

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik – Großhadern

---

Abteilung für Transplantationschirurgie,  
Ehemaliger Leiter: Univ.- Professor (em.) Dr. med. Walter Land,  
Ludwig – Maximilians – Universität München,  
Direktor: Univ.- Professor Dr. med. K.W. Jauch

---

**Nephrotoxizitätsfreie Immunsuppression  
bei älteren Empfängern von postmortal entnommenen Nieren älterer Organspender  
- Ergebnisse einer prospektiven Pilotstudie -**

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
An der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Henning Hückelheim  
aus Paderborn  
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Univ.- Prof. (em.) Dr. med. W. Land

Mitberichterstatter: Priv.- Doz. Dr. H.-J. Anders

Univ.- Prof. Dr. W. Samtleben

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. H. Arbogast

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2006

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. <u>Einleitung</u></b> .....	<b>1</b>
<b>2. <u>Patienten und Methoden</u></b> .....	<b>3</b>
2.1. Patientengut .....	3
2.2. Immunsuppressives Protokoll, antioxidative Behandlung, CMV - Prophylaxe und CMV – Infekt – Therapie, Diagnose und Behandlung akuter Abstoßungskrisen .....	6
2.2.1. Immunsuppressives Protokoll .....	6
2.2.2. Antioxidative Behandlung .....	6
2.2.3. CMV – Prophylaxe .....	6
2.2.4. CMV – Infekt – Therapie .....	6
2.2.5. Diagnose und Behandlung akuter Abstoßungskrisen .....	7
2.3. Untersuchte Merkmale .....	7
2.4. Aufteilung der Patienten .....	8
2.5. Aufteilung der statistischen Auswertung .....	8
2.6. Klinische Tests und Kategorien .....	9
2.6.1. Bestimmung des MPA – Blutspiegels .....	9
2.6.2. Präoperative CMV – Diagnostik .....	9
2.6.3. Postoperative CMV – Diagnostik .....	9
2.6.4. Bestimmung Panel Reaktiver Antikörper (PRA) .....	10
2.6.5. Banff 1997 .....	11
2.7. Statistische Verfahren .....	12
2.7.1. Quantitative Merkmale .....	12
2.7.2. Qualitative Merkmale .....	13
2.7.3. Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier .....	13
2.7.4. Ergebnisse der Verteilungsprüfung quantitativer Merkmale .....	14
2.8. Anhang .....	14
<b>3. <u>Ergebnisse</u></b> .....	<b>16</b>
3.1. Statistik I .....	16
3.1.1. Deskriptive Statistik .....	16
3.1.1.1. Empfängeralter .....	16
3.1.1.2. Spenderalter .....	17
3.1.1.3. Empfängergeschlecht .....	18
3.1.1.4. Spendergeschlecht .....	18
3.1.1.5. Konstellationen und Einfluss der Geschlechter .....	19
3.1.1.6. Histokompatibilität .....	20
3.1.1.7. Panel - reaktive Antikörper .....	21
3.1.1.7.1. Aktuellster PRA – Wert vor der Transplantation .....	21
3.1.1.7.2. Historisch maximalster PRA – Wert .....	21
3.1.1.8. CMV – Status .....	21
3.1.1.8.1. CMV – Status der Empfänger .....	22
3.1.1.8.2. CMV – Status der Spender .....	22
3.1.1.9. Präoperative Dialysezeit .....	22
3.1.1.10. Letzter Spenderkreatininwert .....	24

3.1.1.11.	Kalte Ischämiezeit .....	25
3.1.2.	Resultate .....	26
3.1.2.1.	Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere .....	26
3.1.2.2.	Anzahl der postoperativen Dialysen .....	27
3.1.2.3.	Biopsien und Ergebnisse klassifiziert nach Banff 1997, eventuelle Behandlungen der Biopsieergebnisse, Akute Abstoßungskrisen .....	28
3.1.2.4.	Hypertonus und Therapie .....	29
3.1.2.5.	Hyperlipidämie und Behandlung .....	29
3.1.2.6.	Diabetes mellitus .....	29
3.1.2.7.	Dauer der postoperativen Cortisongabe .....	30
3.1.2.8.	Patienten- und Transplantatüberleben .....	30
3.1.2.9.	MPA – Talspiegel bezogen auf ARE .....	33
3.1.2.10.	MPA – Talspiegel bezogen auf Diabetes mellitus .....	35
3.1.2.11.	Empfängeralter bezogen auf ARE .....	36
3.1.2.12.	Kalte Ischämiezeit bezogen auf ARE .....	38
3.1.2.13.	HLA – Mismatch bezogen auf ARE .....	39
3.1.2.14.	CMV – Infektionen und Behandlungen .....	40
3.2.	Statistik II .....	41
3.2.1.	Gruppe „MMF – Mono/Duo“ .....	42
3.2.1.1.	Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA – Talspiegels .....	42
3.2.1.1.1.	Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins .....	43
3.2.1.1.2.	Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs .....	44
3.2.1.1.3.	Langzeitverlauf des Blutdrucks .....	45
3.2.1.1.4.	Langzeitverlauf der MMF – Dosierung .....	46
3.2.1.1.5.	Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels .....	47
3.2.1.2.	Dauer der postoperativen Cortisongabe .....	48
3.2.2.	Gruppe „CsA - zusätzlich“ .....	48
3.2.2.1.	Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA – Talspiegels .....	48
3.2.2.1.1.	Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins .....	50
3.2.2.1.2.	Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs .....	51
3.2.2.1.3.	Langzeitverlauf des Blutdrucks .....	52
3.2.2.1.5.	Langzeitverlauf der MMF – Dosierung .....	53
3.2.2.1.6.	Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels .....	54
3.2.2.2.	Dauer der postoperativen Cortisongabe, Dauer bis zum Zusatz von Ciclosporin .....	56
3.2.2.3.	Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie .....	56
3.2.3.	Gruppe „MMF – Stopp“ .....	57
3.2.3.1.	Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA – Talspiegels .....	57
3.2.3.1.1.	Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins .....	58
3.2.3.1.2.	Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs .....	59
3.2.3.1.3.	Langzeitverlauf des Blutdrucks .....	60
3.2.3.1.4.	Langzeitverlauf der MMF – Dosierung .....	61
3.2.3.1.5.	Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels .....	62

3.2.3.2.	Dauer der postoperativen Cortisongabe, Dauer bis zur Substituierung von MMF durch einen Calcineurin – Inhibitoren .....	64
3.2.3.3.	Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie .....	64
3.2.4.	Übersicht der deskriptiven Statistik der drei Hauptgruppen .....	65
3.3.	Begründung der Änderungen der immunsuppressiven Therapie der vier nicht in Gruppen einteilbaren Patienten .....	66
3.4.	Anhang .....	66
<b>4.</b>	<b><u>Diskussion</u></b> .....	<b>68</b>
4.1.	Hintergrund .....	68
4.2.	Diskussion der Ergebnisse .....	84
4.2.1.	Statistik I .....	85
4.2.1.1.	Geschlechterverteilung von Spendern und Empfängern .....	85
4.2.1.2.	HLA – Kompatibilität .....	85
4.2.1.3.	Panel - reaktive Antikörper (PRA) .....	87
4.2.1.4.	CMV – Status und CMV – Infektionen .....	87
4.2.1.5.	Präoperative Dialysezeit .....	88
4.2.1.6.	Letzter Spenderkreatininwert .....	89
4.2.1.7.	Kalte Ischämiezeit (Referenzwerte und Auswirkungen), Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere und Anzahl der postoperativen Dialysen .....	90
4.2.1.8.	Biopsieergebnisse und Behandlungen, Akute Abstoßungskrisen .....	92
4.2.1.9.	Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus .....	93
4.2.1.10.	Patienten- und Transplantatüberleben .....	95
4.2.2.	Statistik II .....	98
4.2.2.1.	Langzeitverlauf der Retentionsparameter Serum – Kreatinin und Serum – Harnstoff in den drei Hauptgruppen .....	98
4.2.2.2.	Langzeitverlauf des Blutdrucks in den drei Hauptgruppen .....	99
4.2.2.3.	Langzeitverlauf der MMF – Dosierung und des MPA – Talspiegels in den drei Hauptgruppen .....	100
4.2.2.4.	Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie in den Gruppen „CsA – zusätzlich“ und „MMF – Stopp“ .....	101
<b>5.</b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b> .....	<b>103</b>
<b>6.</b>	<b><u>Verzeichnisse</u></b> .....	<b>107</b>
6.1.	Literaturverzeichnis .....	107
6.2.	Abkürzungsverzeichnis .....	124
<b>7.</b>	<b><u>Danksagung</u></b> .....	<b>126</b>
<b>8.</b>	<b><u>Lebenslauf</u></b> .....	<b>127</b>

# 1. Einleitung

Die Konstellation eines sowohl fortgeschrittenen Spender- als auch Empfängeralters stellt bei der Transplantation postmortal entnommener Nieren eine prognostisch äußerst ungünstige Situation dar, die insbesondere durch schlechte Langzeitergebnisse charakterisiert ist [42, 165]. Gleichzeitig ist jedoch das mittlere Alter der Patienten, die auf ein Nierentransplantat warten, in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen [107, 176, 268, 275] und der prekäre Organmangel hat zur Ausweitung des Organpools auf immer ältere Spender gezwungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei der Transplantation von Nieren von über 50-jährigen Spendern in über 50-jährige Empfänger die Früh- und Langzeitergebnisse, im besonderen die Transplantatüberlebensrate, zu verbessern.

Standard in der Immunsuppression nach allogener Nierentransplantation stellt nach wie vor die Medikation mit Calcineurin – Inhibitoren, v.a. Ciclosporin, dar. Diese weisen jedoch besonders in Hinblick auf die beschriebene Alterskombination eine Reihe von Nachteilen auf: Ihr nephrotoxischer Effekt wirkt sich bei den mit zunehmendem Spenderalter in der renalen Masse zumeist reduzierten Nieren äußerst negativ aus [177, 186, 199, 252]. Ihre nachgewiesene Atherogenität erweist sich in Anbetracht des fortgeschrittenen Empfängeralters und des damit assoziierten zunehmend lädierten Gefäßstatus als besonders ungünstig [138, 190].

Die Basis des Protokolls der im Jahr 1997 begonnenen Studie stellte folglich eine Calcineurin – Inhibitor freie, auf Mycophenolatmofetil (MMF) basierende Immunsuppression dar. Dies bedeutete einen äußerst gewagten, innovativen Schritt, da die weltweit gültige Standardtherapie verlassen wurde und zu Beginn dieser Pilotstudie nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein solcher Ansatz für den Patienten auch schädlich sein könnte. Oberste Priorität in der Durchführung der Studie hatte daher die Sicherheit der Patienten und Organe und nicht die strikte Erfüllung des Studienprotokolls. So wurde in einigen Fällen im Verlauf das Protokoll bewusst verletzt und Calcineurin – Inhibitoren eingesetzt, immer in Hinblick auf die maximale Sicherheit für den Patienten.

Ein weiterer Grundpfeiler im Studienprotokoll bezog sich auf die Reduzierung des postischämischen Reperfusionsschadens durch eine maximal mögliche Verkürzung der kalten Ischämiezeit einerseits sowie intra- und postoperative Gabe von Antioxidantien andererseits. Diese Maßnahme bezweckt die Verminderung der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (engl.: reactive oxygen species = ROS) in der unmittelbar postoperativen Zeit und damit die Vermeidung einer frühen Transplantatschädigung. Auch dies stellte einen innovativen Ansatz in der Erklärung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation dar, da nicht mehr ausschließlich dem Grad der Fremdheit, im besonderen der Histoinkompatibilität, sondern vorrangig dem Grad der unspezifischen Gewebeschädigung, v.a. durch ROS über den Weg der Aktivierung der angeborenen Immunität, die größere Bedeutung zugeteilt wurde [135 - 137]. Zudem wurde in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen, dass mit zunehmenden Alter oxidativer Stress, der in besonders großem Ausmaß unmittelbar postoperativ im implantierten Organ entsteht, schlechter bewältigt werden kann [9, 19, 102, 104, 105, 178, 207, 237, 256, 285]. Somit stellte die Verabreichung von Antioxidantien in Hinblick auf das fortgeschrittene Empfängeralter eine „maßgeschneiderte“ Behandlung dar.

Darüber hinaus wurde der oxidative Stress auch durch die Vermeidung von Calcineurin – Inhibitoren reduziert, die maßgeblich an der Generierung von ROS beteiligt sind [9, 17, 161, 207].

Endpunkte der Studie waren die Tage bis zur Funktionsaufnahme des Transplantates, die Patienten- und Transplantatüberlebensraten, die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen und CMV – Infektionen, die Erfassung der Nierenfunktion anhand der Retentionsparameter und des Blutdrucks sowie die Registrierung der MMF – Dosis und MPA (engl.: mycophenolic acid) – Talspiegel im Plasma.

Zusammengefasst bestand das Protokoll der hier vorliegenden Studie im Wesentlichen aus vier Punkten:

- a) Alter der Spender und Empfänger allogener, postmortal entnommener Nierentransplantate von jeweils über 50 Jahren,
- b) Peri- und postoperative Gabe von Antioxidantien (Vit. C, Vit. E, Acetylcystein),
- c) Maximal mögliche Verkürzung der kalten Ischämiezeit,
- d) Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin – Applikation.

In dieser Arbeit werden nun die ersten Drei- und Fünfjahresergebnisse unter dem beschriebenen Protokoll vorgestellt und diskutiert, ob eine Calcineurin – Inhibitor freie, auf Mycophenolatmofetil basierende Immunsuppression bei zusätzlicher Minimierung oxidativen Stresses in der prognostisch ungünstigen Alterskombination Vorteile bietet.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patientengut**

In einer Kohortenstudie wurden alle (N = 89) zwischen März 1997 und Mai 2002 im Klinikum Großhadern nierentransplantierten Patienten untersucht, für die eine Calcineurin – Inhibitor freie, Mycophenolatmofetil – basierte Immunsuppression im Rahmen der Studie angesetzt worden war.

Der Zeitrahmen der Datenerhebung der Langzeitparameter erstreckte sich von März 1997 bis Februar 2003.

Hauptkriterium für den Einschluss in das immunsuppressive Protokoll der Studie war ein Spender- und Empfängeralter von jeweils über 50 Jahren.

Ausschlusskriterien waren ein erhöhtes immunologisches Risiko in Form einer Retransplantation sowie die Transplantation einer Niere von einem Lebendspender.

Die dieser Studie zugrunde liegenden Daten entstammen

- a) den Akten des Transplantationszentrums Großhadern, sowie den Anamnesen und Blutentnahmen der in Großhadern kontinuierlich ambulant nachbetreuten Patienten,
- b) den Besuchen, dem Schriftverkehr und den Telefonaten mit den die Patienten nachbetreuenden Hausärzten und Dialysezentren.

Dabei befanden sich von den 89 Studienpatienten 36 in ambulanter Nachsorge im Transplantationszentrum, bei 53 Patienten mussten die Dialysezentren kontaktiert werden (siehe nachfolgende Dokumente Abbildung 1 und Tabelle 1).



Klinikum der Universität München  
Chirurgische Klinik und Poliklinik – Großhadern  
Abteilung für Transplantationschirurgie  
Leiter: Prof. Dr. med. Walter Land

Klinikum der Universität München • Abteilung für Transplantationschirurgie  
OA Dr. Arbogast • Marchioninistraße 15 • D-81377 München

München, den

Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Ansprechpartner	Telefon	Telefax	E-Mail
		OA Dr. H. Arbogast	+49 89 7095 2707	+49 89 7095 5706	<a href="mailto:Arbogast@gch.med.uni-muenchen.de">Arbogast@gch.med.uni-muenchen.de</a>

**Betr.: Nephrotoxizitätsfreie Immunsuppression im Rahmen des „Old-for-Old“-Schemas**

Sehr geehrter Herr Dr.

im Rahmen unseres Konzeptes der „maßgeschneiderten Immunsuppression“ hat – wie Sie sicherlich wissen – die Abteilung für Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München – Grosshadern, vor gut fünf Jahren weltweit erstmals damit begonnen, bei der Konstellation: Empfänger und Spender über 50 Jahre alt, eine nephrotoxizitätsfreie Immunsuppression nach dem sog. „Old-for-Old“-Schema, basierend auf Mycophenolatmofetil (CellCept<sup>®</sup>) durchzuführen.

Bereits nach einem Jahr konnten eindeutige Vorteile gegenüber einer Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren demonstriert werden. Die ersten Fünfjahresergebnisse scheinen die optimistischen Annahmen noch zu übertreffen.

Mit der statistischen Erhebung der Langzeitdaten haben wir unter tatkräftiger Mithilfe unseres Doktoranden, Herrn Hückelheim, bereits begonnen. Hierfür sind wir auf Ihre Mitarbeit angewiesen und möchten Sie höflich um Ihre Mithilfe ersuchen.

Wir benötigen ab dem unten angegebenen Datum möglichst alle erhobenen **Laborbefunde** (einschließlich der Medikamentenspiegel), insbesondere Informationen über eine Änderung der **immunsuppressiven Behandlung** sowie **Blutdruckwerte** möglichst in halbjährlichem Abstand.

Dabei handelt es sich in Ihrem Dialysezentrum um folgenden Patienten:

-

Wir bitten Sie höflichst, die beigelegte Tabelle zu ergänzen oder – für Sie möglicherweise einfacher – eine Kopie der von Ihnen erhobenen Labordaten und Blutdruckwerten im genannten Zeitraum an die **Fax-Nummer 089-7095-5707**

**Stichwort: „Old-for-Old“, zHd. von Herrn Hückelheim**

zu senden.

Ihre Mitarbeit wissen wir sehr zu schätzen und bedanken uns bei Ihnen bereits im Voraus für Ihre Mühe. Selbstverständlich lassen wir Ihnen gerne die Ergebnisse der Studie zukommen.

Mit freundlichen Grüßen,

H. Hückelheim  
Doktorand der Abteilung für  
Transplantationschirurgie

Dr. med. H. Arbogast  
Geschäftsführender Oberarzt und stellv. Leiter der  
Abteilung für Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. W. Land  
Leiter der Abteilung für Transplantationschirurgie

Abb. 1



Tab. 1

Patientenname					
Geburtsdatum					
Tx.-Datum					
Dialyse unter Ihrer Behandlung? Wenn ja, warum, wann und wie oft?					
Biopsie unter Ihrer Behandlung? Ergebnis?					
Änderung der immunsuppressiven Therapie unter Ihrer Behandlung? Wenn ja, wie, wann und warum?					
	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt
Serum-Kreatinin (mg/dl)					
Serum-Harnstoff (mg/dl)					
MMF-Dosis (g/Tag)					
MPA - Talspiegel (µg/ml)					
Blutdruck (mmHg)					
	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Zeitpunkt
Serum-Kreatinin (mg/dl)					
Serum-Harnstoff (mg/dl)					
MMF-Dosis (g/Tag)					
MPA - Talspiegel (µg/ml)					
Blutdruck (mmHg)					

Auch Daten, die in einem anderen Rhythmus als dem oben genannten liegen, sind für uns wertvoll!

## **2.2. Immunsuppressives Protokoll, antioxidative Behandlung, CMV - Prophylaxe und CMV – Infekt – Therapie, Diagnose und Behandlung akuter Abstoßungskrisen**

### **2.2.1. Immunsuppressives Protokoll.**

Die immunsuppressive Induktionstherapie der Studienpatienten bestand bei allen 89 Patienten aus einer Dreierkombination von polyklonalem Antithymozytenglobulin (ATG ®, Fresenius, Deutschland), Mycophenolatmofetil (CellCept ®, Hoffmann – La Roche, Deutschland) sowie Methylprednisolon (Urbason ®, Aventis, Deutschland).

Dabei wurde das ATG, nach vorheriger Durchführung des Hauttests, erstmals intraoperativ, unmittelbar vor der Transplantatereperfusion in einer Dosierung von 4 mg/kg KG in Form einer i.v. – Infusion über zwei bis vier Stunden zusammen mit einem Antihistaminikum (z.B. Dimetinden) verabreicht. Die Dauer dieser Therapie wurde individuell vom Patienten abhängig gemacht, wobei insbesondere bei verzögert einsetzender Transplantatfunktion („ATN – Niere“ = akute tubuläre Nekrose) die Behandlung bis auf zehn Tage verlängert wurde. Im Mittel erfolgte sie in oben genannter Dosierung über 6,6 Tage (Spanne: 4 – 10 Tage).

Die Behandlung mit MMF wurde noch auf der Station mehrere Stunden vor der Transplantation mit einem Gramm p.o. begonnen und postoperativ mit ebenfalls einem Gramm p.o. fortgeführt. In der darauf folgenden Zeit wurde MMF spiegeladaptiert verabreicht (angestrebtes Ziel war ein MPA - Talspiegel von zwei bis sechs µg/ml), in der Regel zwei mal ein Gramm täglich p.o.

Die Steroidtherapie begann unmittelbar präoperativ mit 250 mg i.v., wurde am ersten postoperativen Tag auf 500 mg i.v. gesteigert, ab dem zweiten postoperativen Tag bis zum Ende der ersten postoperativen Woche auf 20 mg täglich p.o. und bis zum Ende des ersten postoperativen Monats auf täglich zehn mg p.o. stufenmäßig reduziert (engl.: „tapering“). Planmäßig soll das Kortison innerhalb des ersten halben postoperativen Jahres ganz ausgeschlichen werden.

### **2.2.2. Antioxidative Behandlung.**

Die antioxidative Behandlung bestand aus Vitamin C (3 x 500 mg/Tag i.v. vom Tag der Transplantation bis zum dritten postoperativen Tag), Vitamin E (einmalig 1000 mg p.o. vor der Transplantation) und Acetylcystein (3 x 300 mg/Tag i.v. vom Tag der Transplantation bis zum dritten postoperativen Tag).

### **2.2.3. CMV – Prophylaxe.**

Im Hinblick auf die Verabreichung von ATG wurde zur CMV – Prophylaxe allen Transplantatempfängern, ungeachtet der Spender – Empfänger – CMV – Konstellationen, ein CMV – Hyperimmunglobulin (Cytotect ®, Biotest, Deutschland) verabreicht: am Tag der Operation 2 ml/kg KG i.v., am siebten und 14. postoperativen Tag jeweils 1 ml/kg KG i.v.

### **2.2.4. CMV – Infekt – Therapie.**

Präklinische CMV – Infektionen (definiert durch positive Laborbefunde, Einzelheiten unter 2.6.3.) und CMV – Syndrome (definiert durch ein CMV – Infektion – assoziiertes Fieber und / oder eine Leukopenie mit weniger als 4000 Mio. Leukozyten/l) wurden

kreatininadaptiert mit Ganciclovir (Cymeven ®, Roche, Deutschland) therapiert, in täglichen Dosen zwischen zwei bis fünf mg/kg KG i.v. über zwei Wochen oder bis zum Erreichen von drei negativen CMV – Testergebnissen an aufeinanderfolgenden Tagen.

Rezidivierende Ausbrüche einer CMV – Infektion wurden mit einer Kombination aus CMV – Hyperimmunglobulin (1 x 1 mg/Tag i.v.) und Ganciclovir (in gleicher Dosis und Länge wie bei den präklinischen CMV – Infektionen und den CMV - Syndromen) behandelt.

### **2.2.5. Diagnose und Behandlung akuter Abstoßungskrisen.**

Alle Transplantatempfänger, bei denen der klinische Verdacht einer akuten Abstoßungskrise bestand, wurden einer Nierenbiopsie unterzogen, dessen Ergebnis nach der Banff 1997 – Klassifikation (siehe 2.6.5.) kategorisiert wurde. Definitionsgemäß wurde in der Regel die Therapie bei Grad drei und vier mit einem Methylprednisolon (MP) – Stoß (250 mg MP i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen) eingeleitet.

## **2.3. Untersuchte Merkmale**

Die Patienten dieser Studie wurden untersucht nach:

- Geschlecht der Transplantatempfänger und –spender,
- Alter der Transplantatempfänger und –spender,
- CMV – Status der Transplantatempfänger und –spender,
- Erkrankung des Transplantatempfängers postoperativ am CMV,
- Kalter Ischämiezeit,
- Überleben der Transplantatempfänger,
- Transplantatfunktionsverlust, d.h. Rückkehr zur kontinuierlichen Dialysebehandlung, immunologisch und nicht immunologisch bedingt,
- Jahren der präoperativen Dialysezeit,
- Anzahl der postoperativen Dialysen,
- Tagen bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats,
- Akuter tubulärer Nekrose,
- Dauer bis zum eventuellen Absetzen von Cortison,
- Serum – Kreatinin im halbjährlichen Abstand,
- Serum – Harnstoff im halbjährlichen Abstand,
- MMF – Dosis und MPA – Talspiegel im halbjährlichen Abstand,
- Systolischem und diastolischem Blutdruck im halbjährlichen Abstand,
- Histologisch gesicherter akuter Abstoßungskrise (ARE),
- Biopsien,
- Banff – Klassifikationen und eventueller respektiver Behandlung,
- Arterieller Hypertonie,
- Medikamentöse Einstellung einer eventuellen arteriellen Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Medikamentöse Einstellung einer eventuellen Hyperlipidämie,
- Diabetes mellitus,
- Mismatches der HLA A, HLA B, HLA DR und der drei genannten HLA – Moleküle gesamt,
- Letztem vom Transplantatspender verfügbarem Serum – Kreatinin,
- Aktuellstem Wert der präformierten zytotoxischen Antikörper des Transplantatempfängers,

- Maximalstem Wert der präformierten zytotoxischen Antikörper des Transplantatempfängers seit Eintragung auf der Eurotransplant - Warteliste,
- Spezifität eventueller präformierter zytotoxischer Antikörper,
- Grund für eine eventuelle Änderung der Immunsuppression,
- Dauer bis zu einer eventuellen Änderung der Immunsuppression.

## 2.4. Aufteilung der Patienten

Begonnen wurde die immunsuppressive Behandlung bei allen 89 Patienten in gleicher Weise, bei einigen Patienten kam es jedoch nach einer gewissen Zeit aus definierten Gründen zu einer Umstellung, d.h. zum Aufgeben der Calcineurin – Inhibitor - freien Therapie. Aufgrund dieser Tatsache ergeben sich einerseits die drei Hauptgruppen

- 1) MMF – Mono/Duo (N = 50) → Seit Transplantation konsequente Calcineurin – Inhibitor - freie Immunsuppression mit MMF (Mono = ohne Steroidpräparat; Duo = mit Steroidpräparat)
- 2) CsA – zusätzlich (N = 23) → Zusatz von Ciclosporin zu MMF nach definierter Zeit aus definierten Gründen,
- 3) MMF - Stopp (N = 12) → Ersatz von MMF durch einen Calcineurin – Inhibitoren nach definierter Zeit aus definierten Gründen,

sowie vier Patienten, die immunsuppressiv so individuell behandelt wurden, dass sich für sie kein statistisches Korrelat finden lässt und sie Einzelfälle bleiben. Sie sollen nur in die Statistik I (siehe 2.5.) eingehen.

Im einzelnen wurde dabei die MMF - Behandlung in zwei Fällen durch ein anderes Immunsuppressivum für eine gewisse Zeit unterbrochen, in einem weiteren Fall wurde zunächst CsA zu MMF hinzugefügt und schließlich MMF abgesetzt und im letzten Fall wurde die immunsuppressive Behandlung insgesamt drei mal geändert.

Die Betitelung der drei Hauptgruppen soll nicht suggerieren, als immunsuppressive Agenzien kämen nur MMF bzw. Calcineurin – Inhibitoren zum Einsatz. Der Großteil der Patienten bekam über einen längeren Zeitraum zusätzlich Glukokortikoide.

## 2.5. Aufteilung der statistischen Auswertung

- **Statistik I:**

Alle 89 Studienpatienten gingen in die Berechnungen ein. Dies geschah zum einen, um eine Übersicht über das Patientenkollektiv zu gewinnen. Zum anderen sollte der Vermutung nachgegangen werden, dass die ersten Tage der Immunsuppression sowie die Vermeidung oxidativen Stresses während und nach der Transplantation bezüglich der Prognose die entscheidenden Einflussfaktoren seien [140]. Schließlich vereint alle Studienpatienten die initiale Calcineurin – Inhibitor freie immunsuppressive Behandlung (engl.: „intention to treat“).

- **Statistik II:**

Die drei Hauptgruppen „MMF – Mono/Duo“, „CsA - zusätzlich“ und „MMF - Stopp“ wurden einzeln ausgewertet. In diese Kategorie fallen in erster Linie die Langzeitverläufe der Nierenretentionsparameter, des Blutdrucks sowie der MMF – Dosis und des MPA – Talspiegels.

## **2.6. Klinische Tests und Kategorien**

### **2.6.1. Bestimmung des MPA – Blutspiegels:**

Die quantitative Bestimmung von Mycophenolsäure im Plasma erfolgte mit dem „Emit® - 2000 – Mycophenolsäuretest“ (Dade Behring). Dieser homogene Enzymimmuntest basiert auf der Konkurrenz um MPA – Antikörper – Bindungsstellen.

Reagenzien: - Antikörperreagenz: Monoklonale Antikörper der Maus, die auf Mycophenolsäure (MPA) reagieren; Nicotinamidadenindinucleotid (NAD).

- Enzymreagenz: Mycophenolsäure, konjugiert mit Glucose – 6 – Phosphatdehydrogenase.

MPA in der Probe konkurriert mit der MPA der Enzymreagenz, die mit dem Enzym Glucose – 6- Phosphatdehydrogenase markiert ist.

Das aktive (ungebundene) Enzym wandelt das oxidierte Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) der Antikörperreagenz in NADH um und bewirkt dadurch eine Veränderung der kinetischen Absorbanz, die sich im Spektralphotometer messen lässt.

Die Enzymaktivität verringert sich nach Bindung an den Antikörper, so dass die MPS – Konzentration in der Probe anhand der Enzymaktivität gemessen werden kann.

Die endogene Glucose – 6- Phosphatdehydrogenase stört dabei nicht, da das Koenzym NAD nur mit dem bakteriellen Enzym (*Leuconostoc mesenteroides*) der Enzymreagenz zusammenwirkt.

Die Plasma- bzw. Blutentnahme erfolgte 12 Stunden nach der Einnahme von MMF (Talspiegel).

### **2.6.2. Präoperative CMV – Diagnostik:**

Zu Beginn der Eintragung auf die Eurotransplant – Warteliste sowie unmittelbar präoperativ wurden die CMV – IgG – Titer der Transplantatempfänger bestimmt. Je nach Labor wurden dabei unterschiedliche Methoden angewandt, beispielsweise eine „Komplement – Bindungsreaktion“ KBR, ein „Enzyme – linked – immuno sorbent assay“ ELISA oder ein Hämagglutinationstest.

### **2.6.3. Postoperative CMV – Diagnostik:**

Cytomegalieviren wurden entweder mit einer quantitativen PCR (CMV - Monitor - Kit – Test® (Roche)) oder mit dem CMV – Clonab® – Test nachgewiesen.

In der PCR wurde die CMV – DNA aus EDTA – Plasma isoliert, der Test galt als positiv bei mehr als 400 Kopien CMV – DNA / ml.

Für den Clonab – Test ist kein einzelner Hersteller angebar, da die Reagenzien / Utensilien von verschiedenen Anbietern in der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Großhadern zusammengestellt wurden. Zum Prinzip des Clonab – Tests ist zu sagen, dass in einem immunhistochemischen Verfahren monoklonale Antikörper der Maus (Biotest) mit dem CMV – Oberflächenantigen pp 65 reagieren und der Komplex anschließend mit einer APAP – Färbung (Biorad) sichtbar gemacht wird. Verwendet wird Citrat – Blut des Patienten, der Test gilt ab einer Zelle / 400 000 im Mikroskop gezählten Zellen als positiv.

In der Literatur wird die Korrelation der quantitativen PCR und dem Clonab® - Test als nahezu linear angegeben [66, 175, 214, 288], beide Tests sind vergleichbar nützlich in der Diagnostik präklinischer CMV – Infektionen und der CMV – Syndrome sowie in der Quantifizierung des Erfolgs einer CMV – Infektionsbehandlung (mit der Einschränkung, dass der Clonab – Test nach erfolgreicher Therapie noch einige Tage positiv sein kann, da periphere polymorphkernige Blutleukozyten noch das Antigen pp65 präsentieren können trotz Fehlen einer Virusreplikation. Auf der anderen Seite zeigt die PCR eine CMV – Infektion früher an, da sie mit dem Beginn der viralen Replikation positiv wird, während der Clonab – Test erst nach Phagozytose und Antigen pp65 – Präsentation durch Leukozyten anschlägt und so v.a. in der Initialzeit der Infektion zu falsch negativen Ergebnissen führen kann).

Die exakte Schwelle klinischer Relevanz erscheint bei beiden Testverfahren unklar und willkürlich [175] und variiert zwischen den Individuen, zumal es auch beim Gesunden zu subklinischen Aktivierungen persistenter Viren kommen kann.

Die quantitative CMV – PCR ist im Vergleich zum Clonab® – Test das neuere Verfahren, das sich erst etablieren muss, aber eine Reihe von Vorzügen bietet, so die Möglichkeit der Automatisierung und Standardisierung [214], eine hohe Spezifität, Sensitivität und ein hoher positiver prädiktiver Wert. Das Ergebnis des Clonab® – Tests ist stark abhängig von manuellen und technischen Fähigkeiten, die Interpretation erfordert Erfahrung [175]. Aufgrund vieler laborspezifischer Modifikationen ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Ein weiterer Nachteil des Clonab® - Tests ist, dass er bei neutropenischen Patienten zu falsch negativen Ergebnissen führen kann, da das Antigen pp65 v.a. von polymorphkernigen Leukozyten präsentiert wird, was insofern relevant ist, als dass eine Nebenwirkung des MMF eine Leukopenie sein kann.

#### **2.6.4. Bestimmung Panel - reaktiver Antikörper (PRA):**

Zum Nachweis Panel reaktiver Antikörper gegen MHC – Moleküle werden Lymphozyten aus einem bezüglich der MHC – Proteine für die Normalbevölkerung möglichst repräsentativen Spenderkollektiv (sog. Panel) verwendet.

Für die Bestimmung solcher lymphozytotoxischer Antikörper werden die Lymphozyten eines Panels, bestehend aus 50 bis 60 verschiedenen Spendern, deren HLA – Spezifitäten bekannt sind, in Gegenwart von Komplement mit dem Serum des potentiellen Transplantatempfängers inkubiert. Das Maß der Lymphozytotoxizität gibt dann Aufschlüsse über die Anwesenheit einer lymphozytotoxischen Antikörperreaktivität im Testserum [282].

Angegeben wird die Anzahl positiver Reaktionen mit deutlicher Zytolyse pro Anzahl gültiger Reaktionen in Prozent (% PRA).

Für die Entstehung solcher HLA – Alloantikörper kommen als Immunisierungssituationen insbesondere Schwangerschaft und Bluttransfusion mit einem ungefilterten Erythrozytenkonzentrat, das HLA – Moleküle tragende Thrombozyten enthalten kann, in Frage, theoretisch auch eine frühere Transplantation, was in dieser Studie jedoch ein Ausschlusskriterium darstellt.

Die PRA werden bestimmt, um eine hyperakute (vaskuläre) Transplantatabstoßung zu vermeiden.

Die Testung der Panelreaktivität wird ab Aufnahme des potentiellen Transplantatempfängers auf die *Eurotransplant* – Warteliste alle drei Monate durchgeführt, so dass nicht nur der aktuellste PRA – Wert vor der Transplantation, sondern auch ein historischer, seit Eintragung auf die Warteliste höchster, Wert angegeben werden kann.

Im Falle eines positiven PRA - Screening - Ergebnisses wird außerdem über die einfache Prozentangabe hinaus auf Spezifität(en) der im getesteten Serum vorhandenen lymphozytotoxischen Antikörper untersucht.

Bei dem Lymphozytenspenderkollektiv handelt es sich um ein sog. „fließendes“ Panel, d.h. bei jeder PRA – Testung des potentiellen Transplantatempfängers wird eine neue Gruppe von Lymphozytenspendern herangezogen. Dies hat zum Vorteil, dass man mit jedem weiteren Test der tatsächlichen Anzahl der präformierten reaktiven Antikörper immer näher kommt.

Als spezifisch werden die PRA bezeichnet, wenn sie gegen ein oder mehrere bekannte HLA – Moleküle gerichtet sind. Kommt es im Test zu einer Zytolyse, ohne dass sich die HLA – Proteine, mit denen sich die lymphozytotoxischen Antikörper binden, exakt bestimmen lassen, so spricht man von unspezifischen PRA.

### 2.6.5. Banff 1997 - Klassifikation:

Diagnostische Kategorien für renale Allograft – Biopsien

1. Normal.
2. Antikörper – bedingte Abstoßung.  
Abstoßung, die, zumindest teilweise, auf Anti – Spender – Antikörper zurückgeführt werden kann.
  - A. Unmittelbar (hyperakut)
  - B. Verzögert (akut)
3. „Borderline“ – Veränderungen: „Verdächtig“ für eine akute Abstoßung.  
Diese Kategorie wird benutzt, wenn keine intimale Arteriitis vorliegt, aber Fokusse einer milden Tubulitis zu sehen sind (ein bis vier mononukleare Zellen pro tubulärem Querschnitt).

#### 4. Akute / aktive Abstoßung.

<u>Typ (Grad)</u>	<u>Histopathologische Befunde</u>
I A	Fälle mit einer bedeutsamen interstitiellen Infiltration (> 25 % des Parenchyms betroffen) und Fokussen einer moderaten Tubulitis (ein bis vier mononukleare Zellen pro tubulärem Querschnitt oder pro Gruppe zehn tubulärer Zellen).
I B	Fälle mit einer bedeutsamen interstitiellen Infiltration (> 25 % des Parenchyms betroffen) und Fokussen einer schweren Tubulitis (mehr als zehn mononukleare Zellen pro tubulärem Querschnitt oder pro Gruppe zehn tubulärer Zellen).
II A	Fälle einer milden bis moderaten intimalen Arteriitis.
II B	Fälle einer schweren intimalen Arteriitis, mehr als 25 % des luminalen Areals umfassend.
III	Fälle einer transmuralen Arteriitis und / oder arterieller fibrinoider Veränderungen und Nekrose glatter Muskelzellen der Media (mit begleitender lymphotischer Entzündung).



5. Chronische / sklerosierende Allograft – Nephropathie.
- | <u>Grad</u>       | <u>Histopathologische Befunde</u>  |
|-------------------|--|
| Grad I (mild)     | Leichte interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie ohne (a) oder mit (b) spezifischer Veränderungen, die eine chronische Abstoßung andeuten.                     |
| Grad II (moderat) | Mäßige interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie ohne (a) oder mit (b) spezifischer Veränderungen, die eine chronische Abstoßung andeuten.                      |
| Grad III (schwer) | Schwere interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und Verlust von Tubuli ohne (a) oder mit (b) spezifischer Veränderungen, die eine chronische Abstoßung andeuten. |
6. Andere
- Veränderungen, die nicht auf eine Abstoßungsreaktion zurückgeführt werden können.

## 2.7. Statistische Verfahren

Der Alpha-Wert wurde definiert als 0,05.

Es wurde 2 – seitig getestet.

Die Verteilung wurde nach Augenschein und mit dem Kolmogorov – Smirnov – Anpassungstest korrigiert nach Lilliefors, die Varianzhomogenität mit dem LEVENE – Test geprüft.

In den Box Plot – Diagrammen bezeichnet ein „O“ einen Ausreißer (über 1,5 Boxlängen von der Box entfernt), ein „\*“ bezeichnet einen Extremwert (über drei Boxlängen von der Box entfernt).

*Alternativhypothese H1:* Es besteht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte (bei verteilungsabhängigen Tests) bzw. der Mediane (bei verteilungsunabhängigen Tests) quantitativer Merkmale oder der Häufigkeiten kategorialer Merkmale zwischen verschiedenen Stichproben.

*Nullhypothese H0:* Wird der Alpha-Wert im entsprechenden Test nicht erreicht, so ist davon auszugehen, dass kein signifikanter Unterschied des betrachteten Merkmals zwischen den verschiedenen Stichproben vorliegt.

### 2.7.1. Quantitative Merkmale:

#### A) Verteilungsunabhängige Verfahren:

Mann – Whitney – Wilcoxon – (U-) Test für zwei unverbundene Stichproben:

Vergleich der Mediane einer nichtparametrischen Variablen zweier unabhängiger Stichproben.

Kruskal – Wallis – Analyse (H – Test) für mehr als zwei unverbundene Stichproben:

Vergleich der Mediane einer nichtparametrischen Variablen von mehr als zwei unabhängigen Stichproben (entspricht der Verallgemeinerung des Mann – Whitney – Wilcoxon – Tests auf  $k > 2$  Stichproben).

Die Testung auf signifikanten Unterschied der Mediane zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mit dem Bonferroni – Korrekturverfahren.

## B) Verteilungsabhängige Verfahren:

T – Test für zwei unverbundene Stichproben:

Vergleich der Mittelwerte einer parametrischen Variablen zweier unabhängiger Stichproben.

Varianzanalyse für mehr als zwei unverbundene Stichproben:

Vergleich der Mittelwerte einer parametrischen Variablen von mehr als zwei unabhängigen Stichproben (entspricht der Verallgemeinerung des unverbundenen t – Tests auf  $k > 2$  Stichproben).

Die Testung auf signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mit dem Bonferroni – Korrekturverfahren.

### **2.7.2. Qualitative Merkmale:**

Chi – Quadrat – Test:

Vergleich von Häufigkeitsverteilungen in Kreuztabellen (Vierfeldertafel bzw. bei mehr als zwei Zeilen / Spalten Mehrfeldertafel ) bei großen Fallzahlen (erwartete Häufigkeit  $\geq 5$  in allen Zellen).

Exakter Test von Fisher:

Vergleich von Häufigkeitsverteilungen in Kreuztabellen bei kleinen Fallzahlen (erwartete Häufigkeit  $< 5$  in mindestens einer Zelle).

### **2.7.3. Überlebensanalysen nach Kaplan - Meier:**

Patienten, die nicht über fünf Jahre beobachtet werden konnten, weil sie erst später im Beobachtungszeitrahmen transplantiert wurden, gingen zu den entsprechenden Zeitpunkten ihres Ausscheidens als zensierte Fälle in die Überlebensanalysen ein.

Sollte nach einer fünfjährigen Beobachtungszeit noch kein Ereignis eingetreten sein, so galten diese Fälle am Ende der fünf Jahre ebenfalls als zensiert.

Darüber hinaus wurde in den verschiedenen Patienten- und Transplantatüberlebenskurven nach verschiedenen angegebenen Ereignissen zensiert.

Zensierte Fälle gingen insofern in die Berechnungen der kumulativen Überlebensrate ein, als dass sie nach der Kaplan – Meier – Methode von der Stichprobenanzahl subtrahiert wurden, so dass danach jedes Ereignis relativ schwerer gewichtetete.

Es stellte sich die Frage, wie Todesfälle in die Transplantatüberlebenskurven eingehen sollten. Alle Todesfälle hätten pauschal zu den Transplantatfunktionsverlusten gezählt werden können, es hätten aber auch alle Todesfälle mit funktionierendem Transplantat als zensierte Ereignisse gelten können. Ein dritter Ansatz wäre gewesen, nur die Todesfälle zu zensieren, die definitiv nicht mit dem Transplantat assoziiert waren, was jedoch wiederum zwei große Probleme in sich geborgen hätte: unterschiedliche Einschätzungen des Datenerhebers einerseits, Konsensmangel, wie einige Todesfälle kategorisiert werden sollen andererseits [159].

In dieser Arbeit wurde die Transplantatüberlebensfunktion auf zwei verschiedene Weisen dargestellt: nicht zensiert nach Patiententod, sowie zensiert nach Patiententod und

nicht-immunologisch bedingtem Transplantatverlust (d.h. in die letzte Funktion gehen nur die immunologisch bedingten Funktionsverluste ein).

#### **2.7.4. Ergebnisse der Verteilungsprüfung quantitativer Merkmale**

Ergebnisse der Verteilungsprüfung quantitativer Merkmale (hiernach richtete sich, ob im folgenden für das entsprechende Merkmal parametrische oder nicht parametrische Tests angewendet wurden):

- Normalverteilung:
  1. Mittlerer MPA - Talspiegel ( $\mu\text{g/ml}$ ),
  2. Kalte Ischämiezeit (Stunden),
  3. Alter von Empfänger und Spender (Jahre),
  4. Präoperative Dialysezeit (Jahre) des Empfängers,
  5. Dauer der postoperativen Kortisongabe (Jahre).
  
- Keine Normalverteilung:
  1. Letzter Spender – Kreatininwert (mg/dl),
  2. Anzahl der postoperativen Dialysen,
  3. Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere,
  4. Anzahl der HLA – Mismatches (HLA-A, HLA-B, HLA-DR).

Sämtliche Berechnungen wurden in Excel 2000 und SPSS (Version 11.5) durchgeführt.

## **2.8. Anhang**

Da die vorliegende Studie nicht als zweiarmige, randomisierte Studie mit einer Calcineurin - Inhibitor langzeittherapierten Kontrollgruppe angesetzt wurde, wurde zusätzlich eine mit Ciclosporin behandelte historische Vergleichsgruppe retrospektiv untersucht.

Diese beinhaltet alle Patienten (N = 107), die zwischen November 1985 und März 1997 in der Abteilung für Transplantationschirurgie im Klinikum Großhadern nierentransplantiert wurden, ebenfalls das Kriterium „Empfänger- und Spenderalter über 50 Jahre“ erfüllen, ausschließlich postmortal entnommene Organe erhielten und die allesamt die erste Niere implantiert bekamen. Die Induktionstherapie bestand aus Antithymozyten- oder Antilymphozyten – Antikörpern, Glukocorticoiden und Ciclosporin. Im Langzeitverlauf wurde das Cortison ausgeschlichen, so dass die Immunsuppression aus einer Ciclosporin – Monotherapie bestand.

Beim Vergleich der beiden Patientenkollektive muss jedoch beachtet werden, dass das immunsuppressive Protokoll (v.a. das Spektrum der exakten Dosierungen) der Ciclosporin – monotherapierten Patienten sich bei den größtenteils nunmehr 20 Jahre zurückliegenden Operationen leider nicht lückenfrei erheben ließen, zumal es sich bei der Vergleichsgruppe um eine retrospektive Studie handelt. Patiententod und Transplantatverlust konnten jedoch lückenlos rekonstruiert werden. Diese Vergleichsgruppe gilt daher nicht als Studienbestandteil (im Sinne einer Kontrollgruppe), sondern als zusätzliche Vergleichsmöglichkeit zur internationalen Literatur.

Die Daten entstammen ähnlich wie die der vorliegenden Studie den Akten der Abteilung für Transplantationschirurgie sowie der Kontaktierung der die transplantierten Patienten nachbetreuenden Ärzte.

Folgende Merkmale konnten lückenlos erhoben werden:

- Geschlecht der Transplantatempfänger und –spender,
- Alter der Transplantatempfänger und –spender,
- CMV – Status der Transplantatempfänger und –spender,
- Kalte Ischämiezeit,
- Mismatches der HLA A-, HLA B-, und HLA DR – Moleküle,
- Jahre der präoperativen Dialysezeit,
- Tage bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats,
- Überleben der Transplantatempfänger,
- Transplantatfunktionsverlust, d.h. Rückkehr zur kontinuierlichen Dialysebehandlung.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Statistik I:

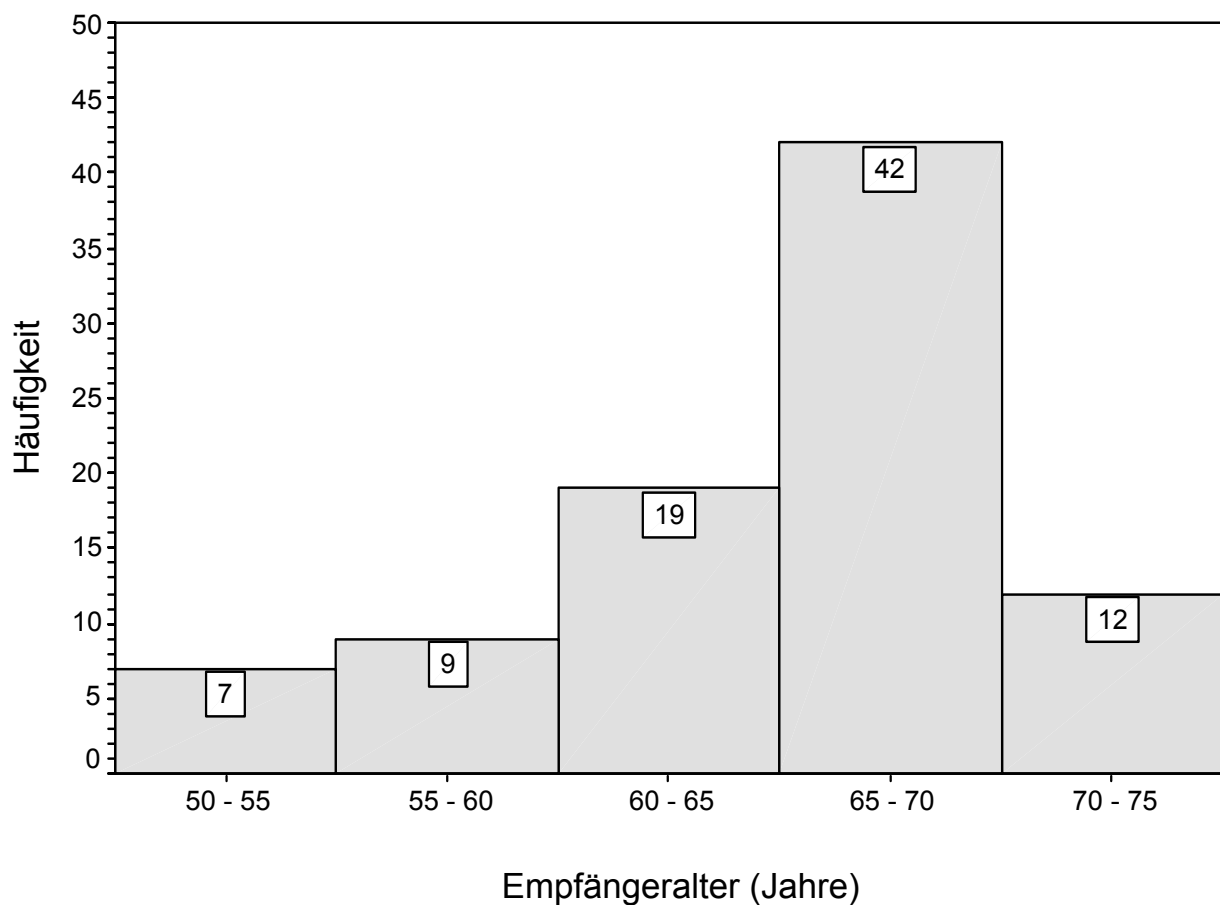
##### 3.1.1. Deskriptive Statistik:

###### 3.1.1.1. Empfängeralter

Das Alter der Empfänger betrug durchschnittlich 63,89 Jahre ( $\pm 5,186$ ) (siehe Tab. und Abb. 2).

*Tab. 2 : Lage- und Streuungsparameter der Altersverteilung der Empfänger (N = 89).*

	Empfängeralter (Jahre)
Mittelwert	63,89
Standardabweichung	5,186
Minimum	50
Maximum	74
1. Quartil	61
Median	65
3. Quartil	67



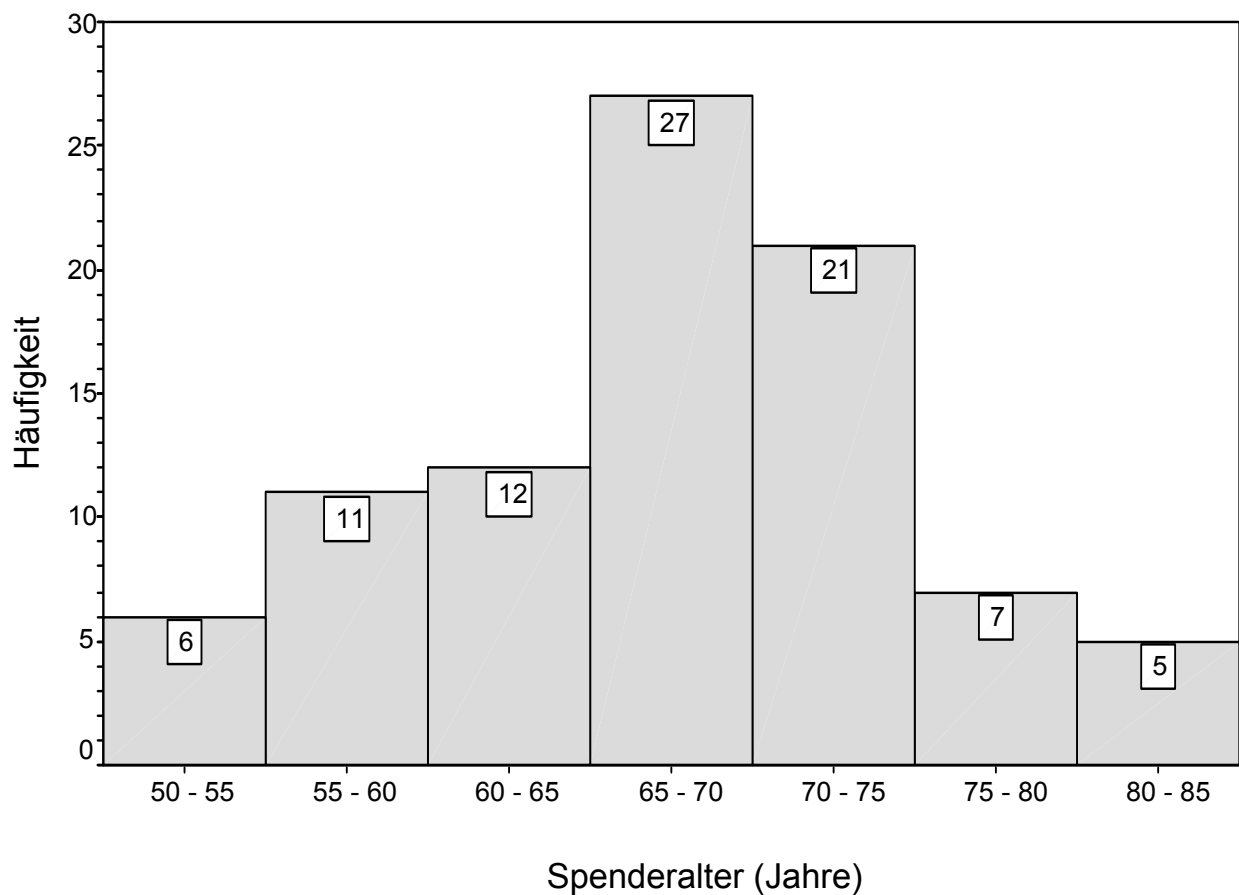
*Abb. 2 : Absolute Häufigkeiten der Altersverteilung der Empfänger im Histogramm. In den Balken sind die absoluten Häufigkeiten eingetragen. N = 89*

### 3.1.1.2. Spenderalter

Bei den Spendern lag das Durchschnittsalter bei 66,45 Jahren ( $\pm 7,425$ ) (siehe Tabelle und Abbildung 3).

*Tab. 3: Lage- und Streuungsparameter der Altersverteilung der Spender (N = 89).*

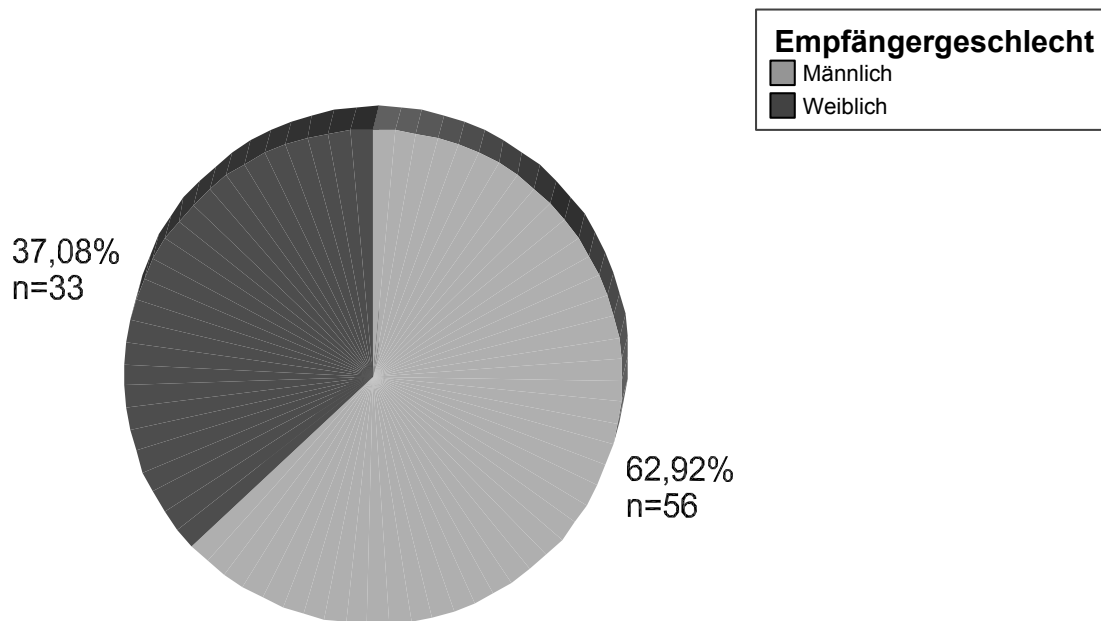
	Spenderalter (Jahre)
Mittelwert	66,45
Standardabweichung	7,425
Minimum	50
Maximum	81
1. Quartil	62
Median	66
3. Quartil	72



*Abb. 3: Absolute Häufigkeiten der Altersverteilung der Spender im Histogramm. In den Balken sind die absoluten Häufigkeiten eingetragen. N = 89*

### 3.1.1.3. Empfängergeschlecht

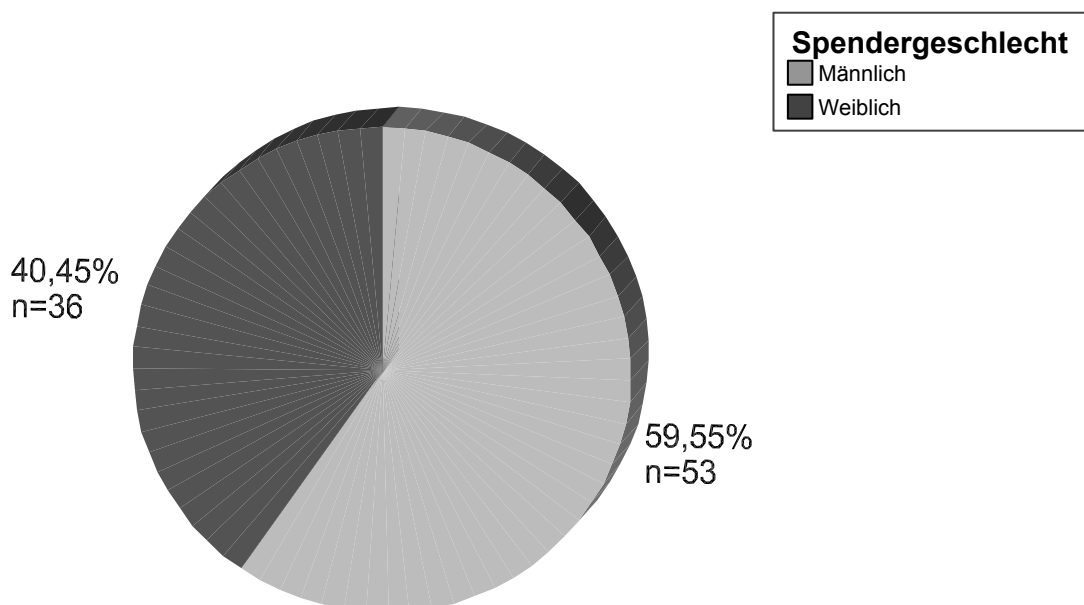
Von den 89 Patienten waren 33 weiblich (37,08%) und 56 männlich (62,92%) (siehe Abb.4).



*Abb. 4 : Absolute Geschlechterverteilung der Empfänger im Kreisdiagramm.  
N = 89*

### 3.1.1.4. Spendergeschlecht

36 Studienpatienten (40,45%) waren weiblich, 53 (59,55%) männlich (siehe Abb. 5).



*Abb. 5 : Absolute Geschlechterverteilung der Spender im Kreisdiagramm.  
N = 89*

### 3.1.1.5. Konstellationen und Einfluss der Geschlechter

Bei der Untersuchung der Geschlechterkonstellationen von Spendern und Empfängern zeigte sich folgendes Ergebnis (Tabelle 4):

*Tab. 4 : Totale und prozentuale Geschlechterkonstellationen (N =89).*

Spendergeschlecht	Empfängergeschlecht	Anzahl	Prozentual
♂	♂	35	39,33
♂	♀	18	20,22
♀	♂	21	23,6
♀	♀	15	16,85

Die beiden folgenden Tabellen (Tab. 5 und 6) differenzieren für das Eintreten einer akuten Abstoßungskrise sowie eines Todesfalls und eines Transplantatverlustes Spender- und Empfängergeschlechter.

*Tab. 5 : Aufteilung der akuten Abstoßungskrisen (ARE), Todesfälle und Transplantatverluste auf das Spendergeschlecht, total und prozentual (in Bezug auf das Spendergeschlecht).*

Spendergeschlecht	Todesfälle und Transplantatverluste	Akute Abstoßungskrisen
♂ (N = 53)	8 (15 %)	9 (17 %)
♀ (N = 36)	8 (22 %)	10 (28 %)

*Tab. 6: Aufteilung der akuten Abstoßungskrisen (ARE), Todesfälle und Transplantatverluste auf das Empfängergeschlecht, total und prozentual (in Bezug auf das Empfängergeschlecht).*

Empfängergeschlecht	Todesfälle und Transplantatverluste	Akute Abstoßungskrisen
♂ (N = 56)	12 (21 %)	12 (21 %)
♀ (N = 33)	4 (12 %)	7 (21 %)

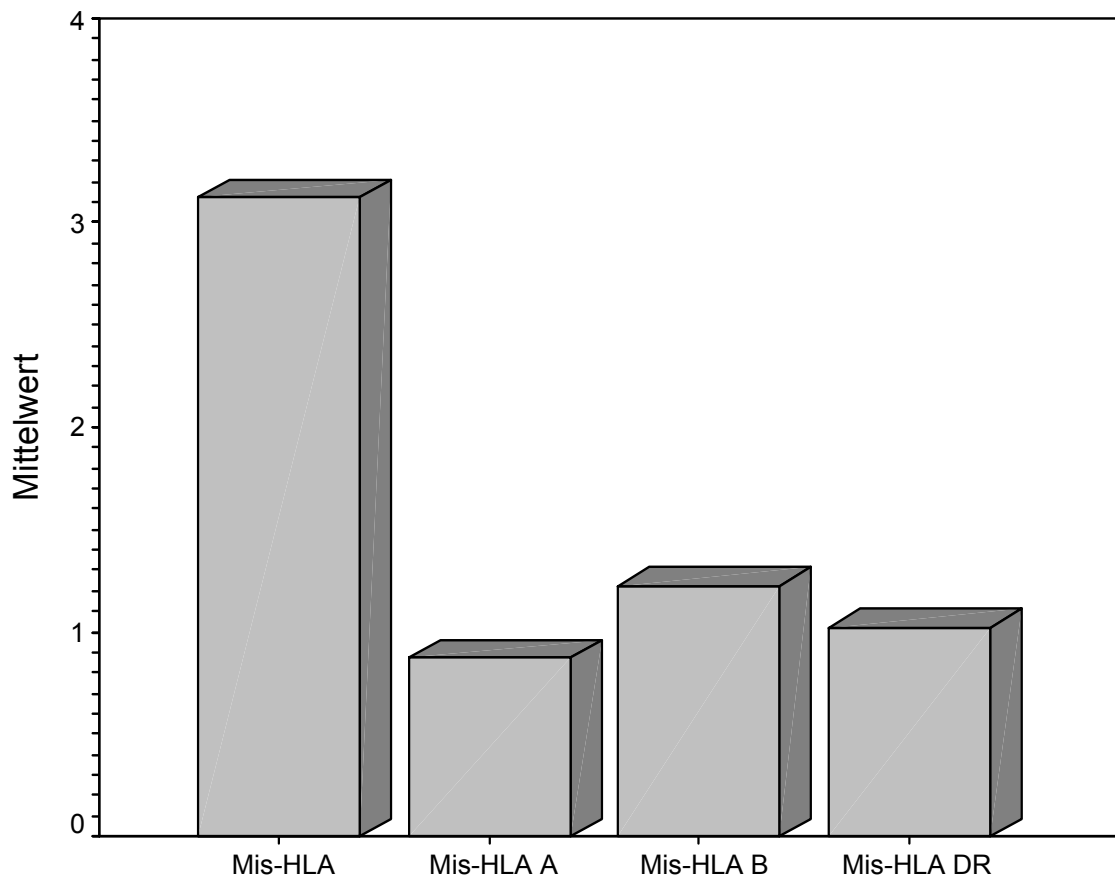


### 3.1.1.6. Histokompatibilität

Die mittlere Anzahl der HLA A-, B- und DR – Mismatches zwischen Spendern und Empfängern lag bei 3,12 ( $\pm 1,664$ ). Tabelle 7 und Abbildung 6 differenzieren die Anzahl der Mismatches der verschiedenen HLA – Antigene im Einzelnen.

*Tab. 7: Lage- und Streuungsparameter der Anzahl der Mismatches der HLA – Moleküle A, B und DR. N = 89*

	HLA-Mismatch	HLA A - Mismatches	HLA B - Mismatches	HLA DR - Mismatches
N	89	89	89	89
Mittelwert	3,12	0,88	1,22	1,02
Standardabweichung	1,664	0,671	0,765	0,738
Minimum	0	0	0	0
Maximum	6	2	2	2
Perzentile				
25	2,00	0,00	1,00	0,00
50	3,00	1,00	1,00	1,00
75	4,00	1,00	2,00	2,00



*Abb. 6: Mittelwerte der Mismatches der HLA A, HLA B, HLA DR und der drei genannten HLA – Moleküle gesamt im Balkendiagramm. N = 89*

### **3.1.1.7. Panel - reaktive Antikörper (PRA)**

#### **3.1.1.7.1. Aktuellster PRA – Wert vor der Transplantation.**

Von den insgesamt 89 Studienpatienten ließen sich nur bei sechs (6,74 %) aktuell vor der Transplantation Panel - reaktive Antikörper nachweisen. Sie waren allesamt unspezifisch und lagen nur bei Patienten vor, bei denen zuvor bereits ein historischer PRA – Wert notiert werden konnte (s.u.).

Bezogen auf die sechs positiv getesteten Empfänger lag der mittlere PRA – Wert bei 32,8 % ( $\pm 25,1$  %), das Minimum bei 10 %, das Maximum bei 68 %.

Bei den restlichen 83 Patienten (93,26 %) lagen zumindest bei der letzten Testung der Panelreaktivität vor der Transplantation keine PRA vor.

Bezogen auf alle 89 Studienpatienten ergab sich somit ein mittlerer PRA – Wert von 2,21 % ( $\pm 10,213$  %), der Median lag bei 0 %.

#### **3.1.1.7.2. Historisch maximalster PRA – Wert.**

Bei 19 Patienten (21,35 %) konnte seit Eintragung auf die Eurotransplant – Warteliste ein PRA – Wert verzeichnet werden. Für diese Fälle wurden die maximalsten Prozentwerte der PRA notiert.

Es fanden sich nur wenige PRA - positive Patienten, die Spezifitäten aufwiesen, welche sich dann auch nur sporadisch zeigten.

Von den 19 Patienten wurde bei sechs Patienten auch aktuell vor der Transplantation ein PRA – Wert notiert (s.o.).

Bezogen auf die 19 positiv getesteten Empfänger ergibt sich ein mittlerer PRA – Wert von 47,6 % ( $\pm 30,3$  %), das Minimum lag bei 10 %, das Maximum bei 95 %.

Bei 70 Transplantatempfängern (78,65 %) konnten seit Eintragung auf die Warteliste nie Panel - reaktive Antikörper festgestellt werden. Somit ergab sich bezogen auf das gesamte Empfängerkollektiv (N = 89) ein mittlerer PRA – Wert von 10,17 % ( $\pm 23,94$  %), der Median lag bei 0 %.

### **3.1.1.8. CMV – Status**

Wie bereits im Abschnitt „Patienten und Methoden“ erwähnt, wurden von allen Transplantatempfängern zu Beginn der Eintragung auf die Eurotransplant – Warteliste sowie unmittelbar präoperativ die CMV – IgG – Titer bestimmt. Je nach Labor wurden dabei unterschiedliche Methoden angewandt, beispielsweise eine „Komplement – Bindungsreaktion“ KBR, ein „Enzyme – linked – immuno sorbent assay“ ELISA oder ein Hämagglutinationstest. Ebenso wurden auch bei den Spendern verschiedene serologische Tests zur Bestimmung des CMV – Status angewandt.

Folgende Tabelle 8 gibt die Häufigkeiten der verschiedenen CMV - Konstellationen zwischen Spendern und Empfängern an.

*Tab. 8: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Spender- und Empfänger – CMV – Konstellationen (N = 89).*

<b>Spender- und Empfänger – CMV – Status – Konstellation</b>	Total	Prozentual
Spender und Empfänger positiv	31	34,83
Spender und Empfänger negativ	19	21,35
Spender positiv, Empfänger negativ	23	25,84
Spender negativ, Empfänger positiv	16	17,98

#### 3.1.1.8.1. CMV – Status der Empfänger

Bei 47 Transplantatempfängern (52,81 %) ergab sich präoperativ ein positiver IgG – Antikörper – Spiegel gegen das Cytomegalievirus. 42 Empfänger (47,19 %) waren nicht mit dem CMV infiziert.

#### 3.1.1.8.2. CMV – Status der Spender

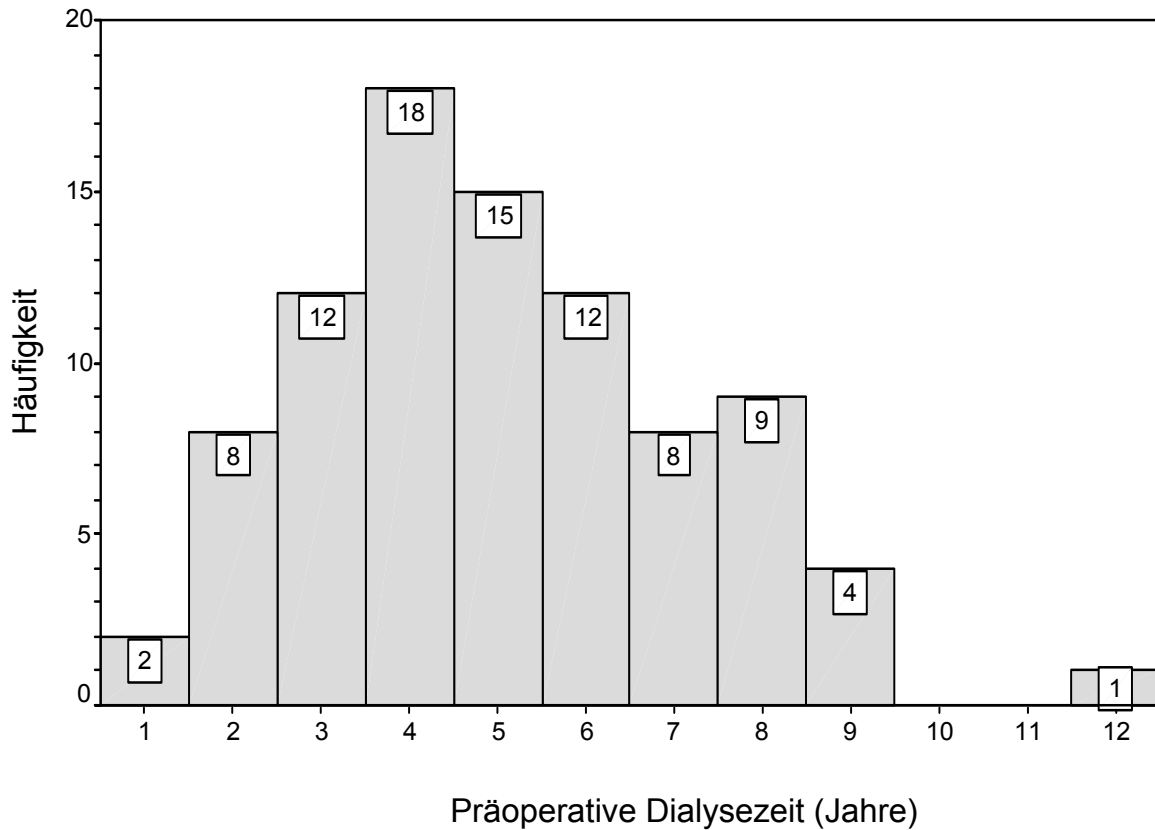
Bei 54 Transplantatspendern (60,67 %) wurden CMV – IgG – Antikörper nachgewiesen, bei 35 Spendern (39,33 %) war der CMV – Status negativ.

#### 3.1.1.9. Präoperative Dialysezeit

Die mittlere Dauer der präoperativen Dialysezeit betrug 5,04 Jahre ( $\pm$  2,153). Folgende Tabelle 9 und Abbildung 7 geben die Häufigkeitsverteilung der Dauer der präoperativen Dialysezeit wieder.

*Tab. 9: Lage- und Streuungsparameter der präoperativen Dialysezeit der Transplantatempfänger in Jahren. N = 89*

	Präoperative Dialysezeit (Jahre)
Mittelwert	5,04
Standardabweichung	2,153
Minimum	1
Maximum	12
1. Quartil	3,5
Median	5
3. Quartil	6,5



*Abb. 7: Histogramm der absoluten Häufigkeiten der präoperativen Dialysezeit (Einheit: Jahre). N = 89*

68,75 % (elf Patienten) der Todesfälle und / oder der Transplantatverlierer (N = 16) haben über mehr als drei Jahre dialysiert, 50 % (acht Patienten) mindestens fünf Jahre.

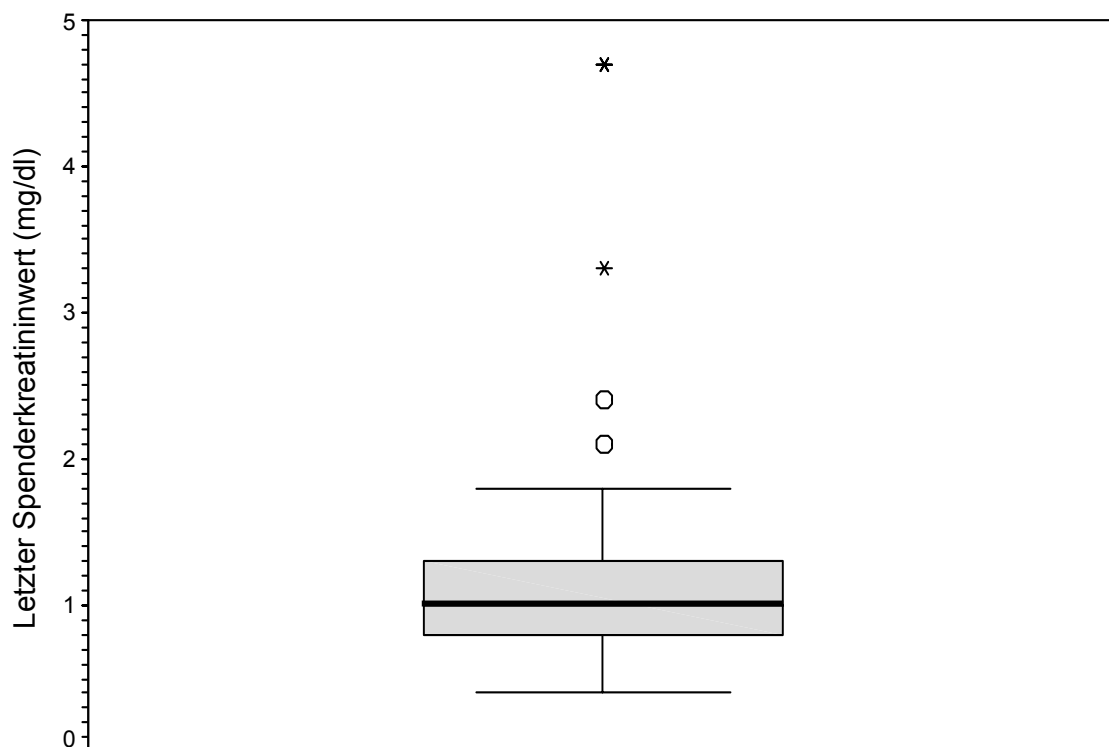
71,1 % (27 Patienten) der in PCR oder Clonab CMV-positiv getesteten Empfänger (N = 38) haben über mehr als drei Jahre dialysiert, 52,6 % (20 Patienten) mindestens fünf Jahre.

### 3.1.1.10. Letzter Spenderkreatininwert

Der letzte Kreatininwert des Spenders lag im Mittel bei 1,157 mg/dl ( $\pm 0,689$ ) (siehe folgende Tabelle 10 und Abbildung 8).

*Tab. 10: Lage- und Streuungsparameter des letzten Spenderkreatininwertes vor der Transplantation. N = 89*

	Letzter Spenderkreatininwert (mg/dl)
Mittelwert	1,157
Standardabweichung	0,689
Minimum	0,4
Maximum	4,7
1. Quartil	0,79
Median	1
3. Quartil	1,3



*Abb. 8: Boxplot des letzten Spenderkreatininwertes vor der Transplantation (Einheit: mg/dl). N = 89.*

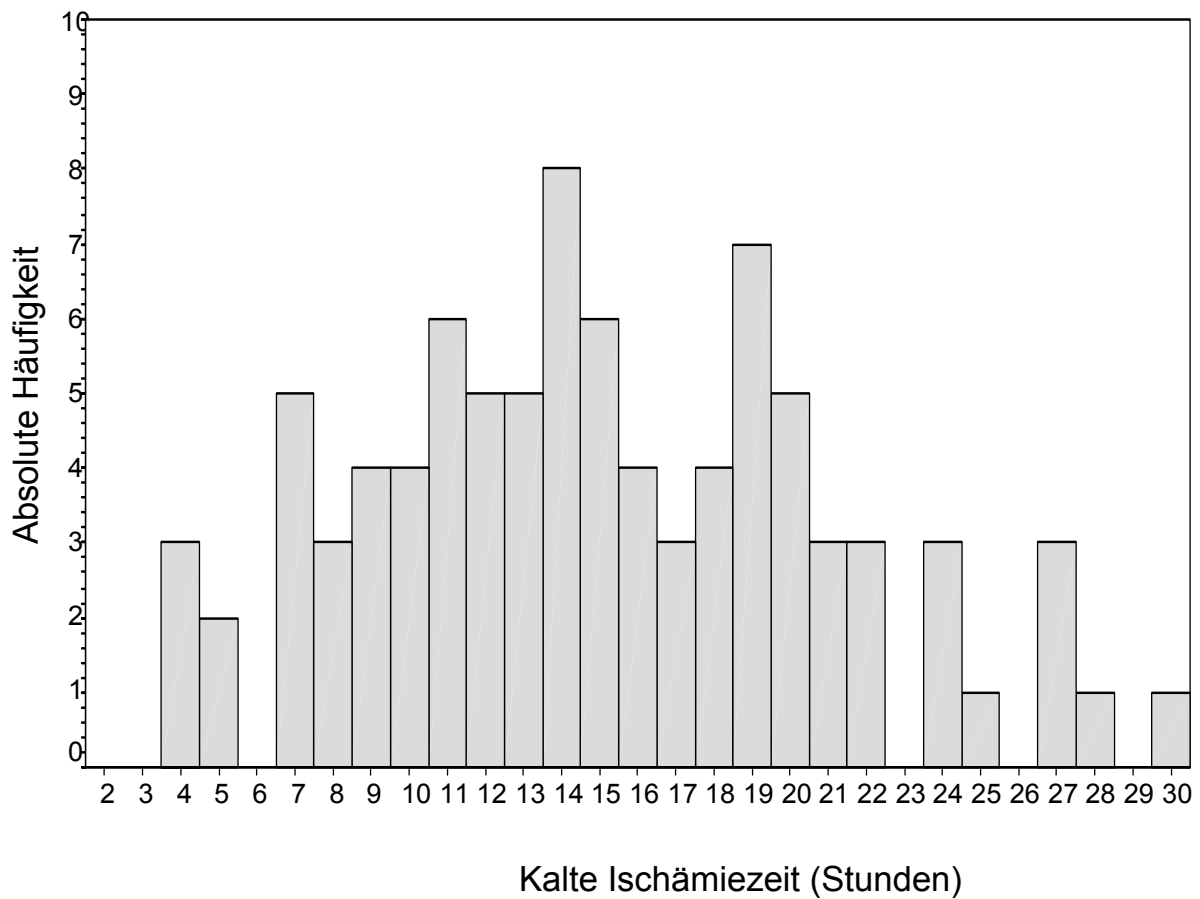
### 3.1.1.11. Kalte Ischämiezeit

Die mittlere kalte Ischämiezeit lag bei 14,99 Stunden ( $\pm 5,995$ ), die Spanne reicht von vier bis 30 Stunden (siehe folgende Tabelle 11 und Abbildung 9).

*Tab. 11: Lage- und Streuungsparameter der kalten Ischämiezeit (Einheit: Stunden).*

$N = 89$ .

	Kalte Ischämiezeit (Stunden)
Mittelwert	14,99
Standardabweichung	5,995
Minimum	4
Maximum	30
1. Quartil	11
Median	14
3. Quartil	19



*Abb. 9: Histogramm der absoluten Häufigkeiten der kalten Ischämiezeit (Einheit: Stunden).*

$N = 89$ .

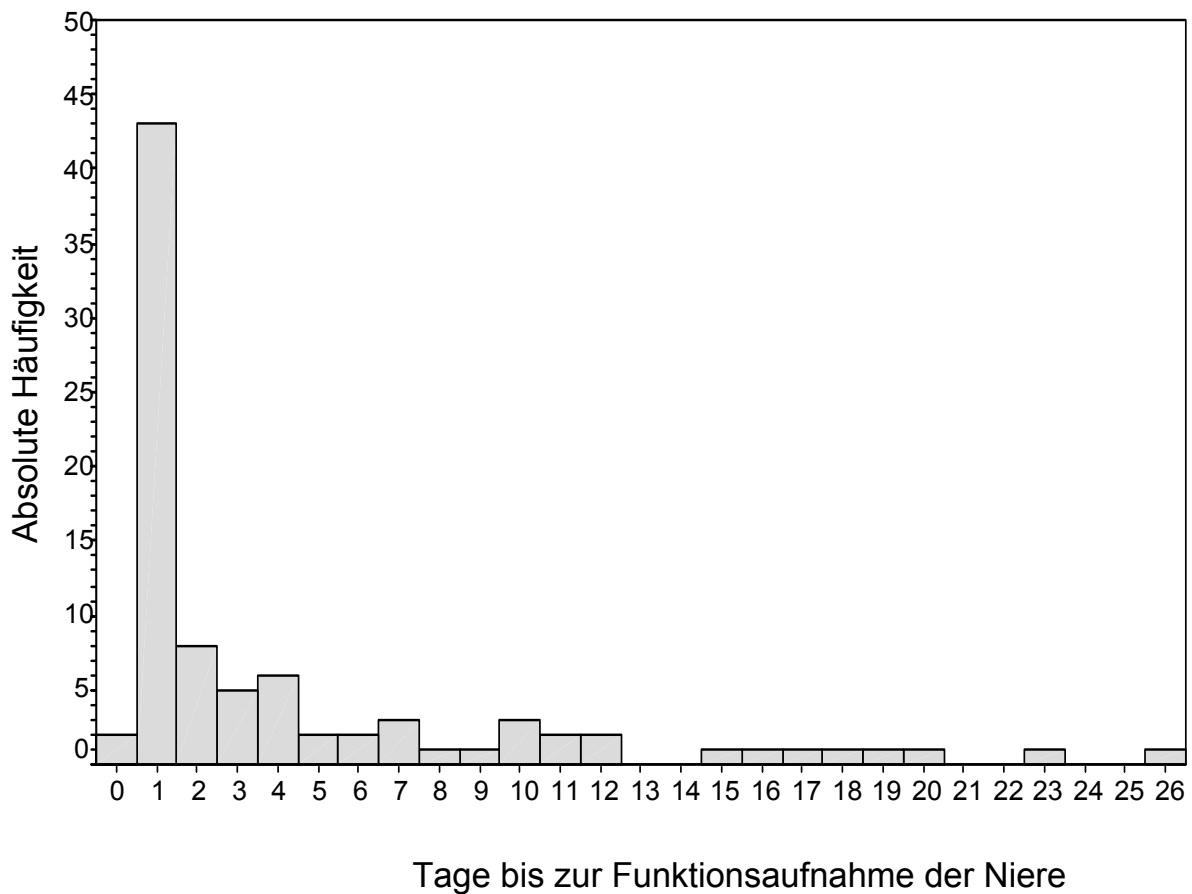
### 3.1.2. Resultate

#### 3.1.2.1. Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere

60 % der Transplantate haben innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage ihre Funktion aufgenommen, 80 % innerhalb der ersten Woche. Die mittlere Zeit bis zur Funktionsaufnahme des Transplantates, d.h. bis zum ersten spontanen Abfall des Serum – Kreatinins, betrug 4,41 Tage ( $\pm 5,682$ ) (siehe folgende Tabelle 12 und Abbildung 10).

*Tab. 12: Lage- und Streuungsparameter der Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere. N = 89*

	Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere
Mittelwert	4,41
Standardabweichung	5,682
Minimum	0
Maximum	26
1. Quartil	1
Median	1
3. Quartil	5,75



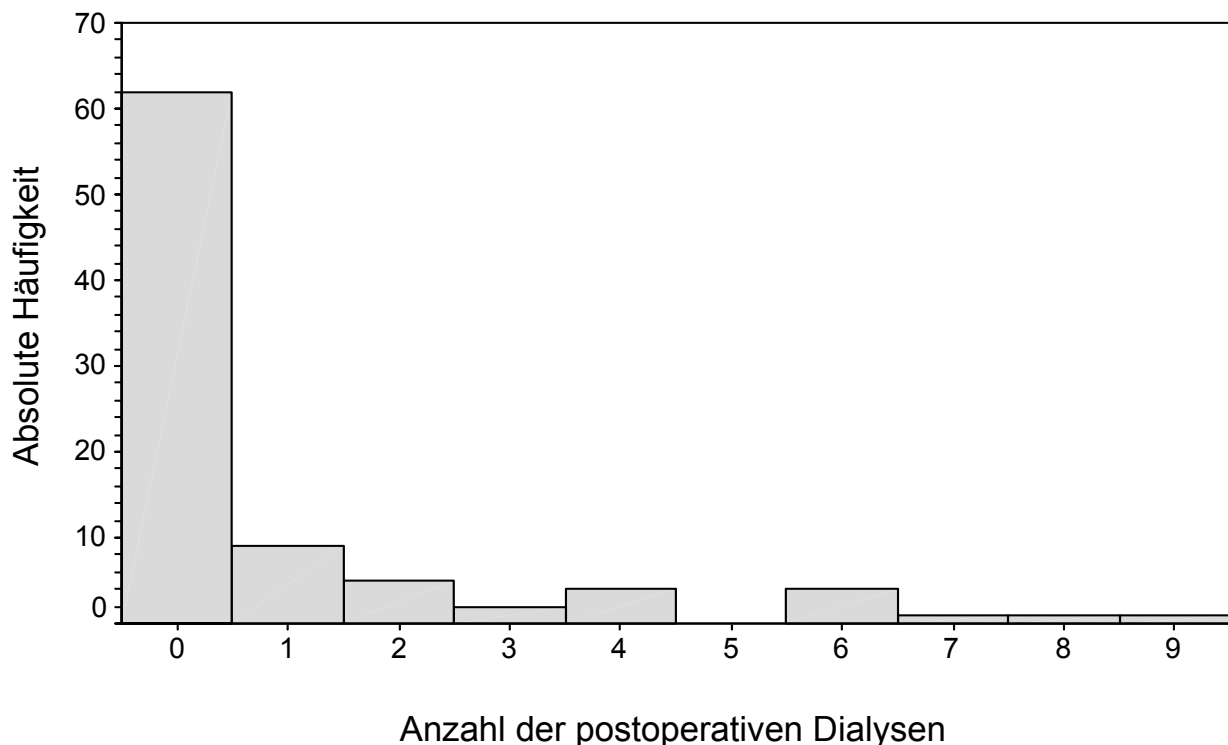
*Abb. 10: Histogramm der absoluten Häufigkeiten der Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere. N = 89*

### 3.1.2.2. Anzahl der postoperativen Dialysen

Bei 27 Patienten kam es zu einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats und postoperativer Dialysepflichtigkeit. Somit lag die Inzidenz der DGF (engl.: „Delayed graft function“), definiert als die Anzahl der Patienten, die im ersten postoperativen Monat eine Hämodialysebehandlung benötigte, bei 30,34 %. Folgende Tabelle 13 und Abbildung 11 geben die Anzahl der postoperativen Dialysen aller Studienpatienten wieder.

*Tab. 13: Lage- und Streuungsparameter der Anzahl der postoperativen Dialysen des Transplantatempfängers. N = 89*

	Anzahl postoperativer Dialysen
Mittelwert	1
Standardabweichung	2,023
Minimum	0
Maximum	9
1. Quartil	0
Median	0
3. Quartil	1



*Abb. 11: Histogramm der absoluten Häufigkeiten der Anzahl postoperativer Dialysen der Empfänger. N = 89*



### 3.1.2.3. Biopsien und Ergebnisse klassifiziert nach Banff 1997, eventuelle Behandlungen der Biopsieergebnisse, akute Abstoßungskrisen

Insgesamt wurden 59 Patienten (66,29 %) biopsiert.

Alle Transplantatempfänger, bei denen der Verdacht einer akuten Abstoßungskrise (engl.: acute rejection episode = ARE) entstand, wurden einer Nierenbiopsie unterzogen, so dass in dieser Studie nicht zwischen dem klinischen Verdacht auf eine ARE und einer biopsisch gesicherten ARE unterschieden wurde. Aus den folgenden Tabellen 14 und 15 werden zum einen die Biopsieergebnisse ersichtlich, zum anderen die sich daraus ergebenden eventuellen Behandlungen.

*Tab. 14: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen Banff – Klassifizierungen (prozentualer Anteil in Bezug auf alle 89 Patienten).*

Banff	Anzahl	
	Total	Prozentual
1	26	29,21
2	0	0
3	13	14,61
4	19	21,35
5	1	1,12

*\* Anmerkung: Die zwei Patienten mit der steroidresistenten Abstoßung gingen mit ihren Banff 4 – Ergebnissen jeweils nur einmal ein.*

Alle akuten Abstoßungskrisen wurden innerhalb des ersten halben Jahres verzeichnet.

*Tab. 15: Anzahlmäßige Behandlungsmethoden der verschiedenen Banff – Klassifikationen. In Klammern der prozentuale Anteil der Behandlungsmethode an einer Banff – Klassifikation.*

Behandlungsmethode	Banff 3 (N = 13)	Banff 4 (N = 19)
Methylprednisolon (MP) – Stoß ( 3 x 250 mg)	6 (46,15 %)	2 (10,53 %)
MP – Stoß + zusätzliche Gabe von Antilymphozytenglobulin	0 (0 %)	2 (10,53 %)
MP – Stoß + zusätzliches Absetzen von MMF und Ansetzen von Ciclosporin	2 (15,38 %)	2 (10,53 %)
MP – Stoß + zusätzliches Hinzufügen von Ciclosporin zu MMF	5 (38,46 %)	13 (68,42 %)

*\* Anmerkung: Das Banff 5 – Ergebnis zwang zur Wiederaufnahme der Hämodialyse.*

Behandlung der Banff 3- und 4 – Ergebnisse (N =32):

Definitionsgemäß wurde in der Regel die Therapie beim Vorliegen eines bioptisch gesicherten Banff 3- oder Banff 4 – Biopsieergebnisses mit einem Methylprednisolon (MP) – Stoß (250 mg MP i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen) eingeleitet, was jedoch nur bei acht Patienten (25 % der 32 Patienten mit Banff 3 und / oder Banff 4 - Ergebnis) eingehalten wurde. Bei 24 Patienten kam es aus folgenden Gründen zu einer Abweichung von dieser Regel:

Aufgrund der geringen Erfahrung mit Mycophenolatmofetil wurde aus Sicherheitsgründen bei 18 Patienten (56,25 %) in geringer Dosis Ciclosporin zur Immunsuppression hinzugefügt, beginnend mit einer täglichen Dosierung von 4 - 6 mg/kg KG p.o. Erklärtes Ziel war ein monospezifischer CsA – Talspiegel zwischen 100 und 150 ng/ml. Dies geschah aus Sicherheitsgründen und nicht aufgrund einer schweren steroidresistenten Abstoßungskrise.

Bei vier Patienten (12,5 %), allesamt behandelt von Ärzten, die nicht in enger Zusammenarbeit mit der Transplantationschirurgie Großhadern standen, wurde das nephrotoxicitätsfreie Immunsuppressionsprotokoll durch die Substitution von MMF durch Ciclosporin ohne Rücksprache mit dem Transplantationszentrum verletzt.

In zwei Fällen kam es zu steroidresistenten Abstoßungskrisen, die mit der Gabe von Antilymphozytenglobulin behandelt werden konnten.

Im T – Test ergaben sich für das (Nicht-) Vorliegen einer ARE bezüglich des Empfängeralters (T = 0,69; df = 87; P = 0,492) als auch des Spenderalters (T = 1,313 ; df = 87 ;P = 0,193 ) keine signifikanten Unterschiede.

#### **3.1.2.4. Hypertonus und Therapie**

85 Patienten (95,51 %) litten im Beobachtungszeitraum nach der Transplantation dauerhaft an einem klinisch manifesten Hypertonus, der auch bei allen betroffenen medikamentös eingestellt war (siehe Tabelle 16). Dies ist bei den Blutdruckverlaufskurven zu bedenken.

*Tab. 16: Medikamentöse Therapie der Hypertonie (Auswahl der häufigsten Medikamente).*

Medikament	Prozentuale Häufigkeit in der Hypertonus - Medikation
ACE - Hemmer	20,0
β – Blocker	61,18
Ca - Antagonist	52,94
Diuretikum	87,06

#### **3.1.2.5. Hyperlipidämie und Behandlung**

Insgesamt litten 29 Patienten (32,58 %) in dem Beobachtungszeitraum nach der Transplantation dauerhaft an einer Hyperlipidämie, davon wurden 20 (22,47 %) medikamentös mit Statinen behandelt.

#### **3.1.2.6. Diabetes mellitus**

Insgesamt 17 Patienten (19,1 %) litten im Beobachtungszeitraum an einem Diabetes mellitus, davon an bereits vor der Transplantation bekanntem Typ 1 ein Patient (1,12 %), an Typ 2 insgesamt 13 Patienten (14,61 %). Drei Patienten (3,37 %) erkrankten postoperativ im Rahmen der Steroidbehandlung an einem manifesten steroidinduzierten Diabetes.

### 3.1.2.7. Dauer der postoperativen Cortisongabe

Bei insgesamt 27 (30,34 %) Patienten konnte das Cortison im Beobachtungszeitraum abgesetzt werden. Der Mittelwert der Dauer bis zum Absetzen betrug bei diesen Patienten 1,69 Jahre (Standardabweichung 0,78 Jahre).

Nur bei zwei Patienten konnte das Cortison im ersten halben Jahr nach Transplantation ausgeschlichen werden.

### 3.1.2.8. Patienten- und Transplantatüberleben

Wichtig anzumerken ist, dass sich alle Todesfälle bei funktionierendem Transplantat ereigneten. Außerdem hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht alle Patienten das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht (siehe Tabellen 17 und 18).

*Tab. 17: Absolute und prozentuale Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation. N = 89*

Jahre nach Transplantation	Absolute und prozentuale Anzahl der Patienten
0	89 (100 %)
1	77 (86,52 %)
2	60 (67,42 %)
3	50 (56,18 %)
4	30 (33,71 %)
5	20 (22,47 %)

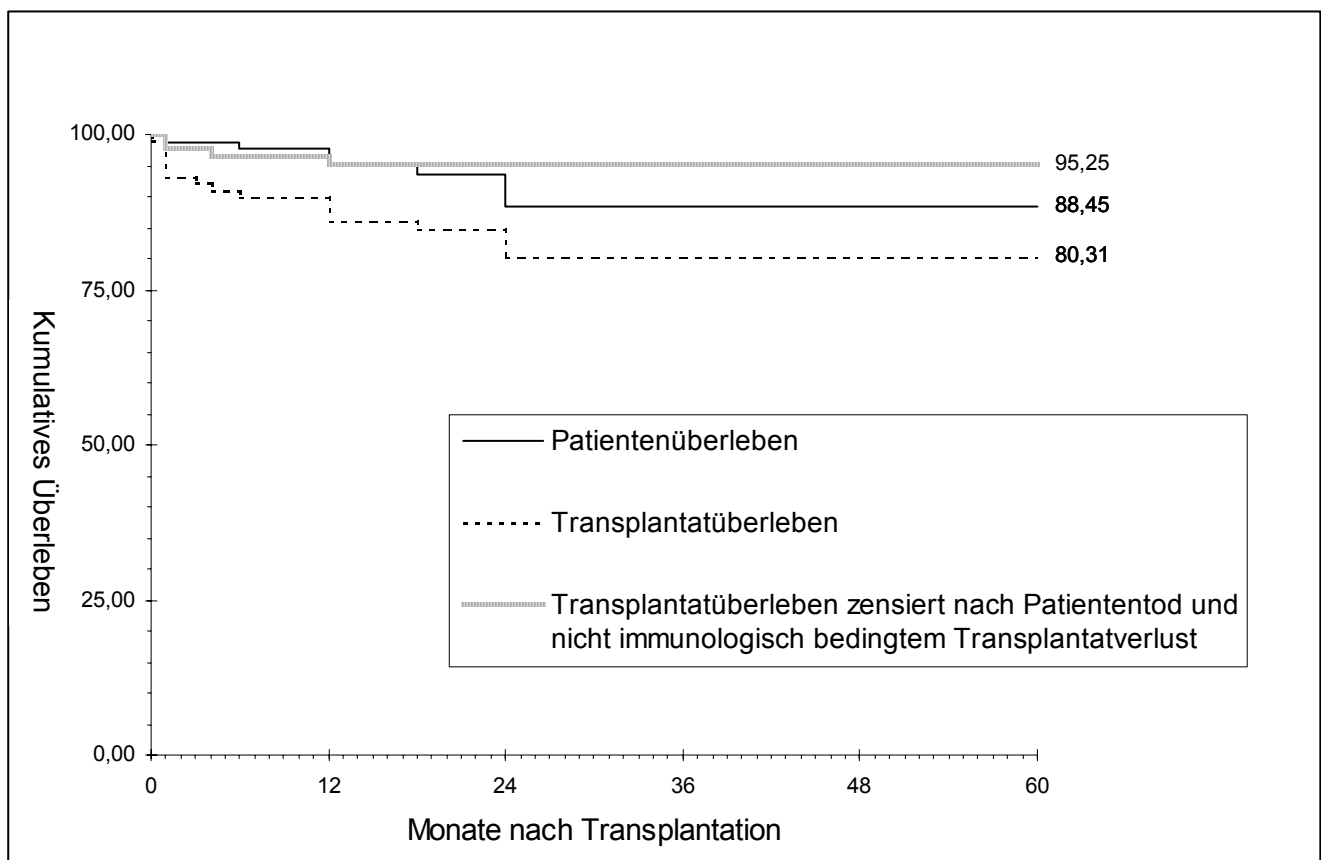
Mit zunehmenden zeitlichen Abstand zur Transplantation wurde die Anzahl der Patienten also geringer. Dies liegt an dem Aufbau der Pilotstudie, in die ständig neue Patienten eingeschlossen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Da alle zwischen März 1997 und Mai 2002 nach dem beschriebenen Studienprotokoll (siehe Abschnitt „Patienten und Methoden“) behandelten Patienten in diese Arbeit eingingen, konnten all jene Patienten, die erst im längeren Verlauf des Beobachtungszeitraumes transplantiert wurden, folglich nur kürzer beobachtet werden.

Dies wird in der folgenden Abbildung der Überlebenskurven (Abb. 12) insofern berücksichtigt, als dass die „Kaplan-Meier-Methode“ zur Berechnung kumulativer Überlebensraten all jene Patienten, ab dem Zeitpunkt, ab dem sie nicht mehr beobachtet werden können, als zensierte Fälle in die Berechnungen eingehen lässt.

Tabelle 17 soll nicht suggerieren, nur von 20 Patienten (22,47 %) seien die Fünfjahres-Überlebensdatensätze vollständig. 16 Patienten (17,98 %) sind im Beobachtungszeitraum verstorben oder haben ihr Transplantat verloren und gehen als „Ereignis“ in die Berechnungen ein. Nach fünf Jahren sind also nicht von 20 Patienten, sondern von 36 Patienten (40,45 %) die Datensätze vollständig. Folgende Tabelle 18 gibt die Anzahl der Patienten mit vollständigem Datensätzen des Patienten- und Transplantatüberlebens in jährlichen Abständen an.

*Tab. 18: Absolute und prozentuale Anzahl der Patienten mit vollständigen Datensätzen des Patienten- und Transplantatüberlebens zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation. N = 89.*

Jahre nach Transplantation	Absolute und prozentuale Anzahl der Patienten
0	89 (100 %)
1	89 (100 %)
2	76 (85,39 %)
3	66 (74,16 %)
4	46 (51,69 %)
5	36 ( 40,45 %)



*Abb. 12: Überlebensanalyse nach Kaplan – Meier. In die Kurve „Patientenüberleben“ gingen alle Todesfälle ein, in die Kurve „Transplantatüberleben“ sowohl alle Todesfälle als auch alle Transplantatverluste und in die Kurve „Transplantatüberleben zensiert nach Patiententod und nicht immunologisch bedingtem Transplantatverlust“ nur die immunologisch bedingten Transplantatverluste.*

Es folgen die Datentabellen (Tab. 19 – 21) zur Abbildung 12 mit der chronologischen Auflistung der Ereignisse und der zensierten Fälle und der resultierenden kumulativen Überlebensrate nach Kaplan – Meier.

Tab. 19: Überlebensraten (Tab. zur Kurve „Patientenüberleben“).

Todesfälle galten als Ereignisse. Transplantatverluste, Patienten, die nicht über die gesamten fünf Jahre beobachtet werden konnten und Patienten, bei denen nach der fünfjährigen Beobachtungszeit kein Ereignis eingetreten ist, gingen zu den entsprechenden Zeitpunkten als zensierte Fälle ein.

Monate nach Transplant.	Anzahl Patienten zu Beginn	zensiert	verstorben	kumul. Überlebensrate	Todesursache
0	89	1	0	1,0000	
1	88	4	1	0,9886	Multiorganversagen, Pneumonie
3 - 4	83	2	0	0,9886	
6	81	0	1	0,9764	Septischer Schock
9 - 11	80	5	0	0,9764	
12	75	4	2	0,9504	Leberzirrhose bzw. Appoplex
14 - 17	69	5	0	0,9504	
18	64	2	1	0,9355	Appoplex
19 - 21	61	6	0	0,9355	
24	55	2	3	0,8845	Sept. Schock bzw. Appoplex bzw. Hirnblutung
26 - 59	50	37	0	0,8845	
60	13	13	0	0,8845	

Tab. 20: Überlebensrate der Patienten und der transplantierten Nieren (Tab. zur Kurve „Transplantatüberleben“).

Als Ereignisse galten Todesfälle sowie immunologisch und nicht immunologisch bedingte Transplantatverluste. Als zensierte Fälle gingen Patienten, die nicht über die gesamten fünf Jahre beobachtet werden konnten und Patienten, bei denen nach der fünfjährigen Beobachtungszeit kein Ereignis eingetreten ist, zu den entsprechenden Zeitpunkten in die Berechnungen der kumulativen Überlebensrate nach der Kaplan – Meier – Methode ein.

Monate nach Transpl.	Anzahl Patienten zu Beginn	zensiert	Verstorbene & Transplantatverlierer	kumul. Überlebensrate	Ursachen d. Funktionsverlustes (Todesursachen siehe bei Tab. 19 für Überlebensraten)
0	89	0	1	0,9888	Keine Funktionsaufnahme des Transpl.
1	88	0	5	0,9326	Ureternekrose inf. Hämatom und Urinom, bzw. Banff 4 in zwei Fällen, bzw. Nierenlagerabszess
3	83	0	1	0,9213	Renaler vaskulärer Insult
4	82	0	1	0,9101	Banff 4
6	81	0	1	0,8989	
9 - 11	80	5	0	0,8989	
12	75	3	3	0,8629	Banff 5
14 - 17	69	5	0	0,8629	
18	64	2	1	0,8494	
19 - 21	61	6	0	0,8494	
24	55	2	3	0,8031	
26 - 59	50	37	0	0,8031	
60	13	13	0	0,8031	

*Tab. 21: Transplantatüberleben zensiert nach Patiententod und nicht immunologisch bedingtem Transplantatversagen.*

*Als Ereignisse galten die immunologisch bedingten Transplantatverluste. Als zensierte Fälle gingen die Todesfälle, die nicht immunologisch bedingten Transplantatverluste, Patienten, die nicht über die gesamten fünf Jahre Beobachtet werden konnten und Patienten, bei denen nach der fünfjährigen Beobachtungszeit kein Ereignis eingetreten ist, zu den entsprechenden Zeitpunkten in die Berechnungen der Kumulativen Überlebensrate nach der Kaplan – Meier – Methode ein.*

Monate nach Transpl.	Anzahl Patienten zu Beginn	zensiert	Transplantatverlierer (immunol. bedingt)	kumul. Überlebensrate	Immunolog. Ursachen des Funktionsverlustes (Todesursachen siehe bei Tab. 19 für Überlebensrate)
0	89	1	0	1,0000	
1	88	3	2	0,9773	Banff 4 in beiden Fällen
3	83	1	0	0,9773	
4	82	0	1	0,9654	Banff 4
6 - 11	81	6	0	0,9654	
12	75	5	1	0,9525	Banff 5
14 - 59	69	56	0	0,9525	
60	13	13	0	0,9525	

### **3.1.2.9. MPA – Talspiegel bezogen auf ARE**

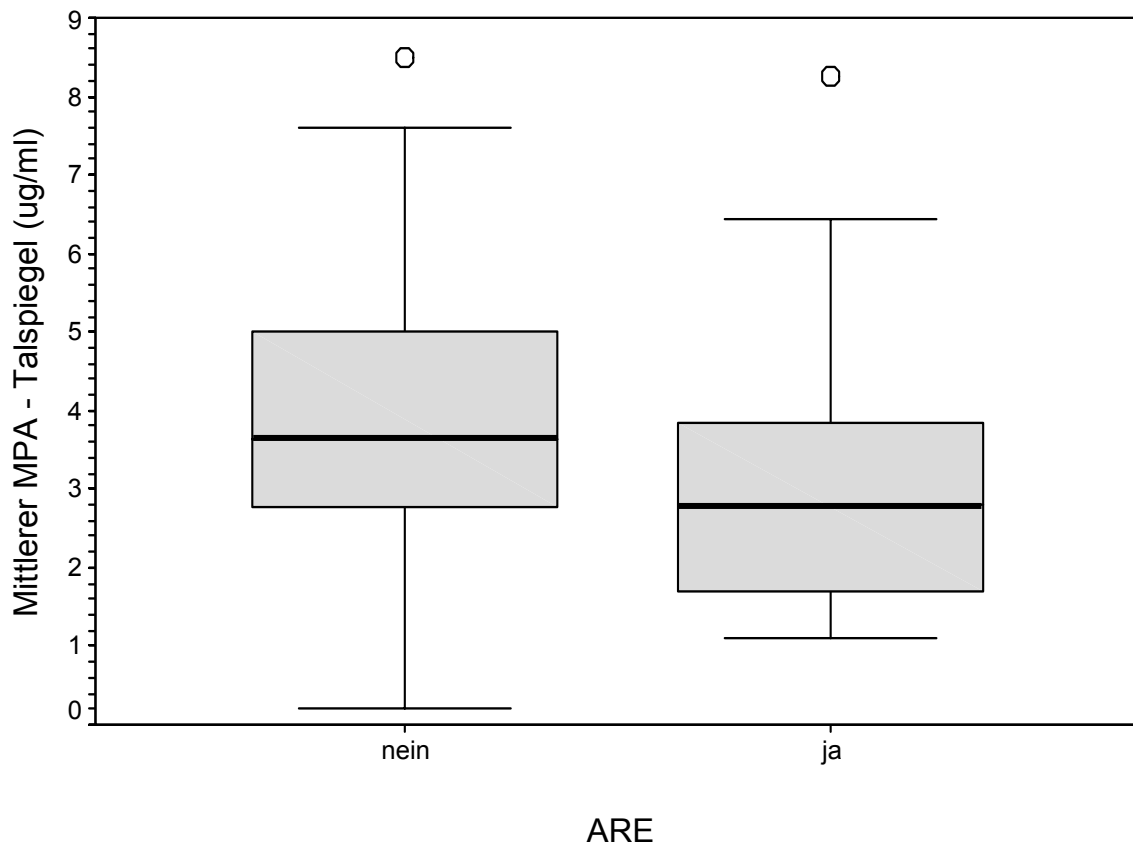
Die folgende Tabelle 22 und Abbildung 13 vergleichen die mittleren MPA – Talspiegel beim Vorhandensein einer ARE bzw. beim Nichtvorhandensein einer ARE. Bei den Gruppen „MMF - Stopp“ und „CsA - zusätzlich“ gingen die MPA – Talspiegel nur bis zur Umstellung der Immunsuppression in die Berechnungen ein (bei der Gruppe „MMF - Stopp“ konnten nach der Änderung der Immunsuppression ohnehin keine Werte mehr erhoben werden). Die Parameter des MPA – Talspiegels entstammen also allesamt einer Calcineurin – Inhibitor freien Therapie. Die Begründung dieser Regelung liegt in der Tatsache, dass bei beiden Gruppen die akuten Abstoßungskrisen unmittelbar vor der Umstellung der Immunsuppression erfolgten. Somit wurden nur die relevanten MPA – Talspiegel berücksichtigt.

Bei der Gruppe „MMF - Mono/Duo“ gingen die MPA – Talspiegel bis zum Auftreten der ARE in die Berechnungen ein.

Patienten, für die keine MPA – Talspiegel vorlagen, gingen nicht in die Berechnungen ein.

*Tab. 22: Lage- und Streuungsparameter des MPA – Talspiegels (Einheit:  $\mu\text{g/ml}$ ) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 17$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 59$ ) einer ARE.*

ARE			Statistik
Mittlerer MPA - Talspiegel ( $\mu\text{g/ml}$ )	nein	Mittelwert	3,8777
		Median	3,6500
		Standardabweichung	1,89223
		Minimum	0,20
		Maximum	8,50
	ja	Mittelwert	3,2187
		Median	2,8000
		Standardabweichung	1,94394
		Minimum	1,10
		Maximum	8,24



*Abb. 13: Mittlere MPA – Talspiegel (Einheit:  $\mu\text{g/ml}$ ) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 17$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 59$ ) einer ARE im Boxplot - Diagramm.*

Im t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des MPA – Talspiegels bezogen auf das (Nicht-) Vorhandensein einer Akuten Abstoßungskrise. ( $T = 1,258$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,213$ ; Effektgröße =  $0,659 \mu\text{g/ml}$ ).

### 3.1.2.10. MPA – Talspiegel bezogen auf Diabetes mellitus

Die folgende Tabelle 23 und Abbildung 14 vergleichen die mittleren MPA – Talspiegel einerseits beim Vorhandensein, andererseits beim Nichtvorhandensein eines Diabetes mellitus. Bei den Gruppen „MMF - Stopp“ und „CsA - zusätzlich“ gingen die MPA – Talspiegel nur bis zur Umstellung der Immunsuppression in die Berechnungen ein, um keine falsch niedrigen mittleren MPA – Talspiegel zu berechnen.

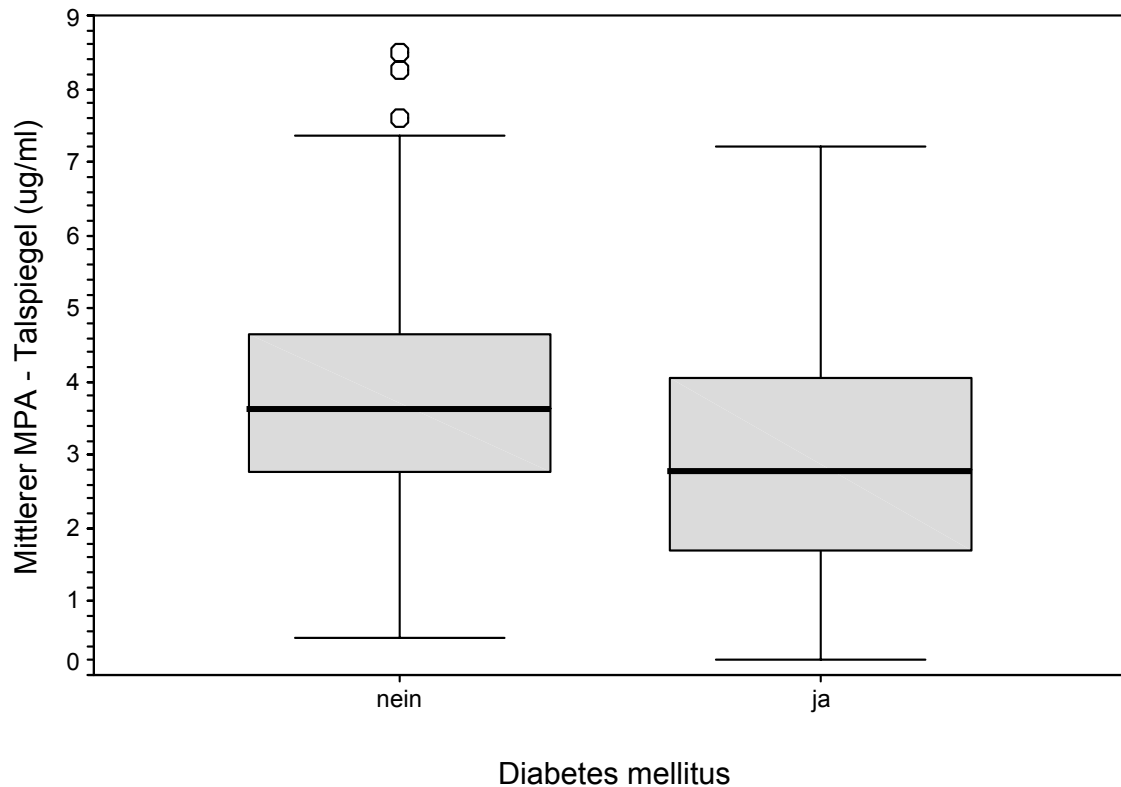
Bei der Gruppe „MMF - Mono/Duo“ gingen die MPA – Talspiegel der gesamten 5,5 Jahre Beobachtungszeit ein.

Die Begründung dieser Regelung liegt darin, einen eventuellen Einfluss der Stoffwechselerkrankung „Diabetes mellitus“ auf die intestinale Resorption von MMF und konsekutiv auf die MPA – Talspiegel zu erkennen.

*Tab. 23: Lage- und Streuungsparameter des MPA – Talspiegels (Einheit: µg/ml) bezogen auf das Vorhandensein (N = 14) bzw. Nichtvorhandensein (N = 75) eines Diabetes mellitus Typ I oder II.*

		Diabetes mellitus	
Mittlerer MPA - Talspiegel (µg/ml).	Nein	Mittelwert	3,7289
		Median	3,6500
		Standardabweichung	1,75214
		Minimum	0,50
		Maximum	8,50
	Ja	Mittelwert	3,2567
		Median	2,8000
		Standardabweichung	2,05617
		Minimum	0,20
		Maximum	7,21





*Abb. 14: Mittlere MPA – Talspiegel (Einheit:  $\mu\text{g/ml}$ ) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 14$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 75$ ) eines Diabetes mellitus Typ I oder II im Boxplot – Diagramm.*

Im t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des MPA – Talspiegels bezogen auf das (Nicht-) Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

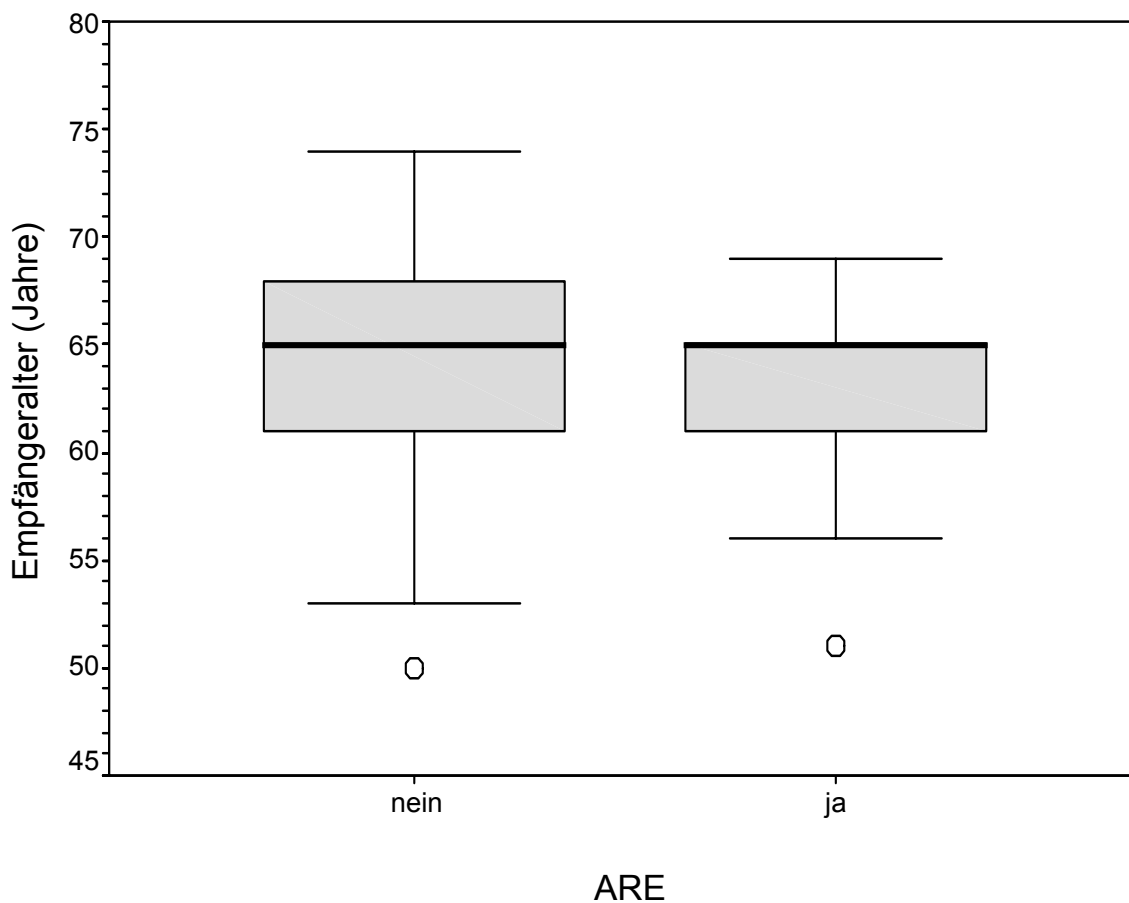
( $T = 0,859$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,393$ ; Effektgröße =  $0,4722 \mu\text{g/ml}$ )

### 3.1.2.11. Empfängeralter bezogen auf ARE

Die folgende Tabelle 24 und Abbildung 15 vergleichen das mittlere Alter der Empfänger beim Vorhandensein einer ARE bzw. beim Nichtvorhandensein einer ARE.

*Tab. 24: Lage- und Streuungsparameter des Alters (Einheit: Jahre) der Transplantatempfänger bezogen auf das Vorhandensein (N = 19) bzw. Nichtvorhandensein (N = 70) einer ARE.*

ARE			Statistik
Empfängeralter (Jahre)	nein	Mittelwert	64,09
		Median	65,00
		Standardabweichung	5,413
		Minimum	50
		Maximum	74
		ja	Mittelwert
		Median	65,00
		Standardabweichung	4,298
		Minimum	51
		Maximum	69



*Abb. 15: Mittleres Alter der Transplantatempfänger bezogen auf das Vorhandensein (N = 19) bzw. Nichtvorhandensein (N = 70) einer ARE im Boxplot - Diagramm.*

Im t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des Empfängeralters bezogen auf das (Nicht-) Vorhandensein einer Akuten Abstoßungskrise. (T = 0,690; df = 87; P = 0,492; Effektgröße = 0,93 Jahre.)

### 3.1.2.12. Kalte Ischämiezeit bezogen auf ARE

Die folgende Tabelle 25 und Abbildung 16 vergleichen die mittlere kalte Ischämiezeit beim Vorhandensein einer ARE bzw. beim Nichtvorhandensein einer ARE.

Tab. 25: Lage- und Streuungsparameter der kalten Ischämiezeit (Einheit: Stunden) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 19$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 70$ ) einer ARE.

ARE		Statistik	
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	nein	Mittelwert	15,55
		Median	15,00
		Standardabweichung	6,049
		Minimum	4
		Maximum	30
	ja	Mittelwert	12,92
		Median	12,00
		Standardabweichung	5,447
		Minimum	4
		Maximum	24

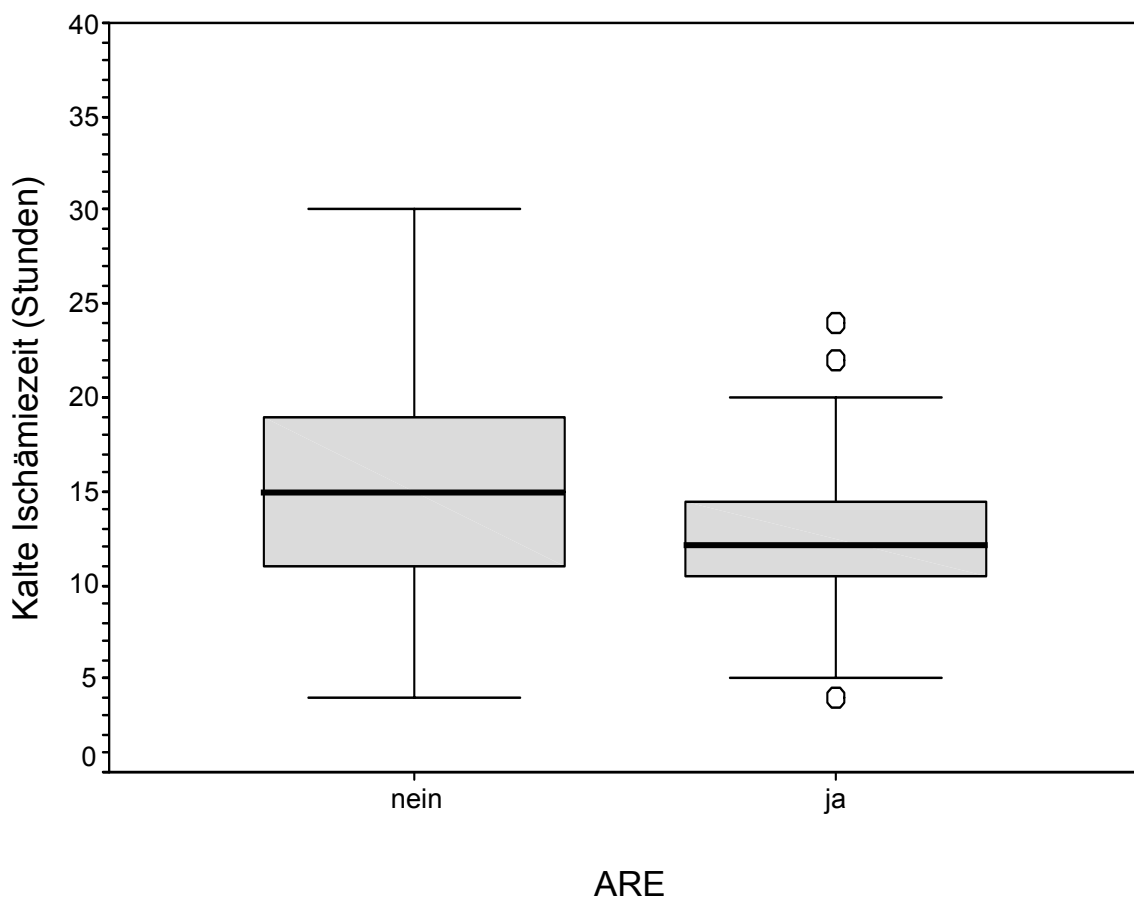


Abb. 16: Mittlere kalte Ischämiezeit (Einheit: Stunden) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 19$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 70$ ) einer ARE im Boxplot - Diagramm.

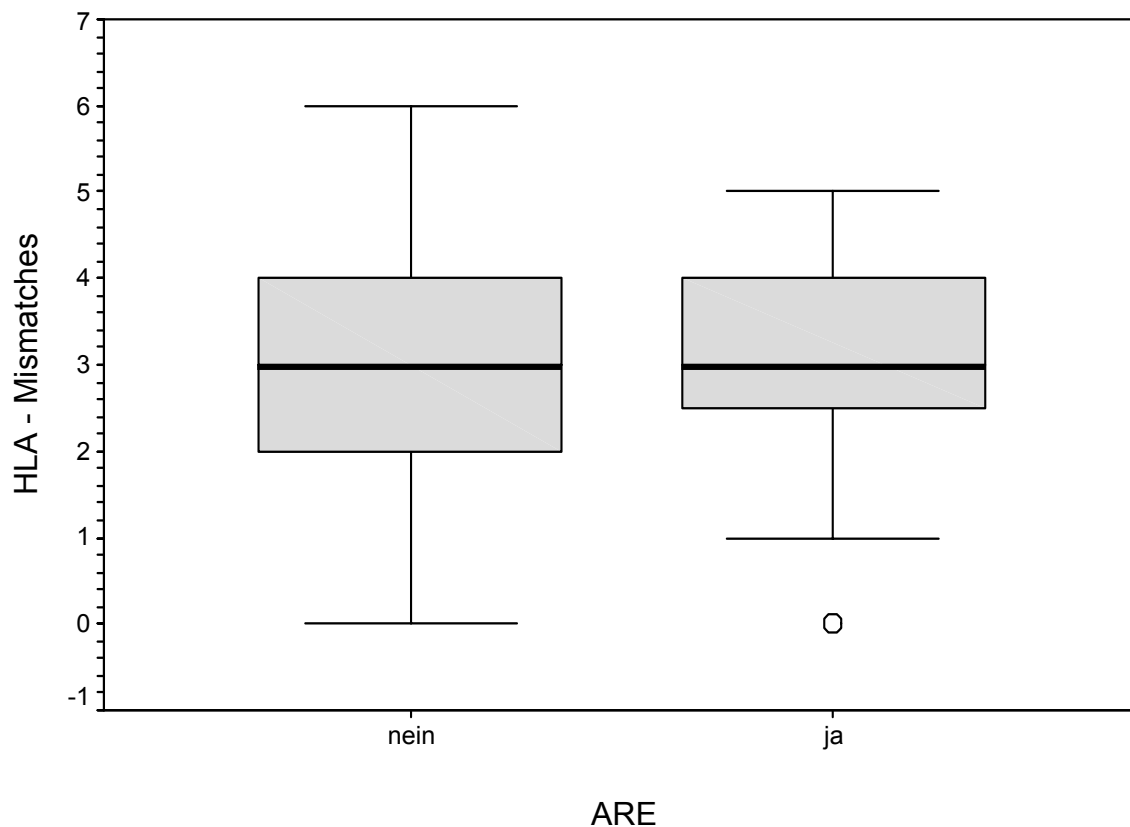
Im t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der kalten Ischämiezeit bezogen auf das (Nicht-) Vorhandensein einer akuten Abstoßungskrise ( $T = 1,714$ ;  $df = 87$ ;  $P = 0,09$ ; Effektgröße = 2,63 Stunden).

### 3.1.2.13. HLA – Mismatch bezogen auf ARE

Die folgende Tabelle 26 und Abbildung 17 vergleichen das mittlere HLA - Mismatch beim Vorhandensein einer ARE bzw. beim Nichtvorhandensein einer ARE.

*Tab. 26: Lage- und Streuungsparameter der Anzahl der totalen HLA – Mismatches (HLA-A, HLA-B und HLA-DR) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 19$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 70$ ) einer ARE.*

ARE			Statistik
HLA-Mismatch	nein	Mittelwert	3,09
		Median	3,00
		Standardabweichung	1,734
		Minimum	0
		Maximum	6
	ja	Mittelwert	3,26
		Median	3,00
		Standardabweichung	1,408
		Minimum	0
		Maximum	5



*Abb. 17: Mittlere Anzahl der totalen HLA – Mismatches (HLA-A, HLA-B und HLA-DR) bezogen auf das Vorhandensein ( $N = 19$ ) bzw. Nichtvorhandensein ( $N = 70$ ) einer ARE im Boxplot - Diagramm.*

Im Mann – Whitney – U -Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mediane der Anzahl der totalen HLA – Mismatches (HLA-A, HLA-B und HLA-DR) bezogen auf das (Nicht-) Vorhandensein einer ARE. (Z = -0,276; P = 0,783; Effektgröße = 0).

### 3.1.2.14. CMV – Infektionen und Behandlungen

Die Inzidenz positiver PCR- / Clonab- Tests im Beobachtungszeitraum liegt bei 42,7% (38 Patienten).

28 (73,68%) dieser 38 CMV – positiv getesteten Patienten konnten allein mit einer zweiwöchigen Gabe (Zyklus) von Ganciclovir (Cymeven®, ROCHE, Deutschland) erfolgreich therapiert werden.

Die restlichen zehn Patienten zeigten auch unter einem weiteren Zyklus mit Ganciclovir rezidivierende Ausbrüche der CMV – Infektion. Sie wurden aufgrund individueller ärztlicher Entscheidungen, abweichend vom Therapieprotokoll, Rezidive der CMV – Infektionen, außer mit einem zweiten Zyklus Ganciclovir, zunächst nur mit einem CMV – Hyperimmunglobulin zu behandeln, in der immunsuppressiven Therapie umgestellt:

Drei dieser Patienten (7,89%) wurde Ganciclovir verabreicht und zusätzlich Ciclosporin zur Immunsuppression hinzugefügt bei gleichzeitiger Reduzierung der MMF – Dosis. Einer dieser drei Patienten bekam außerdem Cytotect.

Bei sieben Patienten (18,42%) wurde Ganciclovir verabreicht und zusätzlich in der Immunsuppression MMF durch Ciclosporin substituiert. Fünf dieser sieben Patienten bekamen außerdem Cytotect.

Bei allen zehn Patienten konnte die CMV – Infektion letztlich ebenfalls erfolgreich unterdrückt werden.

Die Inzidenz der CMV – Syndrome (definiert als CMV – Infekt – assoziiertes Fieber und / oder Leukopenie mit weniger als 4000 Leukozyten/l) liegt bei 13,48 % (12 Patienten). Schwere CMV – Erkrankungen wurden nicht beobachtet.

*Tab. 27: Spender und Empfänger – CMV – Status – Konstellationen für die in PCR oder Clonab - Test CMV - positiv getesteten Empfänger (N=38).*

<b>Spender und Empfänger – CMV – Status – Konstellation</b>	<b>Total</b>	<b>Prozentual</b>
Spender und Empfänger positiv	17	44,74
Spender und Empfänger negativ	1	2,63
Spender positiv, Empfänger negativ	13	34,21
Spender negativ, Empfänger positiv	7	18,42

Aus obiger Tabelle 27 ergibt sich, dass es wahrscheinlich zu 13 Primärinfektionen (34,21 %) und sieben Reaktivierungen (18,42 %) kam. Bei 17 Patienten (44,74 %) entwickelte sich eine Sekundärinfektion, ohne dass zwischen Reinfektion und Reaktivierung unterschieden werden könnte, da sowohl bei Spender als auch Empfänger vor der Transplantation ein positiver CMV – Status vorlag. Allerdings ist bei all diesen Zahlen eine gewisse Vorsicht geboten, da es auch zur Kontaktinfektion durch Urin, Speichel, Fäzes oder Tränenflüssigkeit gekommen sein kann.

### 3.2. Statistik II:

Tabelle 28 und Abbildung 18 zeigen die Aufteilung des Patientenkollektivs, wobei „MMF – Mono/Duo“, „CsA zusätzlich“ und „MMF Stopp“ die drei Hauptgruppen darstellen.

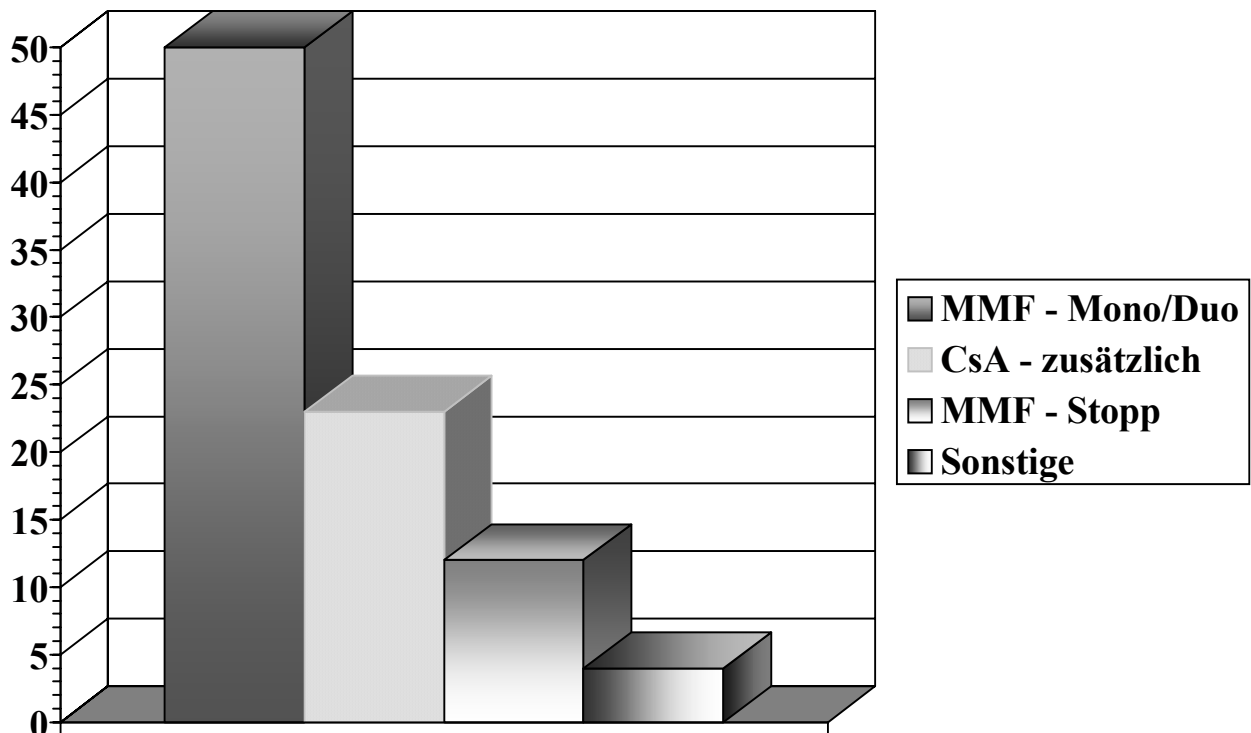
*Tab. 28: Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Veränderung des immunsuppressiven Regimes.*

Immunsuppressionsgruppe		
	Häufigkeit	Prozent
MMF - Mono/Duo	50	56,2
CsA - zusätzlich	23	25,8
MMF - Stopp	12	13,5
Sonstige	4	4,5
Gesamt	89	100,0

Die Gruppe „MMF – Mono/Duo“ wurde seit Transplantation einer Calcineurin – Inhibitor freien Langzeittherapie mit Mycophenolatmofetil und eventuell Steroiden (individuelles Ausschleichen bzw. Absetzen) unterworfen.

Bei der Gruppe „CsA - zusätzlich“ wurde nach einer gewissen Zeit aus bestimmten Gründen zusätzlich zur Immunsuppression mit MMF (und evtl. Steroiden) Ciclosporin hinzugefügt.

In der Gruppe „MMF - Stopp“ wurde das Mycophenolatmofetil in der Langzeittherapie durch einen Calcineurin – Inhibitoren substituiert.



*Abb. 18: Aufteilung des Patientenkollektivs (absolute Häufigkeiten) anhand der Veränderung des immunsuppressiven Regimes. N = 89.*

### 3.2.1. Gruppe „MMF – Mono/Duo“

#### 3.2.1.1. Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA - Talspiegels

*Tab. 29: Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten (N = 50).*

Jahre nach Transplantation	Anzahl der Patienten	
	Total	Prozentual
0	44	88
0,5	44	88
1	41	82
1,5	35	70
2	31	62
2,5	27	54
3	26	52
3,5	21	42
4	14	28
4,5	13	26
5	11	22
5,5	6	12

Anmerkung: Der Zeitpunkt „0“ bezeichnet die Daten des zweiten postoperativen Tages.

Die teilweise geringen Patientenzahlen zu den verschiedenen Zeitpunkten sollen nicht suggerieren, dass nur bei wenigen Patienten die Daten über einen langen Zeitraum vollständig waren. Es handelt sich um eine prospektive Pilotstudie, in die laufend neue Patienten aufgenommen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte somit eine gewisse Patientenzahl nur über einen relativ geringen Zeitraum beobachtet werden. Zudem können von Patienten nach einem Todesfall oder einem Transplantatverlust keine weiteren Daten mehr erhoben werden.

Aus folgenden Tabellen und Abbildungen wird der Langzeitverlauf der Retentionsparameter Kreatinin (Tab. 30, Abb. 19) und Harnstoff (Tab. 31, Abb. 20) sowie des Blutdruckes (Tab. 32, Abb. 21), der MMF – Dosierung (Tab. 33, Abb. 22) und des MPA – Talspiegels (Tab. 34, Abb. 23) der Gruppe „MMF – Mono/Duo“ ersichtlich.

### 3.2.1.1.1. Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins

Tab. 30: Lage- und Streuungsparameter des Serum – Kreatinins (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	44	5,260	2,3154	1,4	11,9	3,150	5,365	7,175
0,5	44	1,407	0,3433	0,8	2,2	1,158	1,380	1,668
1	41	1,537	0,4094	0,8	2,4	1,190	1,500	1,820
1,5	35	1,651	0,8044	1,0	4,5	1,200	1,500	1,700
2	31	1,486	0,3240	1,0	2,4	1,200	1,500	1,700
2,5	27	1,501	0,4339	0,9	2,8	1,100	1,470	1,740
3	26	1,627	0,4491	1,1	2,7	1,260	1,515	1,825
3,5	21	1,518	0,4968	0,9	3,2	1,200	1,400	1,740
4	14	1,521	0,4095	1,0	2,2	1,188	1,370	1,900
4,5	13	1,523	0,4703	1,0	2,7	1,150	1,400	1,805
5	11	1,525	0,5725	1,0	2,8	1,110	1,300	1,900
5,5	6	1,600	0,4000	1,3	2,2	1,300	1,400	2,050

Über die gesamten 5,5 Beobachtungsjahre ergab sich ein mittlerer Serum – Kreatininwert von 1,56 mg/dl ( $\pm 0,44$  mg/dl), der Median lag bei 1,495 mg/dl.

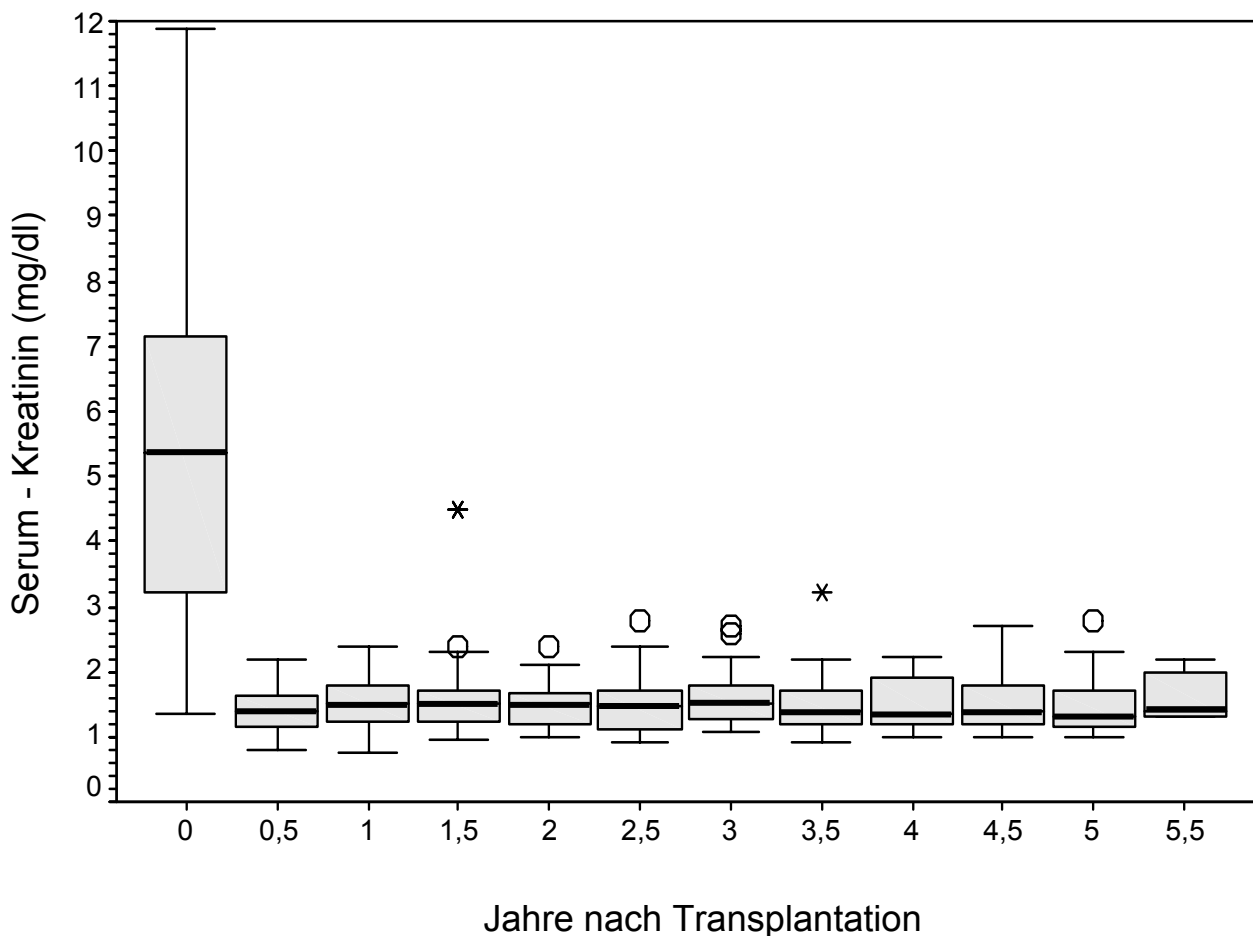


Abb. 19: Serum – Kreatinin – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

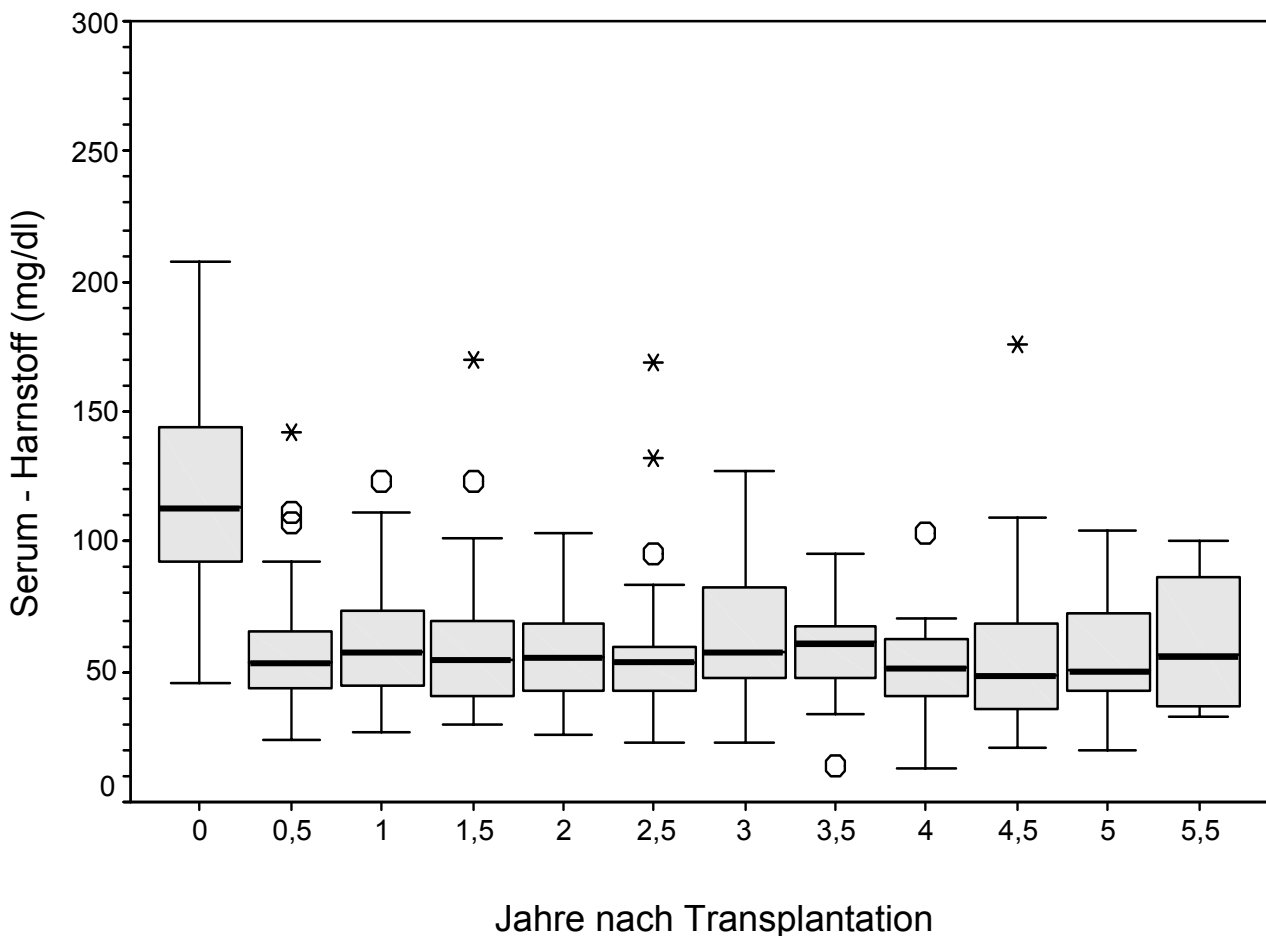


### 3.2.1.1.2. Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs

*Tab. 31: Lage- und Streuungsparameter des Serum – Harnstoffs (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.*

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	44	115,66	41,155	46	208	92,00	113,00	145,00
0,5	44	58,54	23,371	23	142	43,85	54,00	65,75
1	41	62,92	25,378	27	123	43,5	58,00	78,00
1,5	35	62,07	30,002	30	170	40,00	55,00	74,00
2	31	58,23	19,721	26	103	41,00	56,00	69,00
2,5	27	59,152	30,744	23	169	43,00	54,00	60,00
3	26	64,63	24,644	23	127	47,50	58,00	82,50
3,5	21	58,319	18,466	14	95	47,95	62,00	70,00
4	14	51,864	21,023	13	103	39,75	52,00	63,38
4,5	13	64,22	40,874	21	176	35,5	49,00	74,00
5	11	57,91	27,566	20	104	37,00	51,00	81,00
5,5	6	61,50	27,164	33	100	36,00	56,50	89,50

Über die gesamten 5,5 Beobachtungsjahre ergab sich ein mittlerer Serum – Harnstoffwert von 62,46 mg/dl ( $\pm 22,57$  mg/dl), der Median lag bei 56,92 mg/dl.



*Abb. 20: Serum – Harnstoff – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.*

### 3.2.1.1.3. Langzeitverlauf des Blutdrucks

Tab. 32: Lage- und Streuungsparameter des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

Jahre nach Transplant.	N	Systolischer Blutdruck			Diastolischer Blutdruck		
		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Median
0	44	147,50	16,964	148	75,91	8,645	75
0,5	44	139,32	17,239	140	75,68	9,499	80
1	41	137,80	17,502	140	76,34	11,512	80
1,5	35	142,43	14,161	140	77,00	8,062	80
2	31	136,94	15,366	135	76,61	8,697	80
2,5	27	132,96	13,175	130	76,67	7,845	80
3	26	145,38	20,973	145	78,27	11,571	80
3,5	21	140,71	17,485	140	80,48	7,567	80
4	14	136,79	11,369	140	77,86	5,789	80
4,5	13	152,69	22,603	145	73,85	12,103	70
5	11	145,00	30,249	140	75,00	10,724	70
5,5	6	140,83	13,571	140	70,00	8,944	70

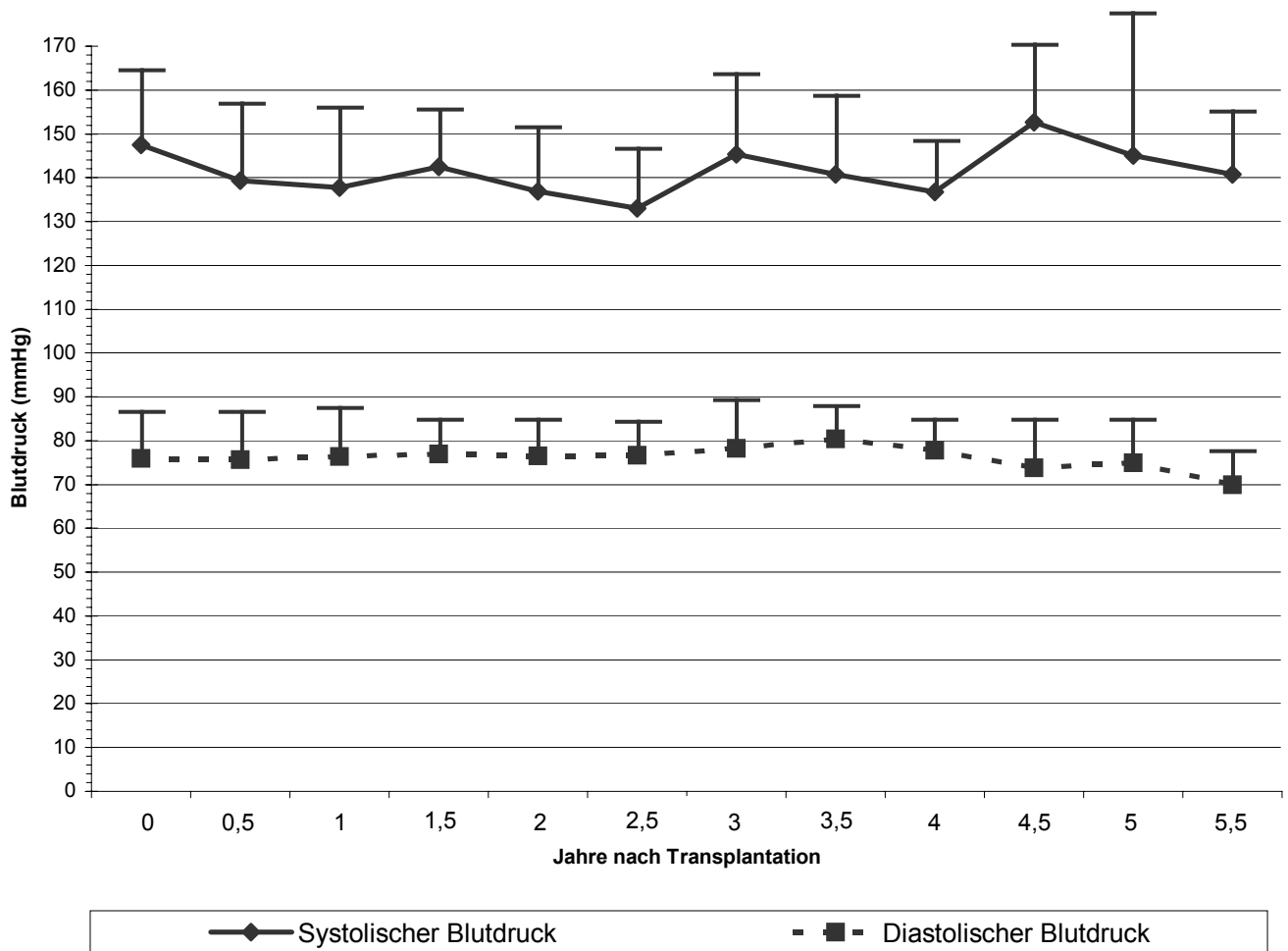


Abb. 21: Langzeitverlauf des Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

### 3.2.1.1.4. Langzeitverlauf der MMF – Dosierung

Tab. 33: Lage- und Streuungsparameter der MMF - Dosis (Einheit: g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	44	2,00	0,285	1,0	3	2,0	2,0	2,0
0,5	44	1,773	0,642	0,5	4	1,5	2,0	2,0
1	41	1,720	0,543	0,8	3,5	1,5	1,5	2,0
1,5	35	1,643	0,567	0,8	3,5	1,5	1,5	2,0
2	31	1,750	0,832	0,8	5,0	1,5	1,5	2,0
2,5	27	1,528	0,594	0,5	3,5	1,0	1,5	2,0
3	26	1,521	0,609	0,5	3,5	1,0	1,5	1,9
3,5	21	1,560	0,642	0,5	3,5	1,0	1,5	2,0
4	14	1,589	0,698	0,8	3,5	1,0	1,5	2,0
4,5	13	1,615	0,726	0,75	3,5	1,0	1,5	2,0
5	11	1,818	0,717	0,75	3,5	1,5	1,8	2,0
5,5	6	1,750	0,592	0,75	2,5	1,3	1,9	2,1

Über die gesamten 5,5 Beobachtungsjahre ergab sich eine mittlere MMF – Dosierung von 1,74 g/Tag ( $\pm 0,46$  g/Tag), der Median lag bei 1,68 g/Tag.

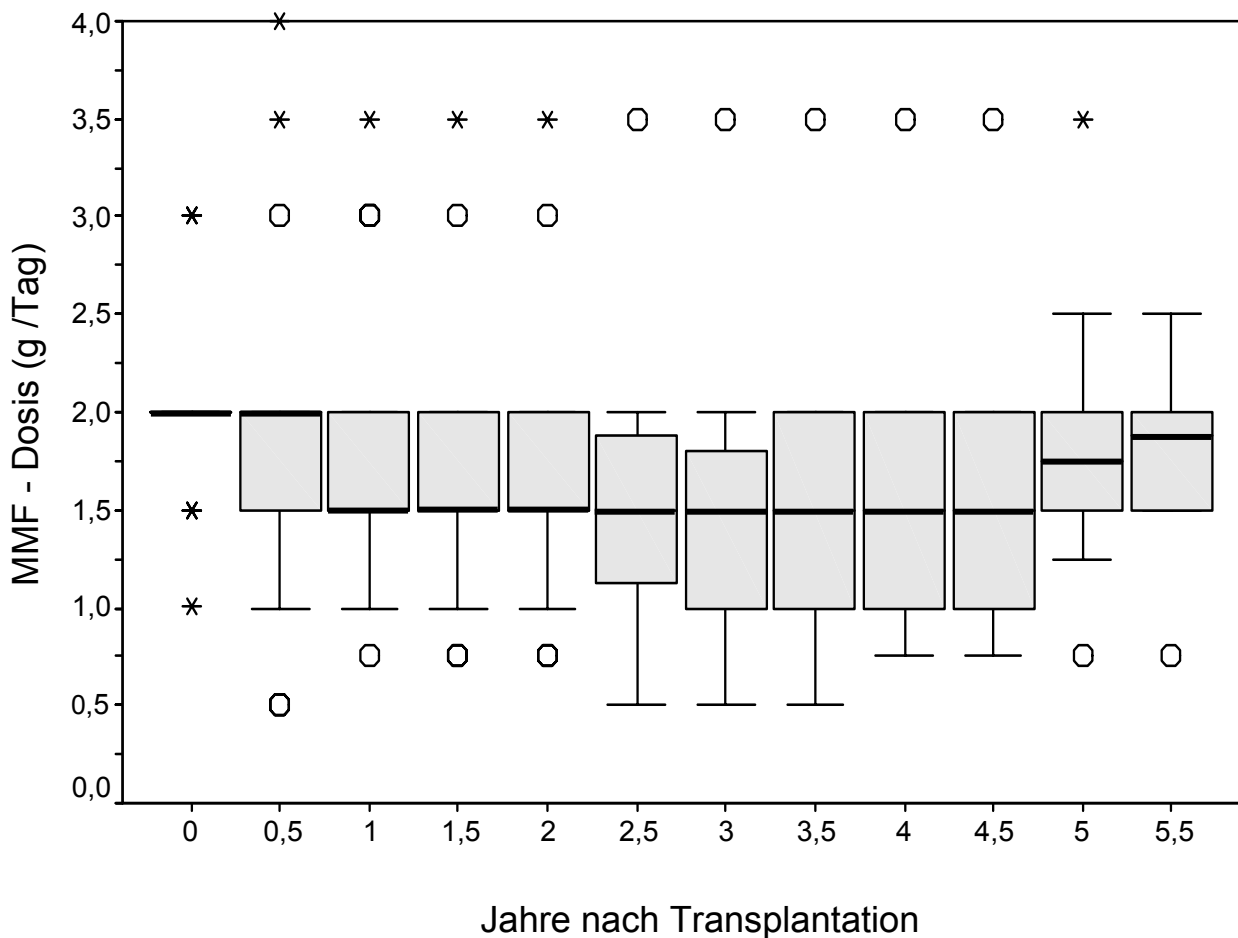


Abb. 22: Langzeitverlauf der MMF – Dosierung (g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

### 3.2.1.1.5. Langzeitverlauf des MPA - Talspiegels

Tab. 34: Lage- und Streuungsparameter des MPA - Talspiegels (Einheit:  $\mu\text{g/ml}$ ) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	44	2,575	1,118	0,6	6,0	1,9	2,6	3,2
0,5	44	4,057	2,431	0,5	10,8	2,3	3,8	5,7
1	41	4,069	1,997	1,2	12,1	2,4	4,0	4,9
1,5	35	3,959	1,711	1,1	7,9	2,6	3,6	5,2
2	31	3,195	1,526	1,0	7,6	2,2	2,6	4,1
2,5	27	3,805	2,114	0,9	8,8	2,4	3,3	5,2
3	26	4,816	3,169	1,7	13,2	2,9	3,7	6,2
3,5	21	3,668	1,367	1,9	6,8	2,5	3,2	4,8
4	14	3,919	2,170	1,4	7,9	2,1	3,1	5,3
4,5	13	3,710	1,727	0,9	6,9	2,9	3,8	4,5
5	11	4,189	2,513	1,7	8,3	2,2	3,4	6,6
5,5	6	3,220	1,810	0,4	5,3	1,7	3,3	4,7

Über die gesamten 5,5 Beobachtungsjahre ergab sich ein mittlerer MPA – Talspiegelwert von  $3,48 \mu\text{g/ml}$  ( $\pm 1,21 \mu\text{g/ml}$ ), der Median lag bei  $3,41 \mu\text{g/ml}$ .

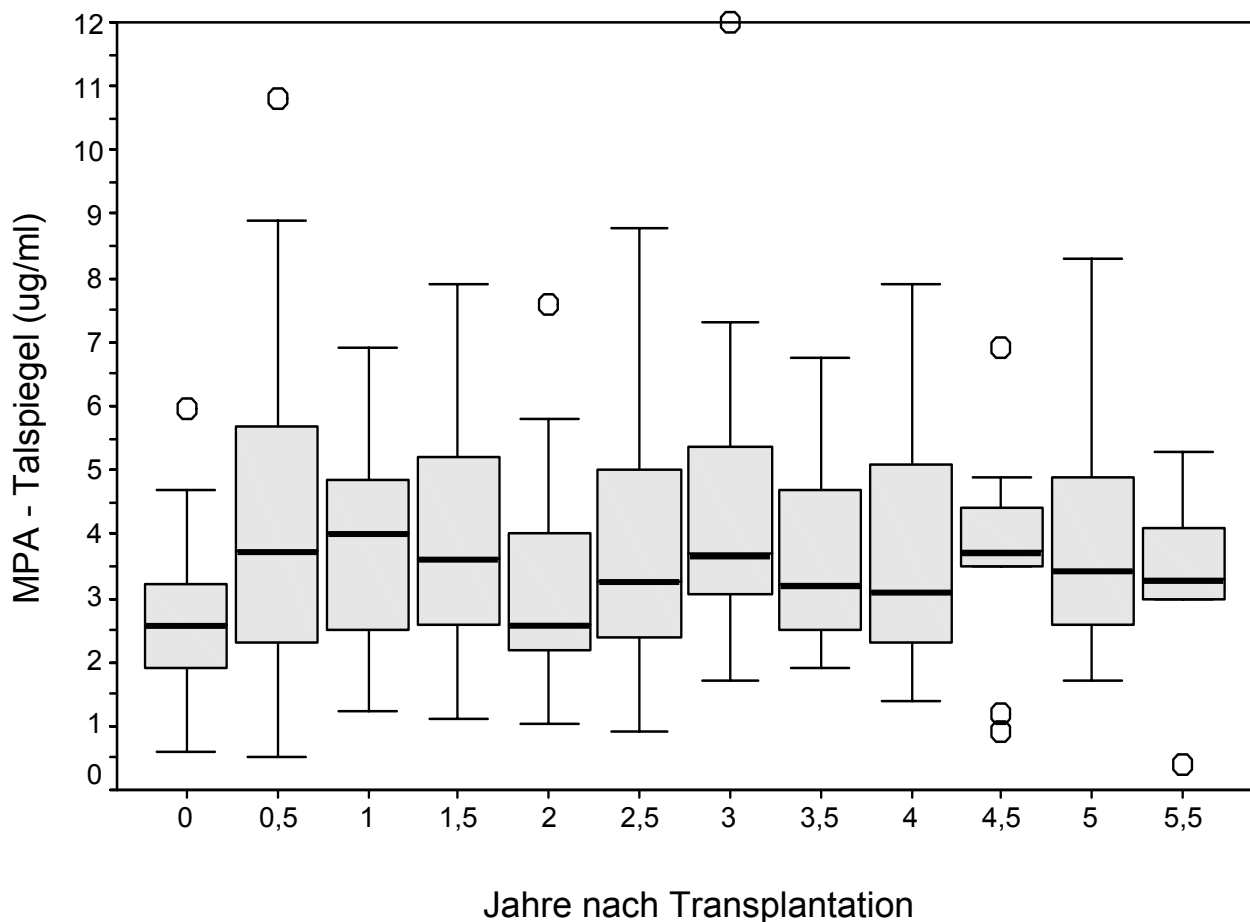


Abb. 23: Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels (Einheit:  $\mu\text{g/ml}$ ) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation.

### **3.2.1.2. Dauer der postoperativen Cortisongabe**

Bei insgesamt 15 Patienten (30 %) konnte das Cortison im Beobachtungszeitraum abgesetzt werden. Die Dauer der Cortisongabe betrug bei ihnen im Mittelwert 1,8 Jahre, bei einer Standardabweichung von 0,9 Jahren.

Nur bei einem Patienten konnte das Cortison ein halbes Jahr nach Transplantation ausgeschlichen werden.

### **3.2.2. Gruppe „CsA - zusätzlich“**

#### **3.2.2.1. Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA -Talspiegels**

Erklärung zu den folgenden Tabellen (Tab. 35 – 40) und Abbildungen (Abb. 24 – 29):

Die Zeitpunkte vor der Umstellung der Immunsuppression sind nicht mit einem „ \* “ versehen und geben den zeitlichen Abstand zur Transplantation in Jahren an. Der Zeitpunkt „0“ bezeichnet den zweiten postoperativen Tag, der Zeitpunkt „zuletzt“ ist der letzte Datenerhebungszeitpunkt kurz vor dem Zusatz von Ciclosporin.

Nach der Umstellung der immunsuppressiven Medikation werden alle Zeitpunkte mit einem „ \* “ markiert, beginnend mit dem Zeitpunkt „ \*0,5 “ als dem Zeitpunkt ein halbes Jahr nach der Änderung der Immunsuppression.

Es werden nur die Zeitpunkte in Abbildungen und Tabellen wiedergegeben, zu denen Daten von mindestens vier Patienten vorliegen.

*Tab. 35: Totale und prozentuale Anzahl der Patienten (N = 23) zu den verschiedenen Zeitpunkten.*

Zeitpunkt	Anzahl der Patienten	
	Total	Prozentual
0	23	100
0,5	5	21,74
1	2	8,7
1,5	2	8,7
2	2	8,7
2,5	1	4,35
zuletzt	23	100
* 0,5	21	91,3
* 1	19	82,61
* 1,5	16	69,57
* 2	12	52,17
* 2,5	8	34,78
* 3	4	17,39
* 3,5	1	4,35
* 4	1	4,35

Die teilweise geringen Patientenzahlen zu den verschiedenen Zeitpunkten sollen nicht suggerieren, dass nur bei wenigen Patienten die Daten über einen langen Zeitraum vollständig waren. Die Anzahl zu den Zeitpunkten vor der Umstellung der Immunsuppression ist so gering, weil der Großteil der Patienten dieser Gruppe bereits nach wenigen Monaten umgestellt wurde und daher nur in die Zeitpunkte „0“ und „zuletzt“ eingeht.

Mehrere Jahre nach der Umstellung ist die Anzahl so gering, da es sich um eine prospektive Pilotstudie handelt, in die laufend neue Patienten aufgenommen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Somit konnte zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine gewisse Patientenzahl nur über einen relativ geringen Zeitraum beobachtet werden. Zudem können von Patienten nach einem Todesfall oder einem Transplantatverlust keine weiteren Daten mehr erhoben werden.

Aus folgenden Tabellen und Abbildungen wird der Langzeitverlauf der Retentionsparameter Kreatinin (Tab. 36, Abb. 24) und Harnstoff (Tab. 37, Abb. 25) sowie des Blutdruckes (Tab. 38, Abb. 26), der MMF – Dosierung (Tab. 39, Abb. 27) und des MPA – Talspiegels (Tab. 40, Abb. 28) der Gruppe „CsA zusätzlich“ ersichtlich.

### 3.2.2.1.1. Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins

Tab. 36: Lage- und Streuungsparameter des Serum – Kreatinins (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	4,747	2,232	0,9	9,6	2,8	4,9	6,0
0,5	5	1,720	0,363	1,2	2,2	1,4	1,8	2,0
Zuletzt	23	2,797	1,152	1,1	5,4	2,1	2,3	3,6
*0,5	21	1,905	0,631	1,0	3,2	1,5	1,8	2,5
*1	19	2,084	0,713	1,0	3,6	1,6	1,8	2,8
*1,5	16	2,191	0,828	1,0	3,9	1,5	2,0	2,8
*2	12	2,000	0,731	1,4	3,8	1,5	1,8	2,4
*2,5	8	2,235	0,918	1,4	3,8	1,6	1,9	3,2
*3	4	2,400	0,616	2,0	3,3	2,0	2,2	3,1

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer Serum – Kreatininwert von 2,76 mg/dl ( $\pm$  1,17 mg/dl), bei einem Median von 2,3 mg/dl. Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 2,1 mg/dl ( $\pm$  0,66 mg/dl), der Median bei 1,96 mg/dl.

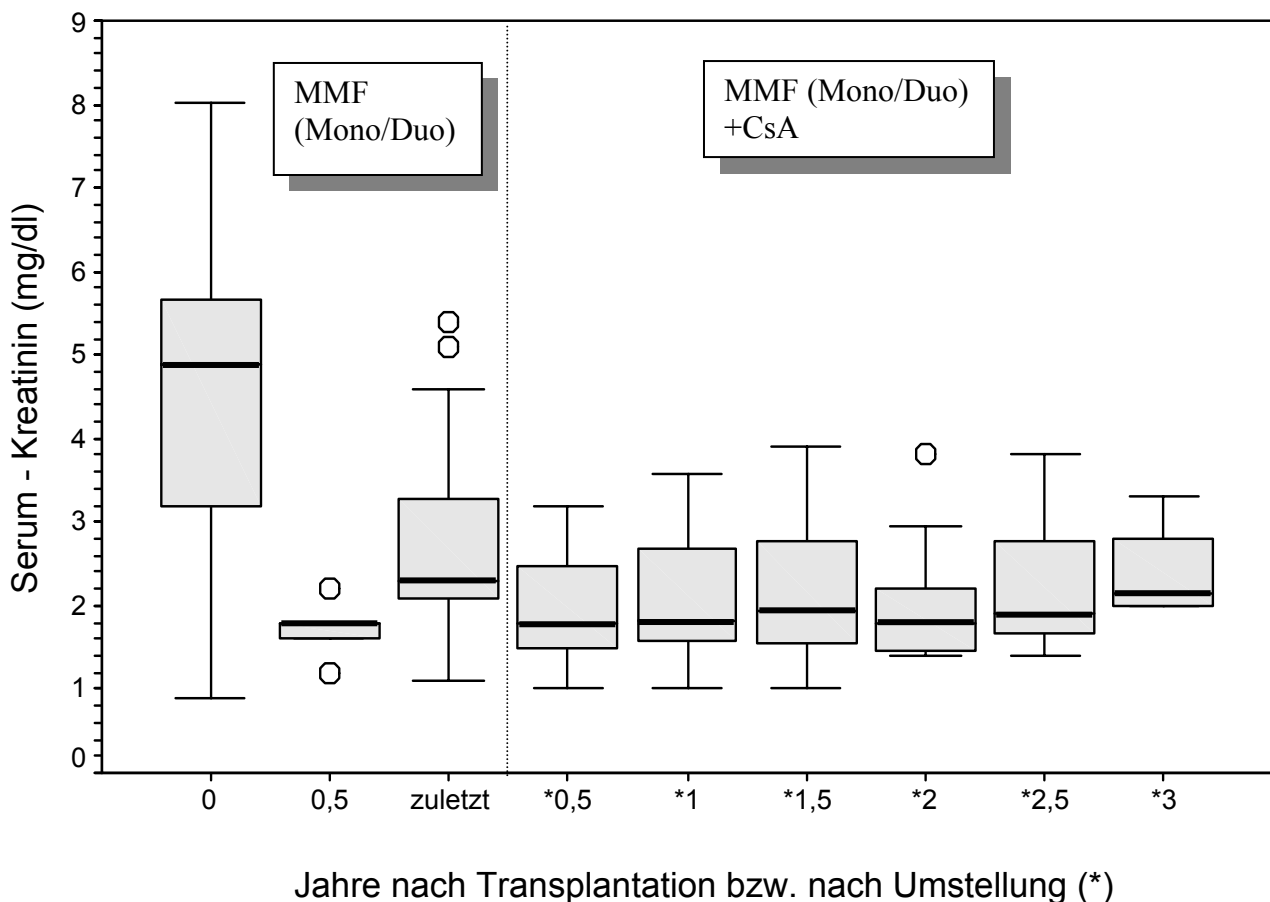


Abb. 24: Serum – Kreatinin – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.

### 3.2.2.1.2. Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs

Tab. 37: Lage- und Streuungsparameter des Serum –Harnstoffs (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	100,34	35,186	29	165	80	95	130
0,5	5	66,40	19,034	33	80	52	73	78
Zuletzt	23	119,87	61,192	38	237	75	100	150
*0,5	21	73,67	33,473	32	155	51	59	93
*1	19	86,12	33,936	43	152	57	83	109
*1,5	16	91,38	44,935	45	192	56	71	129
*2	12	72,30	21,759	38	101	54	74	90
*2,5	8	90,00	44,718	40	157	49	75	134
*3	4	85,25	21,046	58	107	64	88	104

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer Serum – Harnstoffwert von 118,83 mg/dl ( $\pm$  61,75 mg/dl), bei einem Median von 100 mg/dl. Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 84 mg/dl ( $\pm$  29,43mg./dl.), der Median bei 73 mg/dl.

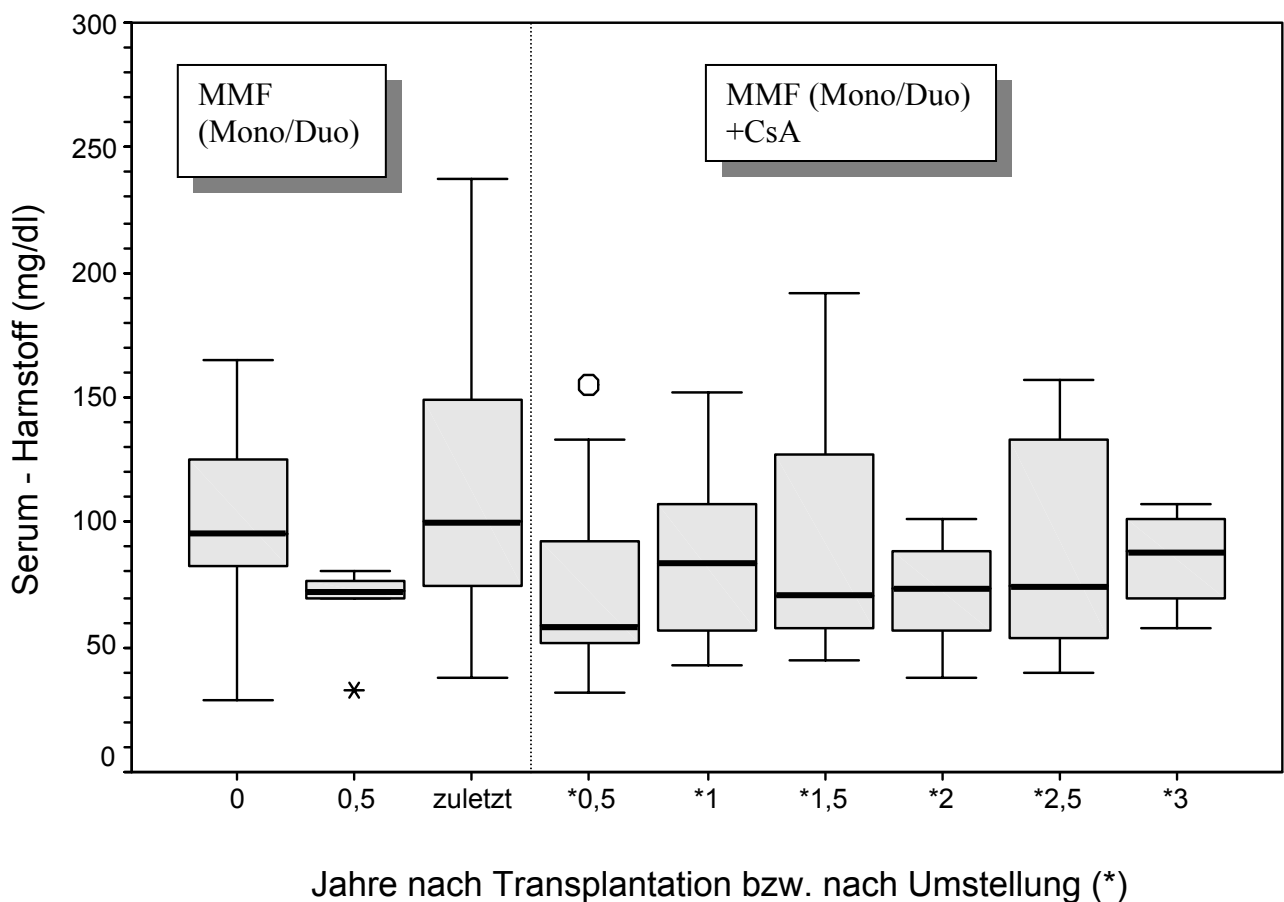


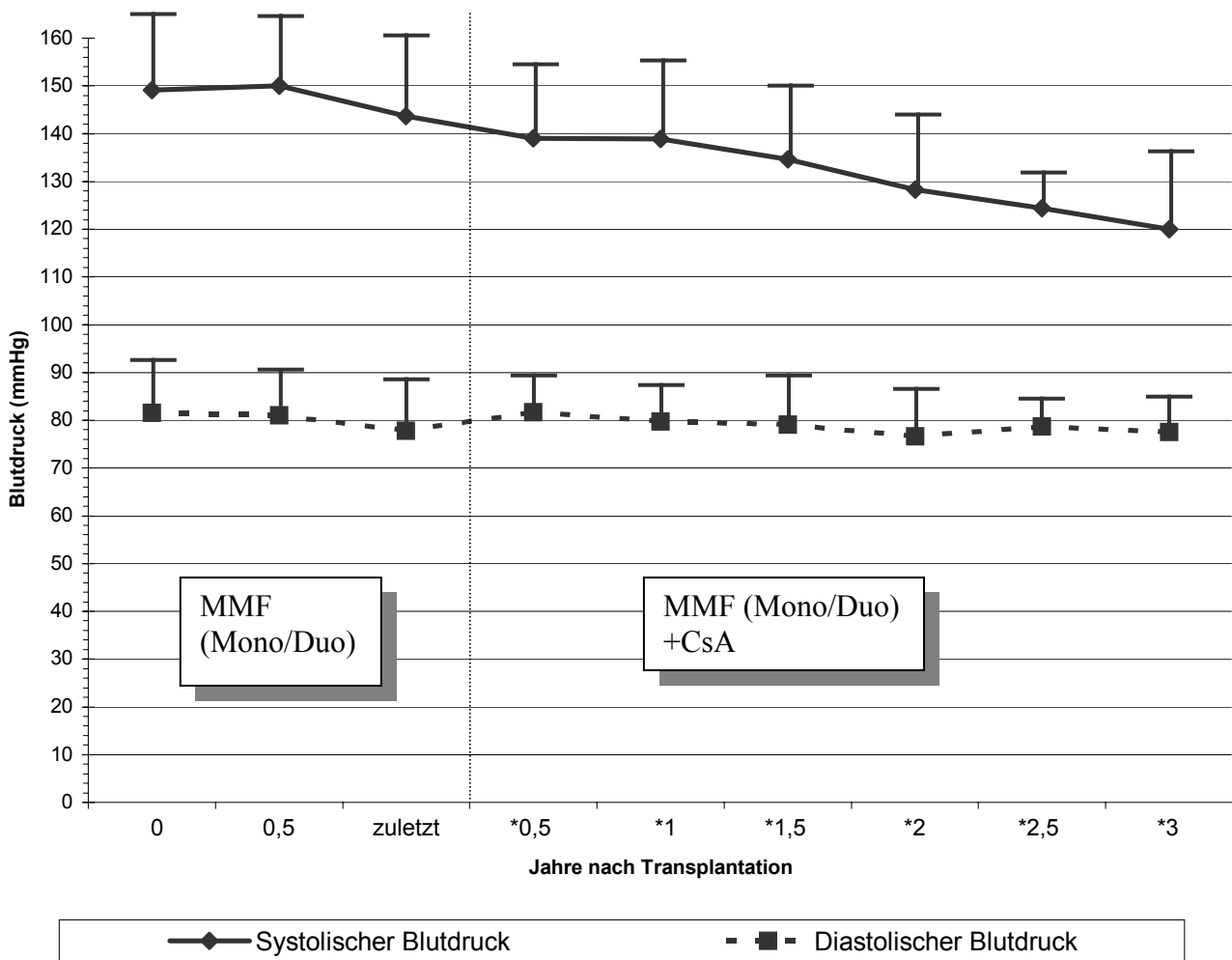
Abb. 25: Serum – Harnstoff – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.



### 3.2.2.1.3. Langzeitverlauf des Blutdrucks

*Tab. 38: Lage- und Streuungsparameter des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Systolischer Blutdruck			Diastolischer Blutdruck		
		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Median
0	23	149,13	17,166	150	81,52	11,123	80
0,5	5	150,00	15,811	150	81,00	9,618	85
Zuletzt	23	143,70	18,292	145	77,83	11,785	80
*0,5	21	139,05	15,380	140	81,67	7,638	80
*1	19	138,95	19,045	140	79,74	7,164	80
*1,5	16	134,69	15,217	130	79,05	9,869	80
*2	12	128,33	14,035	130	76,67	10,941	80
*2,5	8	124,38	6,232	125	78,75	4,432	80
*3	4	120,00	14,142	125	77,50	5,000	80



*Abb. 26: Langzeitverlauf des Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.*

### 3.2.2.1.5. Langzeitverlauf der MMF – Dosierung

Tab. 39: Lage- und Streuungsparameter der MMF – Dosierung (Einheit: g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	2,04	0,367	1	3	2,0	2,0	2,0
0,5	5	1,55	0,622	1	2	0,9	2,0	2,0
Zuletzt	23	1,90	0,608	1	3	1,5	2,0	2,0
*0,5	21	1,33	0,639	1	3	1,0	1,0	2,0
*1	19	1,20	0,569	1	2	0,8	1,0	2,0
*1,5	16	1,28	0,632	1	2	0,6	1,0	2,0
*2	12	1,58	0,469	1	2	1,0	1,8	2,0
*2,5	8	1,50	0,598	1	2	1,0	1,8	2,0
*3	4	1,50	0,577	1	2	1,0	1,5	2,0

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich eine mittlere MMF – Dosierung von 1,95 g/Tag ( $\pm 0,46$  g/Tag), bei einem Median von 2 g/Tag. Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 1,35 g/Tag ( $\pm 0,62$  g/Tag), der Median bei 1,3 g/Tag.

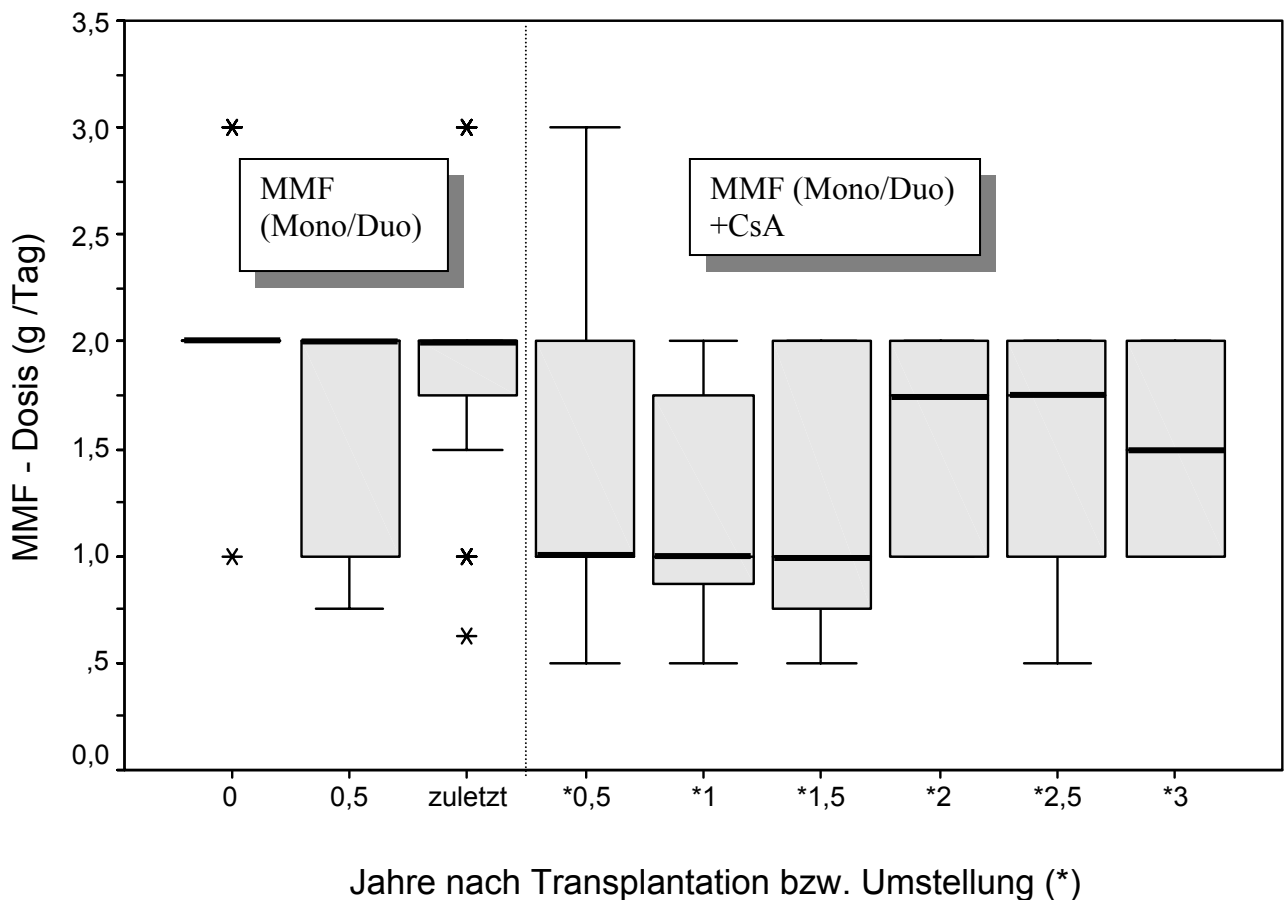


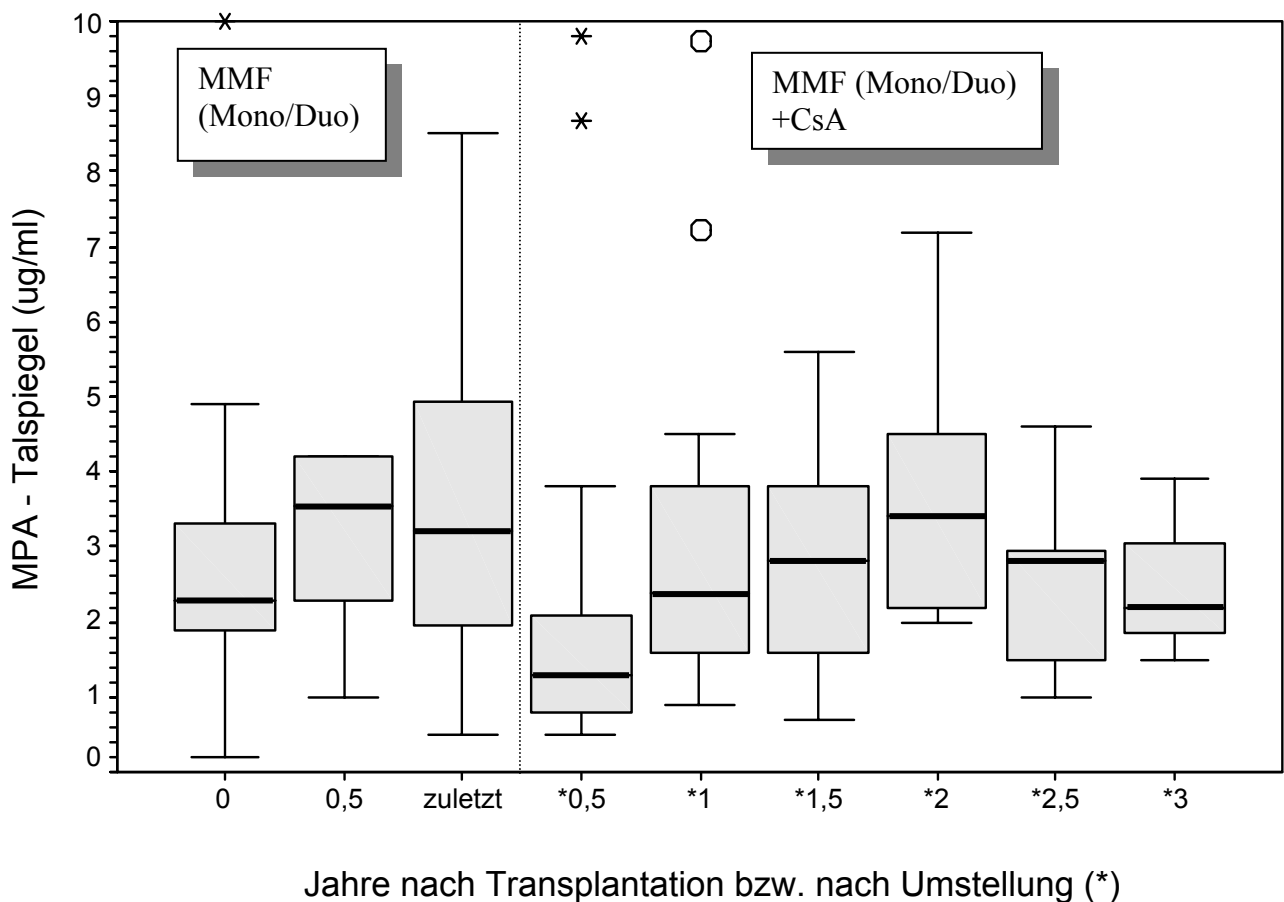
Abb. 27: Langzeitverlauf der MMF – Dosierung (Einheit: g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.

### 3.2.2.1.6. Langzeitverlauf des MPA - Talspiegels

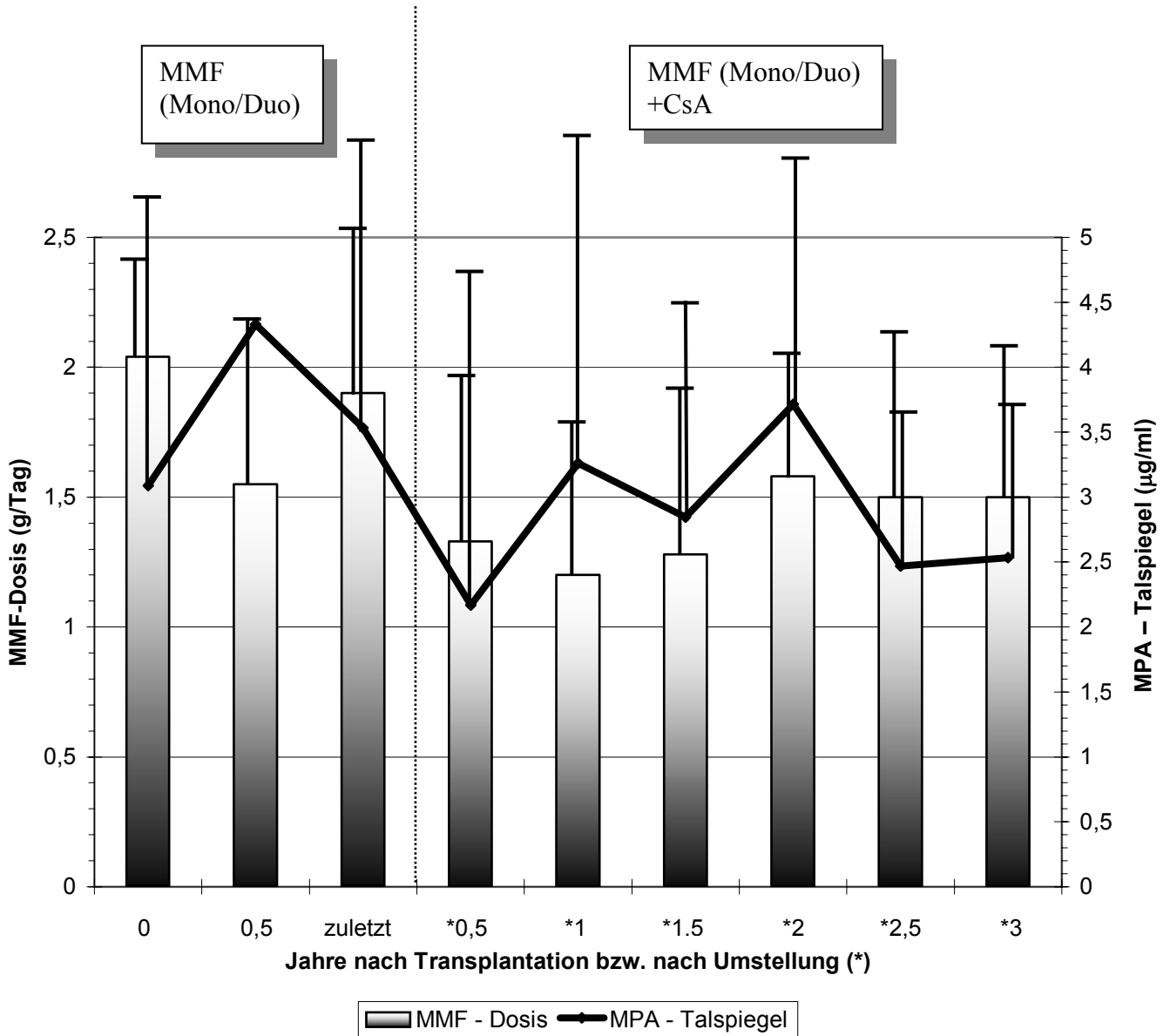
*Tab. 40: Lage- und Streuungsparameter des MPA – Talspiegels (Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	3,089	2,277	0,2	10,0	1,8	2,3	3,3
0,5	5	4,330	3,713	1	11	1,65	3,6	7,4
Zuletzt	23	3,534	2,069	0,5	8,5	1,8	3,2	5,0
*0,5	21	2,168	2,497	0,5	9,8	0,8	1,3	2,2
*1	19	3,262	2,516	0,9	9,7	1,5	2,4	4,0
*1,5	16	2,844	1,615	0,7	5,6	1,5	2,8	4,1
*2	12	3,714	1,907	2,0	7,2	2,0	3,4	5,1
*2,5	8	2,470	1,237	1	5	1,4	2,8	3,0
*3	4	2,533	1,234	1,5	3,9	1,5	2,2	3,9

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer MPA – Talspiegel von 3,49 µg/ml ( $\pm$  1,65 µg/ml), bei einem Median von 3 µg/ml.  
 Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 2,88 µg/ml ( $\pm$  2,4 µg/ml), der Median bei 2,3 µg/ml.



*Abb. 28: Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels (Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.*



*Abb. 29: Gleichzeitige Darstellung des Langzeitverlaufes der MMF – Dosierungen (Balken; Einheit: g/T) und der MPA – Talspiegel (Linie; Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.2.1.*

### 3.2.2.2. Dauer der postoperativen Cortisongabe, Dauer bis zum Zusatz von Ciclosporin

Bei insgesamt neun Patienten (39,13 %) konnte das Cortison abgesetzt werden, davon bei acht (34,78 %) Patienten erst nach dem Zusatz von Ciclosporin und nur bei einem (4,35 %) noch vor dem Zusatz von Ciclosporin (2,3 Jahre nach der Transplantation).

*Tab. 41: Dauer der Cortisongabe.*

Dauer der Cortisongabe	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)
von der Transplantation an (N = 9)	1,56	0,58
vom Zusatz von Ciclosporin an (N = 8)	1,19	0,59

Die mittlere Dauer bis zum Zusatz von Ciclosporin zu MMF lag bei 13,3 Wochen ( $\pm$  24,5 Wochen), der kürzeste Zeitraum der Calcineurin – Inhibitor freien Immunsuppression lag bei einer Woche, der längste bei 28 Monaten.

### 3.2.2.3. Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie

Bei allen 23 Patienten der Gruppe wurde Ciclosporin in einer täglichen Dosierung von vier bis sechs mg/kg KG zur Immunsuppression hinzugefügt (erklärtes Ziel war ein monospezifischer Talblutspiegel von 100 –150 ng/ml) bei gleichzeitiger Reduzierung der MMF – Dosierung in individuellem Ausmaß. Folgende Tabelle 42 listet die Gründe für die Umstellung der Immunsuppression auf, wobei die Abstoßungsreaktionen den überwiegenden Teil (70%) ausmachen.

*Tab. 42: Anteilmäßige Gründe für die Umstellung der Immunsuppression. Absolute und prozentuale (in Bezug auf die 23 Patienten der Gruppe „CsA - zusätzlich“) Angabe.*

Grund für Umstellung der Immunsuppression	Anzahl	
	Total	Prozentual
Banff 4	11	47,83
Banff 3	5	21,74
Rezidivierende CMV - Infekte	3	13,04
Schwere therapieresistente Diarrhoe	2	8,7
Knochenmarksuppression (klinisch manifest v.a. als Leukopenie)	1	4,35
Alopezie	1	4,35

*\* Anmerkung: Es wurde zwar bei zwölf Patienten mit Banff 4 – Biopsieergebnis Ciclosporin zu MMF hinzugefügt, bei einem dieser Patienten wurde aber nicht die Abstoßungskrise, sondern ein rezidivierender CMV –Infekt, der simultan ablief, als Grund für die Umstellung der Immunsuppression angegeben.*

Es sei nochmals darauf verwiesen, dass der Zusatz von Ciclosporin zur Immunsuppression bei den Banff 3 und 4 – Biopsieergebnissen nicht aufgrund schwerer steroidresistenter Abstoßungskrisen erfolgte, sondern aus Sicherheitsgründen, aufgrund fehlender Erfahrung mit einer MMF – basierten, Calcineurin – Inhibitor freien Immunsuppression.

### 3.2.3. Gruppe „MMF - Stopp“

#### 3.2.3.1. Langzeitverläufe der Retentionsparameter, des Blutdrucks, der MMF – Dosierung und des MPA -Talspiegels

Erklärung zu den folgenden Tabellen (Tab. 43 – 48) und Abbildungen (Abb. 30 – 35): Die Zeitpunkte vor der Umstellung der Immunsuppression sind nicht mit einem „ \* “ versehen und geben den zeitlichen Abstand zur Transplantation in Jahren an. Der Zeitpunkt „0“ bezeichnet den zweiten postoperativen Tag, der Zeitpunkt „zuletzt“ ist der letzte Datenerhebungszeitpunkt kurz vor dem Absetzen von MMF.

Nach der Umstellung der immunsuppressiven Medikation werden alle Zeitpunkte mit einem „ \* “ markiert, beginnend mit dem Zeitpunkt „ \*0,5 “ als dem Zeitpunkt ein halbes Jahr nach der Änderung der Immunsuppression.

Anmerkung: Die Parameter „MMF – Dosis“ und „MPA – Talspiegel“ lassen sich selbstverständlich nur bis zur Umstellung der Medikation erheben.

Es werden nur die Zeitpunkte in Abbildungen und Tabellen wiedergegeben, zu denen Daten von mindestens vier Patienten vorliegen.

*Tab. 43: Totale und prozentuale Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten.*

Zeitpunkt	Anzahl der Patienten	
	Total	Prozentual
0	11	91,67
0,5	4	33,34
1	1	8,34
zuletzt	11	91,67
* 0,5	10	83,34
* 1	6	50
* 1,5	3	25
* 2	2	16,67
* 2,5	1	8,34

Die teilweise geringen Patientenanzahlen zu den verschiedenen Zeitpunkten sollen nicht suggerieren, dass nur bei wenigen Patienten die Daten über einen langen Zeitraum vollständig waren. Die Anzahl zu den Zeitpunkten vor der Umstellung der Immunsuppression ist so gering, weil der Großteil der Patienten dieser Gruppe bereits nach wenigen Monaten umgestellt wurde und daher nur in die Zeitpunkte „0“ und „zuletzt“ eingeht.

Mehrere Jahre nach der Umstellung ist die Anzahl so gering, da es sich um eine prospektive Pilotstudie handelt, in die laufend neue Patienten aufgenommen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Somit konnte zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine gewisse Patientenanzahl nur über einen relativ geringen Zeitraum beobachtet werden. Zudem können von Patienten nach einem Todesfall oder einem Transplantatverlust keine weiteren Daten mehr erhoben werden.

Aus folgenden Tabellen und Abbildungen wird der Langzeitverlauf der Retentionsparameter Kreatinin (Tab. 44, Abb. 30) und Harnstoff (Tab. 45, Abb. 31) sowie des Blutdruckes (Tab. 46, Abb. 32), der MMF – Dosierung (Tab. 47, Abb. 33) und des MPA – Talspiegels (Tab. 48, Abb. 34) der Gruppe „MMF - Stopp“ ersichtlich.

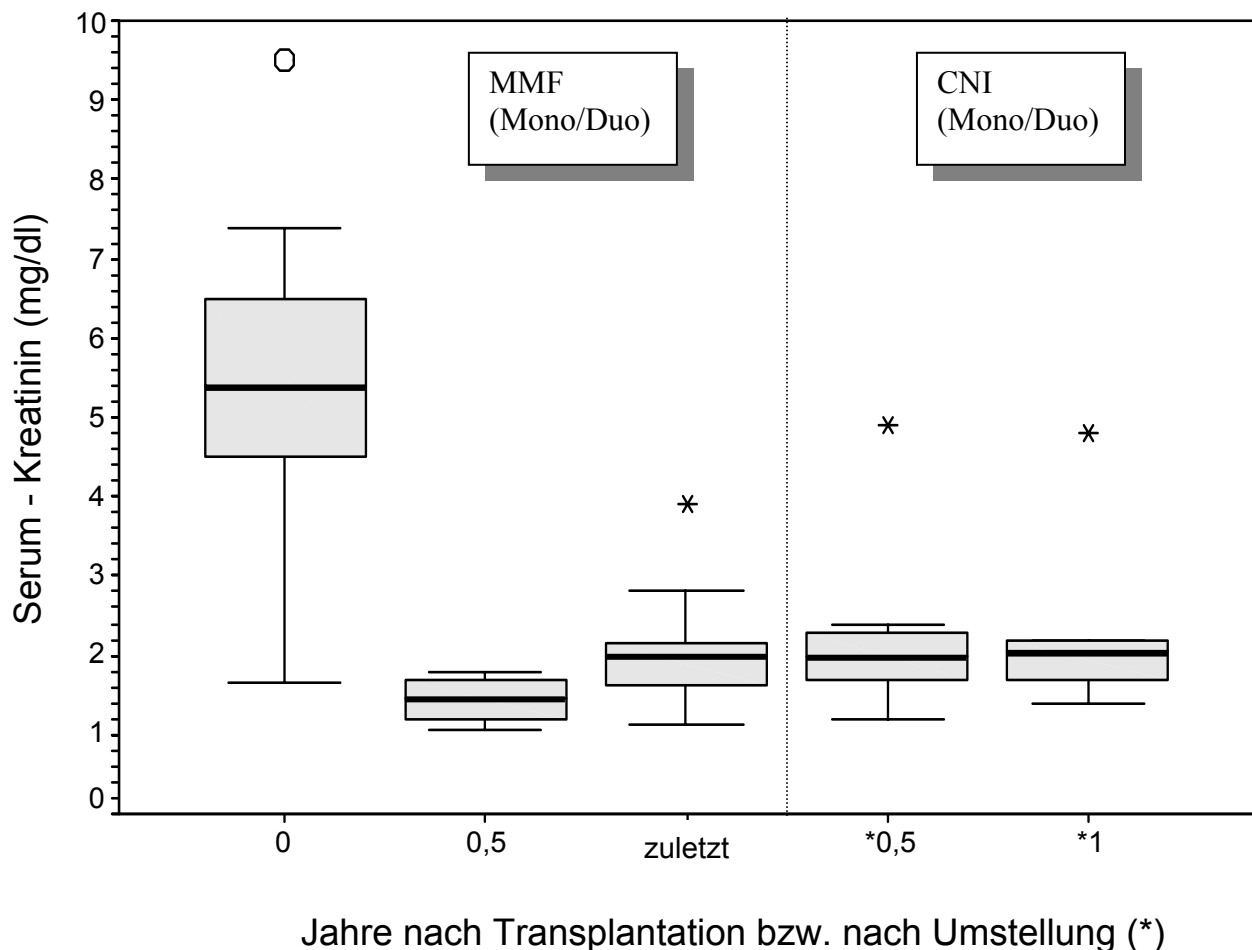
### 3.2.3.1.1. Langzeitverlauf des Serum – Kreatinins

*Tab. 44: Lage- und Streuungsparameter des Serum – Kreatinins (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	5,366	2,197	1,7	9,5	4,3	5,4	6,5
0,5	5	1,443	0,322	1,1	1,8	1,1	1,5	1,8
Zuletzt	23	2,042	0,773	1,1	3,9	1,6	2,0	2,2
*0,5	21	2,192	1,038	1,2	4,9	1,6	2,0	2,3
*1	19	2,362	1,231	1,4	4,8	1,6	2,0	2,9

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer Serum – Kreatininwert von 1,98 mg/dl ( $\pm$  0,79 mg/dl), bei einem Median von 1,87 mg/dl.

Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 2,47 mg/dl ( $\pm$  1,04 mg/dl), der Median bei 2,11 mg/dl.



*Abb. 30: Serum – Kreatinin – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

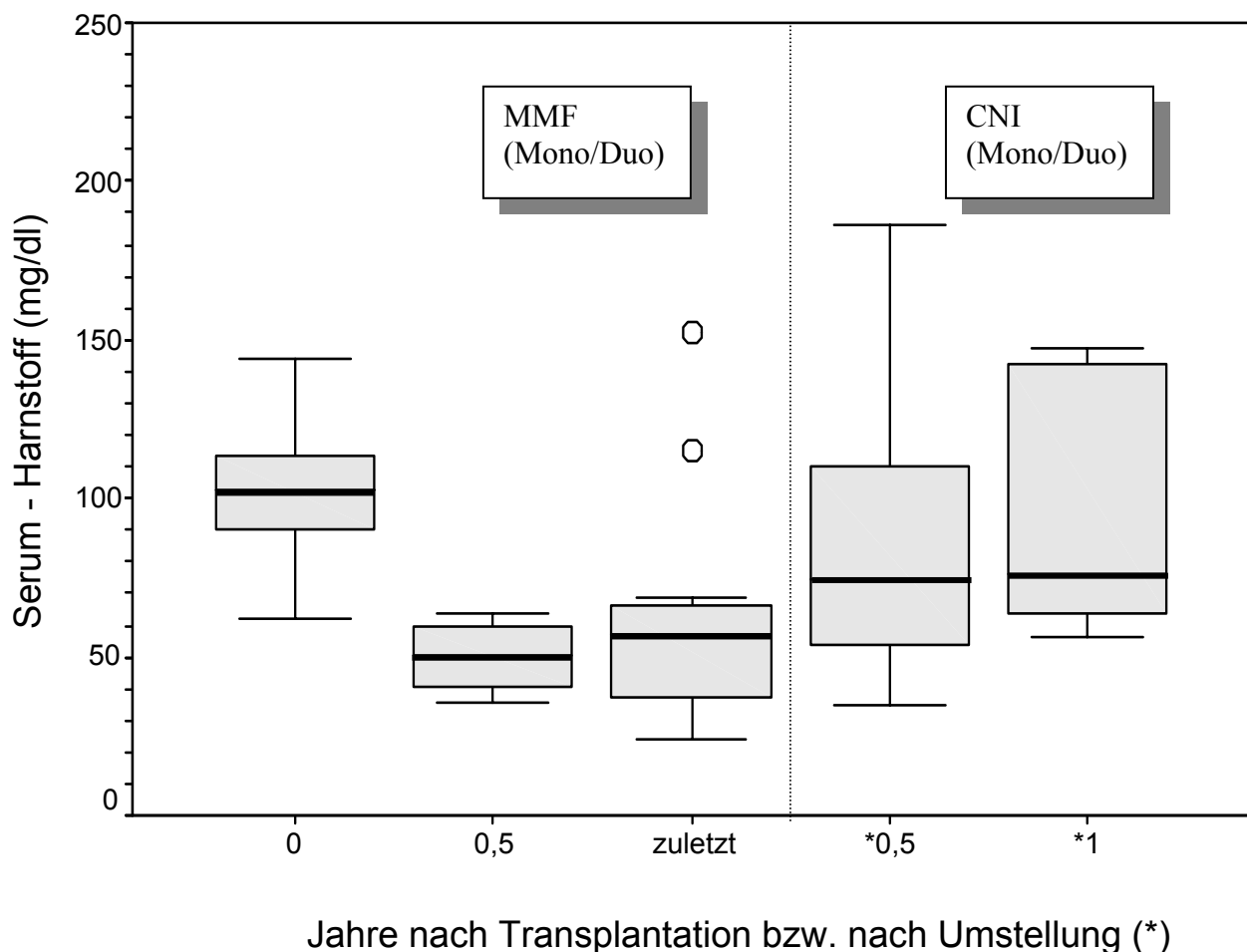
### 3.2.3.1.2. Langzeitverlauf des Serum – Harnstoffs

*Tab. 45: Lage- und Streuungsparameter des Serum –Harnstoffs (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	100,47	24,470	62	144	81	103	114
0,5	5	50,13	12,072	36	64	39	50	62
Zuletzt	23	62,75	39,100	24	152	27	58	69
*0,5	21	89,09	48,549	35	186	53	74	122
*1	19	93,50	40,337	56	147	62	76	143

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer Serum – Harnstoffwert von 61,76 mg/dl ( $\pm 38,86$  mg/dl), bei einem Median von 49,07 mg/dl.

Nach der Umstellung lag der Mittelwert bei 94,19 mg/dl ( $\pm 43,75$  mg/dl), der Median bei 79,25 mg/dl.



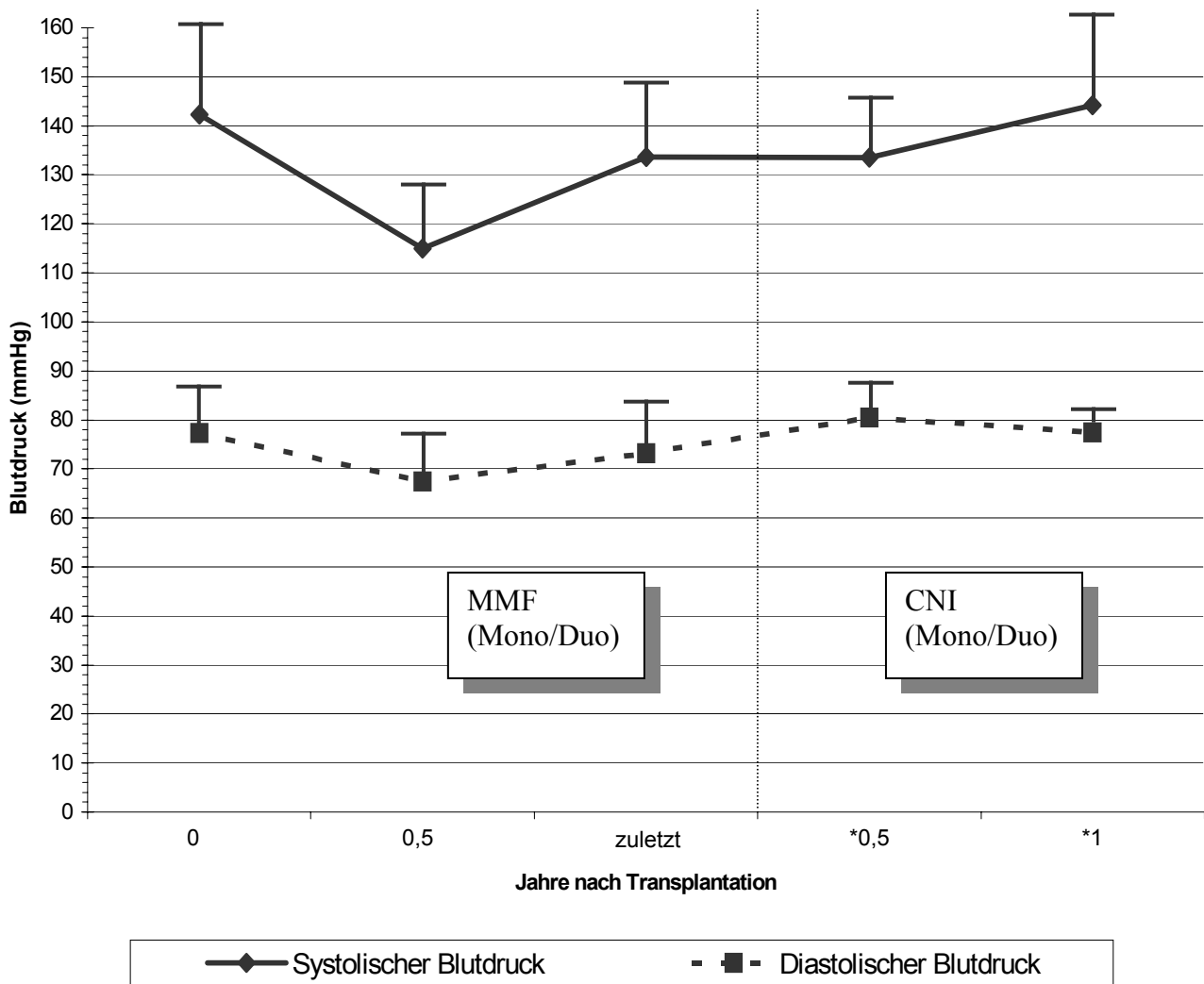
*Abb. 31: Serum – Harnstoff – Langzeitverlauf (Einheit: mg/dl) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*



### 3.2.3.1.3. Langzeitverlauf des Blutdrucks

*Tab. 46: Lage- und Streuungsparameter des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Systolischer Blutdruck			Diastolischer Blutdruck		
		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Median
0	23	142,27	18,353	140	77,27	9,045	80
0,5	5	115,00	12,910	115	67,50	9,574	65
Zuletzt	23	133,64	15,667	130	73,18	10,787	75
*0,5	21	133,50	12,921	130	80,50	5,986	80
*1	19	144,17	18,005	145	77,50	4,183	80



*Abb. 32: Langzeitverlauf des Blutdrucks (Einheit: mmHg) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation bzw. nach Umstellung der Immunsuppression (Markierung durch ein „\*“), Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

### 3.2.3.1.4. Langzeitverlauf der MMF – Dosierung

Tab. 47: Lage- und Streuungsparameter der MMF – Dosierung (Einheit: g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation, Einzelheiten siehe 3.2.3.1.

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	2,09	0,302	2	3	2,0	2,0	2,0
0,5	5	1,38	0,750	1	2	0,63	1,5	2,0
Zuletzt	23	1,73	0,607	1	2	2,0	2,0	2,0

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich eine mittlere MMF – Dosierung von 1,84 g/Tag ( $\pm 0,29$  g/Tag), bei einem Median von 2 g/Tag.

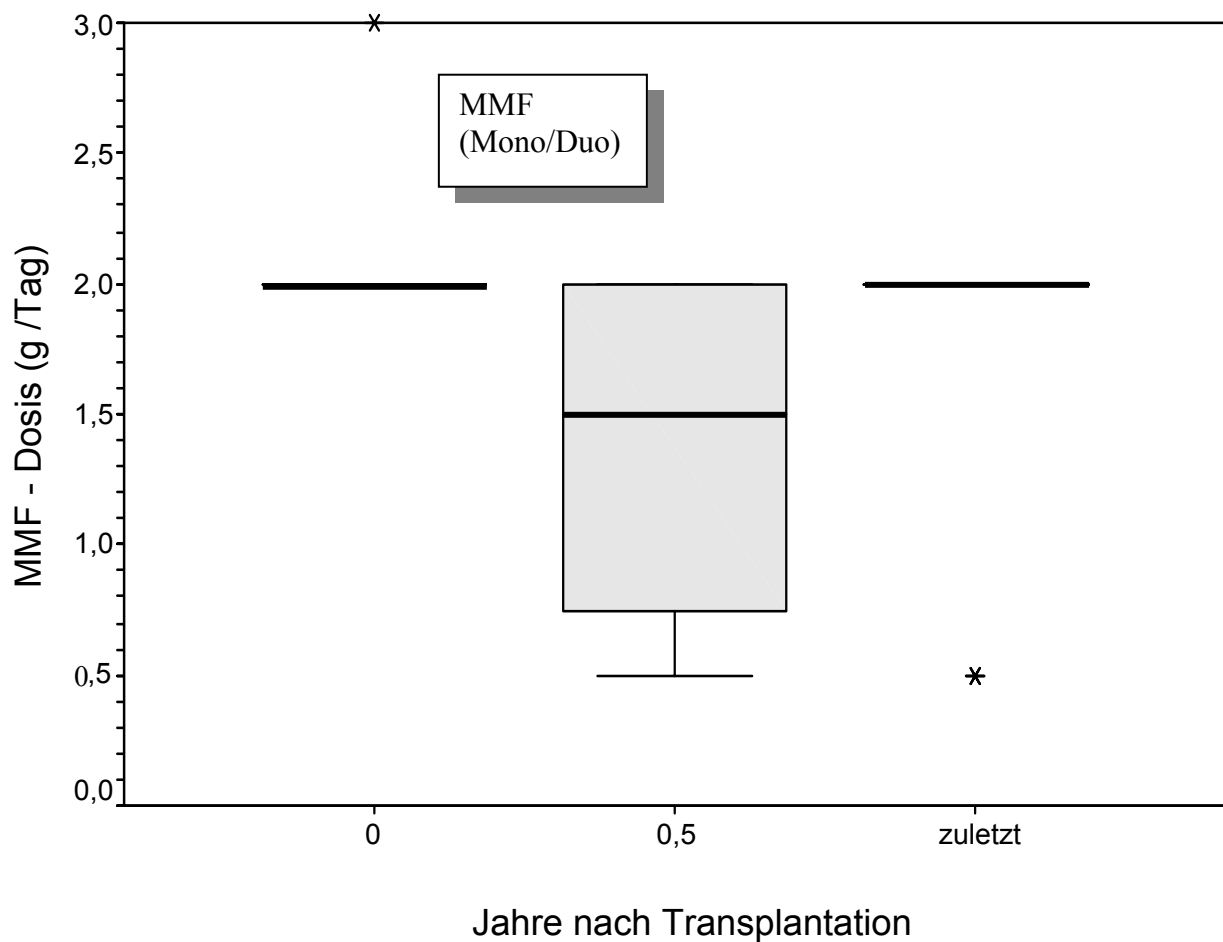


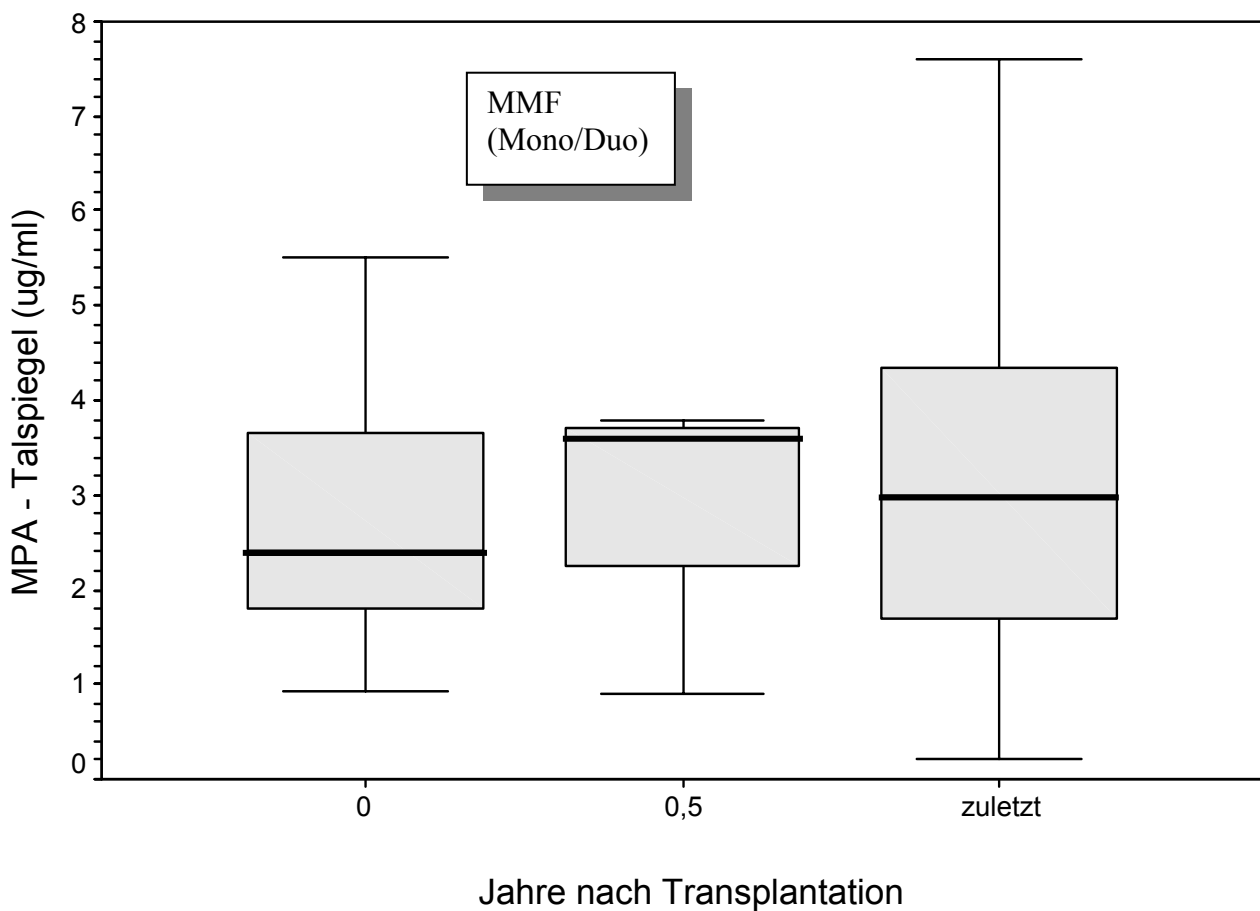
Abb. 33: Langzeitverlauf der MMF – Dosierung (Einheit: g/Tag) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation, Einzelheiten siehe 3.2.3.1.

### 3.2.3.1.5. Langzeitverlauf des MPA - Talspiegels

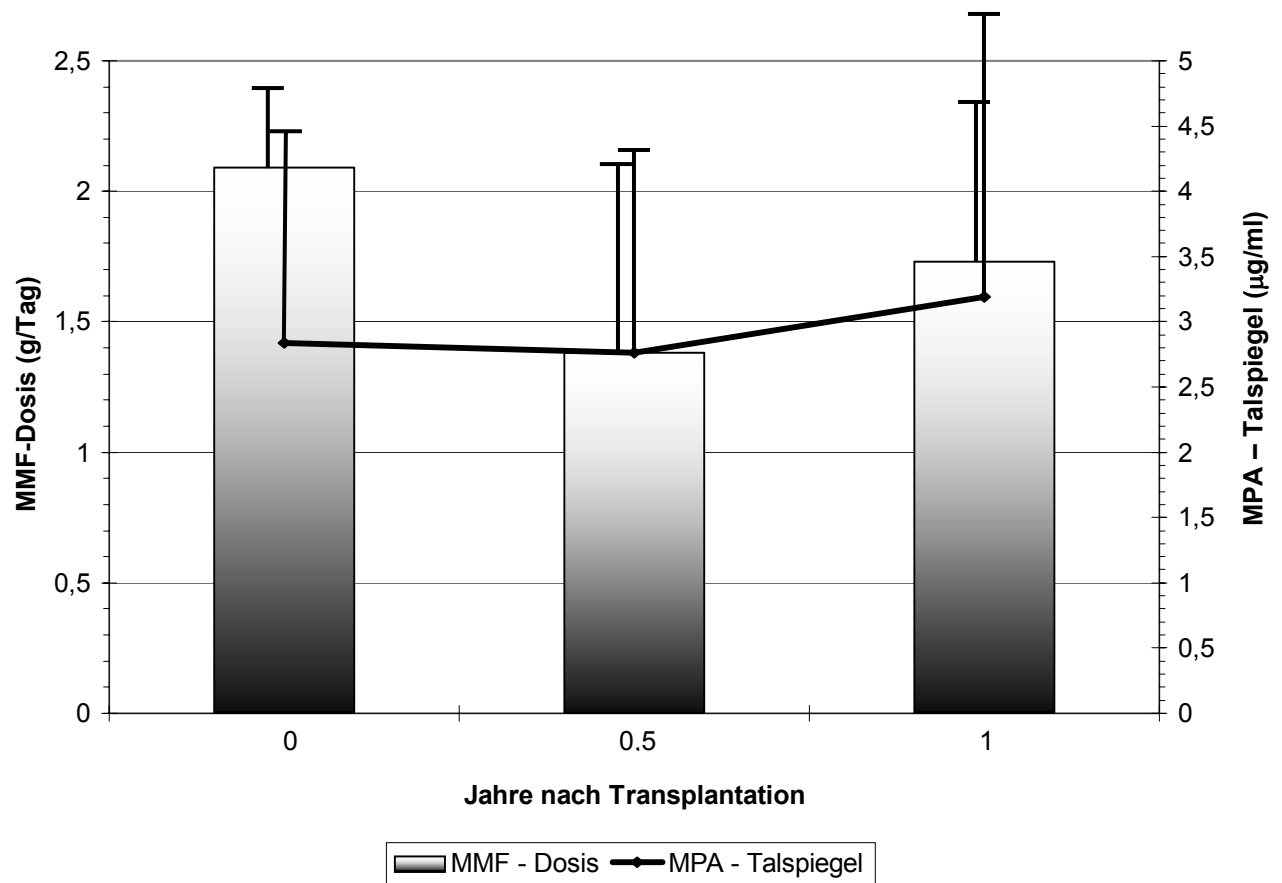
*Tab. 48: Lage- und Streuungsparameter des MPA – Talspiegels (Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation, Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

Jahre nach Transplant.	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25	50	75
0	23	2,837	1,588	0,9	5,5	1,8	2,4	3,7
0,5	5	2,763	1,625	0,89	3,8	0,9	3,6	3,8
Zuletzt	23	3,193	2,272	0,2	7,6	1,2	3,0	4,6

Für die Zeit vor der Umstellung der Immunsuppression ergab sich ein mittlerer MPA – Talspiegel von 2,88 µg/ml ( $\pm 1,13$  µg/ml), bei einem Median von 3,08 µg/ml.



*Abb. 34: Langzeitverlauf des MPA – Talspiegels (Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation, Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*



*Abb. 35: Gleichzeitige Darstellung des Langzeitverlaufes der MMF – Dosierungen (Balken; Einheit: g/T) und der MPA – Talspiegel (Linie; Einheit: µg/ml) in halbjährlichen Abständen nach Transplantation, Einzelheiten siehe 3.2.3.1.*

### 3.2.3.2. Dauer der postoperativen Cortisongabe, Dauer bis zur Substituierung von MMF durch einen Calcineurin - Inhibitoren

Bei einem Patienten (8,34 %) konnte das Cortison abgesetzt werden und zwar nach 1,4 Jahren, ein halbes Jahr nach dem Absetzen von MMF.

Die mittlere Dauer bis zur Substituierung von MMF durch einen Calcineurin - Inhibitoren lag bei 21 Wochen ( $\pm$  19 Wochen), der kürzeste Zeitraum der Calcineurin – Inhibitor freien Immunsuppression lag bei zwei Wochen, der längste bei 15 Monaten.

### 3.2.3.3. Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie

Bei elf Patienten (91,67 %) wurde MMF für Ciclosporin abgesetzt, bei einem (8,34 %) für Tacrolimus. Folgende Tabelle 49 listet die Gründe für die Umstellung der Immunsuppression auf, wobei rezidivierende CMV - Infekte den überwiegenden Teil (58%) ausmachen.

*Tab. 49: Anteilmäßige Gründe für die Umstellung der Immunsuppression. Absolute und prozentuale (in Bezug auf die 12 Patienten der Gruppe „MMF - Stopp“) Angaben.*

Grund für Umstellung der Immunsuppression	Anzahl	
	Total	Prozentual
Banff 3	2	16,67
Banff 4	2	16,67
Rezidivierende CMV - Infekte	7	58,34
Knochenmarksuppression (klinisch manifest v.a. als Leukopenie)	1	8,34

Anmerkung: Bei den vier Abstoßungsreaktionen handelt es sich nicht um steroidresistente Formen. Die betroffenen Patienten wurden, wie bereits erwähnt, aus Sicherheitsgründen aufgrund mangelnder Erfahrung mit einer Mycophenolatmofetil basierten Immunsuppression umgestellt.

Die sieben unter rezidivierenden CMV – Infekten leidenden Patienten wurden von Ärzten ohne Rücksprache mit dem Transplantationszentrum in der Immunsuppression umgestellt.

### 3.2.4. Übersicht der deskriptiven Statistik der drei Hauptgruppen

*Tab. 50: Übersicht der deskriptiven Statistik quantitativer Merkmale der drei Hauptgruppen (Lage- und Streuungsparameter).*

	Immunsuppressions- gruppe					
		Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Empfängeralter (Jahre)	MMF - Mono/Duo	64,12	65,00	5,438	50	74
	CsA - zusätzlich	63,57	65,00	5,124	51	71
	MMF - Stopp	63,75	65,00	4,883	53	70
Spenderalter (Jahre)	MMF - Mono/Duo	67,08	66,00	7,260	52	81
	CsA - zusätzlich	64,52	66,00	7,763	50	77
	MMF - Stopp	67,00	66,00	8,090	55	81
Präoperative Dialysezeit (Jahre)	MMF - Mono/Duo	5,06	5,00	2,183	1	9
	CsA - zusätzlich	4,43	4,00	1,502	2	8
	MMF - Stopp	6,50	6,00	2,812	2	12
Kalte Ischämiezeit (Stunden)	MMF - Mono/Duo	16,05	16,00	5,978	4	30
	CsA - zusätzlich	13,74	13,00	6,232	4	27
	MMF - Stopp	14,42	15,00	5,452	5	21
HLA-Mismatch	MMF - Mono/Duo	3,06	3,00	1,701	0	6
	CsA - zusätzlich	3,43	4,00	1,441	0	6
	MMF - Stopp	2,92	4,00	1,730	0	5
Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere	MMF - Mono/Duo	4,16	1,00	5,035	0	20
	CsA - zusätzlich	5,13	2,00	7,232	1	26
	MMF - Stopp	4,58	1,00	5,961	0	19
Anzahl der postoperativen Dialysen	MMF - Mono/Duo	0,88	0,00	1,740	0	7
	CsA - zusätzlich	1,22	0,00	2,730	0	9
	MMF - Stopp	1,25	0,50	1,913	0	6

Bezüglich qualitativer Merkmale (Verhältnis von Empfänger- und Spendergeschlecht in den drei Hauptgruppen) sowie quantitativer Merkmale obiger Tabelle 50 ergaben sich in Varianzanalyse, Kruskal-Wallis-Analyse, Chi-Quadrat-Test bzw. Exaktem Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede. Mit anderen Worten zeigten sich keine prädisponierenden Faktoren, die auf die Entwicklung von Komplikationen und eine konsekutive Umstellung der Immunsuppression schließen lassen könnten.

### **3.3. Begründung der Änderungen der immunsuppressiven Therapie der vier nicht in Gruppen einteilbaren Patienten**

Einer Patientin wurde seit Transplantation dauerhaft MMF verabreicht, nach drei Monaten wurde sie jedoch aufgrund einer bioptisch gesicherten Abstoßungskrise (Banff 4) einer MP-Stoß-Therapie (3 x 250 mg) unterzogen und Ciclosporin zur Immunsuppression hinzugefügt. Nach weiteren drei Monaten wurde das Ciclosporin mit dem Verdacht einer Arteriolo-hyalinose durch Tacrolimus ersetzt. Nach zwei Jahren wurde aufgrund einer Psychose und eines komatösen Zustands das Tacrolimus wieder abgesetzt und statt dessen erneut Ciclosporin zu MMF hinzugefügt.

Bei zwei Patienten wurde die MMF – Therapie aufgrund therapieresistenter CMV – Syndrome für vier bzw. sechs Monate unterbrochen und statt dessen Ciclosporin verabreicht.

Ein Patient wies postoperativ dauerhaft niedrige MPA - Talspiegel vor, so dass zwei nach Transplantation Ciclosporin zu MMF hinzugefügt wurde. Der Patient stellte sich im weiteren Verlauf als Schlechtresorbierer von MMF heraus, so dass ein Jahr nach Transplantation das MMF gänzlich abgesetzt wurde.

### **3.4. Anhang**

Im folgenden werden die Patienten dieser Studie („Behandlungsgruppe“) der retrospektiv erhobenen, Ciclosporin behandelten historischen „Vergleichsgruppe“ gegenübergestellt.

Das mittlere Empfängeralter des Kontrollkollektivs lag bei 57,86 Jahren ( $\pm 5,821$ ), das mittlere Spenderalter bei 57,64 Jahren ( $\pm 5,94$ ).

Die Geschlechterverteilung in der Vergleichsgruppe war im Spender- und Empfängerkollektiv exakt gleich: 64 Männer (59,8 %), 43 Frauen (40,2 %).

Die möglichst schnelle Verteilung der Spendernieren in der Behandlungsgruppe schlägt sich in der signifikant ( $T = -4,469$ ;  $df = 180,264$ ;  $P < 0,001$ ) kürzeren kalten Ischämiezeit nieder (Behandlungsgruppe:  $14,99 \pm 5,995$  Stunden. Vergleichsgruppe:  $19,95 \pm 9,4$  Stunden). Im mittleren HLA A, B und DR – Mismatch zeigt sich der Anteil der Studienpatienten, die ihre Niere nach dem ESP zugeteilt bekamen (Behandlungsgruppe:  $3,12 \pm 1,664$ . Vergleichsgruppe:  $2,4 \pm 1,67$ ).

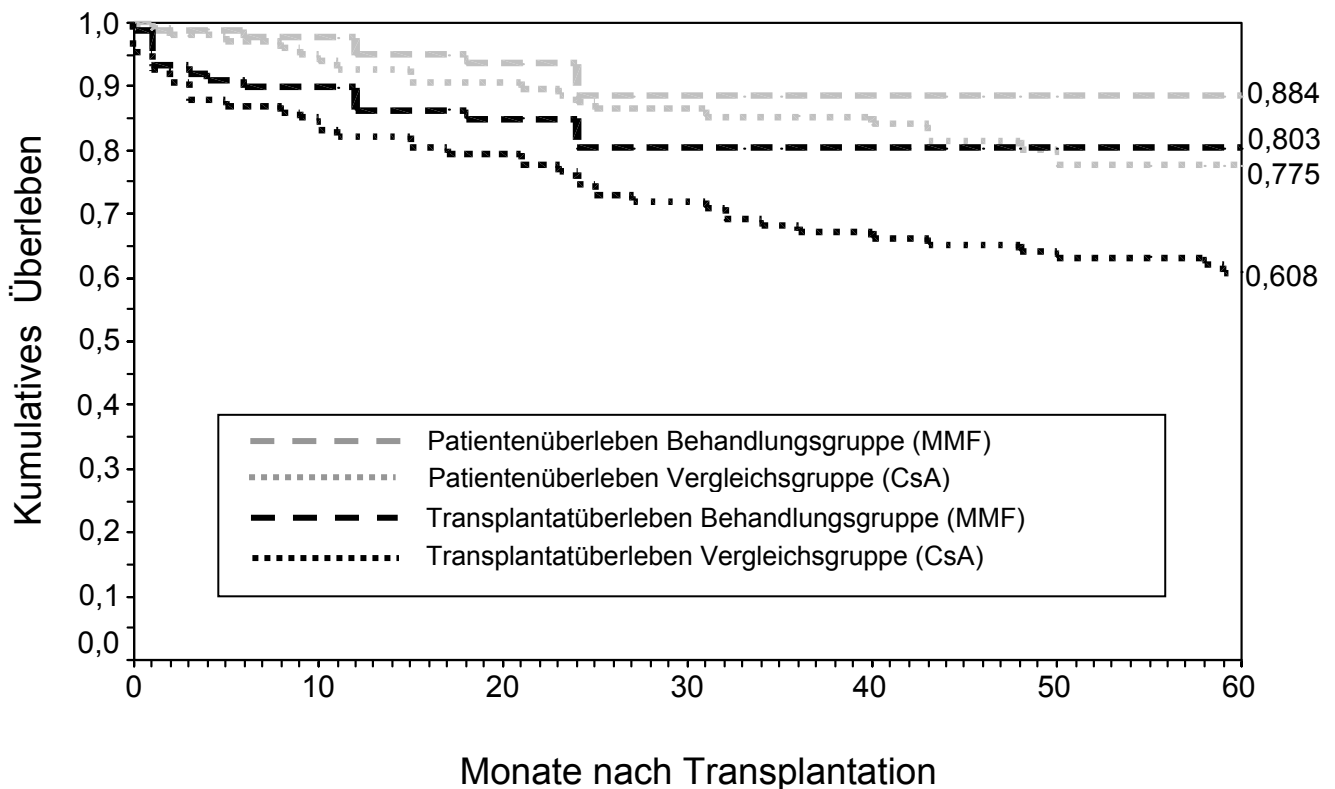
Präoperativ ergab sich im Kontrollkollektiv bei 51 Transplantatempfängern (47,7 %) sowie bei 62 Spendern (57,9 %) ein positiver CMV – Antikörpertest, ein Status vergleichbar mit dem der Behandlungsgruppe. In 23,36 % zeigte sich in der Vergleichsgruppe eine CMV – Risikokonstellation, d.h. ein positiver Spender - CMV – IgG – Status bei negativem Empfänger - CMV – IgG – Status, in der Behandlungsgruppe lag diese Konstellation in 17,98 % der Fälle vor.

Präoperativ wurde in der Vergleichsgruppe im Mittel  $6,05 (\pm 4,57)$  Jahre dialysiert, in der Behandlungsgruppe  $5,04 (\pm 2,15)$  Jahre.

Ein signifikanter Unterschied ( $Z = -5,576$ ;  $P < 0,001$ ) verzeichnete sich auch in der mittleren Anzahl der Tage bis zur Funktionsaufnahme der implantierten Niere, d.h. bis zum ersten

spontanen Abfall des Serum – Kreatinins nach Transplantation (Behandlungsgruppe:  $4,41 \pm 5,68$  Tage, Vergleichsgruppe:  $14,07 \pm 25,55$  Tage).

Unter dem Aspekt, dass das Protokoll der Behandlungsgruppe zur Vermeidung perioperativen oxidativen Stresses die Überlebensfunktionen nachhaltig beeinflusst, wurden im folgenden alle Patienten der Behandlungsgruppe (N = 89) mit der Vergleichsgruppe (N = 107) verglichen, ungeachtet der Tatsache, dass sie eventuell später in der Immunsuppression umgestellt wurden und keinem Calcineurin – Inhibitor freien Regime mehr unterstellt waren. Ausschlaggebend war hier, dass durch die Vermeidung der Ciclosporin – Applikation in der frühen postoperativen Zeit die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies auf ein Minimum reduziert werden kann.



*Abb. 36: Kaplan – Meier – Überlebensanalyse von Behandlungs- (N = 89) und Vergleichsgruppe (N = 107).*

Nach drei Jahren lag die Patientenüberlebensrate bei 0,8845 (Vergleichsgruppe: 0,8528), die Transplantatüberlebensrate bei 0,8031 (Vergleichsgruppe: 0,6719). Nach fünf Jahren lag die Patientenüberlebensrate bei 0,8845 (Vergleichsgruppe: 0,7758), die Transplantatüberlebensrate bei 0,8031 (Vergleichsgruppe: 0,6083).

In den drei ersten postoperativen Jahren unterscheiden sich Behandlungs- und Vergleichsgruppe bezüglich des Transplantatüberlebens im logrank-Test signifikant ( $P = 0,0214$ ), bezüglich des Patientenüberlebens nicht ( $P = 0,1446$ ).

Das Fünfjahres-Patientenüberleben unterscheidet sich zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe im logrank-Test nicht signifikant ( $P = 0,2075$ ), das Fünfjahres-Transplantatüberleben hingegen schon ( $P = 0,0330$ ).

Die mittlere Patienten- (Transplantat-) Überlebenszeit liegt in der Behandlungsgruppe bei 55 (50) Monaten, in der Vergleichsgruppe bei 52 (44) Monaten.

Wichtig zu vermerken ist, dass „Tod mit funktionierendem Transplantat“ in den Kurven „Transplantatüberleben“ als Ereignis zählte.

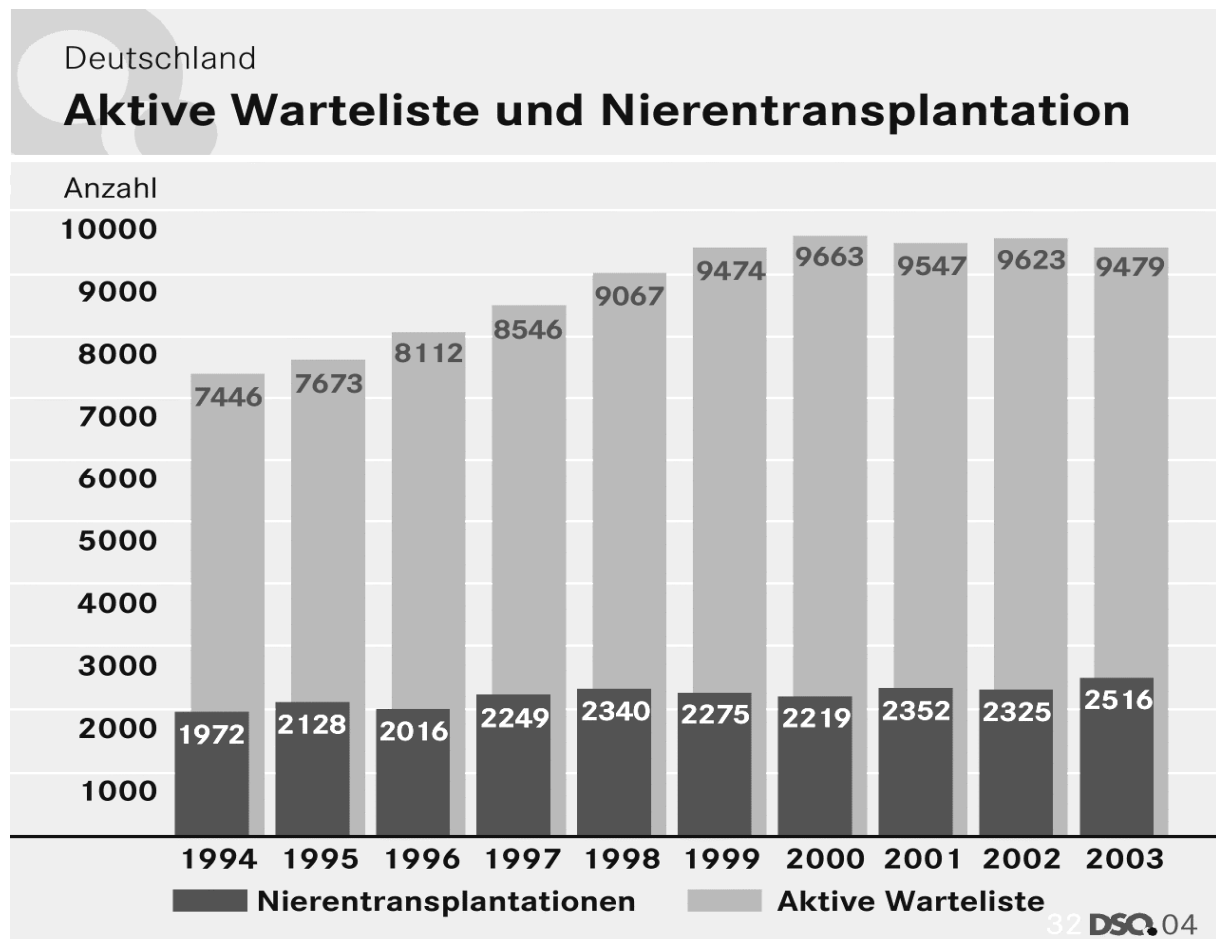


## 4. Diskussion

### 4.1. Hintergrund

Das Dilemma der Transplantationschirurgie sind die stetig wachsenden Wartelisten, immer mehr Patienten warten auf immer weniger Organe. Im Sommer 2003 warteten in Deutschland etwa 11500 Patienten auf ein Spenderorgan, circa 10000 auf eine Niere. Laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation müssten, damit keine Patienten auf der Warteliste versterben und die Nieren – Warteliste abgebaut werden kann, pro Jahr 3500 Nieren zur Verfügung stehen. Tatsächlich wurden zwischen 1990 und 2002 jedoch jährlich nur 2000 bis 2400 Patienten transplantiert. Die Neuanmeldungen für die Warteliste liegen pro Jahr bei 2700 bis 3000 (1990 – 2002).

Die Schere zwischen realisierten Transplantationen und Warteliste klafft konsequent immer weiter auseinander.



*Abb. 37: Absolute Anzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Spenderniere und der tatsächlich Nierentransplantierten. (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation)*

Angesichts dieser sich dramatisch zuspitzenden Situation stellt sich die ethische Frage, ob nicht mehr Länder der Informationsregelung, die derzeit in Europa nur in Frankreich und Schweden geltendes Recht ist, folgen sollten.

Bei der Informationsregelung geht der Gesetzgeber grundsätzlich von einer Bereitschaft zur Organspende bei fehlendem Widerspruch zu Lebzeiten aus. Die Angehörigen müssen in jedem Fall über die geplante Entnahme unterrichtet werden, ein Widerspruchsrecht steht ihnen jedoch nicht zu.

Mit Ausnahme der o.g. Länder gilt in Europa entweder die Widerspruchs- oder die erweiterte Zustimmungsregelung (Quelle: Bundesministerium für Gesundheit).

Widerspruchsregelung:

Hat der Verstorbene einer Organentnahme zu Lebzeiten nicht ausdrücklich widersprochen, z.B. in einem Widerspruchsregister, so können Organe zur Transplantation entnommen werden. In einigen Ländern haben die Angehörigen ein Widerspruchsrecht (z.B. Spanien, Österreich, Norwegen, Italien, Finnland).

Erweiterte Zustimmungsregelung:

Die Organentnahme ist grundsätzlich unzulässig, wenn der potentielle Organspender nicht zu Lebzeiten, beispielweise durch einen Organspendeausweis, eingewilligt hat. Die Zustimmung kann jedoch nach dem Tod ersatzweise von den Angehörigen abgegeben werden (z.B. BRD, Großbritannien, Niederlande, Dänemark, Griechenland).

Eine Gesetzesänderung steht allerdings, zumindest in Deutschland, nicht in Aussicht. Somit scheint der einzige Ausweg aus der prekären Situation mangelnder Organspender zum einen in einer intensiven Aufklärung der Bevölkerung über die Notwendigkeit der Zustimmung zur Organspende zu Lebzeiten, zum anderen in einer Ausweitung des Organpools auf zusätzlich ältere Transplantatspender zu bestehen.

Betrachtet man das Patientenkollektiv, das auf eine Spenderorgane wartet, genauer, so erkennt man, dass die Gruppe der über 65-jährigen nicht nur die höchste Inzidenz, sondern im Verlauf der Jahre auch die höchste Inzidenzzunahme vorweist. Diese Tatsache korreliert, zumindest in Deutschland, mit der demographischen Altersentwicklung von einer Pyramiden- in eine Pilzform. Allgemein kann festgestellt werden, dass der Großteil der Zunahme chronischer Nierenversagen im Endstadium auf die Gruppe der über 65-jährigen zurückzuführen ist, bzw. das mittlere Alter betroffener Patienten im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte angestiegen ist [107, 176, 268, 275].

Angesichts dieser Entwicklung wurde in einer Vielzahl von Studien die Überlebensfunktionen älterer Transplantatempfänger mit denen jüngerer verglichen. Sie kamen allesamt zu dem übereinstimmenden Ergebnis einer durchaus vergleichbaren Transplantatüberlebensrate, allerdings nur in den Berechnungen, in denen Todesfälle als zensiert gelten [11, 56, 107, 183, 275]. Folglich entsteht im Hinblick auf die knappe Ressource „Nierentransplantat“ eine ethische Diskussion der „gerechten Allokation“, da ältere Transplantatempfänger eine geringere Lebenserwartung haben als jüngere. Ein Ausweg scheint zum einen in einem präoperativem Ausschluss von Risikofaktoren (z.B. Gefäßerkrankungen, Rauchen, maligne Neoplasien) zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer längeren Lebenserwartung zu liegen. Zum anderen könnte der Spenderpool für ältere Transplantatempfänger auf ältere Transplantatspender ausgeweitet werden, deren Nieren zwar eine geringere Lebenserwartung vorweisen, was jedoch mit der ebenfalls geringeren Lebenserwartung ihrer älteren Empfänger in Einklang steht [11, 56, 89].

Die Resultate einer auf die Altersübereinstimmung von Spender und Empfänger fokussierten Allokation werden in der Literatur kontrovers diskutiert [36, 55, 94, 133, 192]. In einer

aktuellen großangelegten Studie (N = 1269) der Charité Berlin zeigte sich in der Konstellation „alter Spender, junger Empfänger“ die schlechteste Transplantatüberlebensfunktion (die Grenze zwischen „jung“ und „alt“ wurde bei 55 Jahren festgelegt). Signifikant bessere Ergebnisse resultierten dagegen, wenn die Nieren älterer Spender ebenfalls älteren Empfängern implantiert wurden [281].

Es ist eine unbestrittene Tatsache, dass Nieren älterer Spender schlechtere Früh- und Langzeitergebnisse (z.B. postoperative Anurie und Dialysepflichtigkeit, Kreatininanstieg, Patienten- und Transplantatüberlebensraten) erzielen als die jüngerer [49, 258].

Je älter die Spenderniere, desto geringer die renale Masse und desto größer die Reduzierung der Nephrone, die zudem größtenteils im Alter sklerosieren [199]. Weitere histopathologische Befunde einer alternden Niere sind interstitielle Fibrose, fokale tubuläre Atrophie mit Lipofuszinpigmenten, Arteriolo-hyalinose und globale Glomerulumsklerose [173].

Solche Nieren leiden von Beginn ihrer Transplantation an an Überlastung, hypertrophieren und können schließlich ihrer Überarbeitung erliegen.

Zudem hat ein immunologischer Angriff bei einer kleineren Niere dramatischere Auswirkungen als bei einem größeren Organ eines jungen Spenders, welches auf eine größere funktionelle Reserve in der renalen Masse zurückgreifen kann [49, 155, 275].

Die beschriebenen schlechteren Voraussetzungen für ältere Empfänger und die Transplantate älterer Spender waren Anlass, ein auf dieses Patientenkollektiv abgestimmtes Behandlungskonzept zu initiieren. In dieser Arbeit werden die Früh- und Langzeitergebnisse der seit fünf Jahren laufenden Studie dargestellt und analysiert, welche im wesentlichen vier Punkte beinhaltet:

- a) Alter der Spender und Empfänger allogener Nierentransplantate von jeweils über 50 Jahren
- b) Peri- und postoperative Gabe von Antioxidantien (Vit. C, Vit. E, ACC)
- c) Maximale Verkürzung der kalten Ischämiezeit
- d) Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin- Applikation.

Angesichts des Patientenkollektivs stellt sich primär die Frage, welche Auswirkungen Alterungsprozesse zum einen auf die Immunabwehr des Empfängers und zum anderen auf das Transplantat an sich haben.

Der Einfluss des Alterns auf das Immunsystem ist schon seit langem Gegenstand der Forschung, zumal ein Großteil der Morbidität und Mortalität der älteren Bevölkerungsgruppe auf Immundefizienz - assoziierte Neoplasien und eine reduzierte Widerstandsfähigkeit bei Infektionskrankheiten zurückzuführen ist [59, 178, 210, 285]. Der Immunstatus kann daher als Indikator der generellen Gesundheit oder des biologischen Alters gesehen werden.

Bereits Anfang der 60er Jahre fanden Hayflick und Moorhead [92] heraus, dass die replikative Kapazität somatischer Zellen limitiert ist. Von nun an wurde die Anzahl der Zyklen einer Zelle „Hayflick – Zahl“ genannt. Humane somatische Zellen scheinen also eine Art „innere mitotische Uhr“ zu besitzen, die, bei Erreichen der Hayflick – Zahl, weitere Zellzyklen irreversibel blockiert und so einen Status replikativer Seneszenz manifestiert [173].

Diese Limitierung korreliert mit einer Verkürzung oder sogar einem Verlust repetitiver DNA - Sequenzen am Ende der Chromosomen, den Telomeren [86, 174], die sich mit jeder weiteren Teilung um circa 100 bp (Basenpaare) verringern. Das heißt, es kommt beim Erreichen der Hayflick – Zahl zu einem kritischen Telomerverlust in einem oder mehreren

Chromosomen, was letztendlich im Phänotyp der besagten replikativen Seneszenz resultiert [279]. Dies entspricht einem Zustand, in dem die Zellen irreversibel in der G1 – Phase des Zellzyklus verharren und nicht mehr auf diverse externe Stimuli reagieren, allerdings aber metabolisch aktiv bleiben und so ihre ursprüngliche Funktion zum Teil erfüllen können [71, 112, 235, 289].

Im Zentrum der Maschinerie des Zellzyklus stehen die Cyclin - abhängigen Kinasen (CDK), die regulatorische Signale erhalten und verarbeiten. CKI sind die Inhibitoren der CDK, ihre Transkription wird durch Verkürzung der Telomere aktiviert, im besonderen sind hier das p16 und das p21 als Vertreter der CKI zu erwähnen [112, 173].

Ein Verlust der Telomere wird nun aber nicht nur im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse beobachtet, sondern scheint auch durch oxidativen Stress provoziert werden zu können – wie er im transplantierten Organ nach Reperfusion zu verzeichnen ist [39, 64, 99, 112, 173, 279]. Telomere sind reich an Guanosin und daher besonders empfindlich gegenüber DNA – Oxidation und konsekutiven Einzelstrangbrüchen [278, 280]. Postischämisch kommt es, als Konsequenz eines oxidativen Schadens, in den Telomeren zu einem Verlust von annäherungsweise 25 kb [98, 218]. Unterstützt wird diese Theorie durch den weitaus geringeren Einfluss des Spenderalters bei Lebendspenden, bei denen die Ischämiezeit und somit die Generierung von ROS bekanntlich äußerst kurz gehalten werden kann [173]. Darüber hinaus wiesen transgen veränderte Insekten, die im Übermaß antioxidative Enzyme exprimierten, eine stark verlängerte Lebenszeit vor [146, 206].

Hierin liegt unter anderem eine Begründung des Studienprotokolls, den oxidativen Stress während und nach der Transplantation so gering wie möglich zu halten, um die ohnehin schon im Rahmen der Seneszenz des Spenders verkürzten Telomere des Transplantats nicht durch additionalen Reperfusionstress weiter zu verkleinern.

Auch die Immunabwehr des Transplantatempfängers ist von den beschriebenen Alterungsprozessen betroffen. Menschen fortgeschrittenen Alters weisen eine reduzierte Abwehrstärke vor, die sich u.a. in einer erhöhten Prävalenz von Infektionskrankheiten und Neoplasien manifestiert [272, 285].

Die größten Änderungen zeigen sich dabei in der Gruppe der T – Lymphozyten [97]. Es kommt zu einem Abfall naiver T – Zellen, zu einer verminderten Il-2 – Produktion, zu einer verminderten Il-2 - Rezeptorexpression und zu Störungen der Signaltransduktion, wie beispielsweise Defekten in der Mobilisierung von Calcium und in der Phosphorylierung von Proteinen.

Parallel zur Abnahme der naiven T-Zellen findet sich ein relativer Anstieg von Gedächtniszellen, offensichtlich allerdings funktionsverminderten Zellen, da nachgewiesenermaßen Impfungen jüngeren Menschen einen längeren Schutz bieten als älteren [178].

Die zunehmende Schwäche der spezifischen humoralen Immunabwehr im Alter wird vornehmlich als Folge der beschriebenen Abnahme der zellulären Immunabwehr, genauer als Folge der Funktionsminderung der CD4<sup>+</sup> - T<sub>H2</sub> – Helferzellen, die B – Lymphozyten gleicher Spezifität zur Antikörperproduktion aktivieren, gesehen [59, 109, 210].

Zum tieferen Verständnis des Aufbaus und Sinnes des Studienprotokolls ist es von großer Wichtigkeit, die „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese zu kennen. Diese erschließt sich erst im Detail, so dass die Theorien, Beobachtungen und Schlussfolgerungen im folgenden sehr ausführlich abgehandelt werden müssen.

Zentrale Doktrin der Hypothese ist es, nicht dem Grad der Histoinkompatibilität, sondern der unspezifischen Spendernierengewebsbeschädigung in der Früh- und Langzeitprognose die größere Bedeutung zuzumessen.

Grundsätzlich muss zwischen angeborener und erworbener (adaptiver) Immunität unterschieden werden. Abstoßungsreaktionen wurden und werden vornehmlich letzterer (= Alloimmunität) zugeschrieben - vermeintlicherweise, wie mit dieser Arbeit bestätigt werden soll.

Im wesentlichen bezeichnet die erworbene Immunität die lymphozytäre Interaktion mit MHC – Antigenen, ihr kennzeichnendes Charakteristikum ist die klonale Selektion.

Der angeborenen Immunität werden einerseits antigenpräsentierende Zellen (APZ), wie dendritische Zellen (DZ), natürliche Killerzellen (NK) oder Monozyten, andererseits humorale Faktoren wie der alternative Weg des Komplementsystems oder antibakterielle Peptide zugerechnet [109]. Die angeborene Immunität stellt die erste Abwehrbarriere dar, sie verhindert in den meisten Fällen, dass sich eine Infektion überhaupt etablieren kann und spielt eine wichtige Rolle in der Aktivierung der adaptiven Immunität [163, 164]. Sie ist unspezifisch, kann kein Gedächtnis bilden und ist nicht induzierbar. Nur wenn sie überwunden wird, setzt die adaptive Immunität und damit die klonale Selektion ein. Reaktion und Wirksamkeit der angeborenen Immunität sind bei jeder weiteren Infektion mit demselben Erreger gleich.

Es stellt sich die Frage, welche Faktoren nun während und nach der Transplantation zur Aktivierung der angeborenen Immunität führen können.

Im Rahmen der postischämischen Reperfusionsschädigung entsteht, ausgelöst durch Anreicherung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), ein entzündliches Milieu [141].

Das Szenario beginnt mit der Generierung der ROS beispielsweise in Endothelzellen der Gefäße des Transplantats und setzt sich in einem Teufelskreis in der Stimulierung von Monozyten und Makrophagen fort, ihrerseits ROS zu produzieren [139].

Während der Ischämie kommt die ATP – Produktion zum Erliegen, der ATP – Katabolismus hält jedoch an. ATP wird zunächst in Adenosin umgewandelt, danach in Hypoxanthin. In normalen, gesunden Zellen metabolisiert die Xanthindehydrogenase Hypoxanthin erst zu Xanthin, dann zu Harnsäure. Im ischämischen Gewebe wird die Xanthindehydrogenase jedoch zur Xanthinoxidase umgewandelt, welche für ihre Aktivität molekularen Sauerstoff benötigt, so dass es zur Akkumulation von Hypoxanthin kommt. Während der Reperfusion wird Sauerstoff verfügbar, die Xanthinoxidase wird aktiv und Hypoxanthin wird in großem Umfang in Harnsäure metabolisiert. Es folgt eine Generierung von Superoxidionen, welche wiederum in Hydrogenperoxide und andere Formen von ROS umgewandelt werden können [150, 237, 253, 276].

Diese freien Sauerstoffradikale sind in der Lage, Zellen, Gewebe und Organe direkt in Form von Nekrose- und Apoptose – Vorgängen zu zerstören [110].

Mehrere Studien haben bewiesen, dass es bereits wenige Minuten nach Reperfusion zu einer Anflutung von ROS wie Superoxid – Radikalen, Hydroxyl – Radikalen, Wasserstoffsuperoxid und Peroxynitrit im Transplantat kommt [106, 129, 142, 298, 299]. Zudem wurde auch bereits im Plasma des hirntoten Spenders eine Anreicherung von ROS nachgewiesen [129]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in den mit dem Hirntod assoziierten hämodynamischen Störungen in der systemischen Zirkulation und den konsekutiven Beeinträchtigungen der mitochondrialen Funktionsfähigkeit liegen [241].

Es ist bekannt, dass die Zellen der angeborenen Immunität Pathogene, in der Regel mikrobielle Organismen, anhand sog. PAMPs (Pathogen-associated molecular pattern)

erkennen mit Hilfe ihrer Rezeptoren, den PRRs (Pattern recognition receptors), bekannter als Toll-like-Rezeptoren (engl.: Toll-like Receptors = TLRs) [274]. Diese nicht klonalen Rezeptoren sind sehr unspezifisch und können daher eine Vielzahl von unterschiedlichen Liganden erkennen [109, 163].

Die Frage ist nun, ob sich, abgesehen von mikrobiellen PAMPs, möglicherweise auch andere endogene Liganden, beispielsweise im Reperfusionsschädigten Gewebe finden lassen.

In zahlreichen Experimenten unterschiedlicher Ansätze wurde gezeigt, dass oxidativer Stress die Induktion von Hitzeschockproteinen (HSP) bewirkt [8, 24, 111, 290] und über diverse Zytokine in einem entzündlichen Milieu resultiert [139]. HSP schützen in gewisser Weise vor einem ROS – Stress, indem sie beispielsweise die ATP – Konzentrationen aufrecht erhalten, die Superoxiddismutase (SOD) induzieren oder vor Proteinschädigungen, Oxidation der Membranlipide oder einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentrationen bewahren [54].

Der Rückschluss auf die Aktivierung der angeborenen Immunität durch HSP kann in verschiedenen Ansätzen gezogen werden:

Zum einen zeigten sich bemerkenswerte Ähnlichkeiten der ROS - induzierten Signalkaskade mit der der TLRs [20, 67, 116, 151]. Beide führen über Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NF- $\kappa$ B, AP-1 und JNK zur Zytokinfreisetzung und Antigenpräsentation. Zum anderen wurde das HSP 60 in in-vitro-Untersuchungen als Ligand des TLR 4 nachgewiesen [201].

Makrophagen, Zellen glatter Muskulatur und Endothelzellen, allen gemeinsam die Expression von TLRs, zeigen eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin (IL) – 6, TNF- $\alpha$ , IL-12 und IL-15, wenn sie mit dem HSP 60 inkubiert werden [40, 126, 127].

Des Weiteren kann TLR 2 nicht nur durch PAMPs, sondern auch durch endogene Entzündungsmediatoren, wie sie im ROS – vermittelten Reperfusionsschaden entstehen, aktiviert werden [151].

Es gibt also eine große Anzahl von Hinweisen darauf, dass es im postischämischen entzündlichen Milieu zu einer Aktivierung der angeborenen Immunität kommt. Diese scheint unfähig zu sein, zwischen der Auslösung des entzündlichen Milieus durch mikrobielle Pathogene oder durch den freie Radikale – induzierten Reperfusionsschaden im implantierten Organ zu differenzieren. Dabei ist zu bedenken, dass antigenpräsentierende Zellen (APZ), im besonderen die dendritischen Zellen (DZ), in ihrer unreifen Form in nahezu allen Geweben / Organen des Organismus vorkommen, es also zur Aktivierung der angeborenen Immunität sowohl des Organspenders als auch des Transplantatempfängers kommt. In beiden Fällen resultiert letztendlich die adaptive Immunität des Empfängers.

Über die TLRs werden unreife, ruhende DZ auf drei Ebenen aktiviert. Sie induzieren

1. die Präsentation der MHC – Proteine (*Signal 1*),
2. die Expression kostimulierender Moleküle, insbesondere B7-1 (CD 80), B7-2 (CD 86), CD 40 und TRANCE-Rezeptor-Molekül (*Signal2*),
3. die Expression von Adhäsionsmolekülen (z.B. ICAM, VCAM, LFA).

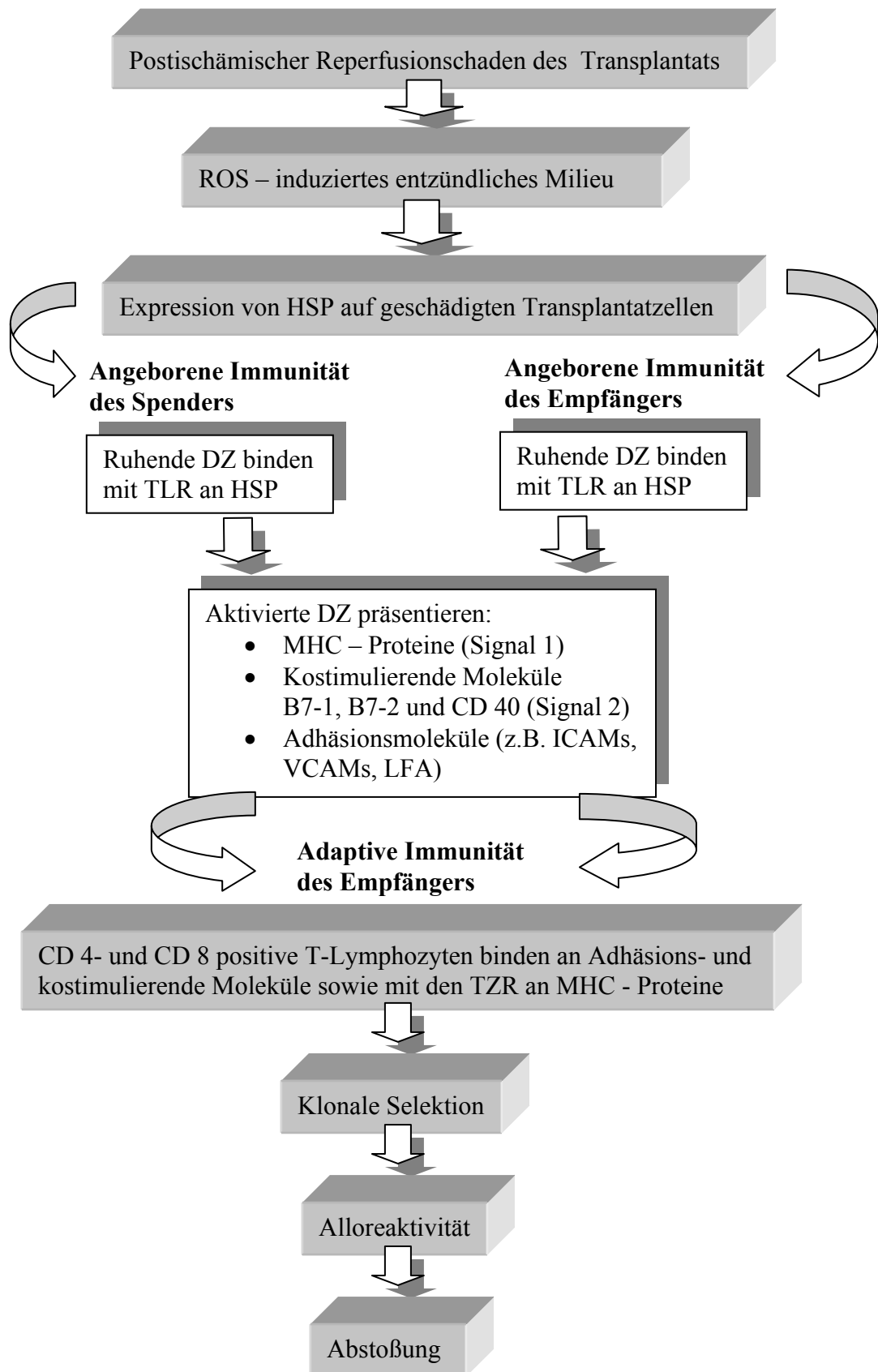
Die so aktivierten dendritischen Zellen (ADZ) durchbrechen nun die Barriere zwischen angeborener und erworbener Immunität durch Aktivierung CD 4-, und CD 8 positiver T-

Lymphozyten. Diese binden an die kostimulierenden und an die Adhäsions-Moleküle, sowie mit ihren T-Zell-Rezeptoren (TZR) an die antigenpräsentierenden MHC – Proteine der ADZ. Es resultiert eine Alloreaktivität.

Die Konsequenz der „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese müsste bedeuten, die peri- und postischämische Generierung von ROS so gering wie möglich zu halten. Dies stellt auch das wesentliche Ziel des Studienprotokolls dar.

Unterstützung findet die Theorie, dass nicht der Grad der Fremdheit, sondern vielmehr der Grad des Reperfusionsschadens die Kurz- und Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation bestimmt, in verschiedenen Beobachtungen:

- Bereits 1987 wurde im Klinikum Grosshadern eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie eingeleitet [144]. Der Behandlungsgruppe wurde eine einmalige Dosis von 200 mg rekombinanter menschlicher Superoxiddismutase (rh-SOD) unmittelbar vor Reperfusion der implantierten Niere zur Reduktion freier Sauerstoffradikale injiziert. Es resultierte eine signifikante Reduzierung akuter Abstoßungsreaktionen sowie eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebensrate.
- In der Lebendspende-Nierentransplantation zeigten sich bemerkenswert gute Langzeitergebnisse nach nicht-verwandter Transplantation, die trotz bestehenden erheblichen HLA – Inkompatibilitäten mit denen nach verwandter Nierentransplantation vergleichbar sind [216]. Beide Konstellationen vereint eine äußerst kurze kalte Ischämiezeit und somit eine nur geringe ischämische Schädigung und ROS - Produktion.
- Die Transplantatüberlebensraten der Patienten aus dem „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) sind, verglichen mit den Daten der „Collaborative Transplant Study“ (CTS), signifikant besser [205, 248]. Das ESP – Protokoll sieht zur Minimierung der kalten Ischämiezeit eine möglichst rasche, lokale Verteilung der Transplantate unter Missachtung von Histoinkompatibilitäten vor. Einzige Einschlusskriterien sind ein Spender- und Empfängeralter von jeweils über 65 Jahren sowie ein nicht immunisierter Status des Transplantatempfängers (d.h. Panel reaktive Antikörper < 5 %). In die CTS hingegen gehen die internationalen Daten von über 400 Transplantationszentren in über 40 Ländern ein. Die von ihr erfassten Patienten waren der klassischen Zuteilungsordnung unterworfen, die u.a. die Anzahl der HLA – Mismatches berücksichtigt, so dass es, in Anbetracht weiterer Verteilungskriterien, zu einer verlängerten kalten Ischämiezeit kommen kann.
- Die UNOS (United Network for Organ Sharing), die die statistische Auswertung sämtlicher in den USA durchgeführten Nierentransplantationen übernimmt und somit über umfangreiche, statistisch wertvolle Patientenkollektive verfügt, berichtet von nur um zwei Prozent verringerten Transplantatüberlebensraten bei sekundären Transplantationen verglichen mit primären sowohl bei Lebendspenden als auch bei postmortal entnommenen Organen [35]. Diese Tatsache unterstützt die „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese insofern, als dass die angeborene Immunität kein Gedächtnis aufweist und sich somit nicht zwangsläufig mit jeder weiteren Transplantation ein erhöhtes immunologisches Risiko ergibt.



**Abb. 38:** Schematische Darstellung der „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese  
 (Nach [135 - 137]. Einzelheiten siehe Text).  
 ROS = Reaktive Sauerstoffspezies; HSP = Hitzeschockproteine;  
 DZ = Dendritische Zellen; TLR = Toll-like-Rezeptor; TZR = T-Zell-Rezeptor.



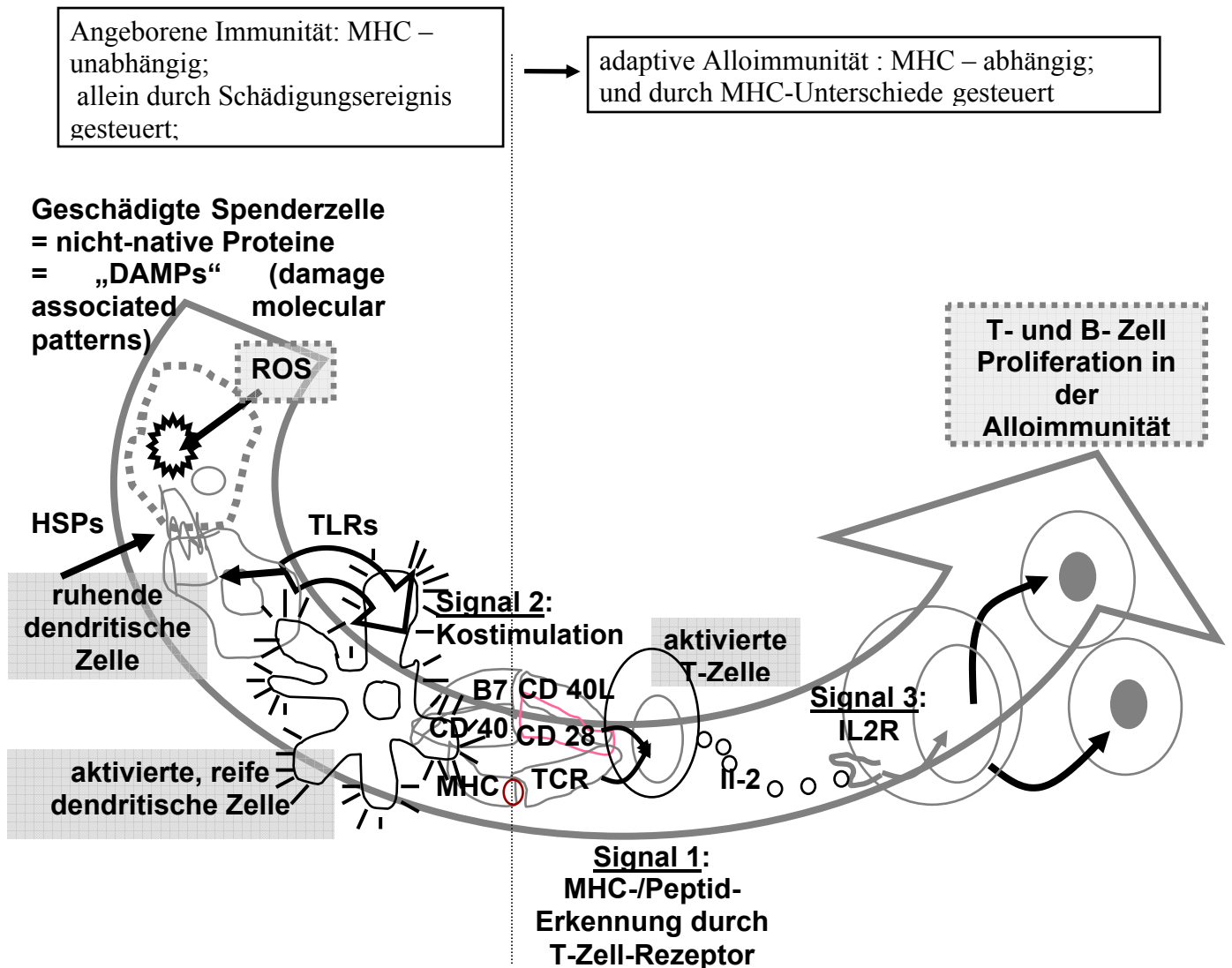


Abb.39: Schematische Darstellung des Weges vom oxidativen Stress zur Aktivierung der adaptiven Immunität.

ROS = Reaktive Sauerstoffspezies; HSP = Hitzeschockproteine; TLR = Toll-like-Rezeptor; TCR = T-Zell-Rezeptor.

Zentrales Ziel der vorliegenden Studie ist die konsequente Vermeidung peri- und postoperativen oxidativen Stresses. Dies beinhaltet u.a. die Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin – Applikation. Anstelle eines solchen Calcineurin – Inhibitors erfolgte die Immunsuppression auf einem auf MMF – basierenden Regime.

Im folgenden sollen nun die Unterschiede von Calcineurin – Inhibitoren und MMF bezüglich Pharmakokinetik, -dynamik und Nebenwirkungen erläutert werden.

## **Mycophenolatmofetil:**

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein „Prodrug“, der aktive Metabolit Mycophenolsäure MPA (engl.: mycophenolic acid) ist ein Gärungsprodukt verschiedener Pilzarten der Gattung *Penicillium*. MMF hat eine orale Bioverfügbarkeit von 94 % und wird im Körper schnell zur freien MPA hydrolysiert [70]. Mehr als 99 % der MPA ist an Plasmaproteine gebunden und wird binnen kurzer Zeit in der Leber zur funktional inaktiven MPAG glukuronidiert [291].

MPA bewirkt eine nichtkompetitive, reversible Hemmung der Inosinmonophosphat (IMP) – Dehydrogenase.

Inosinat, das Produkt der Purin – De – novo – Synthese, ist die Vorstufe für Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) [253]

(siehe Abbildung 40).

Der Schritt vom IMP über Adenylosuccinat bis zum AMP wird dabei von der Adenylosuccinat – Synthetase bzw. der Adenylosuccinat - Lyase katalysiert, bei der Umwandlung von IMP über Xanthylat zu GMP ist die IMP – Dehydrogenase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym [276].

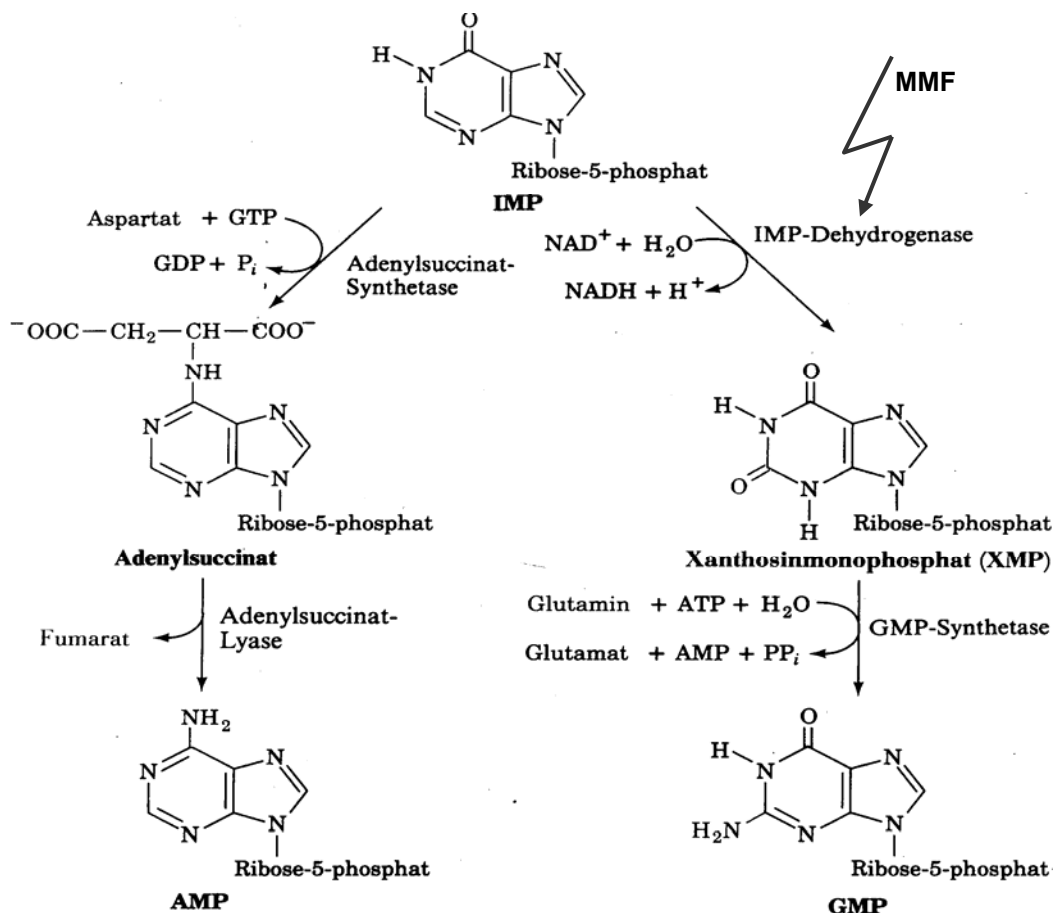
Durch die Hemmung der IMP – Dehydrogenase kommt es somit zu einer intrazellulären Verminderung der Guanosinphosphate. Verstärkend auf die Blockierung der Purin – De – novo - Synthese wirkt dabei die reziproke Substratbeziehung: GTP ist energielieferndes Substrat bei der AMP – Synthese, ATP bei der GMP – Synthese.

Die Blockierung der IMP – Dehydrogenase wirkt sich also direkt auf die GMP – Synthese und durch den konsekutiven GTP – Mangel indirekt auf die AMP – Synthese aus.

MMF wirkt insofern selektiv auf Lymphozyten, als dass diese den „Salvage Pathway“, die Fähigkeit der Wiederverwertung von freien Purinbasen zu Nukleotiden, nicht nutzen können und daher auf die aufwendigere De-novo-Synthese angewiesen sind.

Da sowohl T-, als auch B-Lymphozyten von der DNA – Synthesehemmung betroffen sind, werden die zelluläre und die humorale Immunantwort supprimiert.

Als unerwünschte Nebenwirkungen des MMF sind insbesondere Diarrhoe, Leukopenie, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, sowie Infektanfälligkeit (v.a. Herpesviridae) und erhöhte Inzidenz von malignen Neoplasien beschrieben.



**Abb. 40:** Umwandlung von IMP zu AMP oder GMP als letzter Schritt in der Purin – De – novo – Biosynthese.

[aus D. Voet, J.G. Voet. Biochemie. © VCH 1994, mit freundlicher Genehmigung]

### Calcineurin – Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus):

Calcineurin – Inhibitoren binden an cytosolische Rezeptoren, die Immunophiline, Tacrolimus (früher als „FK 506“ bezeichnet) an das „FK-binding-Protein“, Ciclosporin an Cyclophilin, das als das Enzym „Prolin-cis/trans-Isomerase“ identifiziert wurde. Die Hemmung dieser Enzymaktivität ist für die immunsuppressive Wirkung ohne Bedeutung. Sie kann jedoch zu den unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen beitragen.

Der Komplex aus Ciclosporin bzw. Tacrolimus und Immunophilin hemmt die Enzymaktivität der Calcium - aktivierten Serin / Threonin – spezifischen Proteinphosphatase Calcineurin [109]. Dadurch wird die Aktivierung durch Dephosphorylierung und Translokation in den Kern einiger Transkriptionsfaktoren wie NF-AT oder NF-κB, die für die Induktion der Synthese von Zytokinen (insbesondere Interleukin-2) in T-Lymphozyten notwendig sind, gehemmt [1].

Interleukin-2 (ursprünglich „T cell growth factor“ genannt) ist das wichtigste Zytokin, das die T-Lymphozyten von der G<sub>1</sub> – in die S – Phase des Zellzyklus bringt. Produziert wird es von CD 4<sup>+</sup>, in etwas geringeren Mengen von CD 8<sup>+</sup> T-Zellen. Es wirkt nach Kontakt eines ruhenden T-Lymphozyten mit einer antigenpräsentierenden Zelle als Wachstumsfaktor einerseits auf die gleichen Zellen, die es produzieren (autokriner Wachstumsfaktor),

andererseits auf T-Lymphozyten mit der gleichen Antigenpezifität, die in der Nähe liegen (parakriner Wachstumsfaktor). Da es nicht im Blut zirkuliert, wird es nicht als endokriner Wachstumsfaktor betrachtet. Darüber hinaus stimuliert IL-2 einerseits das Wachstum der natürlichen Killerzellen und erhöht ihre zytotoxische Fähigkeit, andererseits wirkt es zu einem gewissen Grad auch auf B-Lymphozyten sowohl als Wachstumsfaktor als auch als Stimulus für die Antikörpersynthese [1].

Die Zellspezifität des am stärksten betroffenen Transkriptionsfaktors NFAT, der praktisch nur in T-Lymphozyten vorkommt, erklärt die weitgehende Selektivität der Calcineurin - Inhibitoren.

Da vorrangig die Transkription des Interleukin-2 supprimiert wird, werden klinisch v.a. zelluläre Immunreaktionen unterdrückt, die Antikörpersynthese wird weniger beeinflusst.

Den Calcineurin – Inhibitoren ist eine sehr variable und geringe orale Bioverfügbarkeit gemeinsam: Ciclosporin wird nur zu 20 – 50 % resorbiert und zudem im hepatischen first-past Effekt bis zu 30 % inaktiviert, die orale Bioverfügbarkeit des Tacrolimus wird mit sechs bis 56 % angegeben [70]. Daher muss die Therapie unter kontinuierlicher Kontrolle der Vollblutspiegel erfolgen, zumal sowohl Ciclosporin, als auch Tacrolimus intensiv durch die Cytochrom P 450 – abhängige Oxidation in der Leber metabolisiert werden. Sie können somit komplexe Arzneimittelinteraktionen aufweisen, die den Blutspiegel beeinträchtigen, und lassen zudem an den genetischen Polymorphismus der Isoenzyme aus dem Cytochrom P 450 – Komplex denken.

Als unerwünschte Nebenwirkung des Ciclosporin ist vorrangig ein dosisabhängiger und gewöhnlich nach Dosisreduktion bzw. Absetzen reversibler nephrotoxischer Effekt zu erwähnen. Initial kann es zur renalen Vasokonstriktion kommen, die bei Fortbestehen zur Schädigung von Tubuli und kleinen Gefäßen sowie zur interstitiellen Fibrose führt, was sich klinisch in einem nachfolgenden Anstieg der Retentionsparameter und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate manifestiert. Dies macht es mitunter schwierig, zwischen einer Ciclosporin induzierten Nierenschädigung und einer Abstoßungsreaktion zu differenzieren. Histopathologische Befunde unter Ciclosporin – Behandlung stellen eine obliterative Arteriolo-hyalinose, tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose und eine Glomerulumsklerose dar [177, 186, 252].

Außerdem werden Störungen der Leberfunktion, Hypertrichose, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, ein neurotoxischer Effekt, Infektanfälligkeit und eine erhöhte Inzidenz (32%) maligner Neoplasien beschrieben. Letztere scheint nicht nur auf der immunsuppressiven Wirkung, sondern auch auf den durch Peroxynitrit – Bildung von Ciclosporin induzierten DNA – Mutationen zu beruhen [190].

Bezüglich der Hepatotoxizität wird eine Interaktion von CsA mit verschiedensten Prozessen und Funktionen in der Leber berichtet, im besonderen scheint der Transport biliärer Komponenten vom Blut in die Galle beeinträchtigt zu sein, so dass die Entwicklung eines cholestatischen Syndroms resultieren kann [17, 22, 158, 207].

Bei der bei Organtransplantation lebenslangen Therapie kann es außerdem zu Hypertonie, Hyperlipidämie, Fettsucht und Diabetes mellitus kommen [70].

Darüber hinaus scheint die Peroxynitrit – Bildung und die konsekutive Proteinnitrierung die LDL – Oxidation während der atherosklerotischen Läsionsformation zu fördern, so dass dem Ciclosporin ein vasodestruktiver Aspekt zugeordnet werden kann [138, 190].

Ähnlich wie Ciclosporin ist auch Tacrolimus nephrotoxisch und führt zu den gleichen Langzeitkomplikationen. Einige Langzeitkomplikationen von Ciclosporin fehlen jedoch, wie

Gingiva-Hypertrophie und Hirsutismus. Dagegen kann es neurologische Störungen auslösen (z.B. Krämpfe, Psychosen).

In Anbetracht der „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese ist die in einer Vielzahl von Studien beschriebene Hypoxie – induzierte Bildung von ROS von Bedeutung [8, 38, 190, 296, 297]. Ciclosporin verursacht eine Vasokonstriktion renaler Gefäße. Diese Tatsache, sowie die konsekutive Hypoxie, wurde in verschiedenen Experimenten mit unterschiedlichen Ansätzen nachgewiesen, der genaue Mechanismus bleibt allerdings spekulativ. Mit Ciclosporin wurde eine erhöhte Aktivität sympathischer renaler Nerven in Verbindung gebracht [296, 297], implantierte Nieren sind allerdings denerviert. Als weitere Möglichkeit könnte Ciclosporin direkt die vaskuläre glatte Muskulatur oder die mesangiale Zellkontraktion stimulieren, beides Prozesse, die vom Calciumeinstrom in die Zelle abhängig sind. In der Tat konnte in verschiedenen Experimenten unter Ciclosporin eine Erhöhung intrazellulärer Calciumkonzentrationen in den genannten Zellen verzeichnet werden [152] sowie eine direkte Vasokonstriktion isolierter Arterien. Darüber hinaus zeigte sich unter Ciclosporin ein Anstieg einer Vielzahl vasoaktiver Mediatoren, u.a. Angiotensin II, Thromboxan oder Endothelin [296]. Unabhängig vom Mechanismus, Ciclosporin verursacht eine durch Vasokonstriktion bedingte Hypoxie, besonders deutlich bei Anstieg des Ciclosporin – Blutspiegels (siehe Abbildung 41).

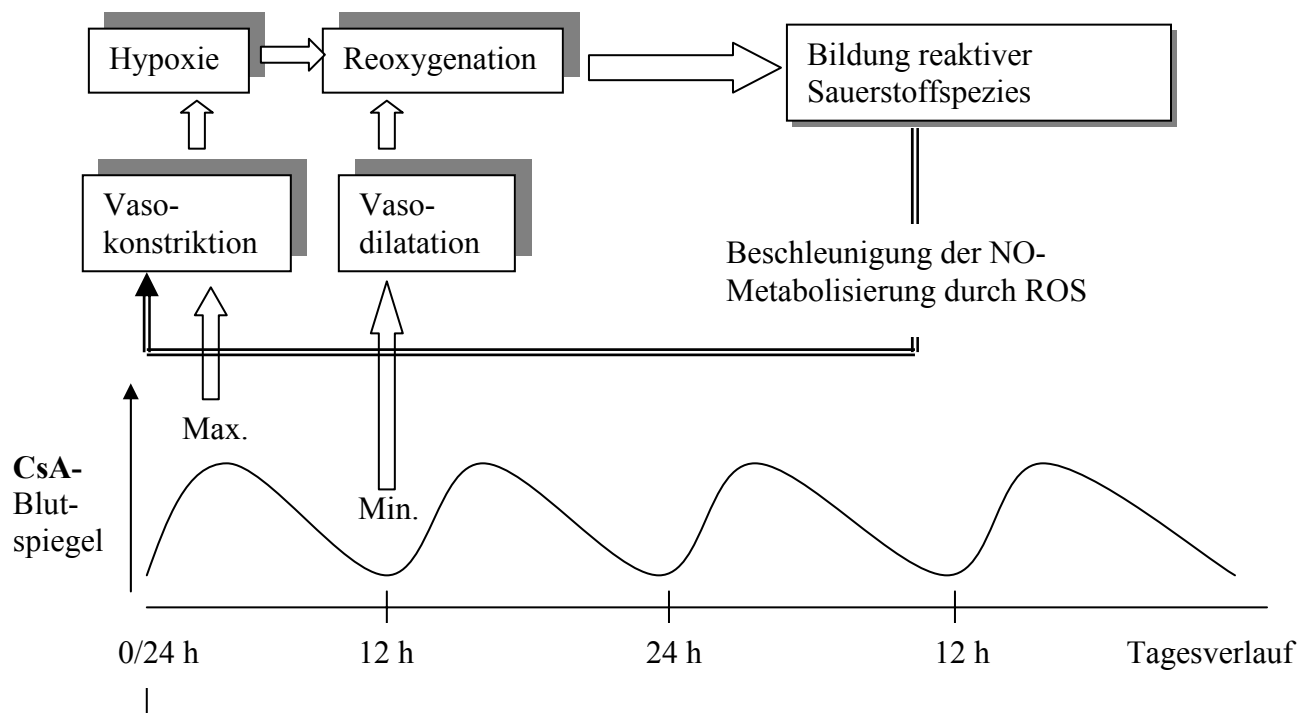
Die Tatsache der ROS – Bildung unter Ciclosporin - Behandlung wird ebenfalls in einer Vielzahl von Studien beschrieben [8, 38, 190, 286, 296, 297], der exakte Mechanismus ihrer Entstehung bleibt jedoch auch hier hypothetisch. Es ist davon auszugehen, dass die ROS in der Niere entstehen, zumal sich in den Studien im Serum keine Unterschiede der Menge freier Radikale zwischen Ciclosporin - Behandelten und Kontrollgruppe finden lassen. Im Urin dagegen verzeichnet sich eine nahezu sechsfache Erhöhung [296] bei nur geringem Anstieg in der Galle [297].

Am wenigsten wahrscheinlich erscheint die Hypothese der direkten ROS – Entstehung im renalen Cytochrom P-450 Metabolismus von Ciclosporin [297]. Der plausibelste und von der Mehrzahl der Studien propagierte Mechanismus besteht in einem auf Vasokonstriktion und Hypoxie folgenden Anstieg der freien Radikale – Formation im Rahmen eines „Mini – Reperfusionsschadens“.

Glycin hemmt sowohl als inhibitorischer Neurotransmitter die Aktivität renaler Nerven durch Hyperpolarisation der Zellmembran [108 ], als auch die intrazellulären Calciumanstiege in der vaskulären glatten Muskulatur sowie den mesangialen Zellen [219, 250]. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Glycin die Vasokonstriktion und somit die Hypoxie – Reoxygenation – bedingte Bildung von ROS unter Ciclosporin – Behandlung blockiert [296, 297]. Typischen pathologischen renalen Veränderungen unter Ciclosporin, wie Schwellung und Nekrose proximaler tubulärer Zellen, Infiltration von Makrophagen oder interstitieller Fibrose konnte zudem mit Glycin vorgebeugt werden [264].

In einem Teufelskreis – Mechanismus scheint die Bildung freier Sauerstoffradikale die NO – Metabolisierung zu beschleunigen, die Vasokonstriktion somit zu verstärken und zur Atherosklerose zu prädisponieren [23] (Abbildung 41).

Hypothese: Permanente, repetitive CNI – induzierte „Mikro – Reperfusions“ – Schäden → Bildung von ROS → Nierenschädigung.



*Abb. 41: Anstieg der freien Radikale – Formation durch Ciclosporin (Einzelheiten siehe Text).  
CsA = Ciclosporin; ROS = Reaktive Sauerstoffspezies; NO = Stickstoffmonoxid.*

Von besonderem Interesse v.a. in Hinblick auf die beschriebene „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese ist eine im Jahr 2000 von Andres et al. publizierte *in vitro* – Studie an Rattenhepatozyten [8], bei der es nach Ciclosporin – Inkubation nicht nur zu einem Anstieg intrazellulärer Peroxide, sondern auch zu einer verstärkten Expression von HSP 70 kam, beides in vermindertem Ausmaß bei gleichzeitiger Inkubation mit Vitamin E, im übrigen auch ein Bestandteil des Protokolls dieser Studie. Darüber hinaus zeigte sich unter Vitamin E – Inkubation in der Art des Zelluntergangs eine Verschiebung von der Nekrose zur Apoptose.

Zusammengefasst hat sich diese Studie zum Ziel gesetzt, die Resultate der prognostisch ungünstigen Konstellation „älterer Spender, älterer Empfänger“ zu verbessern. Das Studienprotokoll zentriert sich dabei, basierend auf der „Reperfusionsschädigung - Hypothese“, auf die Vermeidung perioperativen Stresses. Dieser scheint mit zunehmenden Alter abnehmend bewältigt werden zu können:

Zum einen gibt es Hinweise auf einen Rückgang der enzymatischen antioxidativen Abwehr, wie eine Aktivitätsabnahme der Katalase [9, 237], der Glutathionperoxidase [19, 256] und der Superoxiddismutase [9, 207], zum anderen scheint mit dem Altern auch die nichtenzymatische Abwehr, im besonderen die Konzentration von reduziertem Glutathion, abzunehmen. Darüber hinaus sind auch die Zellen der angeborenen Immunität von der Seneszenz betroffen: Dendritische Zellen weisen in höherem Alter eine verminderte Fähigkeit

vor, Antigene zu verarbeiten und zu präsentieren [178, 285]. Betrachtet man in einem anderen Ansatz die Signalkaskaden, die nach oxidativem Stress typischerweise in Zellen ablaufen (Phosphorylierung der ERK- und Akt- Kinasen, Aktivierung der Signalproteine SAPK / JNK und p38 MAPK), so zeigen sich in der Seneszenz deutliche Aktivitätsminderungen [102, 104, 105].

Ein weiterer Grund, die Immunsuppression älterer Menschen möglichst Calcineurin – Inhibitor frei zu gestalten, ist die Erkenntnis, dass gerade die Kombination aus fortgeschrittenem Alter und CsA – Behandlung die Bildung von ROS fördert [207]. Die cholestatischen Effekte des CsA nehmen mit dem Alter zu, so dass es zur vermehrten Anreicherung von Gallensäuren in Plasma und Leber kommt. Die Akkumulation von Gallensäuren führt wiederum zu einer reduzierten Aktivität der Elektronentransportkette der Lebermitochondrien und somit zu einer verstärkten ROS – Produktion. Die Entkoppelung des Elektronenflusses an der Mitochondrienmembran könnte auch infolge einer direkten Akkumulation toxischer CsA - Moleküle in der Leber eintreten, zumal CsA im alternden Organismus aufgrund der verminderten Cytochrom P450 – Aktivität langsamer metabolisiert und eliminiert wird [207].

Prekärerweise gibt es zudem Hinweise darauf, dass die antioxidativen Enzyme Superoxiddismutase und Katalase im Rahmen der Seneszenz unter CsA - Behandlung an Aktivität verlieren [9, 161]. Dies kann zum einen an der exzessiven ROS - Produktion unter CsA – Behandlung liegen, schließlich wird die Superoxiddismutase durch Hydrogenperoxide, die Katalase durch ein Übermaß an Superoxidradikalen inhibiert. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass CsA auch einen direkten negativen Einfluss auf die Synthese antioxidativer Enzyme ausübt [17, 207].

Abschließend lässt sich behaupten, dass das erhöhte Spender- und Empfängeralter eine Reihe von Risiken in sich birgt, die allesamt zu schlechteren Früh- und Langzeitergebnissen prädisponieren.

Wie folgende Graphen der CTS nochmals demonstrieren sollen (siehe Abbildung 42), üben sowohl ein Spender- als auch ein Empfängeralter von jeweils über 50 Jahren einen negativen Einfluss auf die Transplantatüberlebensraten aus [165], die in beiden Fällen nach fünf Jahren unter 65 % liegen (CTS – Daten). Angesichts der sich dramatisch zuspitzenden Situation mangelnder Transplantationsorgane müssen allerdings mittlerweile auch die Nieren älterer Spender herangezogen werden. Da es eine Reihe von Hinweisen darauf gibt, dass die Nieren älterer Spender in ebenfalls älteren Empfängern bessere Resultate erzielen als in jüngeren, war es das Ziel dieser Studie, die Ergebnisse der beschriebenen Alterskombination, d.h. sowohl ein Spender- als auch ein Empfängeralter von über 50 Jahren, zu optimieren.

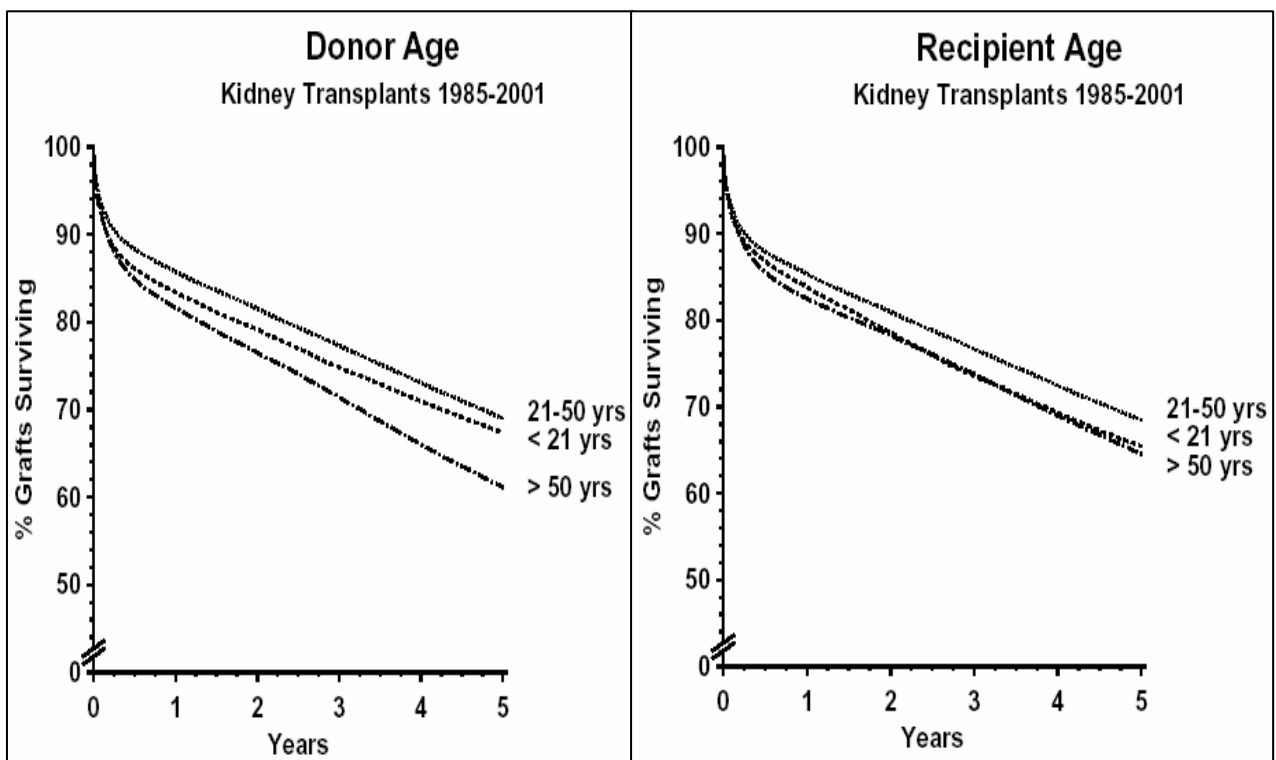
Doktrin des Studienprotokolls war die Reduzierung peri- und postoperativen oxidativen Stresses, der nicht nur zu direktem Zelltod und konsekutiver Reduzierung renaler Masse führt, sondern auch Alterungsprozesse des Implantats beschleunigt und die angeborene Immunität sowohl des Spenders als auch des Empfängers aktiviert.

Die Minimierung der Anflutung reaktiver Sauerstoffspezies erfolgte in drei verschiedenen Ansätzen:

- 1) Intra- und postoperative Verabreichung von Antioxidantien (Vit. C, Vit. E, Acetylcystein),
- 2) Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin – Applikation,
- 3) Minimierung der kalten Ischämiezeit. Bei einem Teil der Patienten (54%) dieser Studie erfolgte die Allokation nach dem Eurotransplant Senior Programm (ESP),

dessen wesentliches Verteilungskriterium ein Empfänger- und Spenderalter von jeweils über 65 Jahren ist. Das ESP ist voll und ganz auf eine maximal schnelle Empfängerzuordnung abgestimmt und nimmt hierfür eine völlige Missachtung der Histokompatibilität in Kauf.

Bei dem anderen Teil der Patienten (46%) erfolgte die Verteilung nach dem konventionellen ETKAS (Eurotransplant Kidney Allocation System). Dieses berücksichtigt mehrere Kriterien (u.a. Übereinstimmung der HLA – Moleküle, Zeit auf der Warteliste etc.), so dass im Vergleich zum ESP eine längere Zeit bis zur Organzuteilung vergeht. Aus diesem Grund wurden größte Bemühungen angestellt, auch auf diese Weise zugeteilte Nieren möglichst schnell zu implantieren.



*Abb. 42: Transplantatüberlebensraten in Abhängigkeit von Spenderalter (Donor age) bzw. Empfängeralter (Recipient age). Daten aus der Collaborative Transplant Study (CTS), gesammelt zwischen 1985 und 2001.*

In dieser Arbeit werden nun die ersten Fünfjahresergebnisse unter dem beschriebenen Protokoll vorgestellt.



## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

Bereits Anfang 1995 wurde eine Reihe klinischer Studien nach allogener Nierentransplantation eingeleitet, deren immunsuppressives Protokoll auf Mycophenolatmofetil (MMF) basierte [194, 196, 267]. Allen gemeinsam war eine, im Vergleich zu Azathioprin oder Calcineurin – Inhibitoren, zumeist signifikante Minderung akuter Abstoßungskrisen sowie eine marginale Verbesserung kumulativer Patienten- und Transplantatüberlebensraten [121, 122, 230]. Seit seiner Zulassung, im März 1996 auch in Deutschland, findet MMF international breite klinische Anwendung mit durchweg überzeugenden Erfolgen.

Bis zur Einführung von MMF war in der Immunsuppression nach Nierentransplantation seit 1984 vorrangig Ciclosporin von Bedeutung. Als dessen prekärste Nebenwirkung, in Hinblick auf das Transplantat, hat sich allerdings ein ausgeprägter nephrotoxischer Effekt herausgestellt [13], der in einer postoperativ verlängerten Oligurie sowie reduzierten Transplantatüberlebensraten resultiert [25, 197]. Die Kehrseite des Ciclosporin zeigte sich schon bald nach der klinischen Einführung u.a. in einer akuten Vasokonstriktion glomerulärer Kapillaren und einer direkten tubulären Toxizität, die die Rate der tubulären Regeneration nach Transplantation verlangsamt [13, 124, 221]. Das histologische Korrelat des nephrotoxischen Effekts wurde allerdings kontrovers diskutiert und reicht von chronischer Nephropathie [234] über eine interstitielle Fibrose des Implantates [187] bis hin zum völligen Fehlen einer histologischen Abnormalität unter Ciclosporin - Behandlung [149].

Auch nach Herztransplantationen kam es unter Ciclosporin – Langzeittherapie zu chronischem Nierenversagen [77]. Dies gibt Grund zur Annahme, dass die Schädigung des nach Nierentransplantation durch Operationsverfahren und Ischämiezeit ohnehin schon manipulierten Organs durch die Nephrotoxizität des Ciclosporins noch potenziert wird.

Im Gegensatz zu anderen auf MMF – Immunsuppression basierenden Studien, deren einziges Ziel es war, die Nierenschädigung durch Ciclosporin zu umgehen [82], stellte die Vermeidung von Calcineurin – Inhibitoren in der vorgelegten Studie nur ein Element von mehreren dar, deren gemeinsames Ziel die Limitierung peri- und postoperativen oxidativen Stresses ist.

Initiale Motivation der Erstellung des Studienprotokolls war und ist es, ein adäquates immunsuppressives Regime für die Konstellation „alter Spender – alter Empfänger“ zu kreieren, eine Kombination, die mittlerweile auch in der Eurotransplant – Verteilungspolitik zunehmend populär geworden ist [248]. Im Januar 1999 wurde das ESP (Eurotransplant Senior Programm) ins Leben gerufen, dessen Partizipation der Transplantationszentren auf rein freiwilliger Basis beruht: Über 65-jährigen Patienten, die auf der Warteliste für ein Nierentransplantat stehen, werden unter Missachtung der Histokompatibilität postmortal entnommene Organe von über 65-jährigen Spendern aus lokaler Umgebung möglichst schnell zur Minimierung der kalten Ischämiezeit zugeteilt. Dieser Allokation entstammen allerdings nur 54 % (48 Patienten) der vorliegenden Studie, zum einen, weil die Altersgrenze zum Studieneinschluss bei 50 Jahren festgelegt wurde, zum anderen, weil unsere Münchener Studie bereits zwei Jahre vor der Einführung des ESP initiiert wurde.

Im folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie im einzelnen mit der internationalen Literatur verglichen und diskutiert:

## 4.2.1. Statistik I

### 4.2.1.1. Geschlechterverteilung von Spendern und Empfängern

Es zeichnet sich sowohl bei der Spender- als auch bei der Empfängerpopulation dieser Studie ein zehnpromtender Überschuss des männlichen Geschlechtes ab. In der Mehrzahl der sich mit dem Einfluss des Geschlechtes auf die Erfolge nach Nierentransplantation befassenden Studien wird dem Empfängergeschlecht eine untergeordnete Rolle zugeteilt [33, 61, 125]. Beim Spendergeschlecht hingegen scheinen die Nieren weiblicher Spender mit einer erhöhten Mortalitätsrate der Empfänger, einer erhöhten Inzidenz akuter Abstoßungskrisen und verzögerter Funktionsaufnahmen des Transplantates sowie einem erhöhten Serumkreatininspiegel assoziiert zu sein [16, 21, 31, 61, 294]. Dabei erzielten männliche Empfänger weiblicher Nieren die schlechtesten Ergebnisse, eine Konstellation wie sie in der Münchener Studie in 21 Fällen (23,6 %) vorkam. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in dem Missverhältnis der Anzahl an Nephrons der weiblichen Spenderniere und dem funktionellen Anspruch im männlichen Empfängerorganismus liegen, was letztendlich in einer hyperfiltrationsbedingten glomerulären Schädigung resultiert, die für die reduzierten Transplantatüberlebensraten weiblicher Spenderorgane verantwortlich gemacht werden kann [86, 191].

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die genannten Studien allesamt auf einem Calcineurin – Inhibitor basierten immunsuppressiven Protokoll beruhen und ihre Ergebnisse sich somit nicht bedenkenlos auf diese Studie übertragen lassen, zumal es Hinweise darauf gibt, dass die Geschlechterkonstellationen in der Prä – Ciclosporin – Ära keinen Einfluss auf die Transplantationsergebnisse nahmen. Dies legt die Vermutung einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der Geschlechter für die Nephrotoxizität des Ciclosporins nahe [33, 191].

Bislang liegen keine Studien zum Einfluss der Geschlechter auf Transplantationsergebnisse unter MMF – Immunsuppression vor. In dieser Studie zeigten sich, ähnlich wie in den auf Ciclosporin basierenden Studien, schlechtere Resultate bei Transplantaten weiblicher Spender, während beim Empfängergeschlecht kaum Unterschiede manifestiert werden konnten: Die Anzahl akuter Abstoßungskrisen lag bei weiblichen Spenderorganen mit 28 % um 11% höher als bei männlichen, die Anzahl der Todesfälle und der Transplantatverluste lag mit 22 % um 7 % höher.

### 4.2.1.2. HLA – Kompatibilität

Der Mittelwert der HLA A, B, und DR – Mismatches (im folgenden der Einfachheit halber nur „HLA – Mismatch“ genannt) lag in dieser Studie mit 3,12 deutlich über dem durch das konventionelle Nierenverteilungssystem von Eurotransplant „ETKAS“ erreichten, der im Mittel bei etwa zwei HLA - Mismatches liegt [248, 277], allerdings ebenso deutlich unter dem im ESP erreichten, der mit ca. vier Mismatches angegeben wird [51, 132, 228, 248, 277]. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da, wie beschrieben, in etwa die Hälfte der Patienten ihre Niere nach dem ESP, die andere Hälfte nach dem ETKAS zugeteilt bekam.

Weltweit stellt das ESP wohl das innovativste Verteilungsprogramm dar. In den USA gibt es zwar Bestrebungen, lokale Verteilungen zu begünstigen und nur im Falle völliger HLA – Loci – Übereinstimmung auch längere Transportwege in Kauf zu nehmen [93], die vollständige Missachtung der Histokompatibilität im ESP ist jedoch einzigartig.

Es ist eine unbestrittene und in der internationalen Literatur allgemein anerkannte Tatsache, dass die Übereinstimmung der HLA – Moleküle zwischen Spenderniere und Transplantatempfänger Einfluss auf die Patienten- und Transplantatüberlebensraten nimmt [42]. Es mehren sich allerdings die Hinweise, dass ein um die Konkordanz der HLA – Proteine bemühtes Allokationssystem möglicherweise, v.a. in Hinblick auf die Inkaufnahme langer Transportwege der Transplantate zu ihren Empfängern, der Histokompatibilität zu große Gewichtung zukommen lässt.

So verglichen Gillich et al. 77 Nierenpaare, von der je eine in lokaler Umgebung transplantiert und eine Eurotransplant zur Verfügung gestellt wurde. Bei ersteren wurden keinerlei Bemühungen zur Übereinstimmung der HLA – Antigene unternommen. Die von Eurotransplant verteilten Nieren lagen letztendlich im Mittelwert ihrer HLA – Mismatches deutlich unter dem der lokal transplantierten, allerdings auf Kosten einer längeren kalten Ischämiezeit. Bemerkenswerterweise unterschieden sich die Ein- und Fünfjahresüberlebensraten zwischen den beiden Gruppen nicht [74].

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Mange et al., die ein ähnliches Studienprotokoll in einer Multizentren – Studie durchführten. Sie schlussfolgerten, dass der längere Organtransport bei zumindest einem HLA A, B oder DR – Mismatch zwischen Spender und Empfänger das Risiko des Transplantatverlustes im ersten Jahr signifikant erhöhe [157].

Morris et al. wiesen anhand 3000 postmortal entnommener Nieren zwar für den Fall keiner HLA – Mismatches ein signifikant besseres Transplantatüberleben nach, konnten aber auch zeigen, dass dieser vorteilhafte Effekt durch verlängerte Ischämiezeiten völlig relativiert wurde [184].

In einer 27000 Patienten umfassenden, von Schnitzler et al. initiierten Studie, deren Ziel die Beleuchtung ökonomischer Aspekte der Verteilungspolitik darstellte, stellte sich heraus, dass die durch verlängerte Ischämiezeiten entstehenden postoperativen Komplikationen und Kosten die Vorzüge einer optimierten HLA – Übereinstimmung überwiegen [229].

Unterstützung findet die Relativierung der Bedeutung der Histokompatibilität auch in der vorliegenden Studie: Der Mittelwert der HLA – Mismatches ist nahezu identisch beim (Nicht-)Vorhandensein einer akuten Abstoßungskrise (s.S. 39). Zudem zeigen sich in der zum zusätzlichen Vergleich retrospektiv erhobenen „Vergleichsgruppe“ trotz deutlich besserer HLA – Übereinstimmung signifikant schlechtere Drei- und Fünfjahres-Transplantatüberlebensraten.

Unter der Annahme einer möglichen Überbewertung des Einflusses der HLA – Übereinstimmung stellt sich die Frage, welchem Faktor anstelle erhöhte Aufmerksamkeit zukommen soll. Die Vermutung, dass eine stärkere immunsuppressive Wirkung des MMF die Evaluation des Gewichtes der HLA – Übereinstimmung relativiert, hat sich nicht bestätigt [170]. Vielmehr scheint, wie bereits erwähnt, der Dauer der Ischämiezeit bezüglich der Prognose eine größere, offenbar bislang unterbewertete Rolle zuzukommen [242], eine Theorie, die besonders im Erfolg des ESP Unterstützung findet [248].

#### 4.2.1.3. Panel - reaktive Antikörper (PRA)

Dass ein hoher Prozentsatz von PRA einen negativen Einfluss auf die Transplantatüberlebensraten und auf die Anzahl immunologischer Zwischenfälle nimmt ist unbestritten und in einer Vielzahl von Studien verifiziert [10, 12, 35, 63, 222]. Mehrere Analysen registrieren dabei ein besonderes Risiko bei Überschreiten eines Wertes von über 50 % PRA [16, 35, 83]. Diese Schwelle wurde in unserer Studie bei der vor Transplantation aktuellen Messung nur von zwei Patienten überschritten (60 % und 68 %). Bei beiden Patienten wurden jedoch im Beobachtungszeitraum weder eine Abstoßungskrise noch ein Transplantatverlust beobachtet.

Die teilweise im historischen Verlauf seit Eintragung auf die Eurotransplant – Warteliste sehr hohen registrierten PRA – Werte haben sich in der vor Transplantation aktuellen Messung nicht wiederholt.

Auch bei Verzeichnen eines historischen PRA – Wertes von über 50 % ließ sich posttransplantationell keine erhöhte Inzidenz immunologischer Ereignisse beobachten.

#### 4.2.1.4. CMV – Status und CMV - Infektionen

CMV – Infektionen stellen eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität in der Transplantationsmedizin dar. Gewebsinvasive CMV – Erkrankungen können zu schweren, bis hin zu lebensbedrohenden Komplikationen wie Pneumonie, Hepatitis, Gastroenteritis oder Retinitis führen und die Patienten- und Transplantatüberlebensraten signifikant reduzieren [227]. Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CMV – Erkrankung nach Transplantation sind wohl die Verpflanzung des Organs eines CMV – seropositiven Spenders in einen seronegativen Empfänger [223] sowie die intensive Immunsuppression, insbesondere die Verabreichung von Anti – T – Zell - Antikörpern [58].

Die Frage, ob und wie die Behandlung mit MMF Einfluss auf die postoperative Inzidenz von CMV - Infektionen nimmt, wird in der Literatur äußerst kontrovers diskutiert. Eine Vielzahl von Studien kommt zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz unter MMF zunehme [2, 14, 50, 87, 195]. Das Protokoll der vorgelegten Studie berücksichtigt diese Forschungsergebnisse insofern, als dass alle Transplantatempfänger eine CMV – Prophylaxe mit einem CMV – Hyperimmunglobulin verabreicht bekamen. Ausschlaggebender Beweggrund für die Gabe war allerdings die Tatsache, dass alle Patienten postoperativ ATG erhielten.

Andere Forschergruppen hingegen behaupten, die Inzidenz der Infektionen bleibe gleich, aber die Invasivität des CMV und der Schweregrad der Erkrankung steige [88, 225, 257]. Wieder andere Autoren vertreten die Auffassung, sowohl Inzidenz, als auch Schweregrad der CMV – Infektionen bleiben von der Behandlung mit MMF gänzlich unbeeinflusst [75, 226].

In unserer Studie lag die Inzidenz der CMV – Infektionen mit 42,7 % relativ hoch [189], allerdings wurden auch weitaus mehr als die Hälfte der Transplantatspender und – empfänger präoperativ CMV – seropositiv getestet. In 25,84 % lag eine CMV – Risikokonstellation vor (Spender positiv, Empfänger negativ), in 34,83 % waren sowohl Spender als auch Empfänger positiv. Nur in 21,35 % waren Spender und Empfänger seronegativ und somit das Risiko einer Reaktivierung bzw. Infektion mit dem CMV minimiert. Hierin könnte eine Erklärung für die erhöhte Inzidenz der CMV – Infektionen liegen, unabhängig von der Frage, welchen Effekt MMF in dieser Hinsicht ausübt.

Kimball et al. beschrieben nach Induktionsimmunsuppression mit ATG unter MMF – Therapie eine signifikante Abnahme der Anti – ATG – IgG – Formation und lieferten damit den ersten Beweis der Suppression der spezifischen humoralen Immunantwort unter MMF in vivo [123]. Hardwick et al. versuchten daraufhin den Nachweis zu erbringen, dass eine MMF – Behandlung die Anti – CMV – Antikörper – Titer reduziere und so die in einigen Studien beschriebene erhöhte Inzidenz und den erhöhten Schweregrad der CMV – Infektionen erkläre. Ihre Hypothese ließ sich jedoch nicht bestätigen [88].

Abgesehen von der unbekannt pathomechanischen Verbindung zwischen CMV – Infektionen und MMF – Behandlung, klinische Erfahrungen implizieren eine Korrelation. So wurden auch in der vorliegenden Studie in 11,24 % der Fälle (zehn Patienten) rezidivierende, therapieresistente CMV – Infektionen beobachtet, die letztlich in der Umstellung der immunsuppressiven Therapie resultierten.

#### 4.2.1.5. Präoperative Dialysezeit

Zwar gibt es einige wenige Studien, die keine Beziehung zwischen der Dauer der präoperativen Dialysezeit und den Erfolgen nach Transplantation erkennen lassen [113, 273], der überwiegende Teil, sowie die Daten der Collaborative Transplant Study (CTS, siehe Abbildung 43) sieht jedoch einen Einfluss v.a. auf die Patienten- und Transplantatüberlebensraten [15, 44, 167, 171]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der mit der Dauer der Dialysejahre steigenden Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie und Kardiomegalie sowie in der wachsenden Inzidenz der Infektionen liegen [44].

In der hier geschilderten Studie haben 68,75 % der Todesfälle und / oder der Transplantatverlierer über drei Jahre dialysiert, 50 % mindestens fünf Jahre.

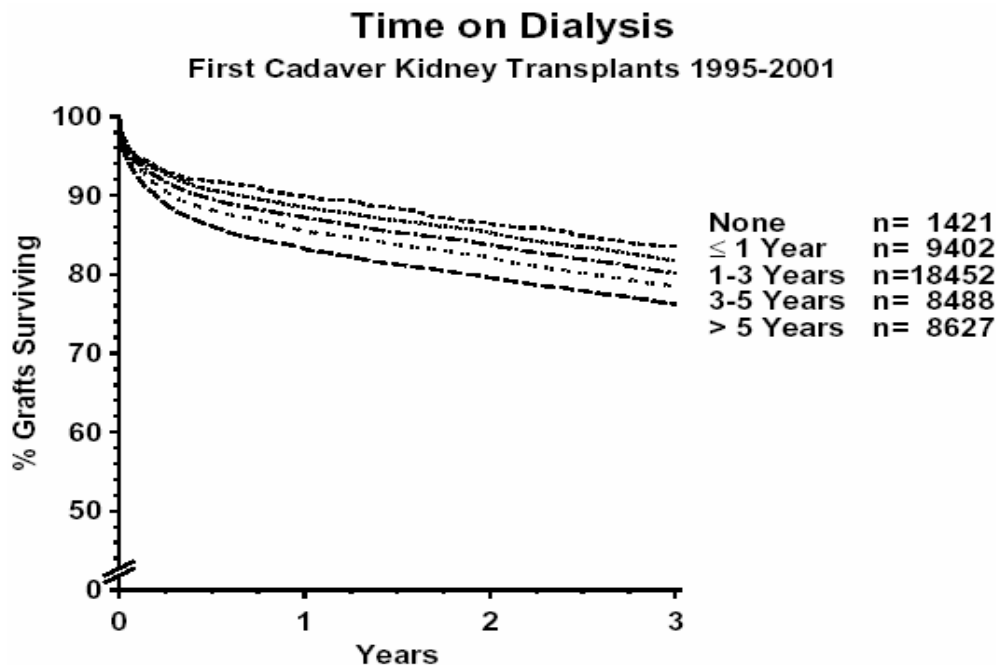
Meier-Kriesche et al. schrieben in einer groß angelegten Studie (N > 73000) einer präoperativen Dialysezeit von drei bis vier Jahren ein 53 %iges Mortalitätsrisiko, einer Dauer von über vier Jahren sogar ein 72 %iges zu [171]. Dieser nicht abweisbare, evidente Effekt der präoperativen Dialysedauer auf die Langzeiterfolge nach Nierentransplantation ist ein wichtiger Grund, die Wartezeiten auf ein Organ so gering wie möglich zu halten. Dies stellt auch ein wesentliches Ziel des ESP dar, dessen mittlere Wartezeit auf unter zwei Jahre reduziert werden konnte [248].

Die mittlere Dialysezeit in unserer Münchener Studie erscheint mit 5,04 Jahren überdurchschnittlich lang. Dies entspricht zwar der von der „Deutschen Stiftung Organtransplantation“ (DSO) für das ETKAS angegebenen Zeitspanne, jedoch wurde über der Hälfte unserer Patienten (54 %) die Niere nach dem ESP zugeteilt. Diese Tatsache lässt sich nur mit der zufälligen Verschiebung des Wertes dieser Variablen aufgrund eines geringeren Stichprobenumfangs erklären.

Unterstützung findet die Theorie des Einflusses der präoperativen Dialysedauer auch in einer weiteren von Meier-Kriesche et al. publizierten Studie, in der die Empfänger postmortal entnommener Nieren, die weniger als sechs Monate dialysiert haben, die gleichen Transplantatüberlebensraten erreichten wie die Empfänger von Lebendspenden, die über zwei Jahre dialysiert haben [167].

Abbott et al. fanden bei der Untersuchung von 33479 Nierentransplantationen heraus, dass, außer eine Langzeittherapie mit MMF, eine verlängerte präoperative Dialysezeit mit einer

erhöhten Inzidenz von CMV - Infektionen korreliert [2]. In der hier dargelegten Studie haben 71,1% der in PCR oder Clonab-Test positiv getesteten Patienten über mehr als drei Jahre dialysiert, 52,6% haben mindestens fünf Jahre dialysiert. Mögliche pathomechanische Verbindungen sind jedoch gänzlich unbekannt und gäben Anlass zur Initiierung von Studien.



*Abb. 43: Dreijahres – Transplantatüberlebenskurven in Abhängigkeit von der Dauer der präoperativen Dialyse (am Ende der Kurven angegeben). (Gesammelte Daten der „Collaborative Transplant Study“ zwischen 1995 und 2001)*

#### 4.2.1.6. Letzter Spenderkreatininwert

Der weltweite Mangel an Spendernieren hat viele Zentren gezwungen, die Auswahlkriterien zur Akzeptanz eines Organs zu liberalisieren. Aus diesem Anlass wurden eine Reihe von Studien eingeleitet, die sich allesamt mit den möglichen Auswirkungen eines erhöhten Spenderkreatininwertes auf die Erfolge nach Nierentransplantation beschäftigten. Sie kommen zu keinem stimmigen gemeinsamen Ergebnis, das Spektrum reicht von keinerlei Einfluss [4, 5], über eine erhöhte Inzidenz verzögerter Funktionsaufnahmen des Transplantates (DGF) und oligurischer Perioden [37], bis hin zum erhöhten Risiko des Transplantatverlustes [153, 222]. Allerdings wurden die genannten Phänomene erst ab einem Spenderkreatininwert von mindestens 2,2 mg/dl beobachtet, ein Wert der in der vorliegenden Studie nur bei fünf Patienten (5,6 %) überschritten wird (90. Perzentile: 1,5 mg/dl), da im Klinikum Großhadern der letzte Spenderkreatininwert ein gewichtiges Auswahlkriterium zur Akzeptanz eines Nierenangebotes von Eurotransplant darstellt. Daher wird der „letzte Spenderkreatininwert“ bei der Diskussion und Interpretation der Ergebnisse dieser Studie als Variable untergeordneter Wichtigkeit gewertet.

#### 4.2.1.7. Kalte Ischämiezeit (Referenzwerte und Auswirkungen), Tage bis zur Funktionsaufnahme der Niere und Anzahl der postoperativen Dialysen

Die Reduzierung der kalten Ischämiezeit stellt einen wesentlichen Grundpfeiler des Studienprotokolls dar, da mit ihr eine Minimierung des peri- und postoperativen Stresses erreicht werden soll.

Bei der Bewertung des in dieser Studie erreichten Wertes zeigt sich eine ähnliche Situation wie bei der Diskussion der HLA – Kompatibilität (4.2.1.2.). Die Hälfte der Studienpatienten stammt aus dem ESP, bei dem eine mittlere kalte Ischämiezeit von 12 Stunden ermittelt wird [248], die andere Hälfte aus dem ETKAS, dessen kalte Ischämiezeit im Mittel bei 19 Stunden liegt. Der Mittelwert von 14,99 Stunden spiegelt nicht nur den Patientenanteil aus dem ESP wider, sondern auch die redliche Bemühung, Transplantate, die nach dem konventionellen ETKAS zugeteilt wurden, möglichst schnell zu implantieren. Schließlich liegt das dritte Quartil bei einem Wert von 19 Stunden, d.h. dass bei 75 % der Studienpatienten die kalte Ischämiezeit unter der mittleren im ETKAS erreichten liegt.

Dass die Dauer der kalten Ischämiezeit einen Effekt auf die Erfolgsergebnisse nach Nierentransplantation ausübt, kann mit nahezu ausgeschlossener Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden, eine große Vielzahl von Studien bestätigt diese Theorie. Die Modalität des Einflusses wird dabei unterschiedlich bewertet und beinhaltet u.a. eine mit der kalten Ischämiezeit steigende Inzidenz akuter tubulärer Nekrosen [12, 147, 255], verzögerter Funktionsaufnahmen des Transplantates [35, 134], postoperativer Dialysepflichtigkeit [12, 254, 255], akuter Abstoßungskrisen [16, 101, 203] und verminderter renaler Funktion [12, 16]. Darüber hinaus zeigen sich mit der kalten Ischämiezeit antiproportional wachsende Transplantatüberlebensraten [63, 162, 193, 213, 266] (siehe auch Abbildung 44).

So zeigt sich auch bei der retrospektiv erhobenen Vergleichsgruppe bei einer gegenüber der Behandlungsgruppe hochsignifikant ( $P < 0,001$ ) längeren kalten Ischämiezeit (19,95 Stunden) eine ebenso hochsignifikant längere Dauer bis zur Funktionsaufnahme der implantierten Niere sowie eine signifikant schlechtere Drei- und Fünfjahres-Transplantatüberlebensrate.

60 % der Nieren in unserer Studie nehmen ihre Funktion innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage auf und erreichen damit vergleichbare Ergebnisse mit den Transplantaten des ESP, das den prozentualen Anteil initialer Funktionen mit 59 % signifiziert [248].

69,66 % der Patienten dieser Studie benötigten postoperativ keine Dialysebehandlung, mit anderen Worten, der Prozentsatz der Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantates (engl.: DGF = delayed graft function) liegt bei 30,34 %, ein vergleichbarer Wert wie er im ESP (33 %) oder in ähnlichen Studien erzielt wird [82, 248].

Somit liegt der prozentuale Anteil der Patienten mit DGF in unserer Münchener Studie um 10 % unter dem von der UNOS („United Network of Organ Sharing“), die die statistische Auswertung sämtlicher Nierentransplantationen in den USA übernimmt, für die Empfänger der Nieren über 65-jähriger Spender ermittelten [35].

Lee et al. zeigten an einer 63688 Nierentransplantationen umfassenden Studie bei Empfängern, die mit den Spendern in den HLA - Molekülen A, B und DR übereinstimmten, signifikant bessere Fünfjahres – Transplantatüberlebensraten auf im Vergleich zu Transplantationen mit zumindest einem Mismatch der genannten HLA – Moleküle. Sie verwiesen allerdings auch darauf, dass dieser Effekt bei kalten Ischämiezeiten von über 36 Stunden vollkommen relativiert wurde [148].

Smits et al. analysierten für die EIF (engl.: „Eurotransplant International Foundation“) anhand 10614 Nierentransplantatempfängern die Einflussfaktoren auf das Langzeit – Transplantatüberleben. Sie schlussfolgerten, dass die „nicht-immunologischen“ Faktoren (Dauer der kalten Ischämiezeit über 24 Stunden und erhöhtes Nierenspenderalter) einen konstanteren schädlichen Effekt ausüben als die „immunologischen“ (HLA – Mismatch und % PRA) [249]. Diese Beobachtung unterstützt die beschriebene „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese, wenngleich die vom Autor gewählte Betitelung „nicht-immunologische Faktoren“ in diesem Sinne nicht zutreffend ist, da eine verlängerte kalte Ischämiezeit über die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies die angeborene Immunität aktiviert.

Von Interesse ist in dieser Hinsicht auch eine von Ojo et al. publizierte 37216 Nierentransplantationen umfassende Analyse, die der eng mit einer verlängerten kalten Ischämiezeit verbundenen DGF bezüglich der Transplantatüberlebensraten eine größere Gewichtung zuteilt als einer schlechten HLA – Molekül – Übereinstimmung [203].

Beim Bezug der mittleren kalten Ischämiezeit auf die Ereignisse (Nicht-) Vorhandensein einer akuten Abstoßungskrise ergibt sich in der vorliegenden Studie ein leicht niedrigerer Wert beim Vorhandensein einer Abstoßungskrise. Dieser Unterschied wird zwar nicht signifikant, ist aber verwunderlich, da das genaue Gegenteil zu erwarten gewesen wäre. Da sich in Analysen größerer Patientenkollektive von über 37000 Transplantationen [203] sehr wohl eine positive Korrelation zwischen zunehmender kalter Ischämiezeit und erhöhter Inzidenz akuter Abstoßungskrisen herausstellt [12, 16, 266], wird diese Kontroverse in unserer Analyse mit einer akzidentellen Werteverchiebung der kalten Ischämiezeit erklärt. Schließlich entwickelten nur 19 Patienten eine Abstoßungskrise und somit können auch nur 19 Werte einer kalten Ischämiezeit in dieses Ereignis eingehen.

Folgende Abbildung 44 soll nochmals den Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das Transplantatüberleben demonstrieren.

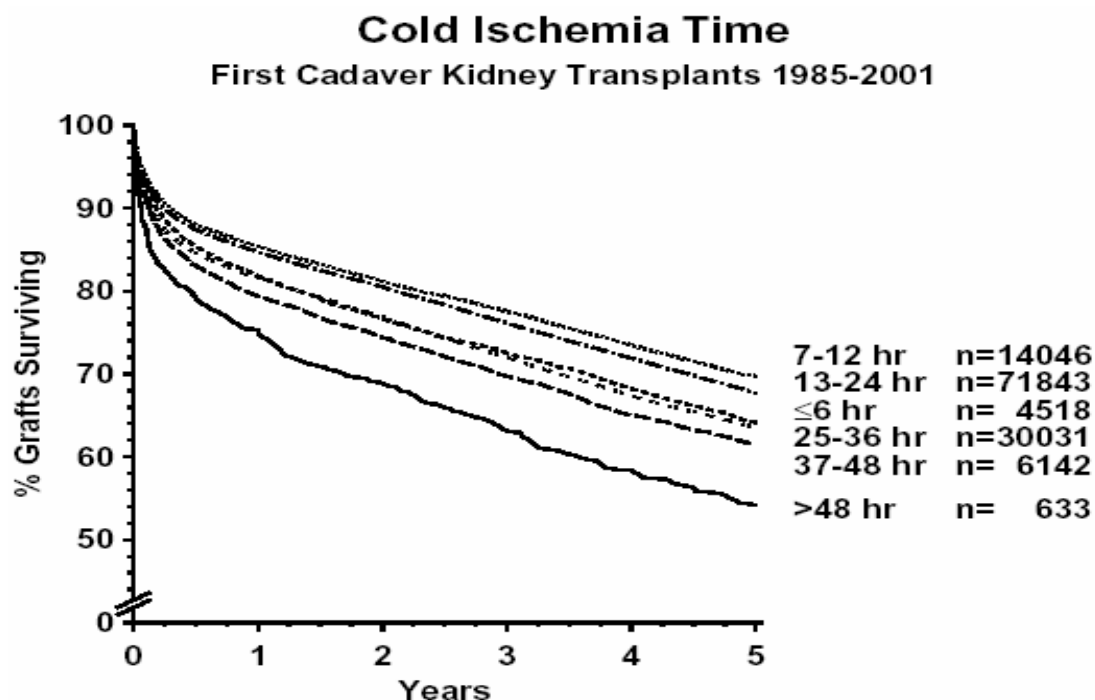


Abb. 44: Fünfjahres – Transplantatüberlebenskurven in Abhängigkeit von der Dauer der kalten Ischämiezeit (am Ende der Kurven angegeben). (Gesammelte Daten der „Collaborative Transplant Study“ zwischen 1985 und 2001)



#### 4.2.1.8. Biopsieergebnisse und Behandlungen, akute Abstoßungskrisen

Menschen fortgeschrittenen Alters weisen nachgewiesenermaßen eine schwächere Immunantwort vor als jüngere und leiden häufiger an Infektionskrankheiten und Neoplasien („Immunoseneszenz“) [272, 285]. Konkordant hierzu erscheint auch die in einer Vielzahl von Analysen beschriebene Inzidenzabnahme akuter Abstoßungskrisen bei älteren Empfängern allogener Nierentransplantate [32, 34, 130, 166, 169, 233]. Von diesem Standpunkt aus müsste sich in der Münchener Studie eine geringe Inzidenz akuter Abstoßungskrisen ergeben, schließlich waren alle Empfänger über 50 Jahre alt.

Auf der anderen Seite hat sich gezeigt, dass die Nieren älterer Spender prädisponiert dafür sind, in der frühen postoperativen Phase akute Abstoßungskrisen zu erfahren - im Vergleich zu den Korrelaten jüngerer Spender [41, 49]. Ein immunologischer Angriff wirkt sich auf Nieren älterer Spender aufgrund einer geringeren renalen Masse und Reserve effektiver und dramatischer aus, solche Nieren sind sozusagen „immunogener“ [49, 155]. Zudem kann oxidativer Stress, wie er perioperativ sowohl im Empfänger als auch im Transplantat an sich in großem Umfang entsteht, mit zunehmendem Alter schlechter bewältigt werden [9, 19, 207, 237, 256]. Durch die mit der Seneszenz verminderte antioxidative Abwehr kommt es folglich postoperativ zur Anhäufung von ROS und somit letztendlich zur verstärkten Aktivierung der angeborenen Immunität. Unter diesen Aspekten wiederum könnte eine erhöhte Inzidenz akuter Abstoßungskrisen in unserer Studie erklärt werden, zumal alle Transplantate von über 50-jährigen Spendern stammten.

Es stellt sich also die Frage, welchen Effekt die Kombination aus erhöhtem Spender- und Empfängeralter auf die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen ausübt. Im ESP liegt der Anteil der Patienten mit einer Abstoßungsreaktion mit 40 bis 50 % relativ hoch [248, 277].

In der vorliegenden Studie hingegen wurde, verglichen mit den Ergebnissen des ESP, ein hervorragendes Ergebnis erzielt: Nur in 21,35 % wurde eine akute Abstoßungskrise, histologisch gesichert als Banff 4, verzeichnet. Die Interpretation dieses ausgezeichneten Resultates bleibt spekulativ. Es kann als Bestätigung der „Reperfusionsschädigung“ – Hypothese angesehen werden, allerdings gibt es eine Vielzahl von Studien, die dem MMF allein, unabhängig von anderen Einflussgrößen, einen prophylaktisch protektiven Effekt vor akuten Abstoßungskrisen zuschreiben [27, 53, 78, 85]. Dabei wird unter MMF – Behandlung von bis zu 50 % weniger Rejektionsepisoden im Vergleich zu Ciclosporin und Azathioprin berichtet.

Beim Bezug des Spender- oder Empfängeralters auf das (Nicht-) Vorhandensein einer akuten Abstoßungsreaktion zeigten sich in dieser Studie keine bedeutsamen Unterschiede. Diese waren allerdings auch nicht zu erwarten, da sowohl das Altersspektrum der Spender als auch das der Empfänger nicht weit auseinander weicht.

Abstoßungskrisen stellen in dieser Studie die häufigste Begründung für die Umstellung der Immunsuppression dar. Wie bereits im Abschnitt „Ergebnisse“ erwähnt, geschah dies jedoch nicht aufgrund schwerer, steroidresistenter Rejektionen, wie sie sich nur in zwei Fällen ereigneten, sondern aufgrund mangelnder Langzeiterfahrung mit MMF zur Sicherheit des Patienten („safety first“).

Bemerkenswert ist auch die auffallend geringe Inzidenz chronischer Abstoßungsprozesse (1,12 %), deren Validität jedoch durch die noch kurze Laufzeit der Studie eingeschränkt ist.

Schließlich konnte eine Reihe von Patienten nur über einen kurzen Zeitraum beobachtet werden, so dass keine Aussage über eine eventuelle Entwicklung einer chronischen Rejektion gemacht werden kann. Es ist jedoch bekannt, dass MMF bezüglich einer chronischen Transplantat - Nephropathie eine protektive Wirkung zugeschrieben wird, sowohl prophylaktisch, als auch intervenierend, d.h. nachdem die Entwicklung einer chronischen Funktionsverschlechterung bereits begonnen hat [62, 168, 208]. Dieser Effekt ist besonders bemerkenswert, da die chronische Transplantatnephropathie nach wie vor nach dem ersten Jahr nach Transplantation den häufigsten Grund des Transplantatverlustes darstellt [86, 117, 209].

Ojo et al. stellten bei der Analyse von 66774 Nierentransplantatempfängern ein um 27 % vermindertes relatives Risiko der Entwicklung einer chronischen Abstoßung unter MMF – Immunsuppression fest, ein Erfolg, den er nur zum Teil auf die ebenfalls reduzierte Inzidenz akuter Abstoßungskrisen zurückführt [202].

In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die Zellularisierung der Gefäßwand bzw. die proliferative Arteriopathie, die vaskuläre Intima – Hyperplasie und die Entwicklung für chronische Abstoßungen typischer Läsionen unter MMF – Gabe deutlich reduziert werden konnte [6, 68].

Alle in der vorgelegten Studie verzeichneten akuten Abstoßungskrisen, traten innerhalb des ersten halben postoperativen Jahres auf. Auch diese Beobachtung wird durch die Analyse großer Patientenkollektive bestätigt, die allesamt nicht nur eine Minderung früher akuter Abstoßungskrisen unter MMF – Behandlung registrierten, sondern auch eine von diesem Effekt unabhängige Abnahme später akuter Abstoßungskrisen um über 70 % [172, 202].

Von äußerstem Interesse wäre auch die Anzahl akuter Abstoßungskrisen und chronischer Transplantatversagen in der retrospektiven Vergleichsgruppe gewesen. Allerdings wurden Patienten der Vergleichsgruppe mit einem klinischen Verdacht einer Abstoßungsreaktion oftmals mit einem Cortisonstoß therapiert, auf ein Biopsie – Ergebnis - klassifiziert nach Banff - wurde häufig verzichtet. In dieser Studie wurden alle Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion biopsiert, so dass diese sicher festgestellt oder ausgeschlossen werden konnte. Daher wird die Behandlungsgruppe bezüglich der Anzahl der Abstoßungskrisen ausschließlich mit der internationalen Literatur verglichen, die die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen exakt manifestieren kann.

#### 4.2.1.9. Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus

Bekannterweise liegt sowohl bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz als auch bei Nierentransplantatempfängern die Prävalenz der arteriellen Hypertonie sehr hoch und wird je nach Studie und Patientenkollektiv mit ca. 80 bis 90 % angegeben [52, 180, 211, 232, 259]. Der Anteil der Münchener Studienpatienten, bei denen die klinische Diagnose eines arteriellen Hypertonus gestellt wurde und der einer antihypertensiven Therapie bedurfte, erscheint mit 95,51 % sehr hoch, es sei jedoch auf das fortgeschrittene Spender- und Empfängeralter und die damit verbundene Beeinflussung des kardiovaskulären Status hingewiesen.

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Begründungen für den Anstieg des Blutdrucks nach Nierentransplantation [47, 52, 251]:

- Beeinträchtigung der Funktion des Transplantates (im besonderen durch eine chronische, gefäßobliterierende Abstoßung),
- unkontrollierte, übermäßige Reninausschüttung der geschrumpften eigenen Nieren des Empfängers,
- stenosierende Läsionen der Transplantatnierenarterie oder der mit ihr verbundenen Iliakalgefäße des Empfängers,
- Polyzythämie,
- genetische Prädisposition sowohl des Transplantates (Hypertonus wird mit dem Transplantat vom Spender auf den Empfänger „übertragen“ [204]) als auch des Empfängers zur Entwicklung einer Hypertension,
- immunsuppressive Langzeittherapie v.a. mit Steroiden und Calcineurin – Inhibitoren.

Auf den Einfluss des Ciclosporins auf den Blutdruck wird in „Statistik II, Langzeitverlauf des Blutdrucks in den drei Hauptgruppen, Kapitel 4.2.2.2.“ genauer eingegangen.

Transplantierte Nieren scheinen in ihrer Fähigkeit, den systemischen Blutdruck und auch die eigene Durchblutung zu regulieren, stark eingeschränkt zu sein. Dabei kommt es besonders perioperativ zu größeren Blutdruckschwankungen. Hohe Blutdruckspitzen schädigen das Gefäßendothel des Transplantates, während eine reduzierte Perfusion den Ischämieschaden verstärken kann [263] und somit auch der Blutdruck in einer gewissen Verbindung zur „Reperfusionsschädigung“ - Hypothese steht.

Eine Vielzahl von Studien bestätigt den Einfluss des Blutdrucks auf die Funktionsaufnahme des Transplantates sowie auf das Risiko einer akuten und chronischen Abstoßungsreaktion [16, 26, 53, 204, 263]. Darüber hinaus hat die durch die Hypertension verursachte Schädigung des kardiovaskulären Systems einen bedeutsamen Einfluss auf die Patienten- und Transplantatüberlebensraten [42, 48, 128]. Daher kommt der antihypertensiven Behandlung eine wichtige prognostische Bedeutung zu, so blieb auch bei unseren Studienpatienten kein Hypertonus unbehandelt.

Ein weiterer, neben der Hypertension, gefäßschädigender Faktor ist die Hyperlipidämie. Sie wird besonders für die kardiovaskulären Komplikationen und die damit verbundene Morbidität und Mortalität bei Nierentransplantatempfängern verantwortlich gemacht [118, 119, 224, 240]. Darüber hinaus scheint sie final in einer chronischen Transplantatdysfunktion zu resultieren, deren histopathologisches Korrelat eine progressive interstitielle Fibrose mit tubulärer Atrophie und Verdickung vaskulärer Intima darstellt [28, 182].

Die Ursachen der Hyperlipidämie sind multipel. Zum einen ist die Transplantatdysfunktion mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate und einer Proteinurie verbunden [7], zum anderen erhöhen einige Immunsuppressiva, im besonderen das Ciclosporin und Steroide, die LDL – Fraktion und steigern somit das atherosklerotische Risiko [220].

In der vorliegenden Studie wurde bei 32,58 % der Patienten die Diagnose einer Hyperlipidämie gestellt, davon wurden 68,97 % mit Statinen behandelt. Die perfekte Einstellung der Blutfettwerte, wie auch in dieser Studie praktiziert, ist von besonderer Wichtigkeit, zumal sich bei Nierentransplantatempfängern unter Statine – Behandlung eine signifikante Verbesserung des Transplantatüberlebens, eine Verbesserung der renalen Funktion und ein Abfall des Blutdrucks zeigten [46, 60].

Hypertension und Diabetes mellitus werden mit zunehmenden Alter zu den beiden wichtigsten Gründen für eine terminale Niereninsuffizienz und stellen in der Altersgruppe der über 65-jährigen über 70 % der Ursache des chronischen Nierenversagens dar [268]. Dabei scheint die Kombination aus beidem einen besonders negativen Einfluss auf die Ergebnisse nach der Transplantation auszuüben [43, 72].

Welchen Effekt nun ein Diabetes mellitus allein auf die Resultate nach Nierentransplantation ausübt wird kontrovers diskutiert. Im überwiegenden Anteil der Studien wird aufgrund kardiovaskulärer Problematik von reduzierten Patientenüberlebensraten berichtet, während das Transplantatüberleben unbeeinflusst bleibt [120, 188, 198, 287], es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass die Überlebensraten von einem Diabetes gänzlich unbeeinflusst bleiben [18, 236].

13 Studienpatienten (14,61 %) litten an einem Typ 2 -, nur ein Patient (1,12 %) an Typ 1 – Diabetes. Auch in der Frage des Diabetestyps fällt die Diskussion bezüglich der prognostischen Unterscheidung der verschiedenen Typen strittig aus und reicht von reduzierten Patienten- oder Transplantatüberlebensraten bei Typ 2 – Diabetikern im Vergleich zum Typ 1 bis hin zu gar keiner prognostischen Differenz der beiden Typen bei Nierentransplantatempfängern [81, 131]. In unserer Münchener Studie lässt sich über einen eventuellen Unterschied der Ergebnisse bei Typ I und Typ II – Diabetikern aufgrund der geringen Fallzahlen keine Aussage machen.

Positiv ist jedoch der äußerst geringe Anteil der postoperativ an einem steroidinduzierten Diabetes mellitus erkrankten Patienten von nur 3,37 % zu bewerten. In einer umfassenden Analyse von Cosio et al. wird dieser Wert mit 20 % angegeben [45].

Beim Bezug der MPA – Talspiegel auf das (Nicht-) Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ I oder II zeigen sich in unserer Analyse zwar für den Fall eines Diabetes deutlich niedrigere Werte, dieser Unterschied wird jedoch nicht signifikant. Zanker et al. hingegen konnten in einer klinischen Studie nachweisen, dass eine aus einer diabetischen Gastroparese resultierende Malabsorption die MPA – Talspiegel in Nierentransplantatempfängern signifikant reduziert [293].

#### 4.2.1.10. Patienten- und Transplantatüberleben

Verglichen mit Studien entsprechender Patientenkollektive und auch mit den gesammelten Daten der CTS (Collaborative Transplant Study) erwiesen sich die Drei- und Fünfjahres – Patientenüberlebensraten sowie die Drei- und Fünfjahres – Transplantatüberlebensraten dieser Studie als exzellent (siehe Abbildung 45).

Es sei jedoch zu Beginn darauf hingewiesen, dass die Validität der Fünfjahres-Überlebensraten eingeschränkt ist. Dies liegt am Aufbau der Studie, in die ständig neue Patienten aufgenommen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten (60 %) das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Daher sind die folgenden Vergleiche der Überlebensraten mit anderen Studien mit der gebotenen Vorsicht zu betrachten. Allerdings berücksichtigt die Kaplan-Meier-Methode solche Patienten als zensierte Fälle. Darüber hinaus zeigten Hariharan et al. in einer 105742 Nierentransplantatempfänger umfassenden Analyse, dass der Serum-Kreatininwert ein Jahr nach Transplantation signifikant mit dem Langzeit – Transplantatüberleben negativ korreliert [90, 91]. Patienten, die einen Kreatininwert von kleiner oder gleich 1,5 mg/dl nach einem Jahr

vorwiesen, unterlagen einem eindeutig geringeren Risiko, im weiteren Verlauf ihr Transplantat zu verlieren. Diese Ergebnisse sind für unsere Studie äußerst relevant, da von vielen Patienten, Kreatininwerte von ca. 1,5 mg/dl erreicht wurden und ihr Risiko eines Transplantatverlustes im weiteren Verlauf somit stark reduziert ist.

Zusätzlich zu den Fünfjahres- wurden aber auch die Dreijahres-Überlebensraten bestimmt und verglichen, da von 74,16 % (66 Patienten) vollständige Dreijahres-Datensätze des Patienten- und Transplantatüberlebens vorliegen.

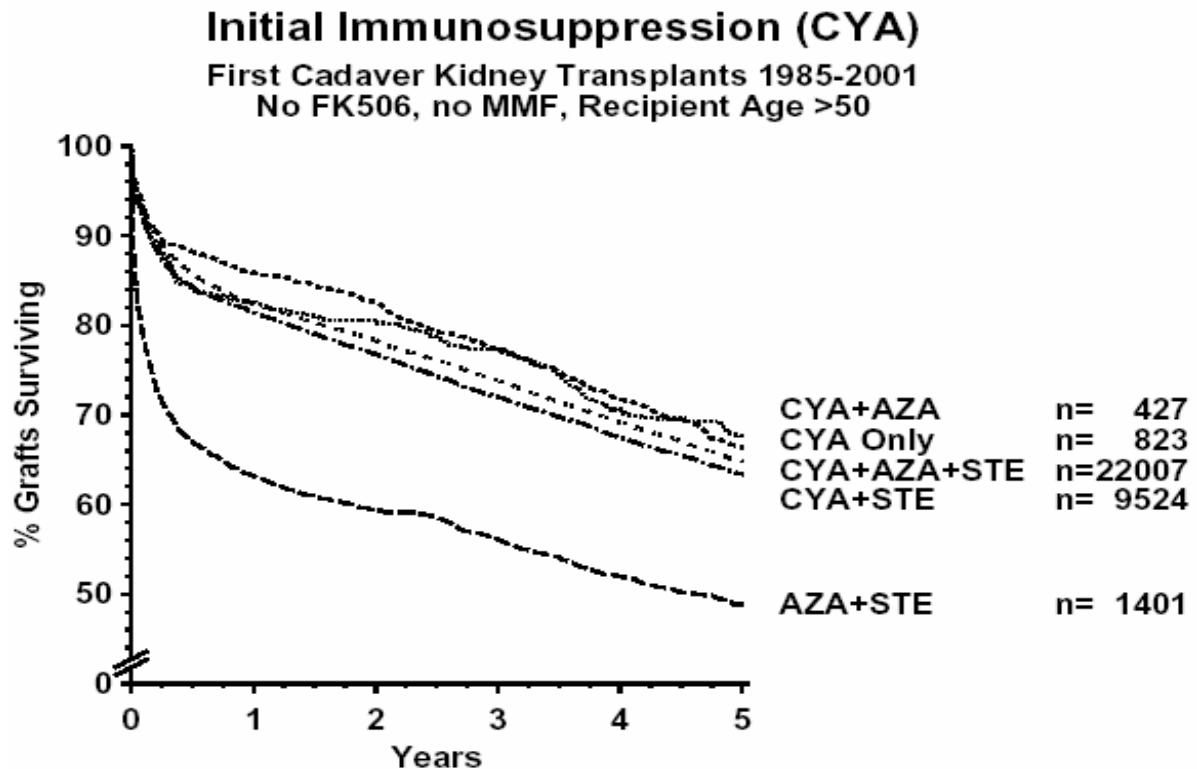
In einer groß angelegten Analyse des Berliner Benjamin Franklin Universitätsklinikums, das mit als eines der ersten Transplantationszentren standardmäßig MMF in die Immunsuppression nach allogener Nierentransplantation einführte, wurde MMF in der Langzeittherapie mit Azathioprin oder Ciclosporin verglichen [200]. Es zeigten sich unter MMF deutlich bessere Überlebensraten, ähnlich denen dieser Studie. Sie sind jedoch als relativ schlechter zu bewerten, da für das Patientenkollektiv der Berliner Studie keine Altersbegrenzung galt. Schließlich sind sowohl ein erhöhtes Spender- als auch ein erhöhtes Empfängeralter nachweislich mit geringeren Überlebensraten verbunden.

Grinyó et al. geben die Fünfjahres – Patienten- bzw. Transplantatüberlebensraten einer auf MMF – basierenden Immunsuppression mit 0,79 bzw. 0,65 an [82], allerdings beschäftigte sich diese Studie mit „Risikonieren“ suboptimaler Spender, die einer langen kalten Ischämiezeit ausgesetzt waren.

Kappes et al. verzeichneten bei über 60-jährigen Empfängern postmortal entnommener Nieren unter Ciclosporin – Immunsuppression eine Fünfjahres – Patientenüberlebensrate von 0,8 [114].

Im ETKAS wird - bei unterschiedlichster Immunsuppression – die Fünfjahres - Transplantatüberlebensrate mit 0,78 angegeben [212]. Auch hier sei wieder beim Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie auf das mit dem erhöhten Spender- und Empfängeralter verbundene erhöhte Risiko hingewiesen.

Tuncer et al. registrierten unter einer MMF / Ciclosporin / Steroid – Kombinationstherapie sogar Fünfjahres – Transplantatüberlebensraten von 86 %, allerdings wurden hier auch Ergebnisse nach Lebendspende eingeschlossen [267].



*Abb. 45: Fünfjahres – Transplantatüberlebensraten bei Empfängern über 50 Jahren. Initiale Immunsuppression bestand aus Ciclosporin, Langzeitimmunsuppression aus versch. Kombinationen aus Ciclosporin, Azathioprin und Steroiden (am Ende der Kurve angegeben).*

Allen aufgeführten Studien und Analysen ist gemein, dass sie, aufgrund des besonderen Patientenkollektivs, nur bedingt mit der Münchener Studie vergleichbar sind. Besonders zum Vergleich der Überlebensdaten wäre daher eine Calcineurin - Inhibitor langzeittherapierte Kontrollgruppe wertvoll gewesen. Das Protokoll der vorgelegten Studie wurde aber bewusst nicht zweiarbig angesetzt, um möglichst rasch einen statistisch verwertbaren Patientenkollektivumfang der Behandlungsgruppe zu erreichen.

Um dennoch die Studienergebnisse bestmöglich vergleichen zu können, wurde, wie beschrieben, zusätzlich retrospektiv die mit Ciclosporin behandelte historische „Vergleichsgruppe“ untersucht.

Es bietet sich an, nur die ersten drei Jahre nach Transplantation zu prüfen, um den Vergleich der Überlebensraten verlässlicher zu machen, da nach dieser Zeit noch von 74,16 % (66 Patienten) des Studienkollektivs der Behandlungsgruppe vollständige Datensätze des Patienten- und Transplantatüberlebens vorliegen. In den drei ersten postoperativen Jahren lag die Transplantatüberlebensrate der Behandlungsgruppe im logrank-Test signifikant über der der Vergleichsgruppe ( $P = 0,0214$ ).

## 4.2.2. Statistik II

### 4.2.2.1. Langzeitverlauf der Retentionsparameter Serum – Kreatinin und Serum – Harnstoff in den drei Hauptgruppen

Eine Vielzahl von Studien hat, verglichen mit einer Calcineurin-Inhibitor-Immunsuppression, unter MMF – Therapie im Langzeitverlauf eine signifikant bessere glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin-Clearance sowie einen mehr oder weniger deutlich reduzierten Serum-Kreatininspiegel verzeichnet [3, 100, 230, 243, 247, 265]. Diese Beobachtung reflektiert die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren und die damit verbundene stetige Verschlechterung der renalen Funktion.

In der internationalen Literatur findet sich allerdings keine detaillierte Langzeit - Analyse der Retentionsparameter nach allogener Nierentransplantation.

Hilbrands et al. berichteten unter Ciclosporin – Immunsuppression von einem mittleren Serum – Kreatininwert von 180  $\mu\text{mol/l}$  (2,04 mg/dl) nach zwei Jahren [95]. Nach dem gleichen Zeitrahmen liegt dieser Wert bei der „MMF – Mono/Duo“ – Gruppe bei 1,486 mg/dl.

Higgins et al. registrierten nach einem Jahr einen mittleren Serum – Kreatininwert von 153  $\mu\text{mol/l}$  (1,73 mg/dl), nach drei Jahren von 142  $\mu\text{mol/l}$  (1,61 mg/dl) bei Empfängern allogener Nierentransplantate unter Ciclosporin / Azathioprin / Cortison – Dreifach - Immunsuppression [94]. Im Vergleich hierzu lagen die Werte bei der „MMF – Mono/Duo“ – Gruppe nach einem Jahr bei 1,537 mg/dl, nach drei Jahren bei 1,627 mg/dl.

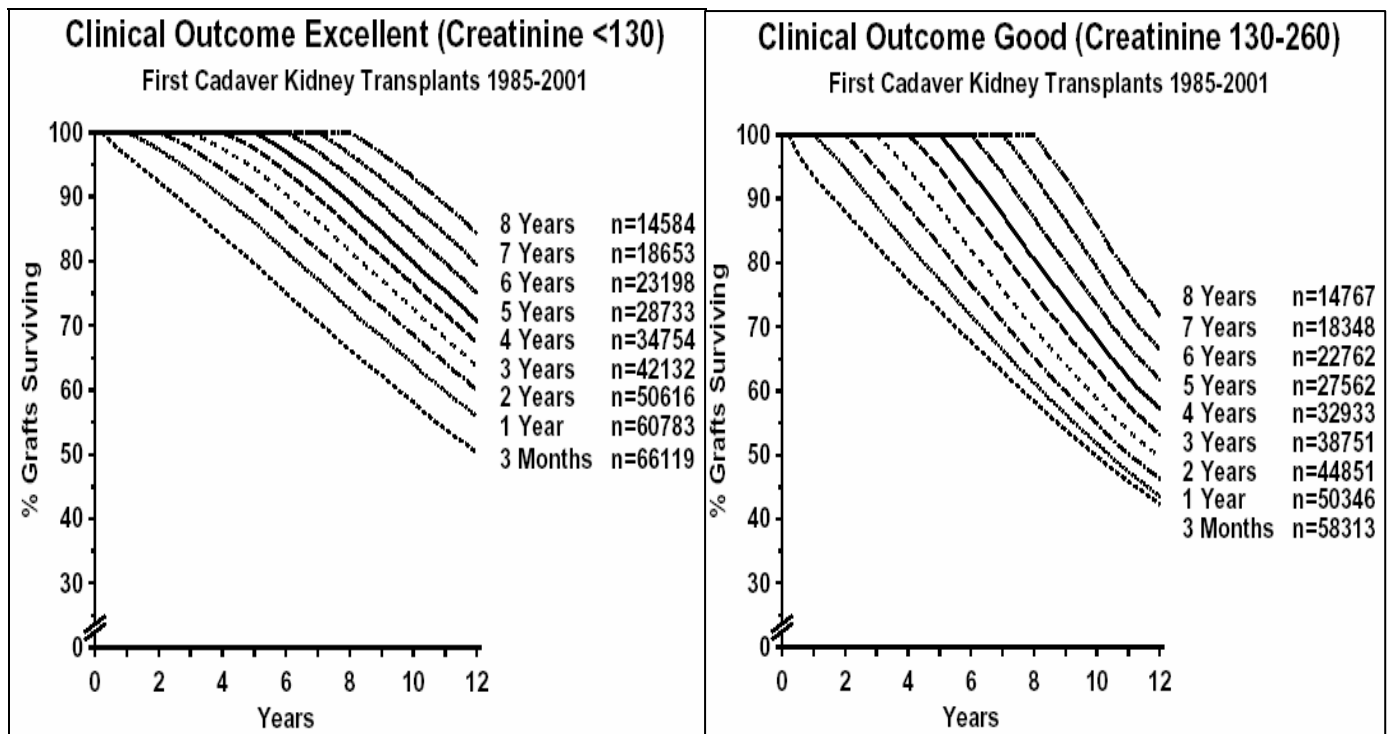
Vathsala et al. gaben den Anteil der Ciclosporin behandelten Empfänger mit „normaler“ renaler Funktion, definiert durch einen mittleren Serum – Kreatininspiegel unter 141  $\mu\text{mol/l}$  (1,60 mg/dl), nach fünf Jahren mit 33,9 % und den mit „leichter“ renaler Dysfunktion, definiert durch Kreatininwerte zwischen 141 und 250  $\mu\text{mol/l}$  (1,60 und 2,83 mg/dl), mit 33,9 % an [271].

Allen Studien und Analysen ist jedoch gemein, dass weder für Spender noch für Empfänger eine Alterseinschränkung galt.

Da mehrere Studien unabhängig voneinander unter MMF – Immunsuppression niedrigere Werte der Retentionsparameter im Vergleich zu Calcineurin - Inhibitoren verzeichneten [3, 100, 145, 160], wären in den Gruppen „CsA - zusätzlich“ und „MMF – Stopp“ nach Therapieumstellung ein Anstieg zu erwarten gewesen. Dass hingegen zumeist das Gegenteil beobachtet wurde, liegt daran, dass der größtenteils sehr kurze Zeitraum bis zur Umstellung vorwiegend von akuten Abstoßungskrisen oder CMV- Infektionen und dem damit verbundenen Anstieg der Retentionsparameter geprägt war. Die relativ höheren Werte des Serum – Kreatinins und des Serum – Harnstoffs unter MMF – Monotherapie vor der Umstellung sind also nicht auf das MMF, sondern auf die parallel ablaufenden Komplikationen zurückzuführen. Insofern stehen die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie nicht im Gegensatz zu den Beobachtungen anderer Studien einer Senkung der Retentionsparameter unter MMF – Monotherapie.

Vergleicht man die Kreatinin- und Harnstoffwerte der Gruppen „CsA – zusätzlich“ und „MMF – Stopp“ nach der Umstellung, so liegen die der „CsA – zusätzlich“ – Gruppe auch leicht unter denen der „MMF – Stopp“ – Gruppe.

Dass der Serum – Kreatininspiegel nicht nur die Qualität der renalen Funktion widerspiegelt, sondern durchaus auch mit der Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantates verbunden ist, wurde eindrucksvoll von der CTS (Collaborative Transplant Study) illustriert (siehe Abbildung 46). Diese Feststellung stimmt insofern mit den Ergebnissen unserer Studie überein, als dass in dieser ebenfalls sehr hohe Transplantatüberlebensraten und exzellente Serum – Kreatininspiegel im Langzeitverlauf erzielt wurden.



*Abb. 46: 12 – Jahres Transplantatüberlebenskurven in Abhängigkeit von der Dauer eines  
a) „exzellenten“ Serum – Kreatininspiegels (<130 µmol/l, d.h. <1,5 mg/dl)  
b) „guten“ Serum – Kreatininspiegels (zwischen 130 und 260 µmol/l, d.h. zwischen 1,5 und 3 mg/dl).  
Je länger und je niedriger der Serum – Kreatininspiegel, desto höher die Transplantatüberlebensraten. Daten der Collaborative Transplant Study.*

#### 4.2.2.2. Langzeitverlauf des Blutdrucks in den drei Hauptgruppen

Da es eine hinlänglich bekannte Tatsache ist, dass ein zu hoher Blutdruck Einfluss auf die Funktion des Transplantates sowie auf das Risiko einer akuten und chronischen Abstoßung nimmt [16, 26, 53, 204, 263], wurde bei allen Studienpatienten der Blutdruck im Langzeitverlauf beobachtet. Darüber hinaus hat, wie bereits in Kapitel 4.2.1.9. erwähnt, die durch die Hypertension verursachte Schädigung des kardiovaskulären Systems einen bedeutsamen Einfluss auf die Patienten- und Transplantatüberlebensraten [42, 48, 128].

In der Gruppe „MMF – Mono/Duo“ verläuft der diastolische Blutdruck äußerst konstant unter 80 mmHg, der systolische mit nur leichten Schwankungen unter 150 mmHg. Der größte Teil war zwar antihypertensiv medikamentös eingestellt, es zeigten sich aber keine unbeherrschbaren hypertensiven Krisen.



Wie bereits in Kapitel 4.2.1.9. beschrieben gibt es eine Reihe von Erklärungsansätzen für die häufig nach Nierentransplantation beobachtete Hypertension. Der gewichtige Einfluss des Ciclosporins wird dabei durch mehrere Mechanismen erklärt:

- Ciclosporin interagiert mit verschiedenen humoralen und neuronalen Systemen, die an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt sind, wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Endotheline, NO, Prostaglandine und der renale Sympatikotonus [128, 295]
- Systemische und renale Vasokonstriktion (v.a. der afferenten Arteriole) unabhängig von der Zunahme eines spezifischen vasokonstriktorisches Agens [65, 128, 154]
- Verstärkte tubuläre Retention von Natriumchlorid [128, 154]

So zeigten sich bei Patienten, die von Ciclosporin auf MMF umgestellt wurden, deutlich niedrigere Blutdruckwerte [57, 262]. Auch in der Gruppe „MMF – Stopp“ dieser Studie war nach Umstellung von MMF auf Ciclosporin ein leichter Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen.

In der Gruppe „CsA – zusätzlich“ bleibt der diastolische Blutdruck vor und nach Umstellung größtenteils konstant bei ca. 80 mmHg, der systolische sinkt hingegen um nahezu 20 mmHg. Ebenso wie bei der Diskussion des Langzeitverlaufs der Retentionsparameter werden die relativ schlechteren Werte vor der Umstellung auf die Anhäufung widriger Umstände (v.a. CMV – Infektionen und Abstoßungskrisen) und die damit verbundene Beeinträchtigung der glomerulären Filtration zurückgeführt. Insofern stehen die Ergebnisse der Gruppe „CsA – zusätzlich“ nicht im Gegensatz zu anderen Studien, die unter MMF – Therapie deutlich geringere Blutdruckwerte im Vergleich zur CsA – Immunsuppression verzeichneten [57, 262].

#### 4.2.2.3. Langzeitverlauf der MMF – Dosierung und des MPA – Talspiegels in den drei Hauptgruppen

Die Abteilung für Transplantationschirurgie im Klinikum Großhadern war weltweit das erste Zentrum, das die MPA – Talspiegel routinemäßig bei Empfängern allogener Nierentransplantate bestimmte. Die Beobachtung einer großen inter- und auch intraindividuellen Variation der Talspiegel und der AUC („Area Under the Curve“; entspricht einem Integral mehrerer Messungen über Zeit) bei gleicher MMF – Dosierung wurde in der Folgezeit von einer Reihe von Studien bestätigt [29, 103, 231]. Es konnte keine Korrelation zwischen der MMF – Dosis und dem MPA – Talspiegel festgestellt werden [217].

Die Wichtigkeit der Kenntnis der MPA – Blutspiegel wird in einer Vielzahl von Studien verifiziert. Die Frage, ob der MPA – AUC oder dem MPA – Talspiegel die größere Bedeutung zukommen soll, bleibt dabei unbeantwortet.

Einige Studien berichten bei Vorliegen einer nachgewiesenen akuten Abstoßungskrise von zuvor signifikant verminderten MPA – AUC [84, 185, 270], andere sowohl von reduzierten MPA – AUC als auch reduzierten MPA – Talspiegeln [238, 283, 284], wieder andere Analysen verweisen ausschließlich auf eine Verbindung zwischen Abstoßungskrisen und der MPA - AUC und nicht dem MPA – Talspiegel [215, 246].

Auf der anderen Seite wird von vermehrt auftretenden MMF – assoziierten Nebenwirkungen wie Leukopenien, Infektionen und gastrointestinalen Symptomen bei entweder erhöhten MPA – AUC oder erhöhten MPA – Talspiegeln berichtet [283, 284, 293].

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich die MPA – Talspiegel erfasst, da eine MPA – AUC – Bestimmung in der ambulanten Nachbetreuung nicht praktikabel war. Beim Bezug der mittleren MPA – Talspiegel auf das (Nicht-) Vorhandensein einer akuten Abstoßungskrise (s.S. 34) zeigten sich beim Vorliegen einer Abstoßungskrise deutlich niedrigere Werte, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant wurde. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Smak Gregoor et al. [246].

Bei allen Patienten der Münchener Studie wurde die MMF – Gabe mit einer Dosierung von 2 x 1 mg/Tag begonnen.

Diese Dosis stellte sich bei dem Großteil der Patienten zur Erreichung des erklärten Ziels eines MPA – Talspiegels zwischen 2 und 6 µg/ml als zu hoch heraus. In der Gruppe „MMF – Mono/Duo“ lagen die Mediane der MMF – Dosierungen zumeist bei 1,5 mg/Tag, während die Mediane der MPA – Talspiegel zwischen 2 und 6 µg/ml schwankten.

In der Gruppe „CsA – zusätzlich“ wurde nach der Zugabe von Ciclosporin die MMF – Dosierung deutlich reduziert. Die MPA – Talspiegel fielen daraufhin v.a. in der Anfangszeit drastisch ab. Diese Beobachtung steht in Einklang mit einer Reihe von Studien, die allesamt einen senkenden Einfluss des Ciclosporins auf die MPA – Talspiegel beschrieben [30, 79, 217, 245]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Ciclosporin – vermittelten Induktion des hepatischen Cytochrom P 450 – Komplexes und der damit verbundenen beschleunigten Glukuronisierung des MPA zu MPAG liegen [239, 244].

#### 4.2.2.4. Begründung der Änderung der immunsuppressiven Therapie in den Gruppen „CsA – zusätzlich“ und „MMF – Stopp“

Den häufigsten Grund für eine Umstellung stellte eine Abstoßungsreaktion, bioptisch gesichert als Banff 3 oder 4, dar. Die Änderung der Immunsuppression geschah dabei jedoch nicht aufgrund schwerer, steroidresistenter Abstoßungen, sondern aus Sicherheitsgründen, da keine Langzeiterfahrungen mit dem neuen Medikament MMF vorlagen.

Als zweithäufigster Grund manifestierten sich rezidivierende CMV - Infekte (siehe auch Kapitel 4.2.1.4.). Dass CMV – Infektionen eine ernsthafte Komplikation unter MMF – Therapie darstellen, ist eine unbestrittene Tatsache und wird auch in einer Vielzahl anderer Studien bestätigt [2, 14, 50, 73, 87, 195]. Die Ursache dafür ist nicht ganz klar, diskutiert wird eine schwächere antivirale Wirkung von MMF gegenüber CNI – Präparaten. Das in dieser Arbeit beschriebene Protokoll sah bei einer rezidivierenden CMV - Infektion zunächst die zusätzliche Gabe eines CMV – Hyperimmunoglobulins zu Ganciclovir vor. Dass hingegen die immunsuppressive Behandlung umgestellt wurde, lag zum einen wiederum an der größeren Erfahrung der CMV - Infektionstherapie unter Ciclosporin – Immunsuppression, zum anderen an individuellen ärztlichen Entscheidungen zumeist von Ärzten, die nicht in enger Kooperation mit der Abteilung für Transplantationschirurgie Großhadern standen.

4,5 % der Patienten entwickelten unter MMF eine schwere therapieresistente Diarrhö, die zum Absetzen oder zumindest zur Dosisreduktion von MMF zwang. Die Diarrhö ist die am häufigsten beschriebene Begleiterscheinung unter MMF – Immunsuppression [115, 156, 181, 292]. Die Frage der Ätiologie wird dabei sehr strittig diskutiert. Ein möglicher Pathomechanismus der Entstehung einer Diarrhö ist eine gewebsinvasive CMV - Erkrankung [69, 181]. Gallagher et al. hingegen konnten bei Patienten, die unter MMF gastrointestinale Symptome entwickelten, in endoskopischen Biopsien keine Invasionen des CMV in

Darmwandzellen registrieren [73]. Sie schlussfolgerten daher, dass die hohen lokalen Konzentrationen von MMF im Darmlumen einen direkten toxischen Effekt auf die Zellen der Darmwand ausüben müssen.

Ein weiterer Erklärungsmechanismus gastrointestinaler Nebenwirkungen ist der antiproliferative Effekt des MMF auch auf nichtimmunologische Zellen [80, 179] u.a. des Intestinums.

Maes et al. hingegen konnten unter MMF entstandene Diarrhöen zu 60% erfolgreich mit Antibiotika therapieren. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass – im Rahmen der Immunsuppression unter MMF - auch ein bakterieller Ursprung in Frage kommt [156].

Auch die bei zwei Patienten dieser Studie beschriebene Knochenmarkssuppression gilt als bekannte Komplikation unter MMF – Therapie [181]. Van Besouw et al. konnten mit steigenden MPA – Talspiegeln eine antiproportionale Abnahme der Hämoglobin – Konzentrationen und der Leukozytenzahlen nachweisen [269]

## 5. Zusammenfassung

Der zunehmende Organmangel in der Transplantationsmedizin hat dazu geführt, dass der Organpool auch auf suboptimale Transplantatnieren älterer Spender ausgeweitet wurde. Solche Nieren weisen jedoch im Vergleich zu Organen jüngerer Spender starke Nachteile vor. Sie sind in der renalen Masse reduziert und zeigen eine deutliche Minderung aktiver Nephrone. Folglich sind sie gegenüber Ischämieschäden und immunologischen Angriffen im Empfänger sehr viel empfindlicher, zumal sie nur auf eine geringe funktionelle Reserve zurückgreifen können.

Gleichzeitig hat das mittlere Alter der Patienten, die auf ein Nierentransplantat warten, in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen, so dass es immer häufiger zu der prognostisch ungünstigen Konstellation „alter Spender – alter Empfänger“ gekommen ist.

Ziel des in dieser Arbeit vorgelegten Studienprotokolls war es, die Langzeitergebnisse unter der beschriebenen problematischen Alterskombination zu verbessern.

Das Protokoll dieser prospektiven Pilotstudie bestand im Wesentlichen aus vier Punkten:

- a) Alter der Spender und Empfänger allogener Nierentransplantate von jeweils über 50 Jahren,
- b) Peri- und postoperative Gabe von Antioxidantien (Vit. C, Vit. E, ACC),
- c) Maximal mögliche Verkürzung der kalten Ischämiezeit,
- d) Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin – Applikation.

In dieser Arbeit werden die Früh- und Langzeitergebnisse aller (N = 89) zwischen März 1997 und Mai 2002 im Klinikum Großhadern allogenen nierentransplantierten Patienten analysiert, für die das beschriebene Protokoll angewendet wurde. Ausschlusskriterien waren eine Lebendorganspende und ein erhöhtes immunologisches Risiko in Form einer Retransplantation. Es handelt sich um eine prospektive Pilotstudie, die im März 1997 begonnen wurde, in die laufend neue Patienten aufgenommen wurden und die auf unbestimmte Zeit fortgeführt werden soll.

Im Folgenden wird in komprimierter Form der Hintergrund des Studienprotokolls erläutert.

Dem Calcineurin – Inhibitor Ciclosporin ist aufgrund seiner potenten immunsuppressiven Wirkung ein Großteil der Erfolge der Transplantationsmedizin in den vergangenen Jahrzehnten zuzuschreiben. Sein Einsatz bürgt jedoch starke nephrotoxische und atherogene Nebenwirkungen in sich, so dass das immunsuppressive Regime der vorliegenden Studie auf Mycophenolatmofetil (MMF) basiert wurde.

Zentrale Doktrin des Studienkonzepts war die Vermeidung der Generierung oxidativen Stresses. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) schädigen zum einen die Nieren durch Nekrose und Apoptose direkt, zum anderen führen sie durch Oxidation der DNA zur Verkürzung der Telomere und somit zu einer beschleunigten Seneszenz des Transplantates.

Darüber hinaus können ROS über eine Gewebeschädigung die angeborene Immunität aktivieren und somit letztendlich eine Alloreaktivität induzieren. Die zugrunde liegende Idee ist die so genannte „Reperfusionsschädigung – Hypothese“. Diese setzt bei der Entstehung einer Abstoßungsreaktion nicht den Grad der Histoinkompatibilität, sondern die unspezifische Spendernierengewebeschädigung, v.a. durch ROS in den Vordergrund (siehe Abbildung 47).

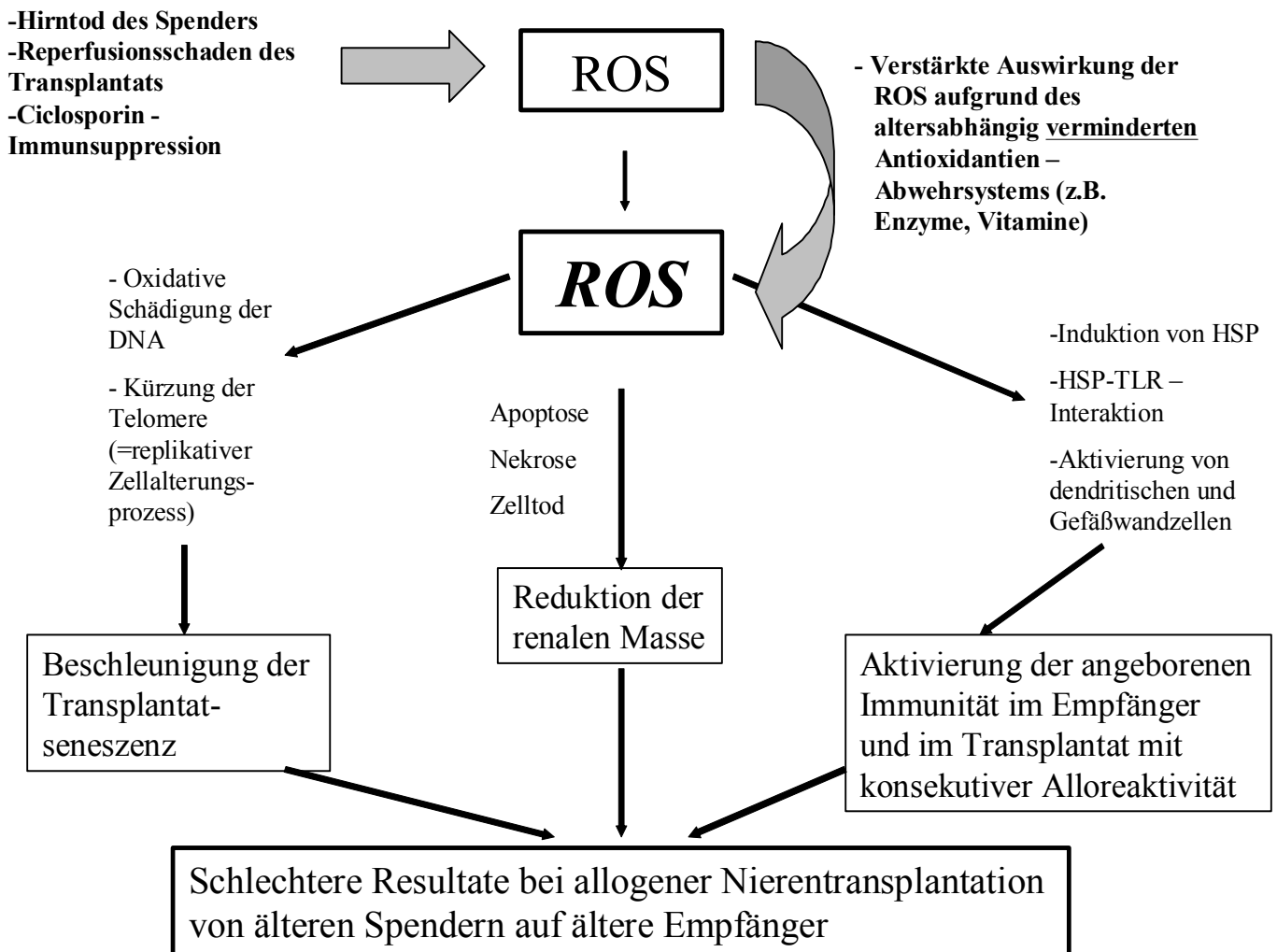


Abb. 47: Drei Wege, über die reaktive Sauerstoffspezies (ROS = Reactive oxygen species) zu den schlechten Ergebnissen bei allogener Nierentransplantation von älteren Spendern auf ältere Empfänger führen.  
HSP = Hitzeschockprotein,  
TLR = Toll like – Rezeptor.

Die Fähigkeit, oxidativen Stress zu bewältigen, nimmt mit zunehmendem Alter ab.  
Die Minimierung der Entstehung oxidativen Stresses erfolgte in drei unterschiedlichen Ansätzen:

1. Peri- und postoperative Gabe von Antioxidantien (Vit. C, Vit. E, ACC).
2. Maximal mögliche Verkürzung der kalten Ischämiezeit und damit Minimierung des Reperfusionsschadens und der Entstehung von ROS.  
46 % der Studienpatienten haben ihre Niere nach dem konventionellen Verteilungssystem „ETKAS“ von Eurotransplant zugeteilt bekommen. Es wurden größte Bemühungen angestellt, die durch das „ETKAS“ zugeteilten Nieren möglichst schnell zu implantieren. Zwei Jahre nach Beginn dieser Studie wurde das „Eurotransplant Senior Programm“ (ESP) eingeführt, nach dem 54 % der Studienpatienten ihre Niere zugeteilt bekamen. Dieses System wurde für über 65-jährige Spender und Empfänger allogener Nierentransplantate von Eurotransplant eingeführt und zielt allein auf die größtmögliche Verkürzung der kalten Ischämiezeit

ab. Die Transplantate des ESP wurden unter Missachtung der Histokompatibilität lokal verteilt.

3. Vermeidung initialer und chronischer Ciclosporin – Applikation. Ciclosporin wurde nachweislich in einer Vielzahl von Studien im Rahmen seiner renal vasokonstriktorisches Effekte für die Entstehung von ROS verantwortlich gemacht.

Die in dieser Studie erreichten Ergebnisse waren hervorragend. 80 % der Transplantate nahmen innerhalb der ersten postoperativen Woche ihre Funktion auf. Nur 21,35 % der Patienten entwickelten eine akute Abstoßungskrise, histologisch gesichert als Banff 4 - Biopsieergebnis. Es wurde eine mittlere kalte Ischämiezeit von 14,99 Stunden erreicht.

Die vorliegende Pilotstudie wurde bewusst nicht zweiarmig mit einer Kontrollgruppe angelegt, um möglichst bald einen statistisch verwertbaren Patientenkollektivumfang zu erreichen und umfangreiche Erfahrung über die Nützlichkeit bzw. Schädlichkeit des Studienprotokolls zu sammeln. Um dennoch bestmöglich vergleichen zu können, wurde zusätzlich retrospektiv eine „historische“ Vergleichsgruppe analysiert. Diese enthält alle 107 zwischen 1985 und 1997 im Transplantationszentrum Großhadern nierentransplantierten Patienten, die ausschließlich mit Antilymphozyten – Antikörpern, Ciclosporin und Steroiden immunsupprimiert wurden. Auch hier galt das Einschlusskriterium eines Empfänger- und Spenderalters von über 50 Jahren. In der Vergleichsgruppe wurde nicht perioperativ mit Antioxidantien behandelt und die kalte Ischämiezeit war signifikant länger im Vergleich zur hier dargelegten Studie. Die Daten der Vergleichsgruppe (v.a. die verstorbenen Patienten) ließen sich allerdings nicht lückenlos erheben, da es sich um eine retrospektive Analyse von bis zu 20 Jahre zurückliegenden Transplantationen handelt. Patienten- und Transplantatüberleben konnten jedoch vollständig eruiert werden. Die Vergleichsgruppe gilt daher nicht als Studienbestandteil, sondern als zusätzliche Vergleichsmöglichkeit zur internationalen Literatur.

Die Patienten- und Transplantatüberlebensraten erwiesen sich in der in dieser Arbeit detailliert geschilderten Studie sowohl im Vergleich zur internationalen Literatur als auch zur Vergleichsgruppe als hervorragend. Nach drei Jahren lag die Patientenüberlebensrate bei 0,8845 (Vergleichsgruppe: 0,8528), die Transplantatüberlebensrate bei 0,8031 (Vergleichsgruppe: 0,6719). Nach fünf Jahren lag die Patientenüberlebensrate bei 0,8845 (Vergleichsgruppe: 0,7758), die Transplantatüberlebensrate bei 0,8031 (Vergleichsgruppe: 0,6083). Allerdings ist die Validität der Fünfjahresergebnisse eingeschränkt, da nach fünf Jahren nur von 40,45 % (36 Patienten) des Studienpatientenkollektives vollständige Datensätze des Patienten- und Transplantatüberlebens vorliegen. Dies liegt am Aufbau der Pilotstudie, in die ständig neue Patienten aufgenommen wurden und die Datenerhebung zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem noch nicht alle Patienten (60 %) das fünfte Jahr nach Transplantation erreicht haben. Die Kaplan-Meier-Methode berücksichtigt zwar solche Patienten als „zensierte Fälle“, dennoch wurden zusätzlich die Dreijahres – Überlebensdaten eruiert.

Es wurden äußerst zufriedenstellende Werte der Retentionsparameter Serum – Kreatinin und Serum – Harnstoff im Langzeitverlauf beobachtet. Darüber hinaus konnte der Blutdruck der Studienpatienten im normotensiven Bereich konstant gehalten werden.

Um das erklärte Ziel eines MPA-Talspiegels zwischen 2 und 6 µg/ml zu erreichen, wurden im Langzeitverlauf Dosierungen zwischen 0,5 und 3,5 mg/Tag verabreicht.

Die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung unter der MMF – Therapie stellten CMV – Infektionen dar, wie bei 42,7 % der Patienten beobachtet. Diese hohe Inzidenz bestätigt in Zusammenhang mit der niedrigen Inzidenz akuter Abstoßungskrisen die starke immunsuppressive Potenz des MMF.

Bei einigen Patienten wurde das Studienprotokoll bewusst verletzt, da es sich bei der Calcineurin – Inhibitor - freien Immunsuppression um eine gewagte innovative Therapie handelte. Oberste Priorität hatte stets die Sicherheit des Patienten und nicht die strikte Einhaltung des Protokolls („safety first“).

25,8 % der Studienpatienten wurde im längeren Verlauf nach Transplantation Ciclosporin zur Immunsuppression hinzugefügt bei gleichzeitiger Dosisreduktion des MMF. Die Begründung hierfür lag vornehmlich in der Entwicklung einer akuten Abstoßungskrise, histologisch gesichert entweder als Banff 3 oder 4 - Biopsieergebnis. Aufgrund mangelnder Erfahrung mit dem neuen Immunsuppressivum MMF wurde aus Sicherheitsgründen Ciclosporin hinzugefügt und nicht, weil es sich um schwere, steroidresistente Abstoßungskrisen handelte.

Bei 13,5 % der Patienten wurde MMF durch einen Calcineurin – Inhibitoren substituiert. Begründet wurde diese Umstellung im Wesentlichen durch die Entwicklung einer akuten Abstoßungskrise oder durch rezidivierende CMV – Infektionen.

Die Tatsache, dass auch von jenen Patienten, die nicht unter einer Calcineurin – Inhibitor freien Immunsuppression gehalten wurden, ausgezeichnete Langzeitergebnisse erzielt wurden, bestätigt die Theorie, dass es v.a. in der unmittelbar peri- und postoperativen Zeit von großer Bedeutung ist, oxidativen Stress durch Ciclosporin – Applikation zu vermeiden.

Das Patientenkollektiv dieser Studie erscheint aufgrund unterschiedlicher Transplantatverteilungssysteme sowie uneinheitlicher Langzeit - Immunsuppression auf den ersten Blick inhomogen. Es vereint jedoch alle Patienten die perioperative Gabe von Antioxidantien, eine deutliche Reduzierung der kalten Ischämiezeit - auch bei den durch das „ETKAS“ – Verteilungssystem zugeteilten Nieren – sowie die initiale Vermeidung der Calcineurin – Inhibitor – Gabe.

Strittig bleibt die Frage, ob diese Studie nicht zweiarmig, randomisiert, mit einer Calcineurin - Inhibitor langzeittherapierten Kontrollgruppe ohne perioperative Antioxidantiengabe hätte angesetzt werden sollen, zumal sich bei der retrospektiven Datenerhebung des Vergleichskollektivs bezüglich der Vollständigkeit erhebliche Probleme ergaben. Allerdings waren die Ergebnisse so überzeugend, dass der Studienaufbau durchaus vertretbar erscheint.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die Transplantation von Nieren älterer Spender in ebenfalls ältere Empfänger zu hervorragenden Ergebnissen geführt hat. Dabei scheinen den postischämischen Reperfusionsschäden in Hinblick auf die Prognose eine große Bedeutung zuzukommen. Die erfolgreichen Resultate dieses Studienprotokolls, das sich zum primären Ziel die Vermeidung oxidativen Stresses gesetzt hat, stellen einen weiteren Fortschritt in der Bedeutung der angeborenen Immunität in der Transplantationsmedizin dar.

Die Ergebnisse dieser Studie sind von erheblicher Relevanz, da das Durchschnittsalter der Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, zunehmend ansteigt und die prekäre Organmangelsituation zu einer Ausweitung des Spenderpools auf ältere Transplantatspender zwingt.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1. Literaturverzeichnis

- [1] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immunologie. © Hans Huber Verlag.
- [2] Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002; 12 (6): 402 – 409.
- [3] Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Castillo D, Wijngaard P, Fung S, Cyclosporine Withdrawal Group. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002; 74 (12): 1725 – 1734.
- [4] Alexandre L, Eschwege P, Blanchet P, Hammoudi Y, Decaux A, Decaris J et al. Effect on kidney graft function of donor creatininemia over 200 µmol /L. *Transplantation Proceedings* 1996; 28 (5): 2815 – 2816.
- [5] Alexandre L, Eschwege P, Decaris J, Joseph L, Charpentier B, Benoit G. Effect of last donor creatininemia > 200 µmol /L on kidney graft function. *Transplantation Proceedings* 1996; 28 (1): 188 – 189.
- [6] Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 1993; 136: 5 – 28.
- [7] Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 2001; 14 (Suppl 4): S81 – S88.
- [8] Andrés D, Alvarez AM, Diez-Fernandez C, Zaragoza A, Cascales M. HSP70 induction by cyclosporin A in cultured rat hepatocytes : effect of vitamin E succinate. *J. Hepatology* 2000; 33: 570 – 579.
- [9] Andrés D, Sanz N, Zaragoza A, et al: Changes in antioxidant defence systems induced by cyclosporin A in cultures of hepatocytes from 2-and 12-month-old rats. *Biochem. Pharmacology* 2000; 59: 1091 – 1100.
- [10] Barama A, Oza U, Panek R, Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, et al. Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. *Clin Transpl* 2000; 14 (3): 212 – 217.
- [11] Becker BN, Ismail N, Becker YT, MacDonnel RC, Helderma JH. Renal transplantation in the older end stage renal disease patient. *Seminars in Nephrology* 1996; 16 (No. 4): 353 – 362.
- [12] Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, McAlister V, Bitter-Suermann H, Kiberd B et al. Kidney transplantation, the Halifax experience. *Clin Transpl* 1996; 231 – 240.
- [13] Bennet WM, DeMattros A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporin nephropathy: the Achilles`heel of immunosuppressive therapy. *Kidney International* 1996; 50: 1089 – 1100.
- [14] Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21 (3) : 173 – 180.
- [15] Bleyer AJ, Burkhart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J American Soc Nephrol* 1999; 10 (1): 154 – 159.



- [16] Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney International* 2000; 58 (2): 859 – 866.
- [17] Borel J, Baumann G, Chapman I, Donatsch P, Fahr A, Mueller E et al. In vivo pharmacological effects of cyclosporin and some analogues. *Adv Pharmacol* 1996; 35: 215 – 246.
- [18] Boucek P, Saudek F, Pokorna E, Vitko S, Adamec M, Koznarova R, Lanska V. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (9): 1678 – 1683.
- [19] Boucher F, Tanguy S, Besse S, de Leiris J. Relationship between antioxidant enzyme activities and cardiac susceptibility to ischemia and reperfusion during aging in rats: preliminary study. *Therapeutic Uses of Trace Elements*, Plenum Press, New York 1996; 233 – 236.
- [20] Brightbill HD, Modlin RL. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. *J. Immunology* 2000; 101: 1 – 10.
- [21] Busson M, Benoit G. Is matching for sex and age beneficial to kidney graft survival? *Societe Francaise de Transplantation and Association France Transplant. Clin Transplant* 1997 ; 11 (1) : 15 – 18.
- [22] Cadranel J, Erlinger S, Desruenne M, Luciani J, Lunell F, Gripon P et al. Chronic administration of cyclosporin A induces a decrease in hepatic excretory function in man. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1473 – 1476.
- [23] Calo L, Semplicini A, Davis PA, Bonvicini P, Cantaro S, Rigotti P et al. Cyclosporin-induced endothelial dysfunction and hypertension: are nitric oxide system abnormality and oxidative stress involved? *Transplantation International* 2000; 13: S413 – S418.
- [24] Caminis A, Diez-Fernandez C, Prieto P: Cell-surface expression of heat shock proteins in dog neutrophils after oxidative stress. *Toxicol. in vitro* 1999; 13: 437.
- [25] Canafax DM, Torres A, Fryd DS et al. The effects of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. *Transplantation* 1986; 41: 177 – 181.
- [26] Cardarelli F, Saidman S, Theruvath T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Pascual M. The problem of late allograft loss in kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55 (1): 1 – 11.
- [27] Carl S, Wiesel M, Staehler G. Mycophenolate mofetil (MMF) for prevention of kidney transplant rejection. A new immunosuppressive agent. *International Mycophenolate Mofetil Study Group. Urologe A* 1998; 37 (3): 282 – 286.
- [28] Castello IB. Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2002; 80: 73 – 77.
- [29] Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Del Priore L, Perico N et al. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2001; 15 (6): 402 – 409.
- [30] Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney International* 2002; 62 (3): 1060 – 1067.
- [31] Cecka JM. Donor factors. *Clin Transplant* 1987; 423 – 434.
- [32] Cecka JM. Early rejection: analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 1990; 577 – 584.
- [33] Cecka JM. The roles of sex, race and ABO groups. *Clin Transplant* 1986; 199 - 221
- [34] Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* 2001; 1 – 18.
- [35] Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 1998; 1 – 16.

- [36] Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplantation Proceedings* 1995; 27: 801 – 802.
- [37] Chen CH, Hsu KH, Yang CR, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. The impact of donor creatinine level on long-term outcome of renal allografts. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 1595 – 1596.
- [38] Chen H-W, Chien C-T, Yu S-L, et al. Cyclosporin A regulate oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes: mechanisms via ROS generation, iNOS and Hsp70. *British J. Pharmacology* 2002; 137: 771-781.
- [39] Chen Q, Fischer A, Reagan JD, Yan L-J, Ames BN. Oxidative DNA damage and senescence of human diploid fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4337 – 4341.
- [40] Chen W, Syldath U, Bellmann K, Burkhart V, Kolb H: Human 60-kDA Heat-shock protein: A danger signal to the innate immune system. *J. Immunology* 1999; 162: 3212 – 3219.
- [41] Cho YW. Expanded criteria donors. *Clin Transpl* 1998; 421: 436.
- [42] Cho YW, Terasaki PI. Impact of new variables reported to the UNOS registry. *Clinical Transplantation* 1997; 1: 305-314.
- [43] Chou LM, Beyer MM, Butt KM, Manis T, Friedman EA. Hypertension jeopardizes diabetic patients following renal transplant. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 473 – 478.
- [44] Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pretransplant. *Kidney International* 1998; 53 (3): 767 – 772.
- [45] Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney International* 2002; 62 (4): 1440 – 1446.
- [46] Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, Henry M, Ferguson RM, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *American J Kidney Diseases* 2002; 40 (3): 638 – 643.
- [47] Curtis JJ. Distinguishing the causes of post-transplantation hypertension. *Pediatr Nephrol* 1991; 5 (1): 108 – 111.
- [48] Curtis JJ. Hypertension and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992; 1(1): 100 - 105
- [49] De Fijter JW, Mallat MJK, Doxiadis IIN, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FHJ et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J American Soc Nephrol* 2001;12 (7): 1538 – 1546.
- [50] De Maar EF, Verschuuren EA, Homan vd Heide JJ, Kas-Deelen DM, Jagernath D, The TH et al. Effects of changing immunosuppressive regimen on the incidence, duration and viral load of cytomegalovirus infection in renal transplantation: a single center report. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (1): 17 – 24.
- [51] De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant kidney allocation system: report one year after implementation. *Transplantation* 1998; 66: 1154 - 1159
- [52] Dikow R, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55 (1): 101 – 109.
- [53] Djamali A, Premasathian N, Pirsch JD. Outcomes in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2003; 23 (3): 306 – 316.
- [54] Donati YRA, Slosman DO, Polla BS. Oxidative injury and the heat shock response. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2571 – 2577.

- [55] Donnelly PK, Simpson AR, Milner AD, et al. Age – matching improves the results of renal transplantation with older donors. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1990; 5: 808 – 811.
- [56] Doyle SE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney International* 2000; 57: 2144-2150.
- [57] Ducloux D, Fournier V, Bresson – Vautrin C, Rebibou JM, Billerey C, Saint – Hillier Y et al. Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine-associated nephrotoxicity: a preliminary report. *Transplantation* 1998; 65 (11): 1504 – 1506.
- [58] Dunn DL, Mayoral JL, Gillingham KJ, Loeffler CM, Brayman KL, Kramer MA. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation* 1991; 51: 98.
- [59] Effros RB, Cai Z, Linton PJ. CD 8 T cells and aging. *Crit Rev Immunol* 2003; 23 (1 – 2): 45 – 64.
- [60] Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. *Angiology* 2002; 53 (5): 493 – 502.
- [61] Fabbri A, Bryan AJ, Sharples LD, Dunning J, Caine N, Schofield P, Wallwork F et al. Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (4 Pt 1): 701 – 707.
- [62] Falkiewicz K, Kuriata M, Boratynska M, Klinger M, Szepietowski T, Patrzalek D et al. Mycophenolate Mofetil reduces graft loss due to chronic allograft nephropathy. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 567 – 568.
- [63] Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, Roth DA, Silibovski R, Kushner S et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11 (7): 1306 – 1313.
- [64] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247.
- [65] First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J American Soc Nephrol* 1994; 4 (8 Suppl): S 30 – S36.
- [66] Flexman J, et al. Differences between the quantitative antigenemia assay and the COBAS Amplicor Monitor quantitative PCR assay for detecting CMV viraemia in bone marrow and solid organ transplant patients. *J. Medical Virology* 2001; 64: 275-282.
- [67] Flohe L, Brigelius-Flohe R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF- $\kappa$ B activation. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 22, No. 6: 1115 – 1126.
- [68] Foegh ML. Chronic rejection -- graft arteriosclerosis. *Transplantation Proceedings* 1990; 22 (1): 119 – 122.
- [69] Folkman I, Chapenko S, Amerika D, Bicans J, Murovska M, Rosentals R. beta-herpesvirus activation after kidney transplantation with mycophenolate mofetil-based maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.* 2001 May;33(3):2384-5.
- [70] Forth, Henschler, Rummel. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie.* 8. Auflage, Urban & Fischer Verlag.
- [71] Franceschi C, Mondello C, Bonafe M, et al. Long telomeres and well preserved proliferative vigour in cells from centenarians: a contribution to longevity. *Aging Clin Exp Res.* 1999; 11: 69-72.
- [72] Friedman EA, Chou LM, Beyer MM, Butt KM, Manis T. Adverse impact of hypertension on diabetic recipients of transplanted kidneys. *Hypertension* 1985; 7 (6 Pt 2): II 131 – 134.
- [73] Gallagher H, Andrews PA. Cytomegalovirus infection and abdominal pain with mycophenolate mofetil: is there a link? *Drug Saf* 2001; 24 (6): 405 – 412.

- [74] Gillich MS, Heimbach D, Schoeneich G, Müller SC, Klehr HU. Comparison of blood group versus HLA-dependent transplantation and its influence on donor kidney survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 884 – 886.
- [75] Giral M, Nguyen JM, Daguin P, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J et al. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J American Soc Nephrol* 2001; 12: 1758 – 1763.
- [76] Globerson A. T lymphocytes and aging. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107 (4): 491 – 497.
- [77] Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporin associated endstage nephropathy after cardiac transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 664 – 668.
- [78] Gonwa TA. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy in kidney transplantation. *Clin Transplantation* 1996; 10: 128 – 130.
- [79] Gregoor PJ, de Sevaux RG, Hene RJ, Hesse CJ, Hilbrands LB, Vos P, van Gelder T et al. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68 (10): 1603 – 1606.
- [80] Gregory CR, Pratt RE, Huie P, Shorthouse R, Dzau VJ, Billingham ME, Morris RE. Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin, mycophenolic acid, or deoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 1):770-1.
- [81] Grenfell A, Bewick M, Parsons V, Snowden S, Taube D, Watkins PJ. Non-insulin-dependent diabetes and renal replacement therapy. *Diabet Med* 1988; 5 (2): 172 – 176.
- [82] Grinyó JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Caldés A, Riera L, Serón D et al. Calcineurin inhibitor free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation : results after 5 years. *Transplant International* 2003.
- [83] Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992; 53 (2): 323 – 328.
- [84] Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hene R, Hoitsma A, Squifflet JP et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (6): 672 – 683.
- [85] Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997; 63 (1): 39 – 47.
- [86] Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy. *J American Society Nephrology* 1999; 10: 167 – 181.
- [87] Hambach L, Stadler M, Dammann E, Ganser A, Hertenstein B. Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogenic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 (11): 903 – 906.
- [88] Hardwick LL, Savatta SG, Book BK, Milgrom ML, McQueen J, Anderson M et al. Effect of mycophenolate mofetil on the Anti-CMV Serologic Response after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 1865 – 1866.
- [89] Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997; 64: 1748 – 1754.

- [90] Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tollerics CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311 – 318.
- [91] Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant* 2003; 3: 933 – 941.
- [92] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585 – 621.
- [93] Helderman JH, Goral S. The allocation of cadaveric kidneys. *New England J Medicine* 1999; 341 (19): 1468 – 1469.
- [94] Higgins RM, Sheriff R, Bittar AA, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Gray DWR, Morris PJ. The quality of function of renal allografts is associated with donor age. *Transplantation International* 1995; 8: 221 – 225.
- [95] Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene KA. Randomized, prospective trial of cyclosporine monotherapy versus azathioprine-prednisone from three months after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61 (7): 1038 – 1046.
- [96] Hirschl MM. Renal transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 7): 58 – 60.
- [97] Holdes RJ. Molecular alterations in the aging immune system. *J Exp Med* 1995; 182 (1): 1 – 3.
- [98] Honda S, Hjelmeland LM, Handa JT. Oxidative stress-induced single-strand breaks in chromosomal telomeres of human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Visual Science* 2001; 42: 2139 – 2144.
- [99] Hosokawa M. A higher oxidative status accelerates senescence and aggravates age-dependent disorders in SAMP strains of mice. *Mech. Ageing Development* 2002; 123: 1553 - 1561.
- [100] Houde I, Isenring P, Boucher D, Noel R, Lachance JG. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine A for long-term immunosuppression in kidney transplantation? *Transplantation* 2000; 70 (8): 1251 – 1253.
- [101] Howard RJ, Pfaff WW, Brunson ME, Scornik JC, Ramos EL, Peterson JC et al. Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function. *Clin Transplant* 1994; 8 (6): 527 – 531.
- [102] Hsieh CC, Rosenblatt JI, Papaconstantinou J. Age-associated changes in SAPK/JNK and p38 MAPK signalling in response to the generation of ROS by 3-nitropropionic acid. *Mech. Ageing Development* 2003; 124: 733- 746.
- [103] Hubner GI, Eisman R, Sziegoleit W. Relationship between mycophenolate mofetil side effects and mycophenolic acid plasma trough levels in renal transplant patients. *Arzneimittelforschung* 2000; 50 (10): 936 – 940.
- [104] Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK1 / 2 activation. *J Biol Chem* 2003; 278 (31): 29317 – 29326.
- [105] Ikeyama S, Kokkonen G, Shack S, et al. Loss in oxidative stress tolerance with aging linked to reduced extracellular signal-regulated kinase and Akt kinase activities. *FASEB J.* 2002; 16: 114-116.
- [106] Illner WD, Land W. Comment to the previous paper of J. Zweier: Demonstration of reactive oxygen Species in reperfused human kidney transplants. *Transplantation proceedings* 1998; 30: 4233 – 4234.
- [107] Ismail N. Renal replacement therapy in the elderly: an old problem with young solutions. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 873 – 876.
- [108] Ito S, Cherubini E. Strychnine-sensitive glycine responses of neonatal rat hippocampal neurons. *J Physiology (London)* 1991; 440: 67 – 83.

- [109] Janeway CA, Travers P. Immunology. © Spektrum – Verlag.
- [110] Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of ageing. *Cell* 1999; 96: 291 – 302.
- [111] Jolly C, Morimoto RI: Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92: 1464 – 1572.
- [112] Joosten SA, van Ham V, Nolan CE, Borrias MC, Jardine AG, Shiels PG et al. Telomere shortening and cellular senescence in a model of chronic renal allograft rejection. *American J Pathol* 2003; 162: 1305 – 1312.
- [113] Joseph JT, Jindal RM. Influence of dialysis on post-transplant events. *Clin Transplant* 2002; 16 (1): 18 – 23.
- [114] Kappes U, Schanz G, Gerhardt U, Matzkies F, Suwelack B, Hohage H. Influence of age on the prognosis of renal transplant recipients. *American J Nephrol* 2001; 21 (4): 259 – 263.
- [115] Karakayali H, Yagmurdur MC, Emiroglu R, Mory G, Colak T. Effects of mycophenolate mofetil on the gastrointestinal system and kidney graft function: early experience at one center. *Transplantation Proc* 2002; 34: 2093 – 2095.
- [116] Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J. Biological Chemistry* 1995; 270, No. 28: 16483 – 16486.
- [117] Kasiske BL. Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. *Kidney International* 1997; 63 (Suppl.): S 71 – S74.
- [118] Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (Suppl 6): S5 - S8.
- [119] Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient. *American J Kidney Diseases* 2001; 38 (Suppl 6): S36 – S43.
- [120] Kim H, Cheigh JS. Kidney transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus: long-term prognosis for patients and grafts. *Korean J Intern Med* 2001; 16 (2): 98 – 104.
- [121] Kim HC, Park SB, Kim HAT, Cho WH, Park CH. Comparison of the safety and efficacy of Mycophenolate Mofetil, Prednisolone and Cyclosporin and conventional cyclosporin and Prednisolone in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 1715 – 1752.
- [122] Kim YS, Moon JI, Kim SI, Park K. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantation. *Transplantation* 1999; 68 (4): 578 – 581.
- [123] Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1995; 60 (12): 1379 – 1383.
- [124] Klintmalm G, Bohan SO, Sundelin B, Wilczek H. Interstitial fibrosis in renal allograft after 12 to 46 months of cyclosporin treatment: beneficial effect of low doses in early posttransplant period. *Lancet* 1984; 2: 950 – 954.
- [125] Koka P, Cecka JM. Sex and age effects in renal transplantation. *Clin Transplant* 1990; 437 – 446.
- [126] Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells and macrophages. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 571 – 577.
- [127] Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: Heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD 14 is an essential receptor for HSP 60 activation of mononuclear cells. *J. Immunology* 2000; 164: 13 – 17.
- [128] Koomans HA, Ligtenberg G. Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (Suppl 6): S 9 – S 12.

- [129] Kosieradzki M, Kuczyska J, Piwowarska J, et al: Prognostic significance of the free radicals: mediated injury occurring in the kidney donor. *Transplantation* 2003; 75: 1221- 1227.
- [130] Koyama H, Cecka JM. Rejection episodes. *Clin Transpl* 1992; 391 – 404.
- [131] Kronson JW, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ. Renal transplantation for type II diabetic patients compared with type I diabetic patients and patients over 50 years old : a single-center experience. *Clin Transplant* 2000; 14 (3): 226 – 234.
- [132] Kruger B, Zulke C, Fischereder M, Leingartner T, Kammerl M, Fuerst A, Graeb C et al. Early experience with the ET Senior Program „Old for Old“; better to be number one“. *Transplant International* 2002; 15 (11): 541 – 545.
- [133] Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *American Journal of Surgery* 1996; 172: 551 – 557.
- [134] Kyllonen L, Salmela K. Transplantation of both kidneys from 408 donors; comparison of results. *Transpl International* 2000; 13 (Suppl 1): S 95 – S 98.
- [135] Land W: Allograft injury mediated by reactive oxygen species: From conserved proteins of *Drosophila* to acute and chronic rejection of human transplants. Part I: Demonstration of reactive oxygen species in reperfused allografts and their role in the initiation of innate immunity. *Transplantation Rev.* 2002; 16: 192 – 204.
- [136] Land W: Allograft injury mediated by reactive oxygen species: From conserved proteins of *Drosophila* to acute and chronic rejection of human transplants. Part II: Role of reactive oxygen species in the induction of the heat shock response as a regulator of innate immunity. *Transplantation Rev.* 2003; 17: 31 – 44.
- [137] Land W: Allograft injury mediated by reactive oxygen species: From conserved proteins of *Drosophila* to acute and chronic rejection of human transplants. Part III: Interaction of (oxidative) stress-induced heat shock proteins with Toll-like receptor-bearing cells of innate immunity and its consequences for the development of acute and chronic allograft rejection. *Transplantation Rev.* 2003; 17: 67 – 86.
- [138] Land W. Future challenges in immunosuppression. *Transpl Proc* 1998; 30: 1580 – 1584.
- [139] Land W. Postischemic reperfusion injury and cytokines. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 4237 – 4238.
- [140] Land W. Postischemic reperfusion injury to allografts – a case for „innate immunity“? *European Surgical Research* 2002; 34: 160 – 169.
- [141] Land W. Results of unrelated living-donor kidney transplantation: an impressive paradigm in the argumentation for the „Reperfusion-Injury“-Hypothesis. *Transplantationsmedizin* 2000; 12: 149.
- [142] Land W. Reactive oxygen species in chronic allograft dysfunction. *Current opinion in organ transplantation* 1999; 4: 16 – 22.
- [143] Land W, Meßmer K: The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non-specific, early and late chronic events after organ transplantation. *Transplantation Reviews* 1996; 10: 108 – 127.
- [144] Land W, Schneeberger H, Schleichner S, Illner WD, Abendroth D, Rutili G, Arfors KE, Messmer K. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation*; 57 (2): 211 – 217.
- [145] Land W, Schneeberger H, Weiss M, Ege T, Stümpfig L. Mycophenolate mofetil monotherapy: an optimal, safe, and efficacious immunosuppressive maintenance regimen in kidney transplant patients. *Transpl Proc* 2001; 33 (Suppl 4A): 29S – 35S.

- [146] Larsen PL. Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 19: 8905 – 8909.
- [147] Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, Thirion X, Vacher-Copomat H, Jaber K et al. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *American J Kidney Diseases* 1998; 32 (6): 984 – 991.
- [148] Lee CM, Carter JT, Alfrey EJ, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Prolonged cold ischemia time obviates the benefits of 0 HLA mismatches in renal transplantation. *Arch Surg* 2000; 135 (9): 1016 – 1019.
- [149] Lewis RM. Long term use of cyclosporin A does not adversely impact on clinical outcomes following renal transplantation. *Kidney International* 1995; 48 (Suppl. 52): 75 – 78.
- [150] Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *American J Cell Physiol* 2002; 282: C227 – C 241.
- [151] Li M, Carpio DF, Zheng Y, Bruzzo P, Singh V, Ouaz F et al. An essential role of the NF- $\kappa$ B/Toll-Like receptor pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *J. Immunology* 2001; 166: 7128 – 7135.
- [152] Lo RA, Passaquin AC, Andre P, Skutella M, Ruegg UT. Effects of cyclosporin A and analogues on cytosolic calcium and vasoconstriction: possible lack of relationship to immunosuppressive activity. *British J Pharmacology* 1996; 118: 885 – 892.
- [153] Lucas BA, Vaughn WK, Spees EK, Sanfilippo F. Identification of donor factors predisposing to high discard rates of cadaver kidneys and increased graft loss within one year posttransplantation—SEOPF 1977-1982. *South-Eastern Organ Procurement Foundation. Transplantation* 1987; 43 (2): 253 – 258.
- [154] Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J American Soc Nephrol* 1991; 2 (2 Suppl 1): S 37 – S 44.
- [155] Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, Brenner BM. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney International* 1995; 48 (Suppl. 52): S 38.
- [156] Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, Geypens B et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation* 2003; 75 (5): 665 – 672.
- [157] Mange KC, Cherikh WS, Maghirang J, Bloom RD. A comparison of the survival of shipped and locally transplanted cadaveric renal allografts. *New England J Medicine* 2001; 345 (17): 1237 – 1242.
- [158] Marchetti P, Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 482 – 490.
- [159] Matas AJ, et al. Half-life and risk factors for kidney transplant outcome – importance of death with function. *Transplantation* 1993; 55(4): 757-761.
- [160] McGrath JS, Shehata M. Chronic allograft nephropathy: Prospective randomised trial of cyclosporin withdrawal and mycophenolate mofetil or tacrolimus substitution. *Transpl Proc* 2001; 33: 2193 – 2195.
- [161] McGrath LT, Treacy R, McClean E, Brown JH. Oxidative stress in cyclosporin and azathioprine treated renal transplant patients. *Clin Chim Acta* 1997; 264: 1 – 12.
- [162] Mc Laren AJ, Jassem W, Gray DW, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplantation* 1999; 13 (3): 266 – 272.
- [163] Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997;91: 295 – 298.



- [164] Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Current Opinion Immunol.* 1997; 9: 4 – 9.
- [165] Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM et al. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J American Geriatric Society* 2002; 50 (1): 14 – 7.
- [166] Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18 (10): 751 – 759.
- [167] Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74 (10): 1377 – 1381.
- [168] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Arndorfer JA, Magee JC, Cibrik DM, Leichtman AB et al. Mycophenolate Mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 1005 – 1006.
- [169] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70 (2): 306 – 310.
- [170] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtmann AB, Magee JC, Rudich SM, Hanson JA et al. Interaction of mycophenolate mofetil and HLA matching on renal allograft survival. *Transplantation* 2001; 71 (3): 398 – 401.
- [171] Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney International* 2000; 58 (3): 1311 – 1317.
- [172] Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *American J Transpl* 2003; 3 (1): 68 – 73.
- [173] Melk A, Halloran PF. Cell senescence and its implications for nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 385 – 393.
- [174] Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, Solez K, Halloran PF. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 444 – 453.
- [175] Mengelle C, et al. Quantitation of human cytomegalovirus in recipients of solid organ transplants by real-time quantitative PCR and pp65 antigenemia. *Journal of Med. Virol.* 2003; 69: 225-231.
- [176] Mignon F, Michel C, Mentre F, Viron B. Worldwide demographics and future trends of the management of renal failure in the elderly. *Kidney International* 1993; 43 (Suppl.41): S 18 – S 26.
- [177] Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, von Overbeck J et al. Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transpl Proc* 1985; 17 (4 Suppl 1): 101 – 116.
- [178] Miller RA. The aging immune system. Primer and prospectus. *Science* 1996; 273: 70-74.
- [179] Mohacsi PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PL. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant.* 1997 May;16(5):484-92.
- [180] Monhart V. Hypertension and chronic renal insufficiency--chronic kidney failure. *Vnitr Lek* 2003; 49 (5): 388 – 394.
- [181] Moreso F, Seron D, Morales JM, Cruzado JM, Gil-Vernet S, Perez JL, Fulladosa X, Andres A, Grinyo JM. Incidence of leukopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate mofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. *Clin Transplant.* 1998 Jun;12(3):198-205.

- [182] Morozumi K, Takeda A, Uchida K. Pathogenesis of chronic renal allograft dysfunction. *Hinyokika Kyo* 2002; 48 (11): 673 – 677.
- [183] Morris GE, Jamieson NV, Small J, Evans DB, Calne R. Cadaveric renal transplantation in elderly recipients: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1991; Vol. 6, Issue 11: 887 – 892.
- [184] Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. HLA task force of the kidney advisory group of the United Kingdom Transplant Support Service (UKTSSA). Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1147 – 1152.
- [185] Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, Konig J, Schepers R, Squifflet JP et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2001; 47 (1): 88 – 94.
- [186] Myers BD, Newton L, Boshkos C, Macoviak JA, Frist WH, Derby GC, Perloth MG, Sibley RK. Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation*. 1988 Nov;46(5):694-703.
- [187] Myers BD, Ross J, Newton L, Leutscher J, Perloth M. Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *New England J Medicine* 1984; 311: 609 – 705.
- [188] Nampoory MR, Johny KV, Costandi JN, Gupta RK, Nair MP, Samhan M et al. Inferior long-term outcome of renal transplantation in patients with diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2002; 11 (1): 29 – 34.
- [189] Nashan B, Luck R, Kliem V, Brunkhorst R, Schlitt HJ, Klempnauer J. CMV in kidney transplantation: a single center experience over 22 years. *Clin Transplant* 1999; 181 – 188.
- [190] Navarro-Antolin J, Lopez-Munoz MJ, Klatt P, et al. Formation of peroxynitrite in vascular endothelial cells exposed to cyclosporin A. *FASEB J*. 2001; 15: 1291-1293.
- [191] Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, Silbiger S, Greenstein S. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J American Society Nephrol* 1996; 7 (2): 318 – 324.
- [192] Newstead CG, Dyer PA. The influence of increased age and age matching on graft survival after first cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 441 – 443.
- [193] Nicholson ML, Wheatley TJ, Horsburgh T, Edwards CM, Veitch PS, Bell PR. The relative influence of delayed graft function and acute rejection on renal transplant survival. *Transplant International* 1996; 9 (4): 415 – 419.
- [194] No authors listed. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolat mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolat Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1997; 63 (1): 173 – 174.
- [195] No authors listed. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *American J Kidney Diseases* 1999; 34 (2): 296 – 303.
- [196] No authors listed. Mycophenolate Mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolat Mofetil Cooperative Study Group *Transplantation* 2000; 70 (2): 401.
- [197] Novick AC, Ho-Hsiegh H, Steinmüller et al. Detrimental effect of cyclosporin on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. *Transplantation* 1986; 42: 154 – 158.
- [198] Nyberg G, Hartso M, Mjornstedt L, Norden G. Type 2 diabetic patients with nephropathy in a Scandinavian kidney-transplant population. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30 (4): 317 – 322.

- [199] Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992 Feb;232(2):194-201.
- [200] Offermann G. Five year results of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2003; 17: 43 – 46.
- [201] Ohashi K, Burkhart V, Flohe S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the Toll-Like Receptor-4 complex. *J. Immunology* 2000; 164: 558 – 561.
- [202] Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC et al. Mycophenolate Mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69 (11): 2405 – 2409.
- [203] Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63 (7): 968 – 974.
- [204] Oko A, Idasiak-Piechocka I, Czekalski S. Post-transplant nephropathy and arterial hypertension. *Przegl Lek* 2001; 58 (9): 859 – 863.
- [205] Opelz G: CTS-Data , Newsletter 1,1998.
- [206] Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994; 263: 1128 – 1130.
- [207] Palomero J, Galán AI, Munoz ME, Tunón MJ, González-Gallego J, Jiménez R. Effects of aging on the susceptibility to the toxic effects of cyclosporin A in rats. Changes in liver glutathione and antioxidant enzymes. *Free radical biology & Medicine* 2001; 30 (8): 836 – 845.
- [208] Park JH, Park JH, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Moon IS et al. Mycophenolate Mofetil prevents the progression of chronic kidney allograft nephropathy. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 1747.
- [209] Paul LC. Pathophysiology of chronic renal allograft rejection. *Transplantation Proceedings* 1999; 31 (7): 2715 – 2716.
- [210] Pawelec G, Barnett Y, Forsey R, Frasca D, Globerson A, McLeod J et al. T cells and aging, January 2002 update. *Front Biosci* 2002; 7: 1056 – 183.
- [211] Perez FM, Rodriguez CA, Garcia FT, Fernandez RC, Valdes F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *American J Kidney Diseases* 1999; 33 (1): 21 – 28.
- [212] Persijn GG, Smits JMA, Smith M, Frei U. Five-year experience with the new Eurotransplant Kidney allocation system, 1996 to 2001. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 3072 – 3074.
- [213] Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65 (2): 219 – 223.
- [214] Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C, Lappalainen M, Suni J, Lautenschlager I. Comparison of plasma polymerase chain reaction and pp65-antigenemia assay in the quantification of cytomegalovirus in liver and kidney transplant patients. *Journal of Clin. Virol.* 2001; 22 (1): 111-116.
- [215] Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P, Willis C, Salm P, Tett SE, Taylor PJ. A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. *Clin Biochem* 2001; 34 (1): 77 – 81.
- [216] Pleyer A, Theodorakis J, Illner WD, Stangl MJ, Schneeberger H, Hillebrand G et al. Five years experience with related / unrelated living-donor kidney transplantation in the course of cooperation within the interdisciplinary task force group “living donation” of the Universities Munich / Eichstätt. *Transplantationsmedizin* 2000. 12: 141.

- [217] Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J et al. Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2001; 23 (1): 35 – 38.
- [218] Proctor CJ, Kirkwood TB. Modelling telomere shortening and the role of oxidative stress. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 351 – 363.
- [219] Qu W, Thurman RG. Glycine blocks the increase in intracellular free calcium due to Prostaglandin E<sub>2</sub> and phenylephrine in hepatic parenchymal cells. *Hepatology* 1995; 22: 804.
- [220] Quaschnig T, Mainka T, Nauck M, Rump LC, Wanner C, Krämer-Guth A. Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney International* 1999; 56 (Suppl 71): S235 – S237.
- [221] Remuzzi G, Perio N. Cyclosporin-induced dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney International* 1995; 48 (Suppl. 52): 70 – 74.
- [222] Roodnat JJ, Mulder PG, Van Riemsdijk IC, Ijzermans JN, van Gelder T, Weimar T. Ischemia times and donor creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 2003; 75 (6): 799 – 804.
- [223] Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70 (8): 1166 – 1174.
- [224] Sahadevan M, Kasiske BL. Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11 (3): 323 – 329.
- [225] Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14 (2): 136 – 138.
- [226] Sarmiento JM, Munn SR, Paya CV, Velosa JA, Nguyen JH. Is cytomegalovirus infection related to mycophenolate mofetil after kidney transplantation? A case-control study. *Clin Transplant* 1998; 12 (5): 371 – 374.
- [227] Sawyer MD, Mayoral JL, Gillingham KJ, Kramer MA, Dunn DL. Treatment of recurrent cytomegalovirus disease in patients receiving solid organ transplants. *Arch Surg* 1993; 128 (2): 165 – 169.
- [228] Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A, Luther B, Sandmann W, Grabensee B. Eurotransplant Senior Program “old for old”: results from 10 patients. *Clin Transplant* 2001; 15 (2): 100 – 105.
- [229] Schnitzler MA, Hollenbeak CS, Cohen DS et al. The economic implications of HLA matching in cadaveric renal transplantation. *New England J Medicine* 1999; 341: 1440 – 1446.
- [230] Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, van der Woude FJ et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporin or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. *J American Society Nephrol* 2002; 13 (2): 536 – 543.
- [231] Schütz E, Armstrong VW, Shipkova M, Weber L, Niedmann PD, Lammerdorf T et al. Limited sampling strategy for the determination of mycophenolic acid area under the curve in pediatric kidney recipients. *Transplantation Proc* 1998; 30: 1182 – 1184.
- [232] Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3 (5): 434 – 439.
- [233] Scornik JC, Cecka JM. Immune responsiveness and renal transplantation. *Clin Transpl* 1996; 373 – 379.
- [234] Seron D, Moresco F, Bover J et al. Early protocol renal graft biopsies and graft outcome. *Kidney International* 1997; 51: 310 – 316.

- [235] Serrano M, Blasco MA. Putting the stress on senescence. *Current Opinion in cell Biology* 2001; 13: 748 – 753.
- [236] Shaffer D, Simpson MA, Madras PN, Sahyoun AI, Conway PA, Davis CP et al. Kidney transplantation in diabetic patients using cyclosporine. Five-year follow-up. *Arch Surg* 1995; 130 (3): 283 – 287; discussion 287 – 288.
- [237] Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, Deshmukh DR. Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mech. Ageing Development* 1999; 107: 37 – 50.
- [238] Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal and heart transplant patients. *Clin Biochem* 2001; 34 (1): 17 – 22.
- [239] Shipkova M, Armstrong VW, Kuypers D, Perner F, Fabrizi V, Holzer H, Wieland E et al. Effect of cyclosporine withdrawal on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant recipients with deteriorating renal function: a preliminary report. *Ther Drug Monit* 2001; 23 (6): 717 – 721.
- [240] Shiroki R, Hoshinaga K. Non-immunological risk factors associated with chronic allograft nephropathy following kidney transplantation. *Hinyokika Kyo* 2002; 48 (11): 693 – 697.
- [241] Sims NR, Anderson MF. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke. *Neurochemistry International* 2002; 40: 511 – 526.
- [242] Sirchia G, Poli F, Cardillo M, Rebulli P, Taioli E, Scalamogna M. Effect of HLA matching on cadaver kidney survival in the north italy transplant program. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 1735 – 1738.
- [243] Smak Gregoor PJ, de Sévaux RGL, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hené RJ, Weimar W et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J American Soc Nephrol* 2002; 13 (5): 1365 – 1373.
- [244] Smak Gregoor PJH, Hesse CJ, van Gelder T, van der Mast BJ, IJzermans JNM, van Besouw NM, Weimar W. Relation of mycophenolic acid trough levels and adverse events in kidney allograft recipients. *Transplantation Proc* 1998; 30: 1192 – 1193.
- [245] Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Hesse CJ, van der Mast BJ, van Besouw NM, Weimar W. Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 706 – 708.
- [246] Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mast BJ, Hesse CJ, IJzermans JN et al. Mycophenolic acid trough levels after kidney transplantation in a cyclosporine-free protocol. *Transpl International* 2000; 13 Suppl 1: S 333 – S 335.
- [247] Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mast BJ, Jzermans JN, Weimar W. Randomized study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. *Transplantation* 2000; 70 (1): 3 – 5.
- [248] Smits JM, Persijn GG, van Howelingen HC, et al: Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *American J. Transplant.* 2002; 2: 664 – 670.
- [249] Smits JM, van Houwelingen HC, De Meester J, le Cessie S, Persijn GG, Claas FH et al. Permanent detrimental effect of nonimmunological factors on long-term renal graft survival: a parsimonious model of time-dependency. *Transplantation* 2000; 70 (2): 317 – 323.

- [250] Stachlewitz RF, Ikejima K, Thurman RG. Increases in intracellular calcium in neutrophils (PMNs) due to formyl-methionine-leucine-phenylalanine (FMLP) and endotoxin are blocked completely by glycine. *Hepatology* 1995; 22: 1105.
- [251] Steinmuller DR. Refractory hypertension after renal transplantation. *Cleve Clin J Med* 1989; 56 (4): 377 – 383.
- [252] Strom EH, Thiel G, Mihatsch MJ. Prevalence of cyclosporine-associated arteriopathy in renal transplant biopsies from 1981 to 1992. *Transplant Proc.* 1994 Oct;26(5): 2585-7.
- [253] Stryer L. *Biochemie*. 4. Auflage. © Spektrum – Verlag.
- [254] Takai K, Kishi Y, Fujikawa K, Uchiyama K, Tsuchida M, Naito K. Delayed graft function after renal transplantation from a non-heart-beating donor. *Transplantation Proc* 2003; 35: 89 – 91.
- [255] Tandon V, Botha JF, Banks J, Pontin AR, Pascoe MD, Kahn D. A tale of two kidneys—how long can a kidney transplant wait? *Clin Transpl* 2000; 14 (3): 189 – 192.
- [256] Tanguy S, deLeiris J, Besse S, Boucher F. Ageing exacerbates the cardiotoxicity of hydrogen peroxide through the Fenton reaction in rats. *Mech. Ageing Development* 2003; 124: 229-235.
- [257] ter Meulen CG, Wetzels JF, Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (5): 711 – 714.
- [258] Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, et al. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clinical Transplantation* 1997; 11: 366-372.
- [259] Tesar V. Hypertension in kidney failure and its treatment. *Cas Lek Cesk* 1998; 137 (14): 438 – 441.
- [260] Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM. Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461 – 464.
- [261] Theodorakis J, Schneeberger H, Illner WD, Stangl M, Zanker B, Land W. Nephrotoxicity-free, mycophenolatmofetil - based induction / maintenance immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaveric donors. *Transplant Proceedings* 2000, 32: 9S-11S.
- [262] Thervet E, Morelon E, Ducloux D, Bererhi L, Noel LH, Janin A, et al. Cyclosporine withdrawal in stable renal transplant recipients after azathioprine-mycophenolate mofetil conversion. *Clin Transplant* 2000; 14 (6): 561 – 566.
- [263] Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J. Perioperative blood pressure control, delayed graft function, and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (12): 1989 – 1995.
- [264] Thurman RG, Zhong Z, Frankenberg F, Stachlewitz RF, Bunzendahl H. Prevention of cyclosporin-induced nephrotoxicity with dietary glycine. *Transplantation* 1997; 63: 1661 – 1667.
- [265] Tran HT, Acharya MK, Mc Kay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR et al. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J American Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1933 – 1936.
- [266] Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS, Matas AJ. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59 (7):962 – 968.
- [267] Tuncer M, Gürkan A, Erdogan O, Demirbas A, Süleymanlar G, Ersoy FF et al. Mycophenolate Mofetil in renal transplantation: Five years experience. *Transplnt Proc* 2002; 34: 2087 – 2088.

- [268] USRDS 1998 Annual Data report. II. Incidence and prevalence of ESRD. *American J. Kidney Diseases* 1998; 32 (suppl.1): S38-S49.
- [269] van Besouw NM, van der Mast BJ, Smak Gregoor PJ, Hesse CJ, IJzermans JN, van gelder C, Weimar W. Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant recipients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (11): 2710 – 2713.
- [270] Van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68 (2): 261 – 266.
- [271] Vathsala A, Woo KT. Renal transplantation in cyclosporine-treated recipients at the Singapore General Hospital. *Clin Transplant* 1999: 189 – 197.
- [272] Venjatraman JT, Fernandes G. Exercise, immunity and aging. *Aging (Milano)* 1997; 9 (1-2): 42 - 56
- [273] Vianello A, Padoan MV, Calconi G, Chiara G, D'Annibale A, Maresca MC. Influence of length of time on dialysis before grafting on kidney transplant results. *Ren Fail* 1996; 18 (2): 279 – 292.
- [274] Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, Wyllie DH, Dower SK and Segal DM. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J. Immunology* 2001; 166: 249 – 255.
- [275] Vivas CA, Hickey DP, Jordan ML, O'Donovan RM, Lutins J, Shapiro R, Starzl TE, Hakala TR. Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J Urol.* 1992 Apr;147(4):990-3.
- [276] Voet D, Voet JG. *Biochemie.* © VCH 1994.
- [277] Voiculescu A, Schlieper G, Hetzel GR, Hollenbeck M, Ivens K, Willers R, Sandmann W et al. Kidney transplantation in the elderly: age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience. *Tranplantation* 2002; 73 (8):1356- 1359.
- [278] Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in Biochemical Sciences* 2002; 27 (7): 339 – 344.
- [279] Von Zglinicki T, Buerkle A, Kirkwood TBL. Stress, DNA damage and ageing – an integrative approach. *Exper. Gerontology* 2001; 36: 1049-1062.
- [280] Von Zglinicki T, Saretzki G, Docke W, Lotze C, Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model of senescence? *Exp Cell Res* 1995; 220: 186 – 193.
- [281] Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 696 – 700.
- [282] Waßmuth R. (1995). *Einführung in das HLA – System.* Ecomed.
- [283] Weber LT, Hocker B, Mehls O, Tonshoff B. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55 (1): 91 – 99.
- [284] Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schutz E, Mehls O et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J American Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 759 – 768.
- [285] Wick G, Grubeck-Loebenstien B. The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997; 32: 401 – 413.
- [286] Wolf A, Trendelenburg CF, Diez-Fernandez C, Prieto P, Houy S, Trommer WE et al. Cyclosporin A-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *J Pharm Exp Ther* 1997; 280: 1328 – 1334.

- [287] Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Aitken S, Miller GJ, Egan P et al. The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol* 2002; 15 (4): 380 – 386.
- [288] Xiaoli L, et al. Comparison of Light Cycler-based PCR, COBAS Amplicor CMV Monitor and pp65 antigenemia assays for quantitative measurement of cytomegalovirus viral load in peripheral blood specimens from patients after solid organ transplantation. *Journal of Clin. Microbiol.* 2003; 41 (7): 3167-3174.
- [289] Yang L, Suwa T, Wright WE, Shay JW, Hornsby PJ. Telomere shortening and decline in replicative potential as a function of donor age in human adrenocortical cells. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1685 – 1694.
- [290] Yuan CM, Bohlen ER, Musio F, Carome MA. Sublethal heat shock and cyclosporin exposure produce tolerance against subsequent cyclosporin toxicity. *American J Physiology* 1996; 271: F571 – F578.
- [291] Zanker B, Schleichner S, Schneeberger H, Krauss M, Land W. Mycophenolate mofetil in patients with acute renal failure: evidence of metabolite (MPAG) accumulation and removal by dialysis. *Transpl Int* 1996; 9 (Suppl 1): S 308 – S 310.
- [292] Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U, Hillebrand G, Illner WD, Theodorakis I, Stangl M, Land W. Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression: first-3-months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients. *Transplantation*. 1998 Jul 15;66(1):44-49.
- [293] Zanker B, Sohr B, Eder M, Frohmann E, Land W. Comparison of MPA trough levels in patients with severe diabetes mellitus and from Non-diabetics after transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1167.
- [294] Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J American Society Nephrol* 2002; 13 (10): 2570 – 2576.
- [295] Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E. Hypertension in the transplant patient. *Nephron* 1998; 80 (3): 257 – 268.
- [296] Zhong Z, Arteel GE, Connor HD, Yin M, Frankenberg MV, Stachlewitz RF et al. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *American J Physiology* 1998; 275: F595 – 604.
- [297] Zhong Z, Connor HD, Yin M, Moss N, Mason RP, Bunzendahl H, et al. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidneys. *Molecular Pharmacology* 1999; 56: 455 - 463.
- [298] Zweier JL, Broderick R, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Luty GA. Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 24156-62.
- [299] Zweier JL, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Klunk D, Luty GA. Measurement and Characterisation of free radical generation in reoxygenated human endothelial cells. *American J. Physiology* 1994; 266: C700 – C708.



## 6.2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADZ	Aktivierte Dendritische Zelle
ALG	Antilymphozytenglobulin
APZ	<i>Antigenpräsentierende Zelle</i>
ARE	<i>Acute rejection episode (Akute Abstoßungskrise)</i>
ATG	Antithymozytenglobulin
ATN	Akute tubuläre Nekrose
AUC	Area Under the Curve (entspricht einem Integral mehrerer Messungen über Zeit)
Bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
CDK	Cyclin – abhängige Kinase (engl.: Cyclin Dependent Kinase)
CKI	CDK - Inhibitoren
CMV	Cytomegalievirus
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	Verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (engl.: „Delayed Graft Function“)
d.h.	das heißt
dl	Deciliter
DZ	Dendritische Zellen
EIF	Eurotransplant International Foundation
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
etc.	et cetera
g	Gramm
HLA	Humane Lymphozytenantigene
HSP	Hitzeschockprotein
ICAM	Adhäsionsmolekül (Intercellular adhesion molecule)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IS	Immunsuppression
i.v.	intravenös
kb	Kilo Basenpaare
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Max	Maximum
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolatmofetil
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MP	Methylprednisolon
MPS (engl.: MPA)	Mycophenolsäure (engl.: mycophenolic acid)
MPAG	mycophenolic acid glucuronid (glukuronisierter Metabolit der MPA)
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NK	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid,
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern

p.o.	per os
PRA	Präformierte reaktive Antikörper
PRR	Pattern recognition receptors
rh-SOD	rekombinante menschliche Superoxiddismutase
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (engl.: Reactive oxygen species)
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
s.S.	siehe Seite
s.u.	siehe unten
T	Tag
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TZR	T-Zell-Rezeptor
u.a.	unter anderem
µg	Mikrogramm
v.a.	vor allem
VCAM	Adhäsionsmolekül (Vascular cell adhesion molecule)
z.B.	zum Beispiel

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Walter Land für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese interessante Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen.

Herrn Dr. H. Arbogast bin ich ebenfalls für die immer freundliche und kompetente Betreuung zu großem Dank verpflichtet.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn V. Wagner und Herrn Dr. M. Wiseman für die statistische Beratung, bei Herrn Dr. M. Guba für die wertvollen Ratschläge im wissenschaftlichen Umgang mit diesem Thema sowie bei Frau E. Frohmann für ihre Hilfe bei der Erfassung der Patientenakten und ihre aufmunternden Worte bedanken.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die es mir ermöglicht haben, mein Studium so sorglos zu absolvieren und mir stets zur Seite standen.

## 8. Lebenslauf

### **Persönliche Angaben**

Name	Hückelheim
Vorname	Henning Rene
Geburtsdatum/-ort	26.03.1978 / Paderborn
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	Ledig

### **Studium und Staatsexamina**

11/99 bis 04/06	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
26.04.2006	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,0)
22.03.2005	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Gesamtnote: 2,0)
29.08.2002	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)
29.08.2001	Ärztliche Vorprüfung (Gesamtnote: 2,0)

### **Schulbildung**

08/89 – 06/98	Limes-Gymnasium Welzheim; Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote: 1,8)
08/87 – 06/89	Grundschule Rudersberg
01/85 – 06/87	Freie Waldorfschule Engelberg
08/84 – 12/84	Grundschule Kallenhardt

### **Ersatzdienst**

07/98 – 12/98	Städtisches Krankenhaus Köln-Holweide (Pflegedienst)
01/99 – 08/99	Kreiskrankenhaus München-Pasing (Pflegedienst)