Erythrozytenkonzentraten pro Patientin oder Patient im ersten Jahr nach Transplantation, der über dem der Mizoribine-Gruppe liegt.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Anteils der Patienten, die wegen aufgetretener Anämien Erythrozytenkonzentrate erhalten mussten ($p=0,215$) und bezüglich der durchschnittlich pro Patient verabreichten Erythrozytenkonzentrate war jedoch nicht signifikant ($p=0,085$).

Bei den Patienten Nr. 349 und 561 der Azathioprin-Gruppe musste unterstützend eine Gabe von Erythropoetin erfolgen.

Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gabe von Erythropoetin war statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,096$).

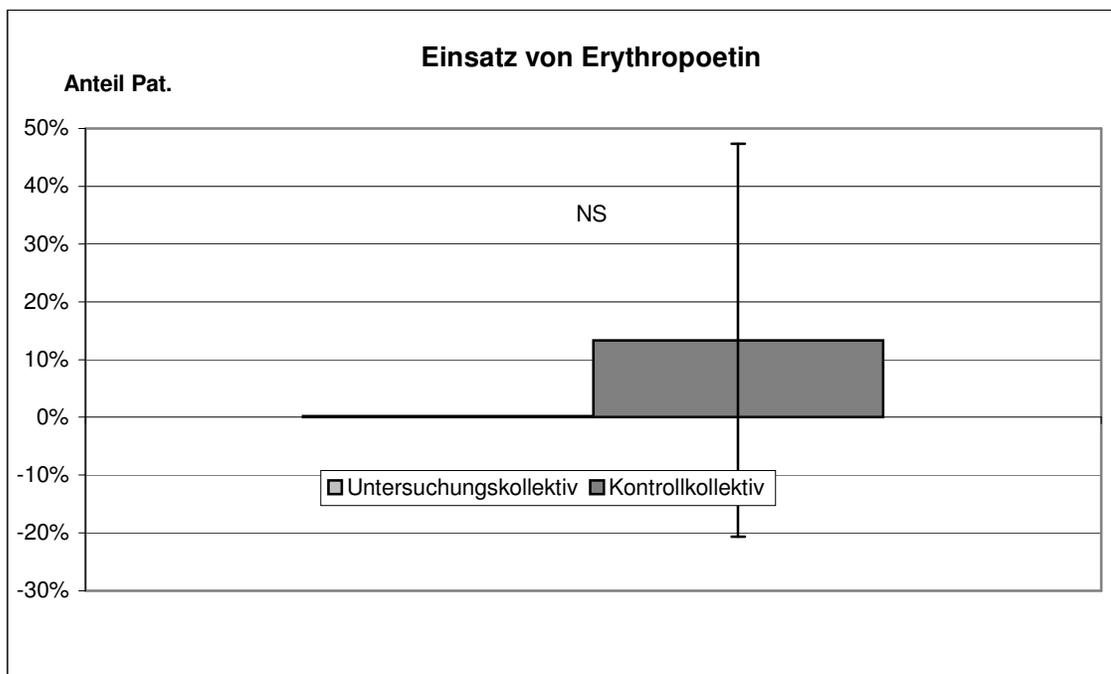


Diagramm 38: Anteil der Patienten, die wegen Anämien Erythropoetin erhalten haben (mit SEM)

III.2.h Hepatotoxizität

GPT im Serum

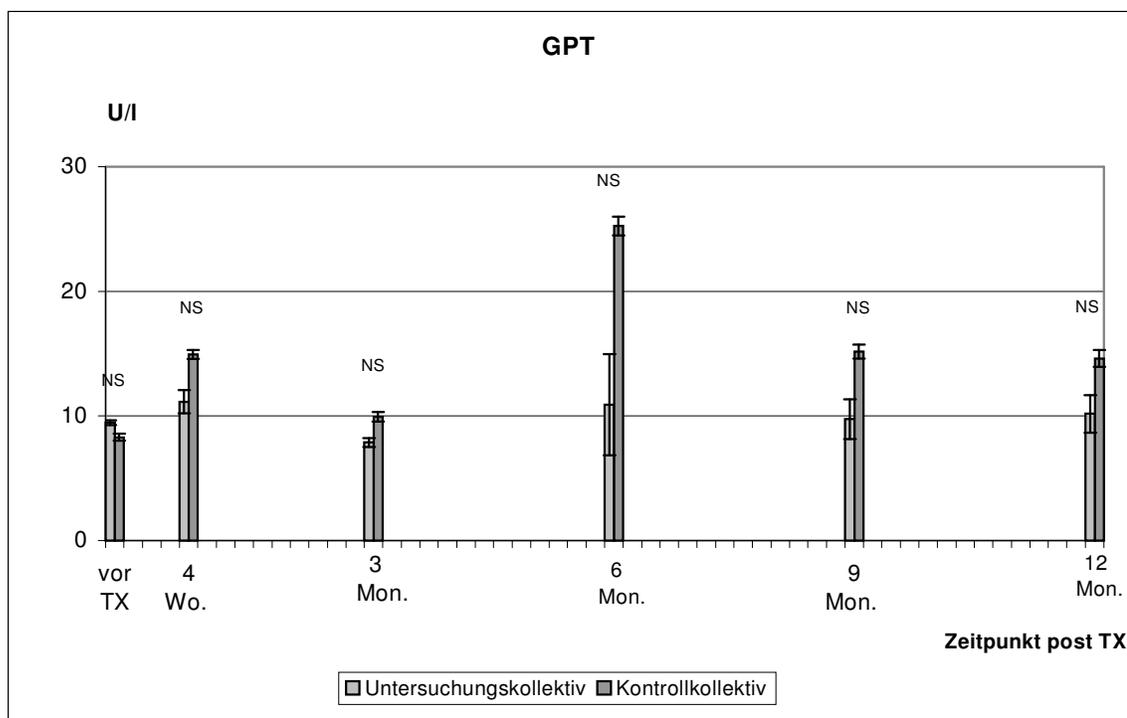


Diagramm 39: GPT im Serum im ersten Jahr nach Transplantation; Mittelwerte im Gruppenvergleich und SEM

Untersuchungskollektiv

Bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe lag vor der Transplantation ein durchschnittlicher GPT-Wert von 8 U/l im Serum vor. In der vierten Woche war ein durchschnittlicher Wert von 15 U/l messbar. Im dritten Monat betrug der Mittelwert 25 U/l und im neunten und zwölften Monaten wieder 15 U/l.

Die Normwerte für die GPT liegen für Frauen zwischen 5 und 17 U/l und für Männer zwischen 5 und 23 U/l. Unter Berücksichtigung dieser Normwerte lag der Mittelwert somit im sechsten Monat deutlich über den festgelegten Normwerten. Während die Einzelwerte überwiegend innerhalb der Norm lagen (vgl. Tab. Nr. 62), konnte beim Patienten Nr. 352 im sechsten Monat ein Wert von 199 U/l, im neunten Monat von 83 U/l und im zwölften Monat von 79 U/l festgestellt werden. Die erhöhten Transaminasenwerte waren bei diesem Patienten vermutlich auf eine chronische Hepatitis B zurückzuführen. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 343) konnten zweimal erhöhte Werte (28 U/l in der vierten Woche, 37 U/l im sechsten Monat) festgestellt werden, bei zwei weiteren Patienten lag der Wert einmalig in der vierten Woche oberhalb der Norm.

Kontrollkollektiv

Der Ausgangswert für den GPT-Wert lag bei den Patientinnen und Patienten dieser Gruppe vor Transplantation bei durchschnittlich 9 U/l Serum. Im weiteren Verlauf konnte man in der vierten Woche und im sechsten Monat einen mittleren GPT-Wert von 11 U/l, im dritten Monat einen Wert von 8 U/l und im neunten und zwölften Monat jeweils einen Wert von 10 U/l feststellen.

In dieser Gruppe lagen die Mittelwerte an jedem Untersuchungstermin innerhalb der Norm. Insgesamt konnten nur bei drei Patienten an jeweils einem Untersuchungstermin erhöhte Werte festgestellt werden (maximal 37 U/l).

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war an keinem Untersuchungstermin signifikant ($p > 0,05$). Eine auf die Immunsuppression zurückzuführende Hepatotoxizität konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

III.2.i Entwicklung des Gewichts

Gewicht

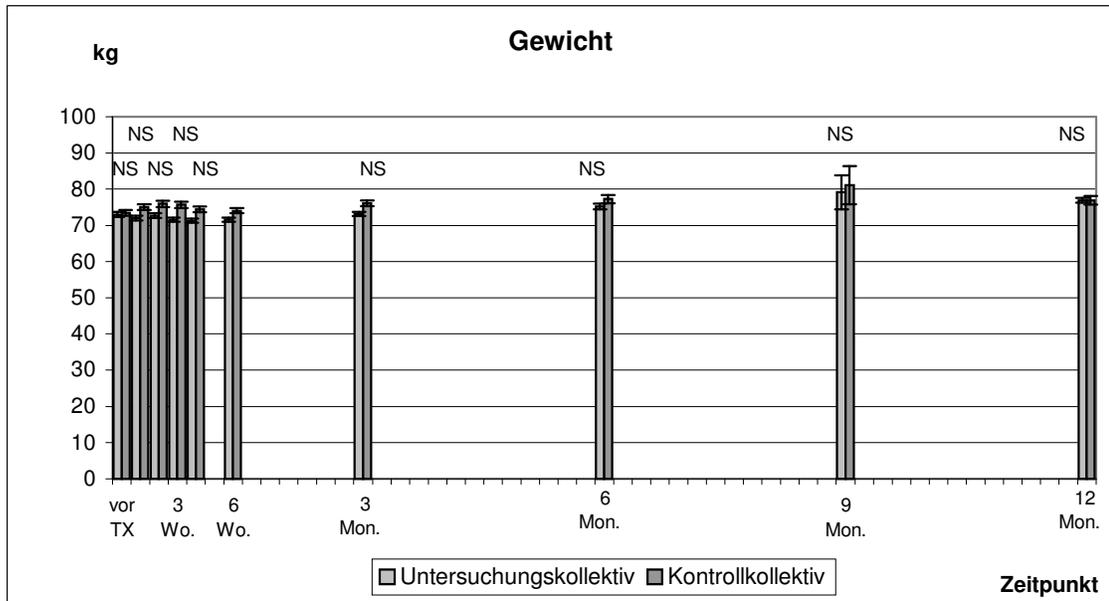


Diagramm 40: Entwicklung des Gewichts; angegeben sind Mittelwerte und SEM

Untersuchungskollektiv

Die Patientinnen und Patienten dieser Gruppe wogen am Tag der Transplantation im Durchschnitt 73,0 kg. Eine Woche später war im Durchschnitt eine leichte Verringerung des Körpergewichts auf 72,1 kg eingetreten. In der zweiten Woche war eine geringe Gewichtszunahme auf 72,7 kg festzustellen. In der dritten und vierten Woche hatten die Patientinnen und Patienten wieder etwas an Gewicht verloren: Sie wogen durchschnittlich 71,6 bzw. 71,3 kg. Im Verlauf des restlichen Beobachtungszeitraums war eine kontinuierliche Gewichtszunahme auf 71,6 kg in der sechsten Woche, 73,2 kg im dritten Monat, 75,2 kg im sechsten Monat und 76,9 kg am Ende des Beobachtungsjahres festzustellen.

Kontrollkollektiv

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten dieser Gruppe betrug am Tag der Transplantation 73,5 kg. Eine Woche nach Transplantation wogen sie im Durchschnitt 75,0 kg. In der zweiten Woche war eine weitere Gewichtszunahme auf 75,9 kg feststellbar. Im weiteren Verlauf kam es zunächst zu einer kontinuierlichen Gewichtsreduktion. In der dritten Woche wogen die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 74,4 kg, in der vierten Woche 74,1 kg und in der sechsten Woche 74,1 kg. Im weiteren Verlauf war zunächst eine Gewichtssteigerung auf 76,1 kg im dritten Monat und auf 77,3 kg im sechsten Monat messbar. Im zwölften Monat wogen sie im Durchschnitt 76,9 kg.

Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen war an keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant ($p > 0,05$).

III.3 Darstellung der Gründe für den vorzeitigen Ausschluss einiger Pat. aus der Studie

Die Patienten 69, 70 und 339 (alle Azathioprin-Gruppe) wurden nach jeweils drei Monaten aus der Studie ausgeschlossen, da sie wegen entstandener Komplikationen jeweils in andere Medikamenten-Studien aufgenommen wurden. Die Gründe für den Ausschluss aus dieser Studie sind für die Patienten Nr. 69 und 70 ausführlich im Kapitel III.2.d. (s. Abschnitt „Akute Abstoßungsreaktionen und Therapie“) dargelegt worden. Der Patient Nr. 339 erkrankte im dritten Monat nach Transplantation vermutlich als Folge der Immunsuppression an einer schweren atypischen Pneumonie, in deren Folge eine intensivmedizinische Betreuung nötig wurde. Als der Patient beatmungspflichtig wurde, wurde er in die zu diesem Zeitpunkt laufende Studie mit Surfactant aufgenommen, was nach den Kriterien der Mizoribine-Studie seinen Ausschluss aus dieser Studie nach sich zog.

Die bis zum dritten Monat gewonnenen Daten der drei vorzeitig ausgeschlossenen Patienten wurden in die vorliegende Auswertung übernommen.

Nach Ausschluss der Studie verstarb der Patient Nr. 69 an einer cerebralen Blutung, der Patient Nr. 339 verstarb ebenfalls wenige Tage nach Ausschluss aus der Studie an einer therapieresistenten *Pneumocystis carinii*-Pneumonie.

Ein Patient (Nr. 337, Azathioprin-Gruppe) verstarb wenige Tage nach der Nierentransplantation an den Folgen von perioperativ entstandenen Komplikationen, die in keinem Zusammenhang mit der Transplantation an sich zu werten waren. Die Daten dieses Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet.

Eine weitere Patientin (Nr. 72) wurde drei Monate nach ihrer Aufnahme in die Studie und nachdem sie in diesem Zeitraum Mizoribine erhalten hatte, nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da sich herausstellte, dass sie in der Vorgeschichte ein malignes Melanom gehabt hatte. Die Daten dieser Patientin sind bis zu ihrem Ausschluss aus der Studie (Untersuchungstermin Monat 3) in dieser Arbeit ausgewertet worden.

IV. Diskussion

IV.1 Vergleichbarkeit der Pat.-Gruppen

Bei der Betrachtung der Funktion von Transplantatnieren fällt immer wieder auf, dass die Ausgangsvoraussetzungen wie z.B. HLA-Mismatches¹¹⁷, Dauer der Ischämiezeiten^{51,117}, Auftreten eines akuten Nierenversagens nach Transplantation¹⁴⁴ und das Spenderalter¹⁴⁵ einen Einfluss auf die Transplantatfunktion ausüben können, wobei jedoch berücksichtigt werden muss, dass das hieraus resultierende Risiko für einen Transplantatverlust zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird.

Frühe Transplantatverluste zeigen insbesondere einen Zusammenhang zu abgelaufenen Abstossungsepisoden, die ihrerseits in einem Zusammenhang zu der Anzahl der HLA-Mismatches stehen³⁵, langfristige Funktionseinbußen scheinen hingegen eher von Faktoren wie z.B. dem Spenderalter beeinflusst zu werden¹⁴⁶.

Nierenempfänger

Die Zusammensetzung der beiden untersuchten Empfängergruppen war bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters, der Grunderkrankungen der Eigennieren und der Dialyse-dauer vor Transplantation vergleichbar, da statistisch signifikante Unterschiede nicht beobachtet werden konnten. Auswirkungen dieser Faktoren auf die Transplantatfunktion können somit in dieser Studie im Vergleich der Gruppen nicht als Ursache für Unterschiede in der Transplantatfunktion oder beim Transplantatüberleben herangezogen werden.

Nierenspender

Die Ausgangssituation der beiden untersuchten Gruppen in Bezug auf die Spenderorgane war hingegen nicht vollständig gleich, da das Alter der Nierenspender des Kontrollkollektivs signifikant höher war ($p=0,031$). Auch wenn andere Untersuchungen zeigen konnten, dass sich Nieren von älteren Spenderinnen und Spendern durchaus mit zufriedenstellenden Ergebnissen als Spenderorgane eignen können¹⁰⁸, muss bei der späteren Betrachtung der Nierenfunktion gegebenenfalls berücksichtigt werden, dass "alte" Nieren Funktionseinbußen gegenüber Organen jüngerer Menschen aufweisen können¹⁰⁴.

Transplantationsrelevante Daten der Empfänger/Spender-Paare

Bei der Betrachtung der Blutgruppenkompatibilität zwischen Spendern und Empfängern lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Wichtiger für die Akzeptanz des Spenderorgans durch den Wirtsorganismus ist jedoch eine möglichst hohe Übereinstimmung der Gewebetypisierungen von Spender und Empfänger^{117,147,148}. Opelz et al. konnten in groß angelegten Untersuchungen im Rahmen der CTS, bei denen Daten von nahezu 70.000 Transplantierten ausgewertet wurden, bestätigen, dass das Risiko für einen Verlust der Transplantatfunktion mit der Anzahl der HLA-Mismatches signifikant ansteigt¹¹⁷.

Die Untersuchungen der Histokompatibilitätsantigene für Nierenspender und –empfänger in dieser Studie zeigen, dass die diesbezüglichen für einen langfristigen Organerhalt relevanten Daten der beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen.

In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Länge der Ischämiezeiten nicht unerheblichen Einfluss auf die Funktionsaufnahme⁵¹ und die langfristige¹¹⁷ Funktion des Transplantats haben kann. Untersuchungen von Opelz et al. im Rahmen der CTS haben allerdings gezeigt, dass erst bei kalten Ischämiezeiten über 48 h eine deutlich verschlechter-

te langfristige Transplantatfunktion festzustellen ist. Bei Transplantatnieren mit besonders kurzen kalten Ischämiezeiten (0 – 6 h) gegenüber solchen mit längeren kalten Ischämiezeiten (25 – 36 h bzw. 37 – 48 h) ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied feststellen¹⁴⁹. Da der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in dieser Studie bezüglich der kalten Ischämiezeit und der warmen Ischämiezeiten nicht signifikant war, ist mit Auswirkungen auf die Nierenfunktion nicht zu rechnen.

Zusammenfassende Betrachtung der Ausgangssituation

Unter Berücksichtigung aller Daten, die die Ausgangssituationen der beiden Gruppen vergleichen, fallen signifikante Unterschiede nur in Bezug auf das Spenderalter zu Ungunsten des Kontrollkollektivs auf, was bei der späteren Betrachtung der Nierenfunktion entsprechende Berücksichtigung finden wird (s. S.).

IV.2 Vergleichbarkeit der immunsuppressiven Therapie

Mizoribine/Azathioprin

Vergleicht man die in den beiden Gruppen durchschnittlich eingenommenen Mengen an Mizoribine bzw. Azathioprin, so fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen auf, der bereits ab der ersten Woche nach Transplantation statistisch signifikant war ($p < 0,05$).

Während die Patientinnen und Patienten beider Gruppen am Beginn der Studie nahezu identische Mengen an Mizoribine bzw. Azathioprin eingenommen haben, musste bereits nach der ersten Woche bei 14 von 15 Transplantierten des Kontrollkollektivs wegen eines Absinkens der Leukozytenzahlen die Azathioprin-Dosis reduziert werden. Berücksichtigt werden muss hier, dass insgesamt fünf der Patientinnen und Patienten dieser Gruppe in den ersten Tagen nach Transplantation wegen eines akuten Nierenversagens bzw. einer Retransplantation ATG erhalten hatten, das genauso wie das Azathioprin verantwortlich für eingetretene Leukopenien sein kann. Demgegenüber steht allerdings, dass bei keinem der Patienten des Untersuchungskollektivs ($n=2$), die ATG erhalten hatten, eine Leukopenie auftrat, die eine Reduzierung der Mizoribine-Dosis notwendig gemacht hätte.

Im weiteren Verlauf des Beobachtungsjahres sieht man, dass die tägliche Azathioprin-Dosis bis zur sechsten Woche weiter kontinuierlich reduziert werden musste. Hier bestätigen sich die Ergebnisse von Uchida et al., die zeigen konnten, dass bei einer Kombinationstherapie mit Mizoribine, Ciclosporin A und Prednisolon bei nur 6,3 % der Patienten gegenüber 38,5 % der Transplantierten mit einer Kombinationstherapie, die Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon enthielt, eine Knochenmarkdepression auftrat¹⁵⁰. Deutliche Ergebnisse fanden sich auch in einer jüngeren Untersuchung von Tanabe et al., bei der bei einer Kombinationstherapie mit Mizoribine, Ciclosporin A und Prednisolon in keinem Fall eine Knochenmarkdepression, bei einer Kombinationstherapie mit Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon jedoch bei 19 % der Transplantierten eine Knochenmarkdepression beobachtet wurde⁸⁶.

Ab dem dritten Monat erhielten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich wieder geringfügig höhere Azathioprin-Mengen, jedoch betrug die tägliche Dosis weiterhin weniger als die Hälfte der von den Transplantierten des Untersuchungskollektivs eingenommenen Mizoribine-Dosis. Die geringfügigen Schwankungen der täglich eingenommenen Mizoribine-Dosis sind auf folgende Ursachen zurückzuführen:

Bei dem Patienten Nr. 338 wurde die tägliche Mizoribine-Dosis zwischen der ersten und der dritten Untersuchungswoche um 50 mg reduziert, da seine Tagesdosis wegen einer stärkeren Gewichtsabnahme in den Wochen nach Transplantation angeglichen werden musste.

In den folgenden Wochen und Monaten sank bei unveränderter Einnahmemenge die pro Kilogramm Körpergewicht eingenommene Dosis etwas ab, da die Patientinnen und Patienten im Mittel eine leichte Gewichtszunahme aufwiesen.

Die nach dem sechsten, neunten und zwölften Monat im Mittel wieder leicht erhöhte tägliche Mizoribine-Dosis ergab sich dadurch, dass nach Ablauf des dritten Monats die Patientin Nr. 72 nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurde und sich daher eine veränderte Berechnungsgrundlage einstellte. Insgesamt lag die tägliche Mizoribine-Dosis somit sogar leicht über der vorgesehenen Dosis von 3 mg/kg KG.

Abgesehen von der aufgeführten und durch die Verringerung seines Körpergewichtes begründete Dosisreduzierung beim Patienten Nr. 338 war in keinem Fall eine Verringerung der Mizoribine-Dosierung z.B. aufgrund von aufgetretenen Leukopenien oder schweren Infektionskrankheiten nötig geworden.

Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)

Während nur zwei der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in den ersten vier Wochen nach der Transplantation ATG erhalten hatten, kam bei fünf Transplantierten des Kontrollkollektivs in diesem Zeitraum ATG zum Einsatz. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p > 0,05$).

Bei fast allen Patientinnen und Patienten beider Kollektive, die unmittelbar nach der Transplantation ATG erhalten haben, wurde es bei einem akuten Nierenversagen (ANV) post transplantationem eingesetzt. Die einzige Ausnahme machte hier der Patient Nr. 61 aus dem Untersuchungskollektiv, der bei anfänglich sehr guter Nierenfunktion im Laufe der vierten Woche mit ATG behandelt werden musste, da er eine am 24. Tag post transplantationem beginnende Abstossungsepisode durchmachte.

Ciclosporin A

Bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs wurde die Therapie mit Ciclosporin A im Durchschnitt 1,1 Tage später begonnen als bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs. Dieser Umstand erklärt sich durch die größere Anzahl an Transplantatnieren im Kontrollkollektiv, die ihre Funktion aufgrund eines akuten Nierenversagens post transplantationem erst verzögert oder verlangsamt aufnahmen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Beim Vergleich der von den Patientinnen und Patienten der beiden Gruppen eingenommenen CsA-Menge fällt auf, dass die durchschnittliche Menge des eingenommenen CsA beim Kontrollkollektiv leicht über dem entsprechenden Wert der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs liegt, wobei aber nie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen war ($p > 0,05$).

Interessanterweise liegt hingegen der Blutspiegel der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs leicht über dem der Probandinnen und Probanden der anderen Gruppe. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nur im zwölften Monat gesehen werden.

Ein CsA-einsparender Effekt bei den Transplantierten mit Mizoribine-Therapie konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch aufgrund der nur geringen Unterschiede zwischen den Gruppen nicht belegt werden.

Prednisolon

Die durchschnittlich eingesetzte Steroid-Dosis in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Da in dieser Studie von dem vorgeschriebenen Protokoll bezüglich der

Steroid-Dosierung nicht abgewichen wurde, lässt sich die Hypothese der Steroideinsparung⁶⁶ von Mizoribine gegenüber Azathioprin nicht beweisen oder widerlegen.

Zusammenfassende Beurteilung der immunsuppressiven Therapie

Während keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des Einsatzes von ATG, CsA oder Prednisolon festgestellt werden konnten, wird deutlich, dass die Azathioprin-Dosis bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs wegen aufgetretener Leukopenien deutlich abgesenkt werden musste, während die Dosierung von Mizoribine während des gesamten Beobachtungsjahres konstant gehalten werden konnte. Hiermit bestätigen sich die Resultate anderer Studien, die ebenfalls gezeigt hatten, dass Mizoribine gegenüber Azathioprin weniger oft eine Myelotoxizität bewirkt^{150,151}.

IV.3 Transplantatfunktion

Betrachtet man die Transplantatfunktion gemessen an den Mittelwerten des Kreatininwerts im Serum und der errechneten Kreatinin-Clearance, so wird deutlich, dass die Transplantate der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs im gesamten Verlauf des ersten Jahres nach Transplantation eine leicht bessere Funktion als die der Transplantierten des Kontrollkollektivs aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch für den Kreatininwert im Serum nur im neunten Monat ($p=0,047$) und für die Kreatinin-Clearance nur in der dritten Woche ($p=0,039$) gezeigt werden.

Bei der Beurteilung der Nierenfunktion müssen unterschiedliche Zusammenhänge wie z.B. das Alter der Organspenderinnen und -spender^{104,152}, die Dauer der Ischämiezeiten^{117,149}, das Auftreten eines ANV nach Transplantation^{126,153}, die Höhe der CsA-Dosis bzw. des CsA-Blutspiegels^{56,154} und durchgemachte CMV-Infektionen¹⁵⁵ berücksichtigt werden.

Spenderalter

Verschiedene Studien haben nachweisen können, dass sich selbst bei vollständiger HLA-Übereinstimmung ein hohes Spenderalter (> 55 Jahre) negativ auf die Transplantatfunktion auswirken kann^{152,156}. In einer Untersuchung von Kerr et al. fanden sich bereits ein Jahr nach Transplantation Unterschiede in der Transplantatüberlebensrate von 85,6 % bei Organen von unter 55-jährigen Spendern gegenüber 75,9 % bei Spendern über 55 Jahren¹⁵². Somit liegt der Rückschluss nahe, dass das signifikant höhere Spenderalter beim Kontrollkollektiv in dieser Studie entsprechende Berücksichtigung bei der Betrachtung der Transplantatfunktion finden muss.

In diesem Zusammenhang fällt auf, dass das Spenderalter bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs, die in der dritten Woche eine deutlich schlechtere Kreatinin-Clearance (<40 ml/min) als die übrigen Patientinnen und Patienten ihrer Gruppe aufwiesen, im Durchschnitt bei 55 Jahren lag, woraus man schlussfolgern könnte, dass die Ursache für die signifikant schlechtere Nierenfunktion zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe möglicherweise in dem hohen Spenderalter und nicht in der unterschiedlichen Immunsuppression zu suchen ist. Hierbei ist allerdings fraglich, ob die nur zu diesem Zeitpunkt schlechtere Kreatinin-Clearance bei der Betrachtung des gesamten Verlaufs mit ansonsten nicht signifikant unterschiedlichen Werten als relevant zu werten ist.

ANV

Auch wenn der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl der aufgetretenen ANV nicht signifikant war ($p > 0,05$) und somit beim Vergleich der Transplantatfunktion nicht mit Auswirkungen zu rechnen ist, ergibt sich ein interessanter Nebenaspekt.

Bei 33 % der Transplantierten des Kontrollkollektivs war in den Tagen nach Transplantation eine verzögerte Funktionsaufnahme der Niere im Sinne eines ANV zu verzeichnen, welche hingegen nur bei 7 % der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs auftrat.

Betrachtet man die Daten eingehender, so fällt auf, dass die insgesamt sechs Transplantate mit ANV beider Gruppen ohne Ausnahme von Spendern stammten, die zum Zeitpunkt ihres Todes 50 Jahre oder älter waren. Demgegenüber standen insgesamt sieben Transplantate (Untersuchungskollektiv $n=3$, Kontrollkollektiv $n=4$) von Spendern über 50 Jahren, die nach der Transplantation keine verzögerte Aufnahme der Funktion im Sinne eines akuten Nierenversagens zeigten. Diese Zahlen würden isoliert betrachtet zunächst einen Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und dem Auftreten der ANV widerlegen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang jedoch die Tatsache, dass die verbleibenden 16 Nieren (Untersuchungskollektiv $n=9$, Kontrollkollektiv $n=7$), die von Spendern unter 50 Jahren stammten, in keinem Fall nach der Transplantation ein akutes Nierenversagen zeigten, worin sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Transplantierten mit Nieren von über 50-jährigen Spendern und der Gruppe der Transplantierten mit Nieren von unter 50-jährigen Spendern bezüglich des Auftretens von ANV ablesen lässt ($p=0,004$).

Ischämiezeiten

Negative Auswirkungen langer Ischämiezeiten auf die Transplantatfunktion werden besonders in den ersten Tagen bis Wochen nach der Transplantation^{51,119} und bei besonders langen kalten Ischämiezeiten (> 48 h) auch im langfristigen Verlauf beobachtet¹⁴⁹.

Während die erste und zweite warme Ischämiezeit bei den beiden in dieser Studie ausgewerteten Gruppen im Durchschnitt nicht signifikant unterschiedlich war ($p > 0,05$), fällt auf, dass die kalte Ischämiezeit bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs länger war als bei den Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs. Bei der Betrachtung der Daten der einzelnen Patientinnen und Patienten mit schlechterer Nierenfunktion in der dritten Woche fällt jedoch beim direkten Vergleich ein Unterschied nicht auf. Darüber hinaus konnte auch bei der kalten Ischämiezeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Ischämiezeiten und der Transplantatfunktion ist bei den Transplantierten dieser Studie somit nicht herzustellen.

CsA-Dosis, -Spiegel

Da sich bei der eingenommenen CsA-Dosis und bei dem erreichten CsA-Blutspiegel, abgesehen von einem Unterschied im zwölften Monat für den Talspiegel, keine signifikant abweichende Werte erkennen ließen, ist ein Zusammenhang zur Transplantatfunktion nicht herzustellen, zumal die Nierenfunktion der beiden Gruppen im zwölften Monat keinen signifikanten Unterschied zeigte.

CMV-Infektionen

Wie Untersuchungen von Opelz et al. im Rahmen der CTS an über 10.000 vor Transplantation CMV-negativen Nierenempfängern mit Transplantaten von CMV-positiven Spendern gezeigt haben, lässt sich ein signifikanter Einfluss auf die Transplantatfunktion gegenüber

CMV- negativen oder CMV-positiven Empfängern mit Organen von CMV-negativen Spendern nicht nachweisen¹⁵⁵.

Auch wenn im Kontrollkollektiv signifikant häufiger ($p=0,04$) Erkrankungen durch CMV auftraten, waren bei den Patienten mit CMV-Infektion langfristige negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion, die mit Sicherheit auf eine CMV-Infektion zurückzuführen wären, auch in dieser Studie in beiden Gruppen nicht feststellbar. Abgesehen von vorübergehenden Anstiegen des Serum-Kreatinin-Spiegels im Rahmen der akuten Erkrankungen waren länger bestehende Funktionseinbußen der Transplantate nicht zu beobachten.

Zusammenfassende Beurteilung der Transplantatfunktion

Angeführt werden sollte abschließend, dass durch die kontinuierlich schlechte Nierenfunktion der Patienten Nr. 339 und 70 des Kontrollkollektivs die Werte dieser Gruppe insgesamt verfälscht sein könnten und somit der Anschein erweckt werden könnte, dass die Nierenfunktion in dieser Gruppe insgesamt schlechter gewesen sei als bei den Transplantierten des Untersuchungskollektivs. Untersucht man jedoch die Nierenfunktionsparameter des Kontrollkollektivs in der dritten Woche unter Ausschluss der Werte für die Patienten Nr. 339 und 70, so verbessert sich zwar die durchschnittliche Nierenfunktion, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bleibt jedoch weiterhin signifikant.

Nach Betrachtung aller Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Transplantatfunktion hätten ausüben können, bleiben als mögliche Gründe für die einmalig in der dritten Woche schlechtere Kreatinin-Clearance der Transplantierten des Kontrollkollektivs nur das höhere Spenderalter und das vermutlich hieraus resultierte akute Nierenversagen nach Transplantation bestehen. Auch der im neunten Monat einmalig signifikant schlechtere durchschnittliche Serum-Kreatininwert lässt sich einzig hieraus erklären. Betrachtet man jedoch die individuellen Verläufe der einzelnen Transplantierten, so bleibt ein Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und der längerfristigen Nierenfunktion bei den hier untersuchten Kollektiven und zumindest in dem beobachteten Zeitraum fraglich.

IV.4 Akute Abstossungsreaktionen und Organüberleben

Akute Abstossungsreaktionen

Eine durch Biopsie histologisch gesicherte Abstossungsreaktion trat in der Kontrollgruppe bei 3 von 15 Patienten (20%) auf. Demgegenüber kam es im Untersuchungskollektiv im Laufe des Beobachtungszeitraumes nur zu einer akuten Abstossungsreaktion (7%).

Die aus der Gabe von 250 mg Methylprednisolon über sechs Tage bestehende Therapie war außer bei einem 66 Jahre alten Patienten aus dem Kontrollkollektiv (Nr. 70) erfolgreich. Darüber hinaus entwickelte der Patient Nr. 70 unmittelbar im Anschluss an die Therapie mit Methylprednisolon eine schwerwiegende primäre CMV-Pneumonie, wegen der die Immunsuppression erst reduziert und dann unterbrochen werden musste. Wegen der gleichbleibend schlechten Nierenfunktion und des Verdachts auf eine durch CsA verursachte Nephrotoxizität, wurde bei diesem Patienten CsA abgesetzt und er in die zu diesem Zeitpunkt laufende FK506-Studie aufgenommen, was den Ausschluss des Patienten aus dieser Studie nach sich zog.

Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang, dass beim Patienten Nr. 61 kein, bei den Patienten Nr. 69, 70 und 344 hingegen 2, 4 bzw. 2 HLA-Mismatches vorlagen. Grosse Studien haben überzeugend zeigen können, dass das Risiko für das Auftreten einer akuten aber auch chronischer Abstossungsreaktionen ansteigt, je mehr HLA-Mismatches vorliegen^{117,120,121}.

Zytotoxische Antikörper waren bei keinem dieser Patienten weder vor der Nierentransplantation noch im Verlauf nach der Transplantation nachweisbar.

Bei jedem der Patienten des Kontrollkollektivs war vor Beginn der Abstossungsepisode wegen einer leukopenischen Episode die Azathioprin-Dosis reduziert worden, der Patient Nr. 61 aus dem Untersuchungskollektiv hatte im gesamten Verlauf der Studie eine gleichbleibende Mizoribine-Dosis erhalten.

Möglicherweise sind demnach die Abstossungsepisoden der Patienten des Kontrollkollektivs auf die zu diesem Zeitpunkt schwächere Immunsuppression zurückzuführen. Berücksichtigung finden muss hier jedoch die Tatsache, dass bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs häufiger in den Tagen nach Transplantation ATG verabreicht wurde als bei den Transplantierten des Untersuchungskollektivs, und dass ATG prinzipiell als Kofaktor für das Auftreten von Leukopenien und dadurch bedingte Reduktionen der Azathioprin-Dosis berücksichtigt werden muss. Bei der Betrachtung der Einzeldaten sieht man jedoch, dass keiner der Patienten mit Abstoßungsepisoden nach der Transplantation ATG erhalten hatte und somit ein Zusammenhang zwischen der Gabe von ATG, anschließenden Leukopenien mit nachfolgendem Herabsetzen der Azathioprin-Dosis und dem Auftreten von Abstossungsepisoden nicht hergestellt werden kann.

Der Rückschluss, Azathioprin habe eine schwächere immunsuppressive Potenz als Mizoribine wäre demnach nicht zulässig, zumal der Unterschied bezüglich der Abstossungsreaktionen zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant war ($p > 0,05$).

Demnach können die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden¹⁵⁷, die haben zeigen können, dass bei einer Immunsuppression mit Mizoribine für die Inzidenz akuter Abstossungsepisoden keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber einer Therapie mit Azathioprin gefunden werden können. Tanabe et al. fanden bei einem Vergleich einer Dreifach-Immunsuppression aus Mizoribine, CsA und Corticosteroiden mit einer Dreifach-Immunsuppression aus Azathioprin, CsA und Corticosteroiden und einem Beobachtungszeitraum von 9 Jahren bei 56,9% der Transplantierten aus beiden Gruppen akute Abstossungsepisoden⁸⁶. Mita et al. konnten bei einer Therapie mit Mizoribine etwas häufiger akute Abstossungsepisoden (37,5 % gegenüber 30,8 % bei einer Therapie mit Azathioprin) nachweisen, wobei der Unterschied auch hier nicht signifikant war¹⁵⁸. Es kann also bestätigt werden, dass in Bezug auf die Häufigkeit von Transplantatabstoßungen zwischen einer Dreifach-Immunsuppression mit Mizoribine und einer entsprechenden Therapie mit Azathioprin keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden können.

Transplantatüberleben

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bzw. bis zu ihrem vorzeitigen Ausschluss aus der Studie (vgl. Kap. III.3) hatten alle transplantierten Nieren in beiden Gruppen ihre Funktion aufrecht erhalten. Ein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ist somit nicht nachweisbar.

IV.5 Patientenüberleben

Die Patientenüberlebenszeiten betragen für die bis zum Ende des Beobachtungsjahres in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen 100%. In der Kontrollgruppe verstarben zwei Patienten jeweils nach Ausschluss aus der Studie: Bei einem dieser Patienten kam es zu einer intracerebralen Blutung, der andere Patient verstarb an einer Pneumocystis carinii-Pneumonie, die am ehesten als Folge der immunsuppressiven Therapie zu werten ist. In der Prüfgruppe wurden Todesfälle nicht beobachtet.

IV.6 Myelotoxizität und die immunologische Situation der Patientinnen und Patienten

Myelotoxizität

Wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, war auch in dieser Studie die Inzidenz von Leukopenien bei Therapie mit Mizoribine gegenüber der Therapie mit Azathioprin verringert, allerdings konnte ein signifikanter Unterschied nicht festgestellt werden. In einer Untersuchung von Lee et al. war der Unterschied deutlicher mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer Myelotoxizität bei einer Dreifach-Kombinationstherapie mit Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon gegenüber einer Therapie mit Mizoribine, Ciclosporin A und Prednisolon ($p < 0,005$)¹⁵¹, obwohl die verabreichte Azathioprin-Dosis pro kg KG abgesehen von einer niedrigeren Dosis in den ersten beiden Wochen nach Transplantation vergleichbar mit der in dieser Studie verabreichten Dosis war.

Bei der Leukozytenzahl fanden sich für die einzelnen Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs abgesehen von üblichen intraindividuellen Schwankungen recht stabile Verläufe. Die Schwankungen der Verläufe waren in der Azathioprin-Gruppe deutlicher ausgeprägter als in der Mizoribine-Gruppe.

Berücksichtigung bei der Betrachtung der Leukozytenzahlen muss die Verabreichung von ATG finden. Hierbei fällt auf, dass bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs, die ATG erhalten hatten, die Leukozytenzahlen deutlich geringer waren als bei den Patienten aus ihrer Gruppe, die kein ATG erhalten hatten, was insbesondere bedeutsam erscheint, da der Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne ATG-Therapie im gruppeninternen Vergleich an den meisten Untersuchungszeitpunkten signifikant war ($p < 0,05$).

Während sich die Zahl der Leukozyten im peripheren Blut bei beiden Gruppen vor der Transplantation nicht signifikant unterschied, zeigte sich bereits nach drei Wochen ein deutlicher Unterschied, der bis zum Ende der Studie zu beobachten war und der ab dem sechsten Monat signifikant war ($p < 0,05$). Auch der Unterschied bei den beobachteten Leukopenien war deutlich. Im Verlauf des Beobachtungsjahres lag bei den Transplantierten des Kontrollkollektivs im Durchschnitt in 3,27 Wochen eine Leukopenie vor. Demgegenüber standen durchschnittlich 0,21 Wochen bei den Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs. In der überwiegenden Anzahl der Fälle wurde eine Reduzierung der Azathioprin-Dosierung oder ein vorübergehendes Absetzen des Medikamentes notwendig, wohingegen die Mizoribine-Dosis in keinem Fall reduziert werden musste, da die leukopenischen Episoden in dieser Gruppe wesentlich kürzer und die Leukopenie weniger stark ausgeprägt waren. Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der leukopenischen Phasen war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Wie aus früheren Untersuchungen z.B. von Mita et al.¹⁵⁸ bereits bekannt war, konnte somit auch hier gezeigt werden, dass bei einer Dreifachtherapie mit Azathioprin, CsA und Prednisolon signifikant häufiger eine Myelotoxizität auftrat, die sich in einem Abfall der Leukozytenkonzentration im peripheren Blut äußerte, als bei einer vergleichbaren Therapie mit Mizoribine, CsA und Cortison.

Als weiterer Hinweis auf eine ausgeprägtere Myelotoxizität beim Kontrollkollektiv lässt sich der Anteil der Lymphozyten an den Leukozyten im peripheren Blut werten, der bei den Patientinnen und Patienten, die die Kombinationstherapie mit Azathioprin erhalten hatten, geringer war. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Darüber hinaus fand sich als Hinweis auf eine ausgeprägtere Myelotoxizität des Azathioprin ein signifikant niedriger Hämoglobingehalt und Hämatokrit des Blutes in der vierten Woche bei den Transplantierten aus der Azathioprin-Gruppe. Interessanterweise fällt dieser Untersuchungstermin in den Zeitraum, in dem bei einigen Patientinnen und Patienten des Kon-

trollkollektivs die Azathioprin-Dosis wegen aufgetretener Leukopenien fortlaufend reduziert werden musste. Nach der Reduktion der Azathioprin-Dosis stabilisierten sich Hämoglobingehalt und Hämatokrit wieder und im weiteren Verlauf des Beobachtungsjahres war zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr zu erkennen.

Die immunologische Situation

Während einerseits eine erfolgreiche Immunsuppression das Risiko für eine Abstossungsreaktion verringert oder im Idealfall komplett beseitigt, steigt für die immunsupprimierten Patientinnen und Patienten mit dem besseren Schutz ihres Transplantats vor einer Abstoßung das Risiko, an schweren, mitunter lebensbedrohenden Infektionen zu erkranken.

Um das Risiko, eine Abstossungsreaktion zu erleiden einerseits und das Risiko, an einer Infektion zu erkranken andererseits gegeneinander abzuwiegen, wird die CD4/CD8-Ratio bestimmt^{127,128,129}.

Bei der Gegenüberstellung der CD4/CD8-Quotienten waren im Verlauf des gesamten Beobachtungsjahres signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellbar, wobei die CD4/CD8-Ratio der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs an jedem Untersuchungszeitpunkt deutlich über der der Transplantierten des Kontrollkollektivs lag.

Infektionskrankheiten

Bei der Betrachtung der Gesamtzahl an durchgemachten Infektionskrankheiten im Laufe des Beobachtungsjahres zeigt sich, dass in der Gruppe derer, die eine Therapie mit Azathioprin erhielten mehr Patientinnen und Patienten an Infektionen litten als im Untersuchungskollektiv.

Die Anzahl der durchgemachten Erkrankungen durch CMV war signifikant unterschiedlich mit einem Überwiegen der Erkrankungen durch CMV bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs. Die Ausgangsvoraussetzungen bezüglich der CMV-Infektionen von Spendern und Empfängern vor Transplantation waren hingegen bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Erwähnt werden sollte, dass drei der Transplantierten aus dem Kontrollkollektiv, die eine Erkrankung durch CMV durchmachten, in der Frühphase nach der Transplantation ATG erhalten hatten. Diesen Patienten stehen insgesamt fünf Transplantierte aus beiden Gruppen (Untersuchungskollektiv n=2, Kontrollkollektiv n=3), die nach ATG-Therapie nicht durch CMV erkrankten und weitere vier Patienten aus beiden Gruppen (Untersuchungskollektiv n=1, Kontrollkollektiv n=3) gegenüber, die ohne vorherige ATG-Therapie an CMV erkrankten. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer ATG-Gabe und dem Auftreten einer CMV-Erkrankung ist somit nicht anzunehmen.

Es zeigt sich demnach, dass während der Dreifachkombinations-Immunsuppression mit Mizoribine insgesamt weniger Infektionskrankheiten aufgetreten sind als bei der Dreifachkombinations-Therapie mit Azathioprin, wobei bei einer Immunsuppression mit Mizoribine signifikant weniger CMV-Infektionen nachgewiesen werden konnten. Der Rückschluss, dass Mizoribine das Risiko für Erkrankungen durch CMV senkt, liegt also nahe.

IV.7 Hepatotoxizität

Insgesamt lagen die GPT-Werte im Serum der Patientinnen und Patienten, die Mizoribine erhalten hatten, etwas höher als die Werte der Transplantierten des Kontrollkollektivs, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Da sich bei keinem Patienten Hinweise auf eine durch die Immunsuppression bedingte Hepatotoxizität fanden, kann die Hypothese der geringeren Hepatotoxizität des Mizoribine gegenüber des Azathioprin in dieser Studie nicht bestätigt werden.

IV.8 Interaktion mit CsA und Corticosteroiden

Die eingenommene CsA-Dosis pro kg Körpergewicht war in beiden Gruppen im gesamten Verlauf in etwa gleich. Auch die im Blutplasma gemessenen Ciclosporin A-Talspiegel unterschieden sich nur unwesentlich voneinander.

Ein CsA-einsparender Effekt durch die Kombinationstherapie mit Mizoribine konnte somit nicht bestätigt werden.

IV.9 Andere klinische Studien mit Mizoribine

In der vorliegenden Studie präsentiert sich Mizoribine als ein Immunsuppressivum, das in Kombination mit CsA und Prednisolon als sicheres Medikament zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation eingesetzt werden kann. Die Daten zeigen in der statistischen Auswertung im Vergleich zu den Transplantierten der Kontrollgruppe keinen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von akuten Abstoßungsepisoden, auch das Patienten- und das 1-Jahres-Transplantatüberleben unterscheiden sich nicht.

Insbesondere konnten in dieser Untersuchung für Mizoribine keine Hinweise auf eine Myelotoxizität, eine Hepatotoxizität oder andere wesentliche unerwünschte Wirkungen nachgewiesen werden.

Darüber hinaus zeigt sich bei der Therapie mit Mizoribine ein signifikant niedrigeres Risiko für schwerwiegende Erkrankungen durch CMV.

Anhand dieser Daten liegt auf den ersten Blick somit bei dem relativ kleinen untersuchten Kollektiv von nierentransplantierten Patientinnen und Patienten eine positive Beurteilung von Mizoribine als immunsuppressive Substanz nahe.

Bei der vorliegenden Untersuchung ist jedoch vor allen Dingen die Tatsache problematisch, dass die Zahl geeigneter Transplantierte, die in die Studie aufgenommen werden konnten, relativ klein war. Darüber hinaus war eine Rekrutierung weiterer Probanden für die Untersuchung über einen längeren Zeitraum nicht möglich, da die Studie von Seiten der auftraggebenden Firma abgebrochen wurde.

Eine statistische Auswertung der Daten und die Beurteilung der damit verbundenen Aussagen über die Signifikanz der Ergebnisse ist somit schwierig. Eine weitere Schwäche der Studie sind die in Hinblick auf das Spenderalter unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen mit einem statistisch signifikant höheren Spenderalter in der Kontrollgruppe.

Lohnenswert ist daher ein Vergleich der in Gießen gewonnenen Untersuchungsergebnisse mit den im Rahmen anderer klinischer Studien bei erwachsenen Nierentransplantierten gewonnenen, fast ausschliesslich aus Japan stammenden Daten. Die wesentlichen Ergebnisse der Studien werden im Folgenden in chronologischer Reihenfolge dargestellt. Einige wenige, nur auf Japanisch vorliegenden Publikationen, werden nicht zitiert, sie scheinen jedoch entsprechend ihrer Erwähnung in einigen anderen Arbeiten keine Ergebnisse erbracht zu haben, die sich wesentlich von denen der im Folgenden zitierten Veröffentlichungen unterscheiden.

Vorbemerkungen zur Praxis der Nierentransplantation in Japan

In Japan wurden erstmals 1964 Nieren transplantiert. Zwischen Nierentransplantationen in Japan und Europa bestehen einige grundlegende Unterschiede, die bei der Betrachtung von Studienergebnisse und dem Vergleich mit z.B. europäischen Untersuchungen berücksichtigt werden müssen.

Hervorzuheben ist hier die Tatsache, dass in Japan aufgrund von gesellschaftlichen Normen und hieraus resultierten gesetzlichen Vorgaben überwiegend Nieren von Lebendspendern transplantiert werden, wobei der Anteil von Leichennierenspenden zunimmt¹⁵⁹, jedoch in den meisten der im Folgenden zitierten Studien sehr gering ist.

Zusätzlich stammen die Leichenorganspenden von Verstorbenen, bei denen im Unterschied zum der Praxis in Europa oder den USA, ein Herztod vorgelegen haben muss¹⁶⁰, was aufgrund teilweise langer warmer Ischämiezeiten und besonders ausgeprägten Reperfusionsschäden häufig zu endothelialen Dysfunktionen und tubulären Nekrosen¹⁶¹ und damit zu Einschränkungen in der Funktion der Transplantate bis hin zur Nichtfunktion führt¹⁶². Nur etwa ein Viertel dieser Transplantate nimmt unmittelbar nach der Transplantation die Funktion auf, der überwiegende Anteil der Transplantierten bedarf in der postoperativen Zeit einer Fortführung der Dialysebehandlung¹⁶³.

Außerdem stammen viele der frühen klinischen Studien, in denen Mizoribine eingesetzt worden ist, aus der Zeit vor der Einführung von CsA, was die Korrelation dieser Daten mit denen späterer Studien erschwert. Abgesehen davon, handelt es sich in den meisten Studien ebenfalls um Untersuchungen an sehr kleinen Transplantiertenkollektiven, oft auch mit fehlenden oder ungeeigneten Kontrollgruppen.

Inou et al., 1980 und 1981

Nachdem die Wirksamkeit von Mizoribine als Immunsuppressivum nach Organtransplantationen bereits in Tiermodellen erwiesen war, publizierten Inou et al. 1980 erste Daten einer klinischen Studie an 11 nierentransplantierten und mit Mizoribine behandelten Menschen⁸⁴. 1981 erfolgte dann eine weitere Veröffentlichung aus dieser Arbeitsgruppe mit den hinzugekommenen Daten dreier weiterer Transplantierte¹⁶⁴. Die immunsuppressive Therapie wurde ggf. mit ALG oder Prednisolon ergänzt, CsA war zum Zeitpunkt dieser Studie für die klinische Anwendung noch nicht verfügbar. Daten einer Kontrollgruppe lagen nicht vor.

12 der Transplantierten hatten Lebendnierenspenden erhalten und bei 13 der Patientinnen und Patienten waren entweder schon vor der Transplantation oder im Rahmen der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin Leukopenien bzw. eine Leberdysfunktion aufgetreten, die die Verfügbarkeit einer immunsuppressiven Substanz mit einem kleineren Nebenwirkungsspektrum wünschenswert machten. Bei dem 14. Patienten war versuchsweise seit der Transplantation eine Therapie mit Mizoribine anstelle von Azathioprin durchgeführt worden ohne dass Komplikationen vorgelegen hätten.

Insgesamt sieben Transplantierte erhielten Mizoribine vom Tag der Transplantation an, bei den anderen in die Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten erfolgte der Wechsel zwischen dem siebten Tag und dem achten Jahr nach Transplantation.

Bei fast allen Transplantierten mit Leukopenie zeigte sich eine Normalisierung der Leukozytenwerte und bei den Patientinnen und Patienten mit einer Leberdysfunktion ergab sich eine deutliche Verbesserung. Inou et al. bescheinigten Mizoribine darüber hinaus eine gute immunsuppressive Wirkung.

Kritisch wurde angemerkt, dass bei zwei Fällen mit anfänglicher verzögerter Funktionsaufnahme der Transplantate Anzeichen einer Enterotoxizität aufgetreten waren. Dieser Effekt wurde auch bei Hunden 1988¹⁶⁵ und 1991¹⁶⁶ von Gregory et al. beschrieben und als Folge

hoher Mizoribine-Serumspiegel angesehen. Inou et al. empfahlen bei schlechter Nierenfunktion eine entsprechende Dosisanpassung von Mizoribine.

Kusaba et al., 1981

Kusaba et al. publizierten 1981 erneut Daten aus der Arbeitsgruppe von Inou. In diese Auswertung waren ebenfalls wieder Daten der in den beiden zuvor genannten Studien untersuchten Transplantierten eingegangen, die Fallzahl hatte sich aber inzwischen auf 18 Patientinnen und Patienten, von denen 16 eine Lebendnierenspende und zwei eine Leichennierenspende erhalten hatten, erhöht⁸⁸.

Mizoribine wurde zu diesem Zeitpunkt weiterhin als klinisch noch nicht eingehend erprobte Substanz bei solchen nierentransplantierten Patientinnen und Patienten als Ersatzsubstanz eingesetzt, bei denen es zu Unverträglichkeiten von Azathioprin gekommen war oder bei denen aufgrund von vor der Transplantation bestehenden Komplikationen Azathioprin nicht eingesetzt werden konnte.

Sechs der Patientinnen und Patienten dieser Studie wurden vom Zeitpunkt der Transplantation an mit Mizoribine behandelt, bei den Übrigen wurde aufgrund von unerwünschten Wirkungen der Therapie mit Azathioprin (Leberdysfunktion, Myelotoxizität) ein Wechsel zur Immunsuppression mit Mizoribine vorgenommen. Der früheste Therapiewechsel fand am 13. Tag nach Transplantation, der späteste Wechsel 10 Jahre und 8 Monate nach Transplantation statt. Auch die individuelle Dauer der Behandlung mit Mizoribine variierte stark, wobei hier Behandlungszeiträume zwischen 12 Tagen und 2 Jahren und 3 Monaten vorlagen.

Auch in dieser Untersuchung erwiesen sich in den meisten Fällen die durch Azathioprin verursachte Myelotoxizität und die Leberdysfunktion während der Behandlung mit Mizoribine als reversibel.

In dieser Publikation merkten Kusaba et al. jedoch kritisch an, dass in einigen Fällen, bei denen vom Tag der Transplantation an eine Behandlung mit Mizoribine durchgeführt worden war, akute Abstossungsepisoden aufgetreten seien, weshalb Mizoribine unter Umständen nicht als sicheres Immunsuppressivum einzuschätzen sei. Auch in dieser Veröffentlichung wird das Problem der Kumulation von Mizoribine bei schlechter Nierenfunktion hervorgehoben.

Takada et al., 1983

Eine erste Annäherung zur Dosisanpassung durch Bestimmung der Mizoribine-Serumspiegel wurde 1983 durch Takada et al. publiziert¹⁶⁷. Die Arbeitsgruppe bezieht sich auf die klinischen Erfahrungen der Gruppe um Inou und überprüfte an 28 Nierentransplantierten, die Mizoribine erhielten, die jeweiligen Serumspiegel.

Wie erwartet konnte ein Zusammenhang zwischen einer schlechten Nierenfunktion und hohen Mizoribine-Spiegeln hergestellt werden, der 1995 auch in einer europäischen Studie von Zaoui et al. bestätigt wurde¹⁶⁸, andererseits wurde auch eine Dosisanpassung bei Patientinnen und Patienten mit Malabsorption infolge von gastrointestinalen Grunderkrankungen empfohlen.

Aufgrund der Verwendung von Nierentransplantaten von herztoten Spendern ergibt sich in Japan das besondere Problem der fehlenden renalen Exkretion von Mizoribine bei den meistens eine verzögerte Funktionsaufnahme aufweisenden transplantierten Organen von Leichennierenspendern. In späteren Untersuchungen begegnete man diesem Problem, indem in der Frühphase nach der Transplantation Azathioprin verwendet und erst nach der Funktionsaufnahme der Niere ein Wechsel zu Mizoribine durchgeführt wurde¹⁶².

Tajima A, et al. 1984

Eine weitere Studie, bei der bei 17 Empfängern und Empfängerinnen von Lebendnierenspenden und bei 14 Transplantierten mit Leichennierenspende Mizoribine anstelle von A-

zathioprin eingesetzt wurde, wurde 1984 von Tajima et al. veröffentlicht¹⁶¹. Auch in dieser Studie, bei der wieder nur ein sehr kleines Kollektiv untersucht wurde, fehlen Daten einer Kontrollgruppe.

Die Transplantatüberlebensrate nach einem Jahr lag jedoch insbesondere bei den Empfängerinnen und Empfängern von Lebendnierenspendern deutlich höher als die bei konventionell mit Azathioprin behandelten Transplantierten, wobei sich Tajima et al. hier auf Daten beziehen, die von der Japanese Society for Transplantation veröffentlicht worden waren.

Bei allen Empfängerinnen und Empfängern von Leichennierenspenden trat nach der Transplantation vorübergehende eine akute tubuläre Nekrose auf, die in einer verzögerten Funktionsaufnahme der Organe resultierte. Wegen der geringen Erfahrungen und der erwähnten Probleme in der Therapie mit Mizoribine in solchen Fällen wurde Mizoribine vorübergehend mit Azathioprin ersetzt.

Insgesamt beurteilten Tajima et al. die mit Mizoribine erzielten Ergebnisse als positiv bei guten Organüberlebensraten und keinen aufgetretenen Fällen von durch Mizoribine verursachter Hepato- oder Myelotoxizität.

Dohi et al., 1984

Während in den zuvor dargestellten Studien Mizoribine als Ersatz für Azathioprin zur Anwendung gekommen war, verwendeten Dohi et al. einen bereits von Uchida et al. 1982 in einer nur auf japanisch vorliegenden Arbeit¹⁶⁹ publizierten Ansatz, indem sie bei 23 Transplantierten Mizoribine als Ergänzung gemeinsam mit ALG, Azathioprin und Steroiden verabreichten¹⁷⁰. Dohi et al. verwendeten Mizoribine allerdings in einer sehr niedrigen Dosierung (1 mg/kg KG pro Tag). Bei einigen Patientinnen und Patienten wurde im Laufe der Studie wegen aufgetretener Leukopenien oder Hepatotoxizität phasenweise auch auf die Gabe von Azathioprin verzichtet, Mizoribine wurde kontinuierlich verabreicht. Eine Kontrollgruppe existierte nicht.

Trotz einer Reihe aufgetretener früher akuter Abstoßungsreaktionen, die in fast allen Fällen jedoch behandelbar waren und ohne Verschlechterung der Nierenfunktion wieder abklingen, beurteilten Dohi et al. Mizoribine als potentes Immunsuppressivum. Ebenso wurden bei der geringen Dosierung nur vereinzelte Hinweise auf eine hepatische Dysfunktion und nur milde Zeichen für eine Myelotoxizität Mizoribines gefunden. Dohi et al. schätzen Mizoribine somit als sicheres und effektives Immunsuppressivum mit geringem Nebenwirkungsspektrum ein.

Aso et al., 1987

Nachdem inzwischen CsA zur klinischen Anwendung gekommen war, untersuchten Aso et al. die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus CsA, Mizoribine und Prednisolon¹⁷¹.

Hierzu wurden 1984 23 Empfängerinnen und Empfänger von Verwandtennierenspenden in die Untersuchungsgruppe eingeschlossen. Als historische Kontrolle wurden die Daten von 68 Transplantierten herangezogen, die zwischen 1972 und 1979 transplantiert worden waren und eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin und Prednisolon erhalten hatten. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Ausgangsvoraussetzungen in Bezug auf die statistisch signifikant höhere Anzahl von HLA-DR-Mismatches im Untersuchungskollektiv.

Die Daten der Organüberlebensraten waren in der Untersuchungsgruppe besser als in der historischen Kontrollgruppe, wobei dieser Effekt jedoch am ehesten der Anwendung von CsA zuzuschreiben sein dürfte und der Unterschied zwischen den Gruppen darüber hinaus nicht signifikant war.

Bei der Betrachtung der Azathioprin-typischen unerwünschten Wirkungen fanden sich jedoch auch in dieser Studie eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von Leukopenien und weniger Hinweise auf eine Hepatotoxizität.

Insgesamt beurteilen Aso et al. die neue Dreifach-Kombinationstherapie als überlegen gegenüber der nach der Einführung von CsA inzwischen veralteten Zweifach-Kombinationstherapie aus Azathioprin und Prednisolon.

Takahara et al., 1987

Takahara et al. führten in einer 1987 veröffentlichten Untersuchung¹⁷² bei 34 Nierentransplantierten in den Monaten vor oder am Tag der Transplantation Leberbiopsien durch. Eine erneute Leberbiopsie erfolgte zwischen dem fünften und 26. Monat nach Transplantation, die Leberfunktion wurde anhand der Blutwerte über vier Jahre kontrolliert.

Ziel der Studie war eine Überprüfung des Verlaufs bei vorbestehenden Lebererkrankungen und der hepatotoxischen Auswirkung der immunsuppressiven Therapie.

Morphologisch und serologisch zeigte sich in dieser Studie eine Verbesserung der durch Azathioprin verursachten auf eine Hepatotoxizität hinweisenden Leberveränderungen nach Beginn der Therapie mit Mizoribine.

Marumo et al., 1988

Nachdem mit dem Einzug von CsA in die immunsuppressive Therapie deutliche Verbesserungen des Patienten- und Organüberlebens zu verzeichnen waren, ergaben sich aus dieser Therapiemöglichkeit neue Problem, von denen in erster Linie die durch CsA bedingte Nephrotoxizität zu nennen ist.

Um die negativen Auswirkungen von CsA zu mildern und gleichzeitig die immunsuppressive Potenz der Therapie noch zu verbessern, verglichen Marumo et al. eine Dreifach-Kombinationstherapie aus CsA, Mizoribine und Prednisolon mit einer konventionellen Therapie bestehend aus Azathioprin und Prednisolon, die in einigen Fällen mit Mizoribine ergänzt wurde¹⁷³.

Insgesamt wurden die Daten von 215 zwischen 1972 und 1987 Nierentransplantierten ausgewertet. Der überwiegende Teil der Nieren stammte auch in dieser Studie wie bei allen zuvor zitierten Untersuchungen von lebenden Spendern.

Wie bereits in der Studie von Aso et al. erwies sich die neue Dreifach-Kombinationstherapie mit CsA den anderen Therapieschemata hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben als überlegen. Auch die Inzidenz von akuten Abstossungsepisoden war in der Dreifach-Kombinationstherapie-Gruppe signifikant niedriger. Auch Fälle mit Hepatotoxizität und Knochenmarksdepression waren in dieser Gruppe signifikant seltener anzutreffen.

Insgesamt wurde der positive Effekt der Dreifach-Kombinationstherapie in erster Linie CsA zugeschrieben, Marumo et al. räumen ein, dass das Studiendesign eine Abgrenzung der Effekte von Mizoribine gegenüber CsA nicht zulässt.

Takahara et al., 1988

Eine weitere 1988 von Takahara et al. veröffentlichte Studie hatte zum Ziel, mittels einer Dreifach-Kombinationstherapie CsA einzusparen⁸⁷ und darüber hinaus versuchsweise Azathioprin durch Mizoribine zu ersetzen, um das Risiko für das Auftreten einer Hepatotoxizität und von Leukopenien zu minimieren.

Zu diesem Zweck wurden 32 Nierentransplantierte, die überwiegend Lebendniere spenden erhalten hatten, in die Studie aufgenommen, von denen 22 vom Tag der Transplantation an die Dreifach-Kombinationstherapie mit CsA, Mizoribine und Prednisolon erhielten, wobei die Dosierung von CsA kontinuierlich reduziert wurde. Die restlichen 10 Transplantierten hatten zuvor eine Dreifach-Kombinationstherapie mit einer gleichbleibenden Menge an CsA, Azathioprin und Prednisolon erhalten und litten an Leukopenien, Hepatotoxizität oder Nephrotoxizität.

Die Therapie mit bzw. der Wechsel von Azathioprin zu Mizoribine wurde von Takahara et al. als positiv bewertet, da unerwünschte Wirkungen wie Leukopenien oder Hepatotoxizität ausblieben bzw. nach dem Wechsel der Immunsuppression reversibel waren. Die immunsuppressive Wirksamkeit von Mizoribine wurde als sicher eingeschätzt, insbesondere, da diese Therapie eine flexible Reduzierung von CsA möglich machte.

Amemiya et al., 1989

In einer experimentellen Studie an herztransplantierten Hunden und einer klinischen Studie an menschlichen Leichennierenempfängern überprüften auch Amemiya et al.¹⁷⁴ den möglichen Synergismus von CsA und Mizoribine, der in anderen Publikationen am Tiermodell gezeigt werden konnte^{175,176,177,178}.

In den klinischen Zweig der Studie wurden 27 Empfänger und Empfängerinnen von Leichennierentransplantaten aufgenommen, wobei diese Organe, wie in Japan üblich, von herztoten Spenderinnen und Spendern stammten.

Die Patientinnen und Patienten der ersten Untersuchungsgruppe erhielten eine Immunsuppression aus einer anfänglich CsA-Dosis von 10 – 12 mg/kg KG pro Tag und Prednisolon. Die CsA-Dosis wurde kontinuierlich bis auf 4 mg/kg KG pro Tag reduziert und ab diesem Zeitpunkt Mizoribine in das Therapieschema mit aufgenommen.

Die Transplantierten in der zweiten Untersuchungsgruppe erhielten mit 5 mg/kg KG eine wesentlich geringere anfängliche CsA-Dosis, die aber im weiteren Verlauf beibehalten wurde. Zusätzlich wurde ihnen Prednisolon, ALG und Mizoribine verabreicht.

Die Transplantierten der Kontrollgruppe erhielten eine Therapie, die aus Azathioprin, Prednisolon und ALG bestand.

Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Die Organüberlebensrate war mit 44 % am Ende des Beobachtungszeitraums in der Kontrollgruppe und mit 57,1 % in der ersten Untersuchungsgruppe erstaunlich schlecht, und war in der zweiten Untersuchungsgruppe mit einer Rate von 90 % signifikant besser.

In den beiden Gruppen der mit CsA und Mizoribine behandelten Transplantierten kam es seltener zu Rejektionsepisoden, Leukopenien und Infektionskrankheiten als in der Kontrollgruppe, wobei hier sicherlich ein Vorteil durch die Vermeidung von Azathioprin vorliegt. Die durch CsA bewirkten Effekte sind allerdings gegenüber denen Mizoribines aufgrund der ungeeigneten Kontrollgruppe nicht weiter aufzuzeigen.

Kokado et al., 1989

In einer anderen Untersuchung an 19 Empfängerinnen und Empfängern von Lebendnieren-spenden die Wirksamkeit einer neuen Dreifach-Therapie aus niedrig dosiertem CsA, Mizoribine und Prednisolon überprüft werden. Ziel war auch hier in erster Linie die Vermeidung der durch CsA verursachten Nephrotoxizität, aber auch die Verringerung von Azathioprintypischen unerwünschten Wirkungen wie Myelotoxizität und Hepatotoxizität¹⁷⁹.

Als Kontrollen wurden retrospektiv Daten von früher Transplantierten mit anderen immunsuppressiven Therapien ausgewertet, wobei hier erstmals auch eine Kontrollgruppe aus 11 Transplantierten existierte, die hinsichtlich Ausgangsvoraussetzungen und Dosierung der Immunsuppressiva vergleichbare Bedingungen aufwies.

Hinsichtlich des Transplantatüberlebens fanden sich in der Untersuchungsgruppe statistisch signifikant bessere Werte als in den Kontrollgruppen, auch die Transplantatfunktion war im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit Dreifach-Immunsuppression und Mizoribine signifikant besser.

Unterschiede in der Häufigkeit von akuten Abstoßungsreaktionen fanden sich in den ersten drei Monaten nicht, in der mit Mizoribine behandelten Gruppe mussten jedoch 3 Transplantierte aufgrund schwerer Abstoßungsepisoden das immunsuppressive Schema wechseln.

In der Kontrollgruppe mit Azathioprin erfolgte kein Therapiewechsel aufgrund von Rejektionen, allerdings traten bei vier Transplantierten Leukopenien oder eine Hepatotoxizität auf, die den Wechsel zu Mizoribine nötig machten. Insgesamt traten in der mit Mizoribine behandelten Gruppe dann auch signifikant weniger Leukopenien auf als in den anderen Gruppen.

Zusammenfassend beurteilen Kokado et al. die neue Dreifach-Immunsuppression als eine der vorteilhaftesten, CsA beinhaltenen Therapien zur Immunsuppression nach Nierentransplantation.

Osakabe et al., 1989

Im selben Jahr und ebenfalls in derselben Ausgabe von Transplantation Proceedings wie Amemiya et al.¹⁷⁴ und Kokado et al.¹⁷⁹ veröffentlichten Osakabe et al. aus der Arbeitsgruppe um Aso¹⁷¹ Daten einer Studie, die ebenfalls zum Ziel hatte, mittels einer Dreifach-Immunsuppression aus CsA, Mizoribine und Prednisolon eine Einsparung von CsA zu erreichen, um die Auswirkungen der durch CsA verursachten Nephrotoxizität zu minimieren¹⁸⁰.

Im klinischen Zweig dieser Studie wurden die Daten von 55 Empfängerinnen und Empfängern von Leichennierentransplantaten ausgewertet, wobei die immunsuppressiven Therapien ähnlich wie in der zuvor zitierten Studie von Amemiya et al. waren. Eine zusätzliche Kontrollgruppe erhielt eine Kombinationstherapie mit Azathioprin, Mizoribine und Prednisolon.

Hinsichtlich Transplantatüberleben, Leukopenien und hepatischer Dysfunktion waren die Ergebnisse ähnlich wie die von Amemiya et al., wobei hier die Unterschiede teilweise statistisch nicht signifikant waren. Interessanterweise fanden sich bei dieser Untersuchung statistisch signifikant häufiger Hinweise auf eine Enterotoxizität (gastrointestinale Blutungen) in der Kontrollgruppe, die kein Mizoribine erhielt, als in der Gruppe mit niedrig dosiertem CsA.

Auch diese Studie war dazu angelegt, die Vor- oder Nachteile einer niedrigen oder hohen CsA-Dosierung in einer Dreifach-Immunsuppression zu überprüfen, Aussagen über Effekte von Mizoribine sind demnach auch hier nicht sicher zu machen.

Kokado et al., 1990

1990 publizierten Kokado et al. eine neue Studie⁸⁹ mit 117 Empfängern von Lebend- und 39 Empfängern von Leichennierenspenden. Anhand dieser Untersuchung sollte an einem größeren Patientenkollektiv als in der ein Jahr zuvor publizierten Studie¹⁷⁹ erneut überprüft werden, ob Mizoribine in Kombination mit niedrig dosiertem CsA einen synergistischen Effekt hat. Erwünscht war dieser Effekt der CsA-Einsparung wegen der nach wie vor problematischen Nephrotoxizität von CsA.

Kokado et al. verglichen drei Gruppen von Transplantierten, von denen die beiden Kontrollgruppen entweder eine Zweifach-Immunsuppression bestehend aus Prednisolon und CsA oder eine Standarddreifach-Immunsuppression mit CsA, Azathioprin und Prednisolon erhielten. Die Transplantierten der Untersuchungsgruppe erhielten eine Dreifach-Immunsuppression aus CsA, Mizoribine und Prednisolon.

Auch bei dieser Untersuchung lag die Empfänger- und die Transplantatüberlebensrate nach einem und nach zwei Jahren in der Mizoribine-Gruppe höher als in den anderen Gruppen, wobei der Unterschied allerdings nicht signifikant war.

Der Unterschied in der Inzidenz von akuten Abstossungsreaktionen zwischen den drei Gruppen war nicht signifikant, dennoch traten auch in dieser Studie die ersten akuten Abstossungsreaktionen in der Mizoribine-Gruppe signifikant früher auf als in den anderen Gruppen und erforderten wegen ihrer Schwere anders als in den anderen Gruppen eine intensivere Behandlung. Die renale Funktion war jedoch in den beiden anderen Gruppen nach einem und nach zwei Jahren signifikant schlechter.

Das Auftreten von Leukopenien bei den Transplantierten mit Lebendorganspende aus der Azathioprin-Gruppe war signifikant höher als in den anderen Gruppen. Dahingegen war bei

den Empfängern von Leichennierenspenden interessanterweise in der Mizoribine-Gruppe die Inzidenz von Leukopenien höher als in den anderen Gruppen, wobei dieses Ergebnis allerdings nicht als signifikant eingestuft wurde. Begründet wurde dieses mit den vergleichsweise sehr hohen Mizoribine-Serumspiegeln während der verzögerten Funktionsaufnahme der Organe, die möglicherweise durch das signifikant höhere Spenderalter bedingt war.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Häufigkeit des Auftretens von Anzeichen für Hepatotoxizität wurden nicht gefunden. In der Mizoribine-Gruppe verschwanden die Zeichen für eine Leberdysfunktion bei den betroffenen Transplantierten allerdings unter Beibehaltung der immunsuppressiven Therapie, wohingegen in den anderen Gruppen in diesen Fällen erst ein Wechsel zu der Dreifach-Immunsuppression mit Mizoribine eine Besserung der Symptome mit sich brachte.

Die Häufigkeit von CMV-Infektionen in den Gruppen unterschied sich nicht.

Ein Wechsel der immunsuppressiven Therapie zu einem anderen Therapieschema wurde in der Azathioprin-Gruppe bei 40,4 % der Transplantierten, in der Mizoribine-Gruppe bei nur 27,7 % der Transplantierten durchgeführt. Beim überwiegenden Teil der Therapiewechsel in der Azathioprin-Gruppe erfolgte dieser aufgrund von Leukopenien oder aufgetretener Hepatotoxizität. Die Leukopenien erwiesen sich als reversibel und bei vier von fünf Transplantierten mit erhöhten GPT-Spiegeln normalisierten sich diese nach dem Wechsel wieder. In der Mizoribine-Gruppe hatten bei 12 von 15 Transplantierten akute Abstossungsepisoden den Wechsel bedingt. Bei einer Patientin war aus nicht näher erläuterten Gründen eine Ileum-Perforation aufgetreten, weshalb Mizoribine abgesetzt und die CsA-Dosis erhöht wurde.

Der Zusammenhang zwischen hohen Mizoribine-Serumspiegeln und einer niedrigen Kreatinin-Clearance wurde auch in dieser Studie bei den Empfängerinnen und Empfängern von Leichennieren und mit verzögerter Funktionsaufnahme nachgewiesen, weshalb eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen wird, insgesamt schätzen Kokado et al. die Immunsuppression mit Mizoribine in einer Dreifach-Kombinationstherapie jedoch als vorteilhaft gegenüber den anderen Therapieschemata ein.

Mita et al., 1990

Ebenfalls 1990 veröffentlichten Mita et al. ihre an 61 Empfängerinnen und Empfängern von Lebend-Verwandtenspenden gewonnenen Ergebnissen, die entweder eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Mizoribine, CsA und Steroiden oder mit Azathioprin, CsA und Steroiden erhalten hatten¹⁵⁸.

Bei der Betrachtung der Transplantatüberlebensrate konnte auch in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Auch bei der Betrachtung der Inzidenz von akuten Abstossungsepisoden und der Nierenfunktion konnten in dem Beobachtungszeitraum von drei Jahren Unterschiede zwischen den Gruppen nicht festgestellt werden.

Eine Myelotoxizität trat bei den Transplantierten der Azathioprin-Gruppe signifikant häufiger als bei den Patientinnen und Patienten der Mizoribine-Gruppe auf, auch der Anteil der Transplantierten mit systemischen Infektionen war in den Azathioprin-Gruppe statistisch signifikant höher.

Der Anteil der Transplantierten mit hepatischer Dysfunktion war in beiden Gruppen etwa gleich groß.

Aufgrund des guten Transplantatüberlebens und der geringeren Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Myelotoxizität und Infektionskrankheiten bewerten Mita et al. die Therapie mit Mizoribine als überlegen gegenüber der Therapie mit Azathioprin.

Uchida et al., 1991

Nachdem Mizoribine in Japan als Standard-Immunsuppressivum in die Therapie Nierentransplantierte Einzug gehalten hatte, veröffentlichten Uchida et al. 1991 ihre retrospektiv gewonnenen Untersuchungsergebnisse¹⁵⁰.

Ziel dieser Studie war wie schon zuvor, eine Standardimmunsuppression mit CsA, Mizoribine und Prednisolon mit Therapieschemata bestehend aus CsA, Azathioprin und Prednisolon bzw. CsA und Prednisolon hinsichtlich ihrer immunsuppressiven Wirksamkeit und der negativen Auswirkungen zu vergleichen.

Hierzu wurden nach Lebendorganspende die Daten von 50 Nierentransplantierten in der Untersuchungsgruppe mit Mizoribine-Therapie und von insgesamt 24 Transplantierten in den beiden Kontrollgruppen retrospektiv über einen Zeitraum von drei Jahren ausgewertet.

In Bezug auf das Patienten- oder Transplantatüberleben sowie akute Abstossungsepisoden und die Kreatinin-Serumwerte nach drei Jahren ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

In der mit Mizoribine behandelten Gruppe fanden sich signifikant weniger Fälle von Myelotoxizität und schweren Infektionskrankheiten gegenüber den mit Azathioprin behandelten Patientinnen und Patienten. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf hepatische Dysfunktionen konnte nicht nachgewiesen werden.

Uchida et al. ziehen anhand dieser Daten den Rückschluss, dass eine Dreifach-Immunsuppression mit Mizoribine den beiden anderen in der Studie untersuchten Therapieschemata überlegen sei.

Sato et al., 1992

Aus dem Jahr 1992 stammt eine weitere Studie, die an einem Kollektiv von 68 Nierentransplantierten nach Leichennierenspende und 168 Transplantierten nach Lebendorganspende Unterschiede zwischen einer Dreifach-Immunsuppression mit unterschiedlich hoch dosiertem CsA, Mizoribine und Prednisolon oder einer durch ALG ergänzten entsprechenden Medikation bzw. der Medikation der Kontrollgruppen mit Azathioprin, Mizoribine und Prednisolon oder Azathioprin und Prednisolon Unterschiede aufzeigen sollte¹⁸¹.

Auch in dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Transplantierten der entsprechenden Gruppen hinsichtlich des besseren Transplantatüberlebens und der niedrigeren Inzidenz von akuten Abstossungsreaktionen von einer niedrig dosierten, CsA und Mizoribine enthaltenden Kombinationstherapie profitierten. Auch unerwünschte Ereignisse wie Myelotoxizität, Hepatotoxizität, Infektionen und gastrointestinale Blutungen traten in diesen Gruppen seltener auf als in den Gruppen, die statt CsA Azathioprin erhalten hatten.

Lee et al. 1993

Lee et al. veröffentlichten 1993 Daten einer ersten nicht-japanischen Studie, die es zum Ziel hatte, im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie die Effizienz von Mizoribine gegenüber Azathioprin in einer Dreifach-Therapie mit CsA und Prednisolon an Erst- und Zweit-Leichennierentransplantierten zu überprüfen¹⁵¹.

Mit dieser Studie liegen erstmals Daten vor, die hinsichtlich der Auswahl der Spendernieren mit den in unserer Gießener Studie gewonnenen Daten vergleichbar sind, da es sich bei den Organspendern anders als in der in Japan üblichen Praxis¹⁶¹ um Organe von hirn- und nicht herztoten Spendern handelt.

Zu diesem Zweck wurden in Portsmouth, England je 20 Nierentransplantierte mit vergleichbaren Ausgangsvoraussetzungen zum Zeitpunkt ihrer Transplantation in die Untersuchungs- bzw. die Kontrollgruppe aufgenommen und über ein Jahr beobachtet.

Die Auswertung der Daten ergab für die Mizoribine-Gruppe eine niedrigere Inzidenz von Leukopenien, die eine Reduktion der Immunsuppression nötig gemacht hätten, und akuten

Abstoßungsreaktionen, die darüber hinaus, wie früher berichtet⁸⁹ nicht steroidresistent waren.

Lee et al. bewerteten somit Mizoribine als eine gut tolerierte, sichere und effektive Alternative zu Azathioprin bei Transplantierten mit Leichennierenspende. Als weiterer Vorteil wurde angesehen, dass Mizoribine anders als Azathioprin bei hyperurikämischen Transplantierten aufgrund des unterschiedlichen Stoffwechselweges ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Allopurinol eingesetzt werden kann.

Amemiya et al., 1994

1994 veröffentlichten Amemiya ihre Daten über die Langzeitkontrolle von japanischen Transplantierten mit Leichennierenspenden¹⁸², die eine Weiterführung ihrer 1989 publizierten Studie¹⁷⁴ zur Überprüfung eines Synergismus von CsA und Mizoribine in einer Dreifach-Immunsuppression mit Prednisolon darstellte.

Inzwischen waren in die Studie 65 Transplantierte aufgenommen worden und der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 7 Jahre.

Die Langzeitdaten bekräftigten die in der früheren Studie publizierte Hypothese der Verbesserung des Transplantat- und Patientenüberlebens gegenüber historischen Kontrollen aus der Zeit vor der klinischen Anwendung von CsA.

Darüber hinaus wurde als positiver Aspekt hervorgehoben, dass der immunsuppressive Synergismus von CsA und Mizoribine die Möglichkeit eröffnete, die Immunsuppression ohne Prednisolon fortzusetzen. Durch diese Maßnahme konnte die Lebensqualität der Transplantierten aufgrund der ausbleibenden negativen Auswirkungen einer Prednisolon-Therapie, wie z.B. der Entwicklung eines Diabetes mellitus, wesentlich verbessert werden.

Lee et al., 1995

Zwei Jahre nach der Veröffentlichung der ersten Daten zur Anwendung von Mizoribine in einer Dreifach-Immunsuppression mit CsA und Prednisolon bei europäischen Empfängerinnen und Empfängern von Leichennierentransplantaten¹⁵¹ publizierten Lee et al. die Ergebnisse ihrer inzwischen über drei Jahre fortgeführten Untersuchung¹⁸³.

Die neuen Daten bestätigten auch in dem längeren Untersuchungszeitraum die Ergebnisse der früheren Studie. Auch nach drei Jahren wurde die Therapie mit Mizoribine als sicher und ärmer an unerwünschten Wirkungen wie Rejektionsepisoden und Leukopenien als eine vergleichbare Therapie mit Azathioprin eingeschätzt.

Sonda et al., 1996

In einer weiteren japanischen, 1996 von Sonda et al. veröffentlichten Studie⁸² wurden die Daten von 84 Empfängerinnen und Empfängern von Verwandtennierenspenden ausgewertet, die entweder eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Mizoribine, CsA und Methylprednisolon oder eine entsprechende Therapie mit Azathioprin erhielten.

Auch in dieser Studie fand sich bei diesen Transplantierten ein statistisch signifikanter Unterschied in der Transplantatüberlebensrate mit 96 % in der Mizoribine-Gruppe und 91 % in der Azathioprin-Gruppe.

Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung war die Bestimmung von Mizoribine-Plasmaspiegeln und die Korrelation der gewonnenen Werte mit der Nierenfunktion und unerwünschten Wirkungen der Substanz.

Zu diesem Zweck wurden die Mizoribine-Plasmaswerte und die Kreatinin-Clearance von 211 Transplantierten, die überwiegend Verwandtennierenspenden erhalten hatten, bestimmt. Auch hier konnte wie in anderen Untersuchungen^{167,168} ein erkennbarer Zusammenhang

zwischen einer schlechten Nierenfunktion und hohen Mizoribine-Plasmaspiegeln hergestellt werden. In Einzelfällen konnten bei hohen Mizoribine-Spiegeln unerwünschte Wirkungen wie z.B. eine beobachtete Myelo- oder Hepatotoxizität beobachtet werden.

Sonda et al. empfehlen ein Monitoring der Plasmaspiegel und eine Dosisanpassung bei schlechter Nierenfunktion, bewerten Mizoribine als Immunsuppressivum nach Nierentransplantation aber insgesamt nach klinischer Erfahrung mit insgesamt 236 mit Mizoribine behandelten Transplantierten als positiv.

Tanabe et al., 1999

1999 publizierten Tanabe et al. eine weitere japanische Studie, in der die Wirksamkeit einer Immunsuppression mit CsA, Mizoribine und Methylprednisolon einer entsprechenden Medikation mit Azathioprin gegenübergestellt wurde⁸⁶.

Zu diesem Zweck wurden in Japan laut Tanabe et al. erstmals in einem randomisierten Verfahren 116 Nierentransplantierte mit Lebend- und Leichennierenspenden in zwei Behandlungsgruppen aufgenommen, die hinsichtlich der Ausgangsvoraussetzungen vergleichbar waren. Die Transplantierten wurden über einen Zeitraum von neun Jahren nach der Transplantation nachuntersucht.

Hinsichtlich des Transplantat- und Patientenüberleben sowie der Inzidenz von akuten Abstossungsepisoden ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In der mit Mizoribine behandelten Gruppe traten allerdings keine unerwünschten Medikamentenwirkungen durch Mizoribine auf, dahingegen wurde bei 27,6 % der Transplantierten aus der Azathioprin-Gruppe ein Wechsel zur Mizoribine-Therapie vorgenommen, da es zu azathioprinbedingten Leukopenien oder Hepatotoxizität gekommen war.

Insgesamt beurteilten Tanabe et al. Mizoribine aufgrund des kleineren Spektrums an Nebenwirkungen als empfehlenswerter als Azathioprin.

Cho et al., 2001

Eine südkoreanische Studie, die es zum Ziel hatte im Rahmen einer klinischen Phase III-Studie eine Immunsuppression mit Azathioprin mit einer entsprechenden Therapie mit Mizoribine zu vergleichen, stammt aus dem Jahre 2001¹⁸⁴.

Zu diesem Zweck wurden 93 Transplantierte mit Lebendorganspenden, die entweder bereits länger zurücklag und die bereits eine Therapie mit Azathioprin erhalten hatten oder Empfängerinnen und Empfänger von Lebendorganspenden zum Zeitpunkt ihrer Transplantation in die Untersuchung aufgenommen. Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder einer Dreifach-Immunsuppression aus CsA, Prednisolon und Mizoribine bzw. Azathioprin oder eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Prednisolon und Mizoribine bzw. Azathioprin.

Zwischen den Transplantierten aus den verschiedenen Therapiearmen gab es nach 24 Wochen keinen Unterschied bzgl. der Inzidenz von akuten Abstossungsepisoden. Das Patienten- bzw. Transplantatüberleben betrug in allen Gruppen 100 %.

In der Gruppe der mit Mizoribine behandelten Transplantierten lag der Hämoglobingehalt des Blutes nach 24 Wochen signifikant höher als bei den mit Azathioprin behandelten und auch die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut lag bei den mit Mizoribine Behandelten signifikant höher.

Cho et al. bewerteten Mizoribine anhand ihrer Ergebnisse als sicher bzgl. seiner immunsuppressiven Wirkung und beurteilten Mizoribine als vorteilhaft gegenüber Azathioprin wegen des geringeren Spektrums an unerwünschten Wirkungen.

IV.10 Zusammenfassende Beurteilung

Mizoribine hat zusammen mit dem inzwischen in der klinischen Anwendung befindlichen Mycophenolat Mofetil (MMF)⁸⁵, das eine nahezu identische Wirkungsweise wie Mizoribine hat, in Japan Azathioprin weitgehend aus der immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantierten verdrängt¹⁸⁵. Auch in die Therapie der Lupusnephritis, der rheumatoiden Arthritis und des nephrotischen Syndroms hat Mizoribine in Japan Einzug gehalten⁸⁵.

Mizoribine wird insbesondere wegen seines geringeren Spektrums an unerwünschten Wirkungen gegenüber Azathioprin in Japan als Mittel der Wahl geschätzt. Alle durchgesehenen Arbeiten stimmen darin überein, dass Mizoribine entweder genauso selten oder meistens signifikant weniger Leukopenien oder Anzeichen für Hepatotoxizität verursacht wie Azathioprin. In einigen Studien war auch die Anzahl der aufgetretenen Infektionskrankheiten, insbesondere durch CMV signifikant kleiner.

Kritische Anmerkungen finden sich aufgrund der auch im Tierversuch^{165,166} beobachteten Problematik einer möglichen Überdosierung. So traten z.B. bereits in einer der frühen Studien von Inou et al.¹⁶⁴ bei zwei Transplantierten mit einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats gastrointestinale Komplikationen auf, die als Hinweise auf eine durch Mizoribine verursachte Enterotoxizität gewertet wurden. Sonda et al. berichteten 1996 von einzelnen Fällen mit Myelotoxizität oder Hepatotoxizität bei hohen Mizoribine-Plasmaspiegeln⁸².

Takada et al. publizierten 1983 erstmals die Ergebnisse einer klinischen Studie, in der die Blutspiegel von Mizoribine kontrolliert wurden, und konnten laborchemisch eine Kumulation der Substanz bei Transplantierten mit schlechter renaler Clearance nachweisen¹⁶⁷. Hieraus und aus anderen Studien^{89,168} resultierte die Empfehlung einer Überprüfung von Blutspiegeln bzw. einer entsprechenden Dosisanpassung.

Rechnung getragen wurde dieser Empfehlung in späteren Untersuchungen, in denen die Wirksamkeit verschiedener unterschiedlicher Therapieschemata überprüft wurde. So erhielten die Patientinnen und Patienten in der unmittelbar postoperativen Phase anstelle von Mizoribine Azathioprin, bei dem aufgrund des Abbaus in der Leber keine Dosisanpassung erfolgen muß. Der Wechsel zu Mizoribine erfolgte erst nach Erreichen einer ausreichenden renalen Clearance¹⁶².

Berücksichtigt werden muß hierbei, dass das Problem der in Japan wesentlich häufiger als z.B. in Europa beobachteten verzögerten Funktionsaufnahme von Nierentransplantaten bei Empfängerinnen und Empfängern von Leichennierentransplantaten aus der dort üblichen Praxis der Verwendung von Organen herztoter Organspender resultiert¹⁶³.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei den berichteten Fällen von Entero-, Myelo- oder Hepatotoxizität durch eine Überdosierung von Mizoribine in der klinischen Anwendung jedoch um Einzelfälle. Insbesondere in den Studien an größeren Patientenkollektiven traten derartige Probleme nicht auf.

Bei der Durchsicht der über Mizoribine veröffentlichten Studien, die sich auf an nierentransplantierten Erwachsenen gewonnenen Daten beziehen, lässt sich zusammenfassen, dass Mizoribine als sicheres Immunsuppressivum bei Nierentransplantaten mit einem geringeren Spektrum an unerwünschten Wirkungen als Azathioprin eingestuft werden kann.

V. Zusammenfassung

Mizoribine ist ein Nucleosid aus der Imidazolklasse, das 1971 als Produkt des Pilzes *Eupeccillium brefeldianum* in Japan isoliert wurde und zunächst ausschliesslich als antimykotisch wirkende Substanz eingestuft wurde. 1983 wurde seine immunsuppressive Wirkung entdeckt und die Substanz 1984 unter dem Handelsnamen Bredinin in Japan als Medikament zur Immunsuppression nach Nierentransplantation zugelassen.

Mizoribines Metabolit Mizoribine-5'-Monophosphat hemmt die Synthese von DNA und RNA. Im Gegensatz zu Azathioprin ist das Spektrum der unerwünschten Wirkungen kleiner. In bisherigen Studien konnten weder eine wesentliche Hepatotoxizität noch eine wesentliche Myelotoxizität nachgewiesen werden.

Vom Sommer 1994 bis zum Sommer 1996 wurde in Gießen eine vergleichende Studie zur Immunsuppression nach Nierentransplantation an 30 Patientinnen und Patienten durchgeführt, die entweder eine Kombinationstherapie mit Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon oder eine Kombinationstherapie mit Mizoribine, Ciclosporin A und Prednisolon erhielten. Die Patientinnen und Patienten wurden für die Dauer eines Jahres beginnend zum Zeitpunkt der Nierentransplantation beobachtet.

Anhand der Studie sollte untersucht werden, ob Mizoribine im Vergleich zu Azathioprin effektiver ist hinsichtlich der Inzidenz akuter Abstossungsreaktionen und hinsichtlich der Transplantatfunktion. Andererseits sollte die Inzidenz unerwünschter Wirkungen wie Auftreten von Infektionskrankheiten, Leukopenien und Lebertoxizität untersucht werden.

Die Gruppen wurden randomisiert und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Spender und Empfänger, des Alters der Transplantatempfänger, der Grunderkrankungen der Eigennieren und der Dialysedauer vor Transplantation. In bezug auf die Blutgruppenübereinstimmung, die HLA-Mismatches, das Vorliegen von lymphozytotoxischen Antikörpern, die Ischämiezeiten und den CMV-Status vor Transplantation fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Alle Transplantate stammten von Leichenspendern.

Unterschiede fanden sich einzig in bezug auf das Alter der Nierenspender, wobei die Spender des Kontrollkollektivs durchschnittlich älter waren.

Ausgewertet wurden die Daten von 29 der 30 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, von denen 25 bis zum Ende des Beobachtungsjahres in regelmässigen Abständen untersucht wurden. Aus der Prüfgruppe wurde eine Patientin, aus der Kontrollgruppe wurden drei Patienten jeweils nach dem dritten Beobachtungsmonat ausgeschlossen, weil sie dem Studienprotokoll widersprechend in andere Medikamentenstudien aufgenommen wurden, bzw. Ausschlusskriterien nicht beachtet worden waren.

Die Patienten- und Transplantatüberlebenszeiten betragen bis zum Ende des Beobachtungsjahres bzw. für die vor Ablauf des Jahres ausgeschlossenen Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in beiden Gruppen 100%.

Unter Berücksichtigung der im Verlauf der Studie ausgeschlossenen Patienten kam es, allerdings erst nach Ausschluss aus der Studie, in der Kontrollgruppe zu 3 Organverlusten (21%), wobei einer durch den Tod des Patienten aufgrund einer atypischen Pneumonie (7%), einer durch eine interstitielle Abstossungsreaktion und eine anschliessende CMV-Infektion (7%) und der dritte durch eine vaskuläre Abstossungsreaktion (7%) bedingt war. In der Mizoribine-Gruppe kam es zu keinen Organverlusten.

Im Vergleich zu den Transplantierten, die Azathioprin erhielten, war das Auftreten von Erkrankungen durch CMV deutlich geringer ($p < 0,05$) und es fanden sich weniger Hinweise auf eine Myelotoxizität wie z.B. eine Abnahme der Leukozytenzahl ($p < 0,05$) und Anämien ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse zeigen, auch unter Berücksichtigung anderer Studien, dass Mizoribine in Kombination mit CsA und Prednisolon als sicheres Immunsuppressivum bei Nierentransplantierten eingesetzt werden kann. Insbesondere zeigen sich seltener CMV-Infektionen oder eine Myelotoxizität.

Im Vergleich zu Azathioprin in Kombination mit CsA und Prednisolon zeichnet sich Mizoribine bei gleichem, in einigen Studien auch besserem, Patienten- und 1-Jahres-Transplantatüberleben mit einem signifikant niedrigeren Risiko für schwerwiegende Erkrankungen durch CMV aus.

VI. Tabellarischer Anhang

Geschlecht		
<i>Untersuchungskollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Empfänger	Spender
61	m	m
63	m	m
65	w	w
68	m	w
72	w	m
71	m	m
338	m	w
340	m	m
341	m	m
343	m	m
345	m	m
348	m	m
350	m	m
351	m	m
weiblich	2	3
männlich	12	11
n	14	14

Tabelle 4: Geschlecht der Organempfängerinnen und –empfänger und Organspenderinnen und –spender des Untersuchungskollektivs

Geschlecht		
<i>Kontrollkollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Empfänger	Spender
62	w	m
64	m	m
66	w	w
67	m	w
69	m	m
70	m	m
339	m	m
342	m	w
344	m	m
561	m	m
346	m	m
347	m	m
349	w	m
354	m	m
352	w	m
weiblich	4	3
männlich	11	12
n	15	15

Tabelle 5: Geschlecht der Organempfängerinnen und –empfänger und Organspenderinnen und –spender des Kontrollkollektivs

Alter		
<i>Untersuchungskollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Empfänger	Spender
61	52	18
63	61	50
65	50	57
68	53	41
72	37	66
71	32	42
338	67	19
340	53	43
341	26	29
343	48	21
345	24	59
348	56	55
350	41	44
351	43	37
Mittelwert	45,9	41,5
SEM	0,9	1,1
n	14	14

Tabelle 6: Alter der Organempfänger und der Organ-spender des Untersuchungskollektivs in Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation

Alter		
<i>Kontrollkollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Empfänger	Spender
62	54	43
64	48	70
66	47	64
67	55	47
69	52	46
70	66	63
339	55	55
342	49	46
344	46	33
561	57	65
346	44	57
347	48	82
349	29	60
354	38	36
352	32	40
Mittelwert	48,0	53,8
SEM	0,6	0,9
n	15	15

Tabelle 7: Alter der Organempfänger und der Organ-spender des Kontrollkollektivs in Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation

Grunderkrankung Niere	
<i>Untersuchungskollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Grunderkrankung
61	diabetische Nephropathie, Nephrolithiasis
63	Pyelonephritis, Nephrolithiasis
65	chronische Glomerulonephritis
68	chronische Glomerulonephritis (IgA-Nephritis)
72	interstitielle Nephritis aufgrund rezidivierender Pyelonephritiden
71	chronische Glomerulonephritis (IgA-Nephritis)
338	Nephrosklerose
340	chronische Glomerulonephritis
341	chronisch interstitielle Nephritis bei Alport-Syndrom
343	diabetische Nephropathie
345	chronische Glomerulonephritis (IgA-Nephritis)
348	chronische Glomerulonephritis
350	chronische Glomerulonephritis
351	V. a. Poststreptokokken-Glomerulonephritis
Chronische Glomerulonephritis	8
Pyelonephritis	2
Diabetische Nephropathie	2
Andere	2
n	14

Tabelle 8: Grunderkrankung der Eigennieren der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs

Grunderkrankung Niere	
<i>Kontrollkollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Grunderkrankung
62	chronische Glomerulonephritis
64	chronische Glomerulonephritis
66	chronische Glomerulonephritis
67	chronische Glomerulonephritis
69	chronische Glomerulonephritis
70	chronische Glomerulonephritis
339	chronische Glomerulonephritis
342	chronische Glomerulonephritis
344	chronische Glomerulonephritis
561	chronische Glomerulonephritis
346	diabetische Nephropathie
347	chronische Glomerulonephritis
349	Schrumpfnieren unbekannter Genese
354	sekundäre Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber
352	chronische Glomerulonephritis
Chronische Glomerulonephritis	12
Pyelonephritis	0
Diabetische Nephropathie	1
Andere	2
n	15

Tabelle 9: Grunderkrankung der Eigennieren der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs

Dialysezeit vor TX	
<i>Untersuchungskollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Jahre
61	2,9
63	4,7
65	1,5
68	5,9
72	4,5
71	4,4
338	4,3
340	2,3
341	4,7
343	3,4
345	1,6
348	14,3
350	3,0
351	1,3
Mittelwert	4,2
SEM	0,2
n	14

Tabelle 10: Dialysezeit der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs vor Transplantation in Jahren

Dialysezeit vor TX	
<i>Kontrollkollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Jahre
62	4,6
64	3,8
66	1,8
67	0,8
69	13,2
70	5,0
339	2,2
342	7,8
344	6,6
561	22,7
346	2,7
347	2,9
349	0,8
354	1,9
352	3,3
Mittelwert	5,3
SEM	0,4
n	15

Tabelle 11: Dialysezeit der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs vor Transplantation in Jahren

Blutgruppen				
<i>Untersuchungskollektiv</i>				
Pat.-Nr.	Empfänger		Spender	
	ABO	Rh	ABO	Rh
61	A	pos	A	pos
63	A	pos	A	neg
65	B	pos	B	pos
68	O	pos	O	pos
72	A	pos	A	pos
71	O	pos	O	pos
338	O	pos	O	pos
340	O	pos	O	pos
341	O	pos	O	pos
343	O	pos	O	pos
345	A	pos	A	pos
348	A	pos	A	pos
350	B	pos	B	pos
351	O	pos	O	pos

Tabelle 12: ABO- und Rhesus-Blutgruppen der Organempfängerinnen und –empfänger des Untersuchungskollektivs

Blutgruppen				
<i>Kontrollkollektiv</i>				
Pat.-Nr.	Empfänger		Spender	
	ABO	Rh	ABO	Rh
62	A	pos	A	pos
64	B	pos	B	Angabe fehlt
66	A	pos	A	pos
67	B	pos	O	pos
69	A	pos	A	pos
70	O	pos	O	pos
339	AB	pos	A	pos
342	O	neg.	O	pos
344	O	pos	O	pos
561	A	pos	A	pos
346	A	pos	A	pos
347	A	neg	O	neg
349	B	pos	B	pos
354	A	pos	A	pos
352	O	pos	O	neg

Tabelle 13: ABO- und Rhesus-Blutgruppen der Organempfängerinnen und –empfänger des Kontrollkollektivs

HLA-A, -B, -DR-Mismatches	
<i>Untersuchungskollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Anzahl
61	0
63	1
65	2
68	3
72	0
71	2
338	2
340	1
341	2
343	3
345	0
348	3
350	4
351	2
Mittelwert	1,8
SEM	0,1
n	14

Tabelle 14: Anzahl der HLA-Mismatches zwischen Organempfängern und –spendern des Untersuchungskollektivs

HLA-A, -B, -DR-Mismatches	
<i>Kontrollkollektiv</i>	
Pat.-Nr.	Anzahl
62	0
64	1
66	2
67	0
69	2
70	4
339	3
342	2
344	2
561	0
346	0
347	3
349	0
354	1
352	3
Mittelwert	1,5
SEM	0,1
n	15

Tabelle 15: Anzahl der HLA-Mismatches zwischen Organempfängern und –spendern des Kontrollkollektivs

Ischämiezeiten				
<i>Untersuchungskollektiv</i>				
Pat.-Nr.	1. WIZ (min)	KIZ (h)	KIZ (min)	2. WIZ (min)
61	0	4,5	268	33
63	0	27,4	1646	47
65	0	19,6	1174	34
68	0	6,0	358	37
72	0	16,3	980	32
71	0	2,9	176	21
338	0	5,7	343	46
340	0	17,2	1030	40
341	0	14,9	894	35
343	0	15,4	925	25
345	0	14,0	840	40
348	0	12,7	762	42
350	0	13,7	824	44
351	0	19,5	1169	46
Mittelwert	0	13,6	813,5	37,3
SEM	0	0,49	29,2	0,6
n	14	14	14	14

Tabelle 16: Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeiten des Untersuchungskollektivs

Ischämiezeiten				
<i>Kontrollkollektiv</i>				
Pat.-Nr.	1. WIZ (min)	KIZ (h)	KIZ (min)	2. WIZ (min)
62	6	29,7	1782	44
64	0	19,2	1150	27
66	0	9,8	588	42
67	0	12,1	724	48
69	0	9,6	576	42
70	Angabe fehlt	Angabe fehlt	Angabe fehlt	Angabe fehlt
339	0	21,0	1257	37
342	0	10,2	611	31
344	0	7,8	465	46
561	0	21,2	1269	54
346	0	16,2	973	50
347	0	9,5	567	30
349	0	18,7	1122	42
354	0	21,1	1266	27
352	0	11,9	715	40
Mittelwert	0,4	14,5	933,2	40
SEM	0,1	0,49	27,5	0,6
n	14	15	14	14

Tabelle 17: Kalte Ischämiezeit und warme Ischämiezeiten des Kontrollkollektivs

CMV-Status vor TX und CMV-Erkrankungen nach TX					
<i>Untersuchungskollektiv</i>					
	Pat.-Nr.	Empfänger	Spender	CMV-Erkrankung	primäre oder sekundäre Erkrankung
	61	positiv	positiv	nein	-
	63	positiv	positiv	nein	-
	65	negativ	positiv	ja	primäre Erkrankung
	68	positiv	positiv	nein	-
	72	positiv	positiv	nein	-
	71	negativ	positiv	nein	-
	338	negativ	negativ	nein	-
	340	positiv	negativ	nein	-
	341	negativ	negativ	nein	-
	343	negativ	positiv	nein	-
	345	negativ	negativ	nein	-
	348	positiv	negativ	nein	-
	350	positiv	positiv	nein	-
	351	positiv	negativ	nein	-
	Anteil CMV positiver Empfänger bzw. Spender	57%	57%		
	Anteil CMV negative Empfänger/ Spender	43%	43%		
	Anteil Erkrankungen			7%	
	n	14	14	14	1

Tabelle 18: CMV-Status (IgG-Nachweis) der Organempfänger und –spender des Untersuchungskollektivs vor Transplantation und Erkrankungen durch CMV nach Transplantation

CMV-Status vor TX und CMV-Erkrankungen nach TX					
<i>Kontrollkollektiv</i>					
Pat.-Nr.	Empfänger	Spender	CMV-Erkrankung	primäre oder sekundäre Erkrankung	
62	positiv	negativ	nein	-	
64	positiv	negativ	nein	-	
66	negativ	positiv	ja	primäre Erkrankung	
67	negativ	positiv	nein	-	
69	negativ	negativ	nein	-	
70	positiv	positiv	ja	sekundäre Erkrankung	
339	positiv	positiv	ja	sekundäre Erkrankung	
342	negativ	positiv	nein	-	
344	negativ	negativ	nein	-	
561	positiv	negativ	nein	-	
346	negativ	positiv	ja	primäre Erkrankung	
347	negativ	positiv	ja	primäre Erkrankung	
349	negativ	negativ	nein	-	
354	positiv	positiv	nein	-	
352	negativ	positiv	ja	primäre Erkrankung	
Anteil CMV positiver Empfänger bzw. Spender		40%	60%		
Anteil CMV negative Empfänger/ Spender		60%	40%		
Anteil Erkrankungen			40%		
n	15	15	15	7	

Tabelle 19: CMV-Status (IgG-Nachweis) der Organempfänger und –spender des Kontrollkollektivs vor Transplantation und Erkrankungen durch CMV nach Transplantation

Mizoribine-Dosis Gesamtdosis/d (mg/d)								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	300	300	300	300	300	300	300	300
63	200	200	200	200	200	200	200	200
65	200	200	200	200	200	200	200	200
68	250	250	250	250	250	250	250	250
72	200	200	200	200	200			
71	250	250	250	250	250	250	250	250
338	300	300	250	250	250	250	250	250
340	250	250	250	250	250	250	250	250
341	250	250	250	250	250	250	250	250
343	250	250	250	250	250	250	250	250
345	250	250	250	250	250	250	250	250
348	250	250	250	250	250	250	250	250
350	200	200	200	200	200	200	200	200
351	250	250	250	250	250	250	250	250
Mittelwert	242,9	242,9	239,3	239,3	239,3	242,3	242,3	242,3
SEM	2,37	2,37	2,07	2,07	2,07	2,13	2,13	2,13
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 20: Mizoribine-Dosis des Untersuchungskollektivs in mg pro Tag am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

Mizoribine-Dosis (mg/kg KG/d)								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	3,2	3,2	3,3	3,5	3,4	3,2	3,1	3,1
63	2,9	2,8	2,8	2,7	2,6	2,5	2,5	2,5
65	3,5	3,5	3,4	3,3	3,2	3,3	3,2	3,1
68	3,2	3,2	3,4	3,4	3,4	3,3	3,3	3,3
72	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9			
71	3,4	3,5	3,8	3,7	3,7	3,6	3,5	3,4
338	3,5	3,8	3,1	3,1	3,1	3,0	2,9	3,0
340	3,0	3,0	3,2	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
341	3,5	3,8	3,8	3,7	3,8	3,7	3,6	3,4
343	3,6	3,8	3,7	3,8	3,5	3,5	3,4	3,2
345	3,4	3,3	3,2	3,1	3,0	2,9	2,8	2,9
348	3,9	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,8	3,7
350	3,4	3,5	3,3	3,3	3,2	3,1	3,2	3,0
351	3,4	3,4	3,4	3,3	3,2	3,0	3,1	3,1
Mittelwert	3,4	3,4	3,4	3,4	3,3	3,2	3,2	3,2
SEM	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 21: Mizoribine-Dosis der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in mg pro kg Körpergewicht pro Tag am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Azathioprin-Dosis Gesamtdosis/d (mg/d)								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	250	150	100	50	100	100	100	100
64	250	150	100	0	50	50	50	50
66	300	250	100	100	100	100	100	100
67	300	250	100	100	100	100	150	150
69	300	250	150	100	150	^a	^a	^a
70	250	150	100	100	100	^a	^a	^a
339	250	150	50	0	50	^a	^a	^a
342	250	200	100	100	100	100	100	150
344	300	250	50	50	50	150	50	100
561	200	50	0	0	100	50	50	50
346	250	150	150	50	50	100	100	100
347	250	150	100	100	100	100	100	100
349	150	150	100	100	0	100	100	100
354	250	200	100	100	100	100	100	100
352	250	100	100	50	100	100	100	100
Mittelwert	253,3	173,3	93,3	66,7	83,3	95,8	91,7	100,0
SEM	2,66	3,96	2,48	2,72	2,41	2,15	2,41	2,51
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 22: Azathioprin-Dosis der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in mg pro Tag am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

Azathioprin-Dosis (mg/kg KG/d)								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	3,3	1,9	1,4	0,7	1,2	1,2	1,1	1,1
64	3,2	1,9	1,3	0,0	0,6	0,5	0,5	0,5
66	4,1	3,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
67	3,5	2,8	1,1	1,1	1,1	1,1	1,7	1,7
69	3,4	2,7	1,5	1,1	1,6	^a	^a	^a
70	2,9	1,7	1,1	1,1	1,2	^a	^a	^a
339	3,4	2,0	0,7	0,0	0,7	^a	^a	^a
342	2,7	2,8	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,6
344	3,8	3,2	0,7	0,7	0,6	1,8	0,6	1,2
561	3,7	0,9	0,0	0,0	1,7	0,8	0,9	0,9
346	3,6	2,1	2,2	0,8	0,7	1,4	1,4	1,4
347	3,6	2,1	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
349	3,1	3,0	2,0	1,8	0,0	1,8	1,7	1,7
354	3,6	2,8	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4
352	4,0	1,5	1,6	0,8	1,6	1,7	1,6	1,7
Mittelwert	3,5	2,3	1,2	0,9	1,1	1,3	1,2	1,3
SEM	0,02	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 23: Azathioprin-Dosis der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in mg pro kg Körpergewicht pro Tag am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

ATG-Einsatz post TX				
<i>Untersuchungskollektiv</i>				
Pat.-Nr.		Grund	Dosis (mg/kg/d)	Anzahl Tage
61	ja	Abstossungsepisode ab Tag 24	3,9	8
63	ja	Akutes Nierenversagen nach TX	3,9	9
65	nein			
68	nein			
72	nein			
71	nein			
338	nein			
340	nein			
341	nein			
343	nein			
345	nein			
348	nein			
350	nein			
351	nein			
Anteil Pat. mit ATG-Therapie	14%			
n	14			

Tabelle 24: Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) in den ersten Tagen nach Transplantation mit Angabe der Gründe, der täglichen Dosis in mg pro kg und der Dauer der ATG-Therapie (Untersuchungskollektiv)

ATG-Einsatz post TX				
<i>Kontrollkollektiv</i>				
Pat.-Nr.		Grund	Dosis (mg/kg/d)	Anzahl Tage
62	nein			
64	ja	Akutes Nierenversagen nach TX	3,9	10
66	nein			
67	nein			
69	nein			
70	nein			
339	ja	Akutes Nierenversagen nach TX	4,0	13
342	nein			
344	nein			
561	ja	Akutes Nierenversagen nach TX, Zweittransplantation	3,8	10
346	ja	Akutes Nierenversagen nach TX	3,9	9
347	ja	Akutes Nierenversagen nach TX	4,0	10
349	nein			
354	nein			
352	nein			
Anteil Pat. mit ATG-Therapie	33%			
n	15			

Tabelle 25: Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) in den ersten Tagen nach Transplantation mit Angabe der Gründe, der täglichen Dosis in mg pro kg und der Dauer der ATG-Therapie (Kontrollkollektiv)

CsA-Dosis in mg/kg KG/d								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	1. Tag	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	2	5,5	4,4	4,7	4,5	4,3	4,2	4,2
63	7	3,4	7,7	7,1	5,7	3,8	3,8	3,8
65	2	5,9	4,2	3,3	3,2	2,9	2,8	2,7
68	2	3,6	5,4	3,9	3,7	3,0	2,9	2,9
72	2	5,9	5,4	4,4	4,0	^a	^a	^a
71	2	4,7	4,6	3,4	2,6	2,5	2,4	2,4
338	2	5,3	3,7	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4
340	3	5,4	4,6	1,9	3,4	3,1	3,0	2,7
341	2	6,9	6,1	3,7	4,5	4,4	3,6	3,4
343	4	6,4	5,3	4,9	4,2	4,2	4,0	3,2
345	2	7,1	6,0	5,5	4,5	3,7	3,1	3,2
348	4	6,0	5,8	4,1	2,9	3,0	3,1	2,9
350	2	8,1	6,3	4,6	3,9	3,5	3,2	3,0
351	2	5,9	5,4	4,0	3,5	3,0	2,2	1,9
Mittelwert	2,7	5,7	5,3	4,1	3,8	3,4	3,1	3,0
SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 26: Erster Tag der CsA-Einnahme und Ciclosporin A-Dosis der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in mg pro kg Körpergewicht pro Tag in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

CsA Serum-Talspiegel (ng/ml)							
<i>Untersuchungskollektiv</i>							
Pat.-Nr.	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	226	384	172	332	257	189	285
63	0	281	327	329	227	249	218
65	288	352	259	282	286	288	275
68	304	526	313	334	247	276	260
72	207	397	320	307	^a	^a	^a
71	147	409	411	207	198	247	249
338	352	369	273	297	294	232	295
340	229	429	254	377	298	283	204
341	186	260	339	271	279	302	192
343	219	377	398	309	244	339	231
345	171	402	325	270	287	218	239
348	242	339	430	273	275	309	282
350	207	366	318	290	343	400	266
351	195	318	344	348	253	279	196
Mittelwert	212	372	320	302	268	278	246
SEM	5,8	4,7	4,8	3,0	2,8	4,2	2,7
n	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 27: Ciclosporin A-Serum-Talspiegel der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in ng/ml Blut in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

CsA Dosis in mg/kg KG/d								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	1. Tag	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	2	5,4	3,4	2,6	2,2	1,8	2,8	1,4
64	8	0,0	3,7	3,7	2,8	2,1	1,8	1,8
66	3	6,2	6,8	4,5	4,1	3,4	3,4	3,4
67	4	4,8	6,9	4,1	3,4	2,8	2,2	2,2
69	2	5,9	4,0	3,8	1,6	^a	^a	^a
70	2	3,7	4,8	3,4	2,4	^a	^a	^a
339	10	0,0	6,2	5,1	3,6	^a	^a	^a
342	3	4,7	4,5	4,6	3,7	3,2	2,9	2,7
344	2	6,1	5,9	5,8	5,0	5,3	2,5	3,6
561	4	6,3	6,7	4,2	2,9	2,5	2,6	2,6
346	8	0,0	9,4	9,0	8,7	8,0	7,9	6,2
347	5	5,2	7,2	6,3	5,2	3,4	3,5	3,1
349	2	8,4	6,0	5,0	4,9	3,9	3,5	3,5
354	2	7,1	4,3	3,6	3,0	2,6	2,6	2,4
352	0	6,9	6,4	4,4	4,1	4,2	4,1	4,1
Mittelwert	3,8	4,7	5,7	4,7	3,8	3,6	3,3	3,1
SEM	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 28: Erster Tag der CsA-Einnahme und Ciclosporin A-Dosis der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in mg pro kg Körpergewicht pro Tag in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

CsA Serum-Talspiegel (ng/ml)							
<i>Kontrollkollektiv</i>							
Pat.-Nr.	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	249	432	402	355	278	275	254
64	0	375	352	203	214	335	173
66	112	461	354	263	311	320	284
67	194	382	287	260	251	236	184
69	245	369	241	144	^a	^a	^a
70	223	327	322	134	^a	^a	^a
339	0	211	246	134	^a	^a	^a
342	322	332	266	405	274	304	232
344	225	360	279	322	262	285	198
561	162	393	320	224	173	181	106
346	0	190	334	227	254	280	243
347	112	325	296	243	197	85	120
349	261	350	291	299	340	191	199
354	215	591	403	367	288	275	237
352	221	374	313	279	232	289	222
Mittelwert	169	365	314	257	256	255	204
SEM	6,8	6,3	3,3	5,6	3,9	5,9	4,4
n	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 29: Ciclosporin A-Serum-Talspiegel der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in ng/ml Blut in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Prednisolon Gesamtmenge (mg/d)								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	100	60	15	10	7,5	7,5	5	5
63	100	80	15	10	10	7,5	7,5	5
65	100	80	25	10	10	7,5	5	5
68	100	80	25	10	10	7,5	7,5	7,5
72	100	80	25	10	10	^a	^a	^a
71	100	80	25	10	10	7,5	7,5	0
338	100	60	15	7,5	7,5	7,5	7,5	5
340	100	80	25	10	10	7,5	7,5	5
341	100	100	25	10	10	10	7,5	7,5
343	100	90	20	10	10	7,5	7,5	7,5
345	100	80	20	10	10	10	7,5	7,5
348	100	80	25	10	10	7,5	7,5	7,5
350	100	80	20	10	10	7,5	7,5	7,5
351	100	80	20	10	10	7,5	5	5
Mittelwert	100	79,3	21,4	9,8	9,6	7,9	6,9	5,8
SEM	0	0,71	0,29	0,05	0,06	0,07	0,08	0,16
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 30: Tagesdosis Prednisolon der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in mg am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

Prednisolon (mg/kg KG/d)								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	1,0	0,6	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
63	1,4	1,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
65	1,7	1,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
68	1,3	1,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
72	1,5	1,2	0,4	0,2	0,1	^a	^a	^a
71	1,4	1,1	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0
338	1,2	0,8	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
340	1,2	1,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
341	1,4	1,5	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
343	1,5	1,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
345	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
348	1,6	1,2	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
350	1,6	1,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
351	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Mittelwert	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
SEM	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 31: Tagesdosis Prednisolon pro kg Körpergewicht der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Prednisolon Gesamtmenge (mg/d)								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	100	60	10	7,5	7,5	7,5	5	5
64	100	80	25	10	10	7,5	7,5	7,5
66	100	80	25	10	10	10	7,5	7,5
67	100	90	25	10	10	7,5	10	7,5
69	100	80	25	10	10	^a	^a	^a
70	50	60	15	10	10	^a	^a	^a
339	100	80	25	10	10	^a	^a	^a
342	100	80	25	10	10	10	7,5	7,5
344	100	80	20	10	10	10	10	10
561	100	80	15	10	10	10	10	10
346	100	70	15	10	7,5	7,5	7,5	5
347	100	80	25	10	10	10	7,5	0
349	100	80	25	10	10	7,5	7,5	5
354	100	80	25	10	10	10	7,5	7,5
352	100	80	25	10	7,5	7,5	7,5	5
Mittelwert	96,7	77,3	21,7	9,8	9,5	8,8	7,9	6,5
SEM	0,86	0,53	0,35	0,04	0,07	0,11	0,12	0,23
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 32: Tagesdosis Prednisolon der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in mg am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

Prednisolon (mg/kg KG/d)								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	1,3	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
64	1,3	1,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
66	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
67	1,2	1,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
69	1,1	0,9	0,3	0,1	0,1	^a	^a	^a
70	0,6	0,7	0,2	0,1	0,1	^a	^a	^a
339	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	^a	^a	^a
342	1,1	0,9	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
344	1,3	1,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
561	1,9	1,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
346	1,5	1,0	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
347	1,4	1,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
349	2,1	1,6	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
354	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
352	1,6	1,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Mittelwert	1,4	1,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
SEM	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 33: Tagesdosis Prednisolon pro kg Körpergewicht der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Akutes Nierenversagen (ANV) und Dialysebehandlung nach Transplantation							
<i>Untersuchungskollektiv</i>							
Pat-Nr.	ANV	Pat. mit ANV			Pat. ohne ANV		
		Dialysen bis 4 Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)	Dialysen bis 4. Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)
61	nein				0	0	4,4
63	ja	3	0	1,9			
65	nein				0	0	1,5
68	nein				0	0	2,2
72	nein				0	0	2,4
71	nein				0	0	1,8
338	nein				0	0	1,7
340	nein				0	0	2,7
341	nein				0	0	1,6
343	nein				0	0	1,7
345	nein				0	0	3
348	nein				0	0	2,6
350	nein				0	0	1,3
351	nein				0	0	1,4
Mittelwert	7%	3	0	1,9	0	0	2,2
SEM	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07
n	14	1	1	1	13	13	13

Tabelle 34: Akutes Nierenversagen bei den Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs, Anzahl benötigter Dialysebehandlungen und Serum-Kreatininwert nach vier Wochen

<i>Untersuchungskollektiv</i>			
gesamte Gruppe			
Pat-Nr.	Dialysen bis 4 Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)
61	0	0	4,4
63	3	0	1,9
65	0	0	1,5
68	0	0	2,2
72	0	0	2,4
71	0	0	1,8
338	0	0	1,7
340	0	0	2,7
341	0	0	1,6
343	0	0	1,7
345	0	0	3
348	0	0	2,6
350	0	0	1,3
351	0	0	1,4
Mittelwert	0,21	0,00	2,16
SEM	0,06	0,00	0,06
n	14	14	14

Tabelle 35: Benötigte Dialysebehandlungen und Serum-Kreatininwert aller Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs

Akutes Nierenversagen (ANV) und Dialysebehandlung nach Transplantation							
<i>Kontrollkollektiv</i>							
Pat-Nr.	ANV	Pat. mit ANV			Pat. ohne ANV		
		Dialysen bis 4 Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)	Dialysen bis 4 Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)
62	nein				0	0	0,8
64	ja	2	0	2			
66	nein				0	0	1,7
67	nein				0	0	2,7
69	nein				0	0	2,2
70	nein				0	0	9,4
339	ja	6	0	11			
342	nein				0	0	2,5
344	nein				0	0	1
561	ja	1	0	2,6			
346	ja	1	0	2,9			
347	ja	0	0	2,7			
349	nein				0	0	1,7
354	nein				0	0	1,2
352	nein				0	0	1,2
Mittelwert	33%	2	0	4,2	0	0	2,4
SEM	0,03	0,47	0,00	0,76	0,00	0,00	0,25
n	15	5	5	5	10	10	10

Tabelle 36: Akutes Nierenversagen bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs, Anzahl benötigter Dialysebehandlungen und Serum-Kreatininwert nach vier Wochen

<i>Kontrollkollektiv</i>			
Pat-Nr.	gesamte Gruppe		
	Dialysen bis 4 Wochen nach TX	Dialysen nach 4 Wochen	Serum-Kreatinin nach 4 Wochen (mg/dl)
62	0	0	0,8
64	2	0	2
66	0	0	1,7
67	0	0	2,7
69	0	0	2,2
70	0	0	9,4
339	6	0	11
342	0	0	2,5
344	0	0	1
561	1	0	2,6
346	1	0	2,9
347	0	0	2,7
349	0	0	1,7
354	0	0	1,2
352	0	0	1,2
Mittelwert	0,67	0,00	3,04
SEM	0,11	0,00	0,20
n	15	15	15

Tabelle 37: Benötigte Dialysebehandlungen und Serum-Kreatininwert aller Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs

Kreatinin im Serum (mg/dl)									
<i>Untersuchungskollektiv</i>									
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	4,3	1,2	1,3	4,4	1,6	1,5	1,6	1,5	1,7
63	5,7	6,2	2,0	1,9	2,2	2,3	2,0	1,8	1,8
65	5,0	2,2	1,5	1,5	1,3	1,6	1,3	1,6	1,6
68	5,9	4,9	2,3	2,2	2,5	2,3	2,5	2,4	1,2
72	4,2	3,5	2,5	2,4	2,6	2,4	^a	^a	^a
71	7,7	1,9	2,3	1,8	2,2	2,3	2,7	2,5	2,4
338	6,0	1,9	1,5	1,7	1,7	1,5	1,6	1,4	1,6
340	16,0	3,8	2,3	2,7	2,2	1,4	1,2	1,3	1,4
341	5,5	2,0	1,4	1,6	1,6	1,9	1,3	1,5	1,9
343	7,4	2,1	1,4	1,7	1,8	2,4	1,6	1,6	1,7
345	15,6	2,5	2,6	3,0	3,2	3,6	3,3	3,2	3,4
348	6,0	3,8	2,2	2,6	2,2	2,3	2,3	2,4	2,0
350	5,2	2,0	1,1	1,3	1,2	1,7	1,3	1,4	1,5
351	9,8	1,4	1,2	1,4	1,5	1,6	1,4	1,2	1,2
Mittelwert	7,5	2,8	1,8	2,2	2,0	2,1	1,9	1,8	1,8
SEM	0,27	0,10	0,04	0,06	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04
n	14	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 38: Kreatinin im Blutserum in mg/dl der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

Kreatinin im Serum (mg/dl)									
<i>Kontrollkollektiv</i>									
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	9,3	1,3	1,0	0,8	1,1	1,3	1,1	1,6	1,2
64	5,8	7,4	2,3	2,0	2,0	2,6	2,2	2,7	2,3
66	6,3	2,1	1,5	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	2,0
67	7,6	8,4	3,1	2,7	2,9	2,8	3,7	3,9	3,7
69	9,7	2,2	4,6	2,2	2,5	10,0	^a	^a	^a
70	7,9	3,0	7,8	9,4	9,6	6,3	^a	^a	^a
339	6,2	7,7	10,5	11,0	6,0	6,1	^a	^a	^a
342	9,3	9,5	2,2	2,5	2,3	2,9	2,5	2,6	2,6
344	6,6	1,8	1,1	1,0	1,2	1,4	2,5	2,4	1,7
561	5,3	4,8	2,6	2,6	2,7	6,5	5,4	4,5	4,1
346	3,3	6,2	2,7	2,9	3,2	2,6	3,2	3,4	3,7
347	7,5	3,6	2,3	2,7	3,0	2,8	2,8	3,2	3,3
349	5,3	1,7	1,5	1,7	1,8	1,9	2,5	1,9	2,0
354	8,5	1,3	1,4	1,2	1,3	1,3	1,1	1,4	1,6
352	5,3	1,1	1,0	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0
Mittelwert	6,9	4,1	3,0	3,0	2,8	3,4	2,5	2,5	2,4
SEM	0,12	0,20	0,18	0,20	0,15	0,17	0,10	0,09	0,09
n	15	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 39: Kreatinin im Blutserum in mg/dl der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Kreatinin-Clearance (ml/min)									
<i>Untersuchungskollektiv</i>									
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	0	63,5	44,0	10,6	42,0	75,1	76,8	98,8	73,0
63	0	11,8	98,6	44,6	35,9	49,2	45,5	38,2	33,5
65	0	32,8	45,0	47,3	57,3	56,6	51,2	46,5	40,3
68	0	24,7	41,4	48,2	38,5	54,3	48,1	49,33	49,0
72	0	22,9	30,6	38,8	26,4	36,0	^a	^a	^a
71	0	66,4	46,4	61,6	35,9	24,1	18,0	33,4	50,6
338	0	67,9	108,0	79,5	28,4	43,0	47,9	64,4	67,7
340	0	46,8	37,4	59,8	49,9	69,0	99,2	68,0	93,1
341	0	61,7	125,0	80,2	71,9	52,6	123,8	83,0	75,0
343	0	68,8	55,2	48,0	40,6	36,1	56,4	64,4	60,1
345	0	93,2	45,6	41,4	31,7	39,1	52,3	47,4	41,8
348	0	19,9	29,4	48,7	37,3	35,4	35,4	38,1	48,9
350	0	48,4	87,0	78,4	61,4	57,6	78,9	77,1	85,0
351	0	71,4	82,0	79,7	71,1	72,8	85,3	112,5	115,1
Mittelwert	0,00	50,0	62,5	54,8	44,9	50,1	63,0	63,2	64,1
SEM	0,00	1,73	2,23	1,43	1,07	1,10	2,20	1,88	1,82
n	14	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 40: Kreatinin-Clearance in ml/min (Untersuchungskollektiv) am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

Kreatinin-Clearance (ml/min)									
<i>Kontrollkollektiv</i>									
Pat.-Nr.	Tag 0	1 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	0	52,7	40,8	54,7	35,9	29,5	40,2	25,0	52,0
64	0	12,5	35,9	46,0	46,0	44,0	41,5	32,7	40,1
66	0	35,5	51,5	40,6	50,7	44,4	50,1	82,2	40,4
67	0	9,9	24,1	32,9	43,6	39,8	25,7	29,1	37,0
69	0	44,0	17,8	37,8	40,0	10,0	^a	^a	^a
70	0	40,8	8,6	11,7	9,2	10,4	^a	^a	^a
339	0	0,0	7,1	7,1	12,8	15,6	^a	^a	^a
342	0	18,8	46,9	39,6	36,8	38,9	60,0	43,5	44,1
344	0	47,5	81,0	67,6	71,8	84,1	47,2	64,0	79,1
561	0	15,1	15,3	19,1	28,9	0,0	10,2	11,3	18,4
346	0	10,6	24,0	24,5	20,0	37,2	25,0	33,9	27,0
347	0	25,7	41,0	36,3	33,0	28,2	25,7	34,6	36,3
349	0	34,3	43,0	37,1	37,3	35,8	32,6	43,5	39,4
354	0	70,0	68,4	96,0	80,1	56,7	155,5	73,6	132,8
352	0	72,0	90,8	72,6	59,0	62,7	82,0	85,1	105,5
Mittelwert	0,0	32,6	39,8	41,6	40,3	35,8	49,6	46,5	54,3
SEM	0,00	1,47	1,69	1,57	1,31	1,46	3,19	2,00	2,84
n	15	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 41: Kreatinin-Clearance in ml/min (Kontrollkollektiv) am Tag der Transplantation und in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Akute Abstossungsreaktionen		Serum-Kreatininwert		Beginn	
<i>Untersuchungskollektiv</i>		vor Abstoßung	nach Abstoßung	Tag post TX	Dialyse notwendig
Pat.-Nr.					
61	ja	1,1	1,9	24	nein
63	nein				
65	nein				
68	nein				
72	nein				
71	nein				
338	nein				
340	nein				
341	nein				
343	nein				
345	nein				
348	nein				
350	nein				
351	nein				
Anteil der Patienten mit akuter Abstoßung	7%				

Tabelle 42: Abstossungsreaktionen der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs; Serum-Kreatininwert kurz vor und kurz nach der Abstoßungsperiode; Beginn der Episode (in Tagen post TX); Dokumentation gegebenenfalls benötigter Dialysebehandlungen

Akute Abstossungsreaktionen		Serum-Kreatininwert		Beginn	
<i>Kontrollkollektiv</i>		vor Abstoßung	nach Abstoßung	Tag post TX	Dialyse notwendig
Pat.-Nr.					
62	nein				
64	nein				
66	nein				
67	nein				
69	ja	5,2	6,9	wahrscheinlich Tag 90 ^x	ja
70	ja	3,2	10,4	104	ja
339	nein				
342	nein				
344	ja	1,3	2,2	187	nein
561	nein				
346	nein				
347	nein				
349	nein				
354	nein				
352	nein				
Anteil Pat. mit akuter Abstoßung	20%				

Tabelle 43: Abstossungsreaktionen der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs; Serum-Kreatininwert kurz vor und kurz nach der Abstossungsepisode; Beginn der Episode (in Tagen post TX); Dokumentation gegebenenfalls benötigter Dialysebehandlungen

^x vgl. Kapitel III.2.d

Leukozyten/ì l								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	vor TX	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	.3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	5900	8700	9700	3700	10900	8900	6300	8000
63	5400	4400	3300	9100	7000	5700	7000	4900
65	11500	12500	10000	11800	9500	8000	9600	8200
68	6600	6700	6300	7200	6500	7300	7300	6400
72	9100	10300	10100	9000	8800	a	a	a
71	8100	4600	6900	4000	6000	5500	7700	9300
338	8500	10000	10000	12300	10300	10000	11900	8000
340	7900	3800	8900	5700	7100	7000	6900	5500
341	5000	7000	7100	7100	6400	6600	6000	6000
343	7300	9100	10300	14400	10800	11100	11300	9100
345	14000	17000	15400	14300	12400	13900	10500	13700
348	8400	7100	8400	6600	6500	9700	8800	9000
350	6800	10400	8700	8700	11600	10200	8200	9300
351	5800	5500	5000	5000	5000	8600	5000	5600
Mittelwert	7879	8364	8579	8493	8486	8654	8192	7923
SEM	176	257	206	255	172	181	163	181
n	14	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 44: Leukozytenzahl pro ì l Blut (Untersuchungskollektiv) vor der Transplantation und in der dritten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

Leukozyten/ì l								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	vor TX	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	.3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	11600	4400	4800	13200	7800	6100	6100	5100
64	6600	9500	3700	2700	3700	3000	4000	3300
66	5100	5700	5500	8800	6200	6500	7300	4800
67	6800	5000	5000	9000	9100	6800	7800	8900
69	6900	6400	6800	7600	5000	a	a	a
70	7100	3100	4600	6300	9400	a	a	a
339	7900	1900	2900	2500	6300	a	a	a
342	9300	6400	5600	6900	5800	6300	6800	6600
344	14200	10300	16000	5100	8700	5600	7000	7900
561	6200	3000	2800	6700	4900	5100	5200	4900
346	5300	5800	3300	4700	5100	4600	5000	4400
347	5500	5900	4300	4600	4400	5600	5300	5700
349	6300	10900	8900	8400	5900	6800	6600	4600
354	9400	9600	9800	8800	7900	7400	7400	8700
352	8300	5100	9200	5300	5300	5100	7800	5700
Mittelwert	7767	6200	6213	6707	6367	5742	6358	5883
SEM	167	184	234	184	119	100	103	149
n	15	15	15	15	15	12	12	12

Tabelle 45: Leukozytenzahl pro ì l Blut (Kontrollkollektiv) vor der Transplantation und in der dritten Woche bis zum zwölften Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Leukopenien		Mizoribine abgesetzt oder reduziert
<i>Untersuchungskollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Anzahl Wochen mit Leukopenie	
61	1	nein
63	2	nein
65	0	x
68	0	x
72	0	x
71	0	x
338	0	x
340	0	x
341	0	x
343	0	x
345	0	x
348	0	x
350	0	x
351	0	x
Mittelwert	0,2	
SEM	0,04	
n	14	

Tabelle 46: Anzahl der Wochen, in denen die Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs leukopenische Phasen durchmachten, ausgenommen Leukopenien bei CMV-Erkrankungen und ATG-Therapie

Leukopenien		Azathioprin abgesetzt oder reduziert
<i>Kontrollkollektiv</i>		
Pat.-Nr.	Anzahl Wochen mit Leukopenie	
62	2	reduziert
64	23	reduziert, später abgesetzt
66	0	x
67	0	x
69	0	x
70	1	nein
339	3	reduziert, später abgesetzt
342	0	x
344	3	reduziert, später abgesetzt
561	8	reduziert, später abgesetzt
346	8	reduziert
347	0	x
349	1	reduziert, später abgesetzt
354	0	x
352	0	x
Mittelwert	3,3	
SEM	0,41	
n	15	

Tabelle 47: Anzahl der Wochen, in denen die Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs leukopenische Phasen durchmachten, ausgenommen Leukopenien bei CMV-Erkrankungen und ATG-Therapie

x Patienten ohne Leukopenien: Mizoribine bzw. Azathioprin zu keinem Zeitpunkt abgesetzt oder reduziert

Anzahl der Lymphozyten pro ì l im peripheren Blut			
<i>Untersuchungskollektiv</i>			
Pat.-Nr.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	1.900	1.400	ND
63	500	600	400
65	3.200	2.900	2.700
68	2.500	2.900	ND
72	^a	^a	^a
71	3.200	ND	4.200
338	ND	1.000	1.800
340	1.700	ND	1.500
341	ND	1.600	1.700
343	1.300	ND	2.500
345	ND	ND	3.200
348	1.600	1.100	1.400
350	3.000	2.400	ND
351	1.200	1.700	2.000
Mittelwert	2.010	1.733	2.140
SEM	93	92	106
n	10	9	10

Tabelle 48: Lymphozyten pro ì l im peripheren Blut (Untersuchungskollektiv) im sechsten, neunten und zwölfsten Monat nach Transplantation

Anzahl der Lymphozyten pro ì l im peripheren Blut			
<i>Kontrollkollektiv</i>			
Pat.-Nr.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	500	ND	ND
64	600	800	1.000
66	1.200	1.200	
67	1.800	1.600	1.000
69	^a	^a	^a
70	^a	^a	^a
339	^a	^a	^a
342	1.200	1.500	1.500
344	100	200	1.700
561	1.200	900	100
346	900	500	1.000
347	ND	1.000	100
349	800	1.300	0
354	2.800	230	4.000
352	1.800	2.700	2.100
Mittelwert	1.173	1.085	1.250
SEM	68	65	120
n	11	11	10

Tabelle 49: Lymphozyten pro ì l im peripheren Blut (Kontrollkollektiv) im sechsten, neunten und zwölfsten Monat nach Transplantation

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

ND Untersuchung nicht durchgeführt

CD4/CD8-Ratio							
<i>Untersuchungskollektiv</i>							
Pat.-Nr.	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	1,3	1,9	2,2	0,5	0,8	0,5	0,5
63	0,7 ^b	0,4 ^b	0,8 ^b	0,3	1,6	0,5	0,5
65	1,9	3,7	4,2	1,2	0,7	0,7	0,4
68	1,1	2,5	2,8	1,6	1,5	1,3	0,8
72	1,7	2,6	3,3	2,3	^a	^a	^a
71	1,1	1,6	1,5	0,3	0,3	0,3	0,2
338	2,3	4,1	1,7	1,9	1,7	2,3	1,8
340	0,5	1,6	1,5	1,4	1,5	1,3	ND
341	0,9	0,7	1,8	1,8	1,2	1,2	0,9
343	2,1	2,3	2,3	1,6	ND	1,9	1,7
345	0,8	1,8	1,3	1,5	ND	ND	ND
348	0,7	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5
350	1,7	2,2	2,5	1,2	1,3	ND	0,8
351	1,7	1,6	2,1	1,6	1,2	1,1	1,4
Mittelwert	1,4	2,1	2,1	1,3	1,1	1,1	0,9
SEM	0,04	0,08	0,07	0,04	0,04	0,06	0,05
n	13^c	13^c	13^c	14	11	11	11

Tabelle 50: CD4/CD8-Ratio der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

CD4/CD8-Ratio							
<i>Kontrollkollektiv</i>							
Pat.-Nr.	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	0,9	1,8	1,7	1,7	1,6	2,5	2,8
64	1,3 ^b	0,8 ^b	1,5 ^b	1,4	1,6	1,1	1,1
66	2,7	2,9	5,6	2,5	4,8	7,1	3,5
67	ND	4,8	5,7	5,3	5,7	5,3	6,0
69	3,5	4,6	4,9	3,9	^a	^a	^a
70	2,6	5,9	1,6	4,0	^a	^a	^a
339	0,6 ^b	0,2 ^b	0,5 ^b	0,5	^a	^a	^a
342	2,3	3,3	6,0	4,1	2,9	2,4	ND
344	3,5	5,1	6,9	6,7	3,9	5,3	5,3
561	1,2 ^b	1,6 ^b	2,0 ^b	0,8	0,9	1,3	1,3
346	1,8 ^b	1,6 ^b	4,8 ^b	0,8	1,1	1,1	ND
347	0,9 ^b	0,8 ^b	1,2 ^b	0,4	0,5	0,4	0,3
349	3,2	3,2	2,8	3,4	ND	2,6	2,5
354	3,8	4,2	3,7	ND	3,7	3,4	ND
352	1,4	2,5	3,2	ND	3,7	2,4	2,7
Mittelwert	2,7	3,8	4,2	2,7	2,8	3,0	2,8
SEM	0,11	0,13	0,19	0,15	0,16	0,17	0,21
n	9^c	10^c	10^c	13	11	12	9

Tabelle 51: CD4/CD8-Ratio der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs in der ersten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

- ^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben
^b wegen Therapie mit ATG in den ersten Wochen nach Transplantation Daten nicht in die Auswertung einbezogen
^c N ohne Patienten mit ATG-Therapie
ND Untersuchung nicht durchgeführt

Lymphozytotoxische Antikörper			
<i>Untersuchungskollektiv</i>			
	vor TX	6 Mon.	12 Mon.
61	0	0	0
63	0	0	0
65	0	0	0
68	0	0	0
72	0	a	a
71	0	0	0
338	0	ND	0
340	0	0	ND
341	0	0	0
343	0	ND	0
345	0	0	ND
348	0	0	ND
350	0	0	0
351	5	0	0
Mittelwert	436	0	0
SEM	0,10	0	0
n	14	11	10

Tabelle 52: Lymphozytotoxische Antikörper der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs vor TX und im sechsten und zwölften Monat nach TX

Lymphozytotoxische Antikörper			
<i>Kontrollkollektiv</i>			
	vor TX	6 Mon.	12 Mon.
62	0	ND	0
64	0	0	0
66	0	0	0
67	0	ND	0
69	0	a	a
70	0	a	a
339	0	a	a
342	0	0	0
344	0	0	0
561	37,5	33,3	0
346	0	0	0
347	0	0	0
349	0	11,1	0
354	0	0	ND
352	0	0	0
Mittelwert	2,5	4,4	0
SEM	0,65	1,07	0
n	15	10	11

Tabelle 53: Lymphozytotoxische Antikörper der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs vor TX und im sechsten und zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben
 ND Untersuchung nicht durchgeführt

Serum-IgG (g/l)			
<i>Untersuchungskollektiv</i>			
	vor TX	6 Mon.	12 Mon.
61	10,1	9,5	ND
63	9,4	9,9	7,4
65	11,5	17,2	8
68	15,9	15,6	ND
72	17,2	^a	^a
71	14,1	16	12,5
338	ND	ND	8,7
340	12,7	8,9	ND
341	11,3	ND	ND
343	12,3	ND	9,4
345	ND	ND	6,5
348	12,9	6,3	5,7
350	ND	9,3	10,3
351	ND	ND	ND
Mittelwert	12,7	11,6	8,6
SEM	0,24	0,51	0,27
n	10	8	8

Tabelle 54: Serum-IgG im Blutserum in g/l (Untersuchungskollektiv) vor TX und im sechsten und zwölften Monat nach TX

Serum-IgG (g/l)			
<i>Kontrollkollektiv</i>			
	vor TX	6 Mon.	12 Mon.
62	18,4	8,4	
64	9,9	14,8	11,3
66	16,2	11,3	23,5
67	11,7	11,7	10,8
69	12,6	^a	^a
70	12,4	^a	^a
339	13,1	^a	^a
342	16,7	16,4	13,4
344	7,9	7,2	5,8
561	35,7	15,7	15,5
346	7,4	13,4	9,9
347	ND	ND	7,3
349	13,2	8,5	ND
354	ND	7,8	10,5
352	12,1	ND	10,7
Mittelwert	14,4	11,5	11,9
SEM	0,55	0,34	0,49
n	13	10	10

Tabelle 55: Serum-IgG im Blutserum in g/l (Kontrollkollektiv) vor TX und im sechsten und zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben
 ND Untersuchung nicht durchgeführt

Hb (g/l)							
<i>Untersuchungskollektiv</i>							
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	94	94	89	104	120	117	116
63	110	93	93	103	104	127	118
65	98	108	105	104	114	121	99
68	114	117	122	114	115	119	121
72	107	103	109	106	^a	^a	^a
71	105	99	104	94	87	103	114
338	112	113	108	123	128	148	130
340	133	129	126	117	140	147	138
341	101	131	128	116	122	143	121
343	100	105	100	99	103	113	115
345	107	104	112	126	128	125	129
348	118	114	101	101	106	110	104
350	117	121	110	102	136	131	131
351	111	124	118	124	129	154	148
Mittelwert	109	111	109	110	118	128	122
SEM	0,71	0,88	0,83	0,74	1,15	1,24	1,03
n	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 56: Hämoglobingehalt in g/l Blut (Untersuchungskollektiv) vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

Hb (g/l)							
<i>Kontrollkollektiv</i>							
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	102	100	114	122	125	127	121
64	77	94	112	116	121	116	106
66	100	115	121	117	125	125	124
67	102	105	120	115	124	124	116
69	118	107	100	94	^a	^a	^a
70	116	97	101	102	^a	^a	^a
339	98	96	104	97	^a	^a	^a
342	102	109	109	121	141	139	145
344	113	105	111	134	95	103	129
561	115	76	87	87	86	92	112
346	98	103	99	111	121	103	111
347	118	98	101	108	112	119	108
349	115	97	98	114	121	112	110
354	112	100	100		114	125	126
352	101	116	110	103	110	118	114
Mittelwert	106	101	106	110	116	117	119
SEM	0,74	0,64	0,61	0,89	1,21	1,07	0,93
n	15	15	15	14	12	12	12

Tabelle 57: Hämoglobingehalt in g/l Blut (Kontrollkollektiv) vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

Hk (I/I)							
<i>Untersuchungskollektiv</i>							
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	0,28	0,27	0,25	0,31	0,37	0,36	0,34
63	0,32	0,27	0,26	0,29	0,30	0,38	0,34
65	0,30	0,32	0,31	0,31	0,33	0,38	0,28
68	0,32	0,32	0,36	0,34	0,35	0,35	0,36
72	0,28	0,28	0,31	0,32	^a	^a	^a
71	0,31	0,29	0,31	0,28	0,27	0,32	0,35
338	0,33	0,32	0,32	0,35	0,38	0,45	0,39
340	0,39	0,39	0,37	0,35	0,40	0,43	0,42
341	0,29	0,41	0,37	0,34	0,35	0,42	0,37
343	0,31	0,31	0,30	0,30	0,30	0,34	0,36
345	0,32	0,32	0,33	0,37	0,38	0,37	0,38
348	0,34	0,33	0,29	0,30	0,31	0,33	0,32
350	0,34	0,35	0,31	0,30	0,43	0,40	0,37
351	0,28	0,35	0,35	0,37	0,38	0,46	0,42
Mittelwert	0,32	0,32	0,32	0,32	0,35	0,38	0,36
SEM	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	14	14	14	14	13	13	13

Tabelle 58: Hämatokrit in I/I im peripheren Blut (Untersuchungskollektiv) vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

Hk (I/I)							
<i>Kontrollkollektiv</i>							
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	6 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	0,30	0,28	0,33	0,36	0,38	0,38	0,35
64	0,22	0,28	0,31	0,34	0,36	0,36	0,33
66	0,30	0,32	0,33	0,34	0,36	0,37	0,35
67	0,27	0,29	0,34	0,34	0,36	0,37	0,33
69	0,35	0,32	0,30	0,28	^a	^a	^a
70	0,36	0,28	0,29	0,30	^a	^a	^a
339	0,30	0,27	0,30	0,29	^a	^a	^a
342	0,34	0,32	0,32	0,36	0,41	0,42	0,44
344	0,33	0,31	0,33	0,41	0,27	0,31	0,40
561	0,36	0,23	0,27	0,27	0,28	0,28	0,34
346	0,31	0,30	0,29	0,33	0,36	0,29	0,34
347	0,36	0,27	0,28	0,30	0,33	0,35	0,32
349	0,34	0,29	0,28	0,33	0,34	0,33	0,33
354	0,38	0,32	0,32	ND	0,4	0,42	0,43
352	0,28	0,32	0,31	0,30	0,32	0,35	0,33
Mittelwert	0,32	0,29	0,31	0,33	0,35	0,35	0,36
SEM	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	15	15	15	14	12	12	12

Tabelle 59: Hämatokrit in I/I im peripheren Blut (Kontrollkollektiv) vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

ND Untersuchung nicht durchgeführt

Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 4 Wochen nach TX			
<i>Untersuchungskollektiv</i>			
Pat.-Nr.	Anzahl EK´s		Erythropoetingabe
61	0		nein
63	4		nein
65	0		nein
68	0		nein
72	0		nein
71	0		nein
338	0		nein
340	0		nein
341	0		nein
343	1		nein
345	0		nein
348	0		nein
350	0		nein
351	0		nein
Anzahl EK´s	0,36	Anteil der Patienten mit Erythropoe-	0
Mittelwert		tin-Substitution	
SEM	0,08		0
n	14		14

Tabelle 60: Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs, ausgenommen erhaltene EK´s bei Operationen oder Blutungen

Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 4 Wochen nach TX			
<i>Kontrollkollektiv</i>			
Pat.-Nr.	Anzahl EK´s		Erythropoetingabe
62	0		nein
64	1		nein
66	0		nein
67	1		nein
69	1		nein
70	x		nein
339	10		nein
342	0		nein
344	7		nein
561	0		ja
346	0		nein
347	0		nein
349	4		ja
354	0		nein
352	0		nein
Anzahl EK´s	1,7	Anteil der Patienten mit Erythropoe-	13%
Mittelwert		tin-Substitution	
SEM	0,22		0,02
n	14		15

Tabelle 61: Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs, ausgenommen erhaltene EK´s bei Operationen oder Blutungen

x Daten unvollständig, daher bei Auswertung nicht berücksichtigt

Anzahl der Infektionskrankheiten innerhalb eines Jahres nach TX								
Anteil der an Infektionskrankheiten erkrankten Patientinnen und Patienten								
<i>Untersuchungskollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Akute Bronchitis	grippaler Infekt	Harnwegsinfekt	Herpes simplex	Mykose (Mundsoor)	Pneumonie	Varizella zoster	gesamt
61	0	1	0	0	0	0	0	1
63	0	1	0	0	1	1	0	3
65	0	1	0	1	0	0	0	3
68	0	2	0	4	1	0	0	7
72	0	0	0	2	1	0	0	3
71	0	0	0	0	0	0	0	0
338	0	0	0	0	0	0	0	0
340	1	1	0	1	0	1	0	4
341	1	1	0	2	1*	0	0	5
343	0	0	0	0	0	1	0	1
345	0	1	0	0	1	0	0	2
348	0	1	0	0	1	0	0	2
350	0	2	0	0	0	0	0	2
351	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl Erkrankungen	2	11	0	10	6	3	0	33
Anteil erkrankter Pat.	14%	64%	0%	36%	43%	21%	0%	79%
SEM Anteil erkrankter Pat.	0,03	0,04	0,00	0,04	0,04	0,03	0,00	0,03
n	14	14	14	14	14	14	14	14

Tabelle 62: Anzahl der durchgemachten Infektionskrankheiten der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs und Anteil der Patientinnen und Patienten mit Infektionskrankheiten innerhalb eines Jahres nach Transplantation

* Bei diesem Patienten lag eine Pityriasis versicolor vor.

Anzahl der Infektionskrankheiten innerhalb eines Jahres nach TX								
Anteil der an Infektionskrankheiten erkrankten Patientinnen und Patienten								
<i>Kontrollkollektiv</i>								
Pat.-Nr.	Akute Bronchitis	grippaler Infekt	Harnwegsinfekt	Herpes simplex	Mykose (Mundsoor)	Pneumonie	Varizella zoster	gesamt
62	0	2	0	0	2*	0	0	4
64	0	0	0	1	1	0	0	2
66	0	1	0	1	0	0	0	4
67	0	1	0	1	0	0	0	2
69	0	1	0	1	0	0	0	2
70	0	0	0	1	2	2	0	6
339	0	0	0	0	2	1	0	4
342	0	1	0	2	1	0	0	4
344	0	1	0	0	2	2	0	5
561	0	0	0	0	2	0	0	2
346	0	1	1	0	0	0	0	3
347	0	0	0	0	3	0	0	4
349	0	0	0	0	0	0	1	1
354	0	0	0	0	0	0	0	0
352	0	2	3	1	0	0	0	7
Anzahl Erkrankungen	0	10	4	8	15	5	1	50
Anteil erkrankter Pat.	0%	53%	13%	47%	53%	20%	7%	93%
SEM Anteil erkrankter Pat.	0,00	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02
n	15	15	15	15	15	15	15	15

Tabelle 63: Anzahl der durchgemachten Infektionskrankheiten der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs und Anteil der Patientinnen und Patienten mit Infektionskrankheiten innerhalb eines Jahres nach Transplantation

* Bei dieser Patientin lag einmal ein Mundsoor, einmal eine Mykose der Vulva vor.

GPT (U/l)						
<i>Untersuchungskollektiv</i>						
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
61	12	5	6	11	16	10
63	8	5	5	4	7	6
65	4	9	7	9	7	7
68	7	6	6	8	8	16
72	13	12	10	^a	^a	^a
71	7	32	13	10	12	10
338	7	20	17	10	14	8
340	9	49	16	11	9	9
341	6	9	6	7	6	6
343	7	28	14	37	15	18
345	12	12	8	9	7	6
348	7	6	5	4	5	8
350	7	4	8	9	8	7
351	10	12	18	199	83	79
Mittelwert	8	15	10	25	15	15
SEM	0,18	0,93	0,34	4,07	1,59	1,52
n	14	14	14	13	13	13

Tabelle 64: GPT im Serum (U/l) der Patientinnen und Patienten des Untersuchungskollektivs vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

GPT (U/l)						
<i>Kontrollkollektiv</i>						
Pat.-Nr.	vor TX	4 Wo.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	12 Mon.
62	5	8	7	8	8	8
64	11	16	22	37	18	20
66	8	10	5	6	5	13
67	21	6	8	8	7	2
69	6	7	3	^a	^a	^a
70	8	6	2	^a	^a	^a
339	6	8	4	^a	^a	^a
342	9	14	8	13	9	9
344	12	18	10	10	20	9
561	13	9	2	5	23	9
346	8	13	10	10	2	10
347	4	8	5	5	6	5
349	13	26	4	6	5	3
354	10	7	12	16	9	31
352	8	11	16	7	5	3
Mittelwert	9	11	8	11	10	10
SEM	0,28	0,37	0,37	0,74	0,56	0,69
n	15	15	15	12	12	12

Tabelle 65: GPT im Serum (U/l) der Patientinnen und Patienten des Kontrollkollektivs vor TX und in der vierten Woche bis zum zwölften Monat nach TX

^a Zeitpunkt nach Ausschluss aus der Studie, daher Daten nicht mehr erhoben

VII. Literaturverzeichnis

- ¹ Peltier LF. Patron saints of medicine. *Clin Orthop* 1997; 334: 374
- ² Danilevicius Z. Cosmas and Damian, the Patron Saints of Medicine in Art. *JAMA* 1967; 201: 1021
- ³ Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. *Klin Wschr* 1902;15: 281
- ⁴ Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902; 98: 859
- ⁵ Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of bloodvessels by the patching method and transplantation of the kidney. *JAMA* 1906; 47: 1648
- ⁶ Carrel A. Technique and remote results of vascular anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1912; 14: 246
- ⁷ Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Med* 1906; 107: 575
- ⁸ Unger E. Nierentransplantationen. *Berl Klin Wschr* 1910; 1: 573
- ⁹ Kaufmann CL, Gaines BA, Ilstadt ST. Xenotransplantation. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 339
- ¹⁰ Voronoy U. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo Med* 1936; 97: 296
- ¹¹ Hamilton DNH, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstetr* 1984; 159(3): 289
- ¹² Hume DM, Merrill JP, Miller BF. Homologous transplantation of human kidneys. *J Clin Invest* 1952; 31: 640
- ¹³ Merrill JP. Early days of the artificial kidney and transplantation. *Transplant Proc* 1981; 13 (Suppl 1): 4
- ¹⁴ Murray JE. Rememberances of the early days of renal transplantation. *Transplant Proc* 1981; 13 (Suppl 1): 9
- ¹⁵ Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg* 1976; 184(5): 565
- ¹⁶ Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al. Successful homotransplantaion of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960; 262: 1251
- ¹⁷ Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells. *J Immunol* 1987; 139: 4129
- ¹⁸ Zanker B, Walz G, Wieder KJ, Strom TB. Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 1990; 49: 183
- ¹⁹ Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC. Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma-interferon messenger RNA. *J Immunol* 1984; 133: 273
- ²⁰ Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951; 1: 4716
- ²¹ Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al. Human renal transplantation: Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963; 89: 13
- ²² Schwartz ZR, Damaschek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959; 183: 1682

-
- ²³ Calne RY, Alexander GPJ, Murray JE. A Study of the Effects of Drugs in Prolonging Survival of Homologous Renal Transplants in Dogs. *Ann NY Acad Sci* 1962; 99: 743
- ²⁴ Superdock KR, Heldermaun JH. Immunosuppressive drugs and their effect. *Seminars in respiratory infections* 1993; 8(3): 152
- ²⁵ Walker RG, d' Apice AJF. Azathioprine and steroids, in Morris PJ (eds): *Kidney transplantation*. Philadelphia, PA Saunders, 1988: 319
- ²⁶ Haas G. Die Methoden der Blutauswaschung. *Abderhaldens Handb Biol Arbeitsmethoden* 1935; 8: 717
- ²⁷ Haas G. Versuch der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 13
- ²⁸ Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 1997; 17(3-4): 289
- ²⁹ Kolff WJ, Berk H. The artificial kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand* 1944; 117: 121
- ³⁰ Gryptic CG, Ohlmann S, Gannedahl G, Ericzon BG. New immunosuppressive drugs in transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2681
- ³¹ Klintmalm G. A review of FK506: a new immunosuppressant agent for the prevention and rescue of graft rejection. *Transplant Rev* 1994; 8: 53
- ³² Friemann S, Feuring E, Padberg W, Ernst W. Improvement of nephrotoxicity, hypertension and lipid metabolism after conversion of kidney transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus. *Transpl Proc* 1998; 30: 1240
- ³³ Friemann S, Stopp K, Christ B et al. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. *Tranpl Proc* 1999; 31 (Suppl 7A): 41S
- ³⁴ Calne R. The history and development of organ transplantation: biology and rejection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8(3): 389
- ³⁵ Cecka JM, Terasaki PI. The UNOs Scientific renal Transplant Registry-1991 in Terasaki PI, Cecka JM, (eds): *Clinical transplants 1991*, Los Angeles, CA, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992: 1
- ³⁶ Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. Morphological criteria of chronic rejection: Differential diagnosis including cyclosporine nephropathy. *Transpl Proc* 1993; 25: 2031
- ³⁷ De Meester J, Perslin GG, Wujciak T et al. The new Eurotransplant kidney allocation system. *Transplantation* 1998; 66 (9): 1154
- ³⁸ Gregoir W, Schulman CC. Extravesicale Antirefluxplastik. *Urologe A* 1977; 16(3): 124
- ³⁹ Servadio C. Conservative vs. surgical treatment of vesicoureteral reflux. *Isr J Med Sci* 1975; 11(1): 26
- ⁴⁰ Kabelitz D. Perspektiven der Transplantations-Immunologie. *Deut Ärzteblatt* 1991; 24: 88
- ⁴¹ Opelz G, Schwartz V, Ebgelmann A et al. Long-term impact of HLA matching on kidney graft survival in cyclosporinetreated recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 373
- ⁴² Whitley D, Kupiec-Weglinski W, Tilney NL. Antibody mediated rejection of organ grafts. *Curr Opin Immunol* 1990; 2: 864
- ⁴³ Hayry P, Kosmikies S (Hrsg.). The state of the art of transplantation. Cellular and molecular mechanisms. *Transpl Proc* 1987; 19: 25
- ⁴⁴ Sollilou JP. Functional characteristics of cells infiltrating rejected allografts. *Immunol today* 1987; 8: 285

-
- ⁴⁵ Bogman MJJT, Dooper IMM, Van de Winkel JGJ et al. Diagnosis of renal allograft rejection by macrophage immunostaining with a CD 14 monoclonal antibody WT 14. *Lancet* 1989; ii: 235
- ⁴⁶ Gassel AM, Hansmann ML, Radzun HJ, Weyand M. Human cardiac allograft rejection, correlation of grading with expression of different monocyte/macrophage markers. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 274
- ⁴⁷ Nues B, Brisse B, Stenhoff G et al. Diagnostic assessment of macrophage phenotype in cardiac transplant biopsies. *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl: 32
- ⁴⁸ Steinhoff G, Wonigkeit K, Sorg C et al. Patterns of macrophage immigration and differentiation in human liver grafts. *Transplant Proc* 1989; 21: 398
- ⁴⁹ Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class 1 response: clinical and pathological features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992; 53: 550
- ⁵⁰ Whitley D, Kupiec-Weglinski W, Tilney NL. Antibody mediated rejection of organ grafts. *Curr Opin Immunol* 1990; 2: 864
- ⁵¹ Gassel AM, Müller-Hermelink HK. Pathologie der Organtransplantation. Nierentransplantation, Hrsg. Heidbreder, Götz, Heidland 1994: 1
- ⁵² Billingham RE, Brent L, Medwar PB. Actively acquired tolerance to foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603
- ⁵³ Kabelitz D. Nierentransplantation, Grundlagen, Therapeutische Aspekte, Langzeitprobleme, Hrsg. Heidbreder, Gotz, Heidland. *Transplantationsimmunologie - Grundlagen und Perspektiven* 1994: 9
- ⁵⁴ Strober S, Dhillon M, Schubert M et al. Acquired immune tolerance to cadaveric renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 28: 321
- ⁵⁵ Weimer R. Die Bedeutung der humoralen Immunantwort für das Auftreten akuter und chronischer Transplantatabstossung bei nierentransplantierten Patienten sowie ihre Bedeutung für die Krankheitsprogression bei HIV-infizierten Hämophiliepatienten. *Habilitationschrift* 1995
- ⁵⁶ Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP et al. Morphological findings in kidney transplants after treatment with Cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; 15: 2821
- ⁵⁷ Thiel G, Harder F, Lörtscher R et al. Cyclosporine A used alone in combination with low-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Klin Wochenschr* 1983; 61(20): 991
- ⁵⁸ Ruiz P, Kolbeck PC, Scroggs MW et al. Cyclosporine therapy and the development of interstitial fibrosis in renal allografts. *Transpl Proc* 1988; 20: 807
- ⁵⁹ Thiel G, Fellmann T, Rosman J et al. Long-term safety profile of Sandimmun in renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24(4) (Suppl 2): 71
- ⁶⁰ Fonseca V, Havard GWH. Portal hypertension secondary to azathioprine in myasthenia gravis. *Postgrad Med* 1988; 64: 950
- ⁶¹ Gossmann J, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH. Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Transplantation* 1993; 56(3): 585
- ⁶² Mizuno K, Tsujino M, Takada M et al. Studies of bredinin: isolation, characterization and biological properties. *J Antibiot* 1974; 27: 775
- ⁶³ Sakaguchi K, Tsujino M, Yoshizawa M et al. Action of bredinin on mammalian cells. *Cancer Res* 1975; 35: 1643

-
- ⁶⁴ Lucas DL, Webster HK, Wright DG. Purine metabolism in myeloid precursor cells during maturation. *J Clin Invest* 1983; 72: 1889
- ⁶⁵ Sokoloski JA, Blais OC, Sartorelli AC. Alterations in glycoprotein synthesis and guanosine triphosphate levels associated with the differentiation of HL-60 leukemia cells produced by inhibitors of inosine 5'-phosphate dehydrogenase. *Cancer Res* 1986; 46: 2314
- ⁶⁶ Morris RE. New small molecule immunosuppressants for transplantation: review of essential concepts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 275
- ⁶⁷ Allison AC, Eugui E. Inhibitors of de novo purine and pyrimidine synthesis as immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1993; 25 (Suppl 2): 8
- ⁶⁸ Dayton JS, Turka LA, Thompson CB, Mitchell BS. Comparison of the effects of mizoribine with those of azathioprine, 6-mercaptopurine and mycophenolic acid on T lymphocyte proliferation and purine ribonucleotide metabolism. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 671
- ⁶⁹ Turka LA, Dayton J, Sinclair G et al. Guanine ribonucleotide depletion inhibits T cell activation - mechanism of action of the immunosuppressive drug mizoribine. *J Clin Invest* 1991; 87: 940
- ⁷⁰ Grypotic CG, Ohlmann S, Gannedahl G, Ericzon BG. New immunosuppressive drugs in transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2681
- ⁷¹ Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transpl* 1996; 10: 118
- ⁷² Koyama H, Tsuyi M. Genetic and biochemical studies on the activation and cytotoxic mechanism of bredinin, a potent inhibitor of purine biosynthesis in mammalian cells. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 3547
- ⁷³ Sakaguchi K, Tsujino M, Hayashi M et al. Mode of action of bredinin with guanylic acid on L5178Y mouse leukemia cells. *J Antibiot* 1976; 29: 1321
- ⁷⁴ Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, Vamamura M. Dual inhibitory effect of bredinin. *Cell Biochem Funct* 1988; 7: 201
- ⁷⁵ Eugui EM, Almquist C, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 1619
- ⁷⁶ Zeevi A, Woan M, Yao GZ et al. Comparative in vitro studies on the immunosuppressive activities of mycophenolic acid, bredinin, FK 506, cyclosporine and rapamycin. *Transplant Proc* 1991; 23(6): 2928
- ⁷⁷ Lemster B, Woo J, Strednak J et al. Cytokine gene expression in murine lymphocytes activated in the presence of FK 506, bredinin, mycophenolic acid or breqinar sodium. *Transplant Proc* 1992; 25(6): 2845
- ⁷⁸ Woo J, Zeevi A, Yao GZ et al. Effects of FK 506, mycophenolic acid and bredinin on OKT-3-, PMA- and alloantigen-induced activation molecule expression on cultured CD4+ and CD8+ human lymphocytes. *Transplant Proc* 1991; 23(6): 2939
- ⁷⁹ Kobayashi Y, Matsumoto K, Hoshino Y, Hayano K. Teratogenic effects of a new immunosuppressive agent, bredinin, in the mouse. *Teratology* 1974; 10: 87
- ⁸⁰ Sakaguchi K, Tsujino M, Hayashi M et al. Mode of action of bredinin with guanilic acid on L5178Y mouse leukemia cells. *J Antibiot* 1976; 29: 1320
- ⁸¹ Mizuno K. Mizoribine an new immunosuppressive agent. *The kidney and dialysis* 1988; 25(4): 162
- ⁸² Sonda K, Takahashi K, Tanabe K et al. Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3643

-
- ⁸³ Okubo M, Kamata K, Yakota K et al. Effect of bredinin on cellular and humoral immune responses and on canine renal allograft survival. *Transplant Proc* 1980; 12: 515
- ⁸⁴ Inou T, Kusaba R, Takahashi H et al. Clinical trial of bredinin in renal transplantation. *Transplant Proc* 1980; 12(3): 526
- ⁸⁵ Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil. *Curr Med Chem* 1999; 6: 575
- ⁸⁶ Tanabe K, Tokumoto T, Isikawa N et al. Long-term results in mizoribine-treated renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of mizoribine and azathioprine under cyclosporine-based immunosuppression. *Transpl Proc* 1999; 31: 2877
- ⁸⁷ Takahara S, Fukunishi T, Kokado Y et al. Combined immunosuppression with low-dose cyclosporine, mizoribine and prednisolone. *Transplant Proc* 1988; 20 (3 Suppl 3): 147
- ⁸⁸ Kusaba R, Otubo O, Sugimoto H et al. Immunosuppressive effect of bredinin in the management of patients with renal transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 420
- ⁸⁹ Kokado Y, Ishibahi M, Jiang H et al. Low-dose ciclosporine, mizoribine and prednisolone in renal transplantation: A new triple drug therapy. *Clin Transplant* 1990; 4: 191
- ⁹⁰ entnommen aus « Investigator´s brochure» der Fa. Asahi Merckle zur vorliegenden Studie
- ⁹¹ Hamwi A, Veitl M, Manner G et al. Evaluation of four automated methods for determination of whole blood cyclosporine concentrations. *Am J Clin Pathol* 1999; 112(3): 358
- ⁹² Schroeder TJ, Pesce AJ, Hindenlang LL et al. An evaluation of the cyclosporine and metabolites whole blood TDx assay. *Ther Drug Monit* 1989; 11(4): 480
- ⁹³ Cecka JM, Terasaki PI. The UNOs Scientific renal transplant registry 1990. *Clin Transpl* 1990: 1
- ⁹⁴ Iwaki Y, Iguro T, Terasaki PJ. *Clinical kidney transplants* 1985: 139
- ⁹⁵ Bradley BA, Selwood NM, Klouda PT et al. *Clin Transpl* 1986: 47
- ⁹⁶ Morris PJ, Williams GM, Hume DM et al. Serotyping for homotransplantation. XII. Occurrence of cytotoxic antibodies following kidney transplantation in man. *Transplantation* 1968; 6: 392
- ⁹⁷ Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67(9): 1218
- ⁹⁸ Foster MC, Wenham PW, Rowe PA et al. Use of older patients as cadaveric kidney donors. *Br J Surg* 1988; 15: 767
- ⁹⁹ Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585
- ¹⁰⁰ Atadja P, Wong H, Garkatsev I et al. Increased activity of p53 in senescing fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8348
- ¹⁰¹ Alcorta DA, Xiong Y, Phelps D et al. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 (INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13742
- ¹⁰² Brown JP, Wie W, Sedivy JM. Bypass of senescence after disruption of p21CIP1/WAF1 gene in normal diploid human fibroblasts. *Science* 1997; 277: 831
- ¹⁰³ Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking of chronic allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167
- ¹⁰⁴ Waleczek H, Büsing M, Kozuschek W. Nierenspende im Alter - eine Notlösung? *Chirurg* 1996; 67: 907

-
- ¹⁰⁵ Lindemann RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J A Geriatr Soc* 1985; 33: 278
- ¹⁰⁶ Schramm A, Janett M, Gerhardt KH. Veränderungen der Nierenfunktion und Morphologie im Alter. *Z Gerontologia* 1981; 14: 354
- ¹⁰⁷ Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal function reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1371
- ¹⁰⁸ Smith KG, Martin BN, Walker RG et al. The potential for elderly donors to increase renal transplantation rates in Australia. *Med J Aus* 1993; 159: 588
- ¹⁰⁹ Allen RDM, Chapman JR. *A Manual of renal transplantation*, 1994: 52
- ¹¹⁰ Shaheen FAM, Sulaiman MA, Mousa D et al. Impact of donor/recipient gender, age, HLA matching and weight on short-term graft survival following living related renal transplantation. *Transpl Proc* 1998; 30: 3655
- ¹¹¹ Ben Hamida F, Ben Abdallah T, Abdelmoula M et al. Impact of donor/recipient gender, age and HLA-matching on graft survival following living related renal transplantation. *Transpl Proc* 1999; 31: 3338
- ¹¹² Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 219
- ¹¹³ Yuge J, Cecka JM. Sex and age effects in renal transplantation. In: Terasaki PI, ed.. *Clinical transplants 1991*. Los Angeles: UCLA Tissue typing laboratory 1992: 257
- ¹¹⁴ Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1450
- ¹¹⁵ Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 11: 652
- ¹¹⁶ Shoskes DA, Wood KJ. Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. *Immunol today* 1994; 15 (1): 32
- ¹¹⁷ Opelz G, Wujciak T, Döhler B. Is HLA matching worth the effort? *Transpl Proc* 1999; 31: 717
- ¹¹⁸ Baan CC, Ouwehand AJ, Vaessen LM et al. The clinical relevance of HLA matching in heart transplantation: impact on rejection and donor-directed cytotoxicity of graft infiltrating lymphocytes. *Transpl Proc* 1991; 23(5): 2670
- ¹¹⁹ Dyer PA, Claas FH. A future for HLA matching in clinical transplantation. *Eur J Immunogenet* 1997; 24(1): 17
- ¹²⁰ Opelz G. Effect of HLA Matching in 10.000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 641
- ¹²¹ Opelz G, Mytilineos J, Scherer S et al. Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney Transplants. *Lancet* 1991; 338: 461
- ¹²² Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation. *Drugs* 1992; 44: 554
- ¹²³ McLaughlin K, Cruickshank M, Hollomby D et al. Idiopathic thrombocytopenia after cytomegalovirus infection in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): e6
- ¹²⁴ Lange H, Muller TF, Ebel H et al. Immediate and long-term results of ATG induction therapy for delayed graft function compared to conventional therapy for immediate graft function. *Transpl Int* 1999; 12(1): 2
- ¹²⁵ Chapman JR, Morris PJ. Cyclosporine conversion. *Transplant Rev* 1987; 1: 197

-
- ¹²⁶ Sanfilippo F, Vaughan WK, Spees EK, Lucas BA. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 249
- ¹²⁷ Kontiainen S, Ranta H, Lautenschlager I. Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol* 1986; 15(10): 544
- ¹²⁸ Waugh J, Bishop GA, Hall BM et al. T cell subsets in fine needle aspiration biopsies from renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1985; 17(2): 1701
- ¹²⁹ Schooley RT, Hirsch MS, Colvin RB et al. Association of herpesvirus infections with T-lymphocyte-subset alterations, glomerulopathy and opportunistic infections after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 308(6): 307
- ¹³⁰ Daniel V, Arzberger J, Melk A et al. Predictive indicators of rejection or infection in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 1999; 31: 1364
- ¹³¹ Inman B, Halloran B, Melk A et al. Microchimerism in sensitized renal patients. *Transplantation* 1999; 67(19): 1381
- ¹³² Shaffer D, Hammer SM, Monaco AP. Infectious complications with the use of cyclosporin versus azathioprine after cadaveric kidney transplantation. *Am J Surg* 1987; 153: 381
- ¹³³ Spielberger M, Schmid T, Sandbichler P et al. Infektiöse Komplikationen in der Frühphase nach Nierentransplantation. *Wien Med Wschr* 1989; 101: 238
- ¹³⁴ Thayer C, Bartlett ST, Ward R. Increased septic complications with threedrug sequential immunosuppression for cadaver renal transplants. *J Am Surg* 1990; 160: 614
- ¹³⁵ Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323
- ¹³⁶ Santiago-Delphi EA, Mora E, Gonzales ZA et al. Factors in an outbreak of pneumocystis carinii in a transplant unit. *Transpl Proc* 1988; 20 (Suppl 1): 462
- ¹³⁷ Shaariah W, Morad Z, Sulciman AB. Cryptococcosis in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 1992; 24: 1998
- ¹³⁸ Tilsed JVT, Morgan JDT, Veitch PS, Donnelly PK. Reactivation of duodenal CMV infection mimicking a transplant lymphoma. *Transplantation* 1992; 54: 945
- ¹³⁹ Hiyoshi M, Tagawa S, Hashimoto S, Tatsumi N. Which type of underlying disease facilitates cytomegalovirus infection? Comparison of benign disease, hematopoietic malignancy and post-bone-marrow or renal transplantation status by using the first standardized objective PCR test for cytomegalovirus detection. *Kansenshogaku-Zasshi* 1999; 73(2): 144
- ¹⁴⁰ Stoffner-Hacker D, Castro LA, Hillebrand G et al. Hochfieberhafte Gastroenteritis unter immunsuppressiver Behandlung nach Nierentransplantation. *Internist* 1988; 29: 360
- ¹⁴¹ Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM et al. Hepatobiliary and pancreatic complication of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transfusion* 1987; 43: 35
- ¹⁴² Wickra CG, Norman DJ, Bennison A et al. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731
- ¹⁴³ Fisher JW. Prostaglandines and kidney erythropoietin production. *Nephron* 1980; 25: 53
- ¹⁴⁴ Cecka JM, Cho YW, Terasaki PI. Analysis of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years – early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992; 53: 59
- ¹⁴⁵ Nickerson P, Jeffery J, Gough J et al. Identification of clinical and histopathologic risk factors for diminished renal function 2 years posttransplantant. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 482
- ¹⁴⁶ Prommool S, Jhangri GS et al. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 565

-
- ¹⁴⁷ Takemoto S, Terasaki PI, Cecka JM et al. for the UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Survival of nationally shared HLA-matches kidney transplants from cadaveric donors. *N Engl J Med* 1992; 327: 834
- ¹⁴⁸ Opelz G, Wujciak T, Döhler B et al. HLA compatibility and organ transplant survival. *Rev Immunogenetics* 1999; 1: 334
- ¹⁴⁹ Opelz G. *CTS Newsletter* 4: 1996
- ¹⁵⁰ Uchida H, Mita K, Bekku Y et al. Advantages of triple therapy with mizoribine, cyclosporine and prednisolone over other types of triple and/or double therapy including cyclosporine for renal transplantation. *J Tox Sciences* 1991; 16: 181
- ¹⁵¹ Lee HA, Slapak M Venkatraman G et al. Mizoribine as an alternative to Azathioprine in triple-therapy immunosuppressant regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(4): 2699
- ¹⁵² Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas AJ. Living donors >55 years. *Transplantation* 1999; 67: 999
- ¹⁵³ Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859
- ¹⁵⁴ Mason, June. The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 554
- ¹⁵⁵ Opelz G. *CTS Newsletter* 4: 1998
- ¹⁵⁶ Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 1997; 11: 366
- ¹⁵⁷ First MR. Renal transplantation for the nephrologist: New immunosuppressive drugs. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 3
- ¹⁵⁸ Mita K, Akiyama N, Nagao T et al. Advantages of mizoribine over azathioprine in combination therapy with cyclosporine for renal transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22(4): 1679
- ¹⁵⁹ Ota K. Living donor kidney transplantation in Japan. *Transplant Proc* 1994; 4: 2084
- ¹⁶⁰ Teraoka A, Toma H, Nihei H et al. Current status of renal replacement therapy in Japan. *Am J Kid Dis* 1995; 25(1): 151
- ¹⁶¹ Tajima A, Hata M, Ohta N et al. Bredinin treatment in clinical kidney allografting. *Transplantation* 1984; 38: 116
- ¹⁶² Shiroki R, Hoshinaga K, Tsukiashi Y et al. Quadruple immunosuppressive therapy with low-dose cyclosporine provides superior kidney transplant outcome using grafts of non-heart-beating uncontrolled cadavers. *Transplant Proc* 1997; 29: 3571
- ¹⁶³ Hoshinnaga K, Shiroki R, Higuchi T et al. Quadruple immunotherapy will promise excellent graft survival in cadaveric renal transplants using cardiac arrest donor grafts. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1591
- ¹⁶⁴ Inou T, Kusaba I, Takahashi H et al. Clinical trial of bredinin in renal transplantation. *Transplant Proc* 1981; 13(1): 315
- ¹⁶⁵ Gregory CR, Gourley IM, Haskins SC et al. Effects of mizoribine on canine renal allograft recipients. *Am J Vet Res* 1988; 49(3): 305
- ¹⁶⁶ Gregory CR, Gourley IM, Gary RC et al. Mizoribine serum levels associated with enterotoxicity in the dog. *Transplantation* 1991; 51(4): 877
- ¹⁶⁷ Takada K, Asada S, Ichikawa Y et al. Pharmacokinetics of bredinin in renal transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 457

-
- ¹⁶⁸ Zaoui P, Serre-Debeauvais F, Bayle F et al. Clinical use of mizoribine (bredinin) and pharmacologic monitoring assessment in renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 1064
- ¹⁶⁹ Uchida H, Yokota K, Osakabe T et al. A comparative study of triple-drug treatment with mizoribine, azathioprine and steroids versus double-drug treatment with azathioprine and steroids in clinical renal allotransplantation. *Jpn J Transplant* 1982; 17: 691
- ¹⁷⁰ Dohi K, Yahata H, Fukuda Y et al. Experience with the use of mizoribine in human renal transplantation. *Hiroshima J Med Sci* 1984; 33(4): 809
- ¹⁷¹ Aso K, Uchida H, Sato K et al. Immunosuppression with low-dose cyclosporine combined with bredinin and prednisolone. *Transplant Proc* 1987; 19: 1955
- ¹⁷² Takahara S, Ihara H, Ichikawa Y et al. Prospective study and long-term follow-up of liver damage in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1987; 19(1): 2221
- ¹⁷³ Marumo F, Okubo M, Yokota K et al. A clinical study of renal transplant patients receiving triple-drug Therapy – cyclosporine A, mizoribine, and prednisolone. *Transplant Proc* 1988; 20(1, Suppl1): 406
- ¹⁷⁴ Amemiya H, Suzuki S, Watanabe H et al. Synergistically enhanced immunosuppressive effect by combined use of cyclosporine and mizoribine. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 956
- ¹⁷⁵ Suzuki S, Hihioka T, Sakakibara I et al. The synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on heterotopic heart and partial-lung transplantation in the rat. *Transplantation* 1987; 433: 743
- ¹⁷⁶ Gregory CR, Gourley IM, Cain GR et al. Effects of combination cyclosporine/mizoribine immunosuppression on canine renal allograft recipients. *Transplantation* 1988; 45: 856
- ¹⁷⁷ Amemiya H, Suzuki S, Niya S et al. Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on survival of dog renal allografts. *Transplantation* 1988; 46: 768
- ¹⁷⁸ Hayashi R, Suzuki S, Shimatani K et al. Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on graft survival in canine organ transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22(4): 1676
- ¹⁷⁹ Kokado Y, Ishibashi M, Jiang H et al. A new triple-drug induction therapy with low dose cyclosporine, mizoribine and prednisolone in renal transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 1575
- ¹⁸⁰ Osakabe T, Uchida H, Masaki Y et al. Studies on immunosuppression with low-dose cyclosporine combined with mizoribine in experimental and clinical cadaveric renal allotransplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 1598
- ¹⁸¹ Sato K, Matsuzawa K, Tadokoro F et al. Studies of immunosuppression with quadruple regimen treatment (cyclosporine, mizoribine, prednisolone, and antilymphocyte globulin) in cadaveric and living-related donor renal allotransplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1383
- ¹⁸² Amemiya H, Suzuki S, Hayahi R, Nakatani T. Long-term outcome of cadaveric kidney grafts with triple drug therapy. *Transplant Proc* 1994; 26(4): 2097
- ¹⁸³ Lee HA, Slapak M, Venkatraman G et al. Mizoribine as an alternative to azathioprine in triple therapy immunosuppressive regimens in cadaveric renal transplantation: two successive studies. *Transplant Proc* 1995; 27: 1050
- ¹⁸⁴ Cho DK, Kim JH, Park JC et al. Tge efficacy and safety of mizoribine in living donor kidney transplantation : A 24-week, open-label, prospective study (phase III clinical trial). *Transplant Proc* 2001; 33: 3256
- ¹⁸⁵ Tsuzuki K. Role of mizoribine in renal transplantation. *Pediatrics International* 2002; 44: 224

VIII. Danksagungen

Ich möchte mich bei den Personen bedanken, die - jeder auf seine Weise - die Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben:

Bei *Herrn Prof. Dr. R. Weimer* für die Überlassung des Themas und die konstruktive Kritik.

Bei den *Patienten und Patientinnen*, die an dieser Studie teilgenommen haben und ohne deren Mitarbeit und Kooperationsbereitschaft diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bei dem gesamten *Team der „NTX“* in Gießen mit *Herrn Dr. W. Ernst und Frau Dr. S. Friemann*, das mich herzlich aufgenommen und eine gute Zusammenarbeit ermöglicht hat und dafür sorgte, dass ich mich „zu Hause“ gefühlt habe.

Bei *Dr. Klaus Preisendörfer* und *Dr. Bernhard Fach*, denen ich meine „ersten Schritte“ in das Gebiet der Nierentransplantation zu verdanken habe und die mir mit moralischem und fachlichem Rat zur Seite gestanden haben.

Bei meinen *Eltern* und meiner *Schwester*, die mich in jeglicher Weise unterstützt haben und denen ich diese Arbeit – besonders die ersten Seiten - widmen möchte.

Bei *Wilfriede Hornung* für unermüdliches Korrekturlesen.

Bei Frau Birgitt Wiese (Institut für Biometrie der MHH) für die Überprüfung meiner statistischen Auswertung.

Und schließlich bei Ulf und Luis, die mir die lange Wartezeit verkürzt und gezeigt haben, was wirklich zählt.

IX. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Marwedel
Vorname:	Katja Magali
Geburtsdatum/-ort:	27.04.71 in Münster/Westfalen
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

08.77 - 07.81 Katholische Grundschule Münster-Amelsbüren
08.81 - 05.90 Immanuel-Kant-Gymnasium Münster-Hiltrup
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife (Durchschnittsnote: 1,7)

Krankenpflegepraktikum:

09.90 - 03.91 Robert-Janker-Klinik Bonn, Fachklinik für Tumorerkrankungen

Hochschulausbildung:

04.91 - 11.97 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
04.93 Ärztliche Vorprüfung
09.94 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.96 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.96 - 09.97 Praktisches Jahr, Universitätsklinikum Gießen:
Klinik für Unfallchirurgie und Allgemein Chirurgie
Medizinische Klinik II, Abteilungen Nephrologie und Nierentransplantation
Institut für Pathologie
11.97 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Gesamtnote: gut)

Studiums begleitende Tätigkeiten:

03.94 Famulatur, Evangelisches Krankenhaus Gießen
Abteilung Chirurgie
09.94 Famulatur, Universitätsklinikum Gießen
Medizinische Klinik, Abteilung Nierentransplantation
03.95 Famulatur, Universitätsklinikum Gießen
Medizinische Klinik, Nierentransplantationsambulanz
09.95 Praxis-Famulatur, Dr. Johannes Lilipaly, Gießen, Praktischer Arzt

Mitgliedschaft in universitären Gremien:

04.94 - 03.96 Studentisches Mitglied im Direktorium des Instituts für Anatomie und Zellbiologie
04.95 - 03.97 Studentisches Mitglied im Ausschuß für Forschungsangelegenheiten des Fachbereichs Humanmedizin
04.97 - 04.97 Studentisches Mitglied im Ausschuß „Praktisches Jahr“

Nebentätigkeiten:

1991 - 1992	Nachwachen, Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Frauenheilkunde
04.94 - 04.97	Tätigkeit als Vertretung der Administratorin des Transplantationszentrums in Gießen
10.97 - 12.97	Tätigkeit als Studienassistentin im Institut für Hygiene des Universitätsklinikums Gießen

Beruflicher Werdegang:

01.98 – 12.98	ÄiP, Institut für Pathologie der Städtischen Kliniken Frankfurt Höchst
01.99 – 07.99	ÄiP, Chirurgische Klinik der Städtischen Kliniken Frankfurt Höchst
seit 07.99	Assistenzärztin am Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover

Hannover, den 05.10.2004