

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I -Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. G. Steinbeck

**Die Nierenfunktion und das Überleben  
nach Herz-, Lungen- oder Lebertransplantation  
– welche Faktoren bestimmen die Prognose?**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thorsten Gosewisch

aus

Hildesheim

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter                      Prof. Dr. W. Samtleben

Mitberichterstatter                      Prof. Dr. Günther Eißner

Dekan:                                      Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Dezember 2010

# Inhaltsverzeichnis

Seite

<b>A.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>A.1.</b>	<b>Die Geschichte der Organtransplantation und Immunsuppression.....</b>	<b>1</b>
<b>A.2.</b>	<b>Calcineurininhibitoren .....</b>	<b>3</b>
A.2.1.	Immunsuppressiver Wirkmechanismus.....	3
A.2.2.	Entdeckung und klinische Einführung.....	3
A.2.3.	Pathophysiologie und Pathomorphologie der Nephrotoxizität.....	4
A.2.4.	Klinische Auswirkungen der Nephrotoxizität und anderer Nebenwirkungen...	4
<b>A.3.</b>	<b>Überlebensraten nach Transplantation.....</b>	<b>5</b>
<b>A.4.</b>	<b>Indikatoren der Nierenfunktion und des Überlebens.....</b>	<b>6</b>
A.4.1.	Der Einfluss der Nierenfunktion auf das Überleben.....	6
A.4.2.	Nierenfunktionsparameter als Prädiktoren der Langzeitnierenfunktion.....	6
A.4.3.	Alter.....	7
A.4.4.	Geschlecht.....	7
A.4.5.	Diabetes mellitus.....	7
A.4.6.	Arterieller Hypertonus.....	8
A.4.7.	Hyperlipidämie.....	8
<b>B.</b>	<b>Fragestellungen.....</b>	<b>9</b>
<b>C.</b>	<b>Patienten und Methodik.....</b>	<b>10</b>
<b>C.1.</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>10</b>
C.1.1.	Auswahl der Stichprobe.....	10
C.1.2.	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	10
<b>C.2.</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>11</b>
C.2.1.	Studiendesign.....	11
C.2.2.	Besonderheiten der retrospektiven Beobachtung.....	11
C.2.3.	Beurteilung der Nierenfunktion.....	12
C.2.3.1.	Serum-Kreatinin-Rohdaten.....	12
C.2.3.2.	Kategorien von Serum-Kreatinin-Verläufen.....	12
C.2.4.	Endpunkte.....	13
C.2.5.	Datenerfassung.....	13

C.2.5.1.	Daten aus den klinischen Akten.....	14
C.2.5.2.	Labordaten.....	15
C.2.5.2.1.	Serum-Kreatinin.....	15
C.2.5.2.2.	Ergänzende Laborbefunde.....	16
C.2.6.	Variablen der Beobachtung.....	16
C.2.6.1.	Transplantiertes Organ.....	16
C.2.6.2.	Grunderkrankung.....	17
C.2.6.3.	Immunsuppressive Therapie.....	17
C.2.6.4.	Alter bei Transplantation.....	17
C.2.6.5.	Geschlecht.....	18
C.2.6.6.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	18
<b>C.3.</b>	<b>Statistik, Datenverarbeitung und graphische Darstellung.....</b>	<b>19</b>
C.3.1.	Statistische Methoden und Parameter.....	19
C.3.2.	Präsentation der Daten.....	19
C.3.3.	Datenverwaltung und -verarbeitung.....	19
<b>D.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
<b>D.1.</b>	<b>Patienten und Grunderkrankungen.....</b>	<b>20</b>
D.1.1.	Eingeschlossene Patienten .....	20
D.1.2.	Ausgeschlossene Patienten.....	21
D.1.3.	Demographische Daten. ....	22
D.1.3.1.	Geschlecht.....	22
D.1.3.2.	Alter .....	22
D.1.3.3.	Größe und Gewicht. ....	23
D.1.4.	Grunderkrankungen.....	24
D.1.4.1.	Herztransplantierte .....	24
D.1.4.2.	Lungentransplantierte.....	24
D.1.4.3.	Lebertransplantierte .....	25
<b>D.2.</b>	<b>Immunsuppressive Therapie.....</b>	<b>26</b>
D.2.1.	Primär eingesetzte Basis-Immunsuppressiva.....	26
D.2.2.	Die Basis-Immunsuppressiva als Beobachtungsvariable.....	26
D.2.3.	Ursachen für das Absetzen eines Basis-Immunsuppressivums.....	28
D.2.3.1.	Ciclosporin.....	28
D.2.3.2.	Tacrolimus.....	29

<b>D.3.</b>	<b>Das Serum-Kreatinin als Marker der Nierenfunktion.....</b>	<b>30</b>
D.3.1.	Gesamtkollektiv.....	30
D.3.1.1.	Die Organgruppen im Vergleich.....	31
D.3.1.2.	Herztransplantierte.....	32
D.3.1.3.	Lungentransplantierte.....	33
D.3.1.4.	Lebertransplantierte.....	34
D.3.2.	Vergleich des S-Kreatinins anhand weiterer Variablen.....	35
D.3.2.1.	Ciclosporin und Tacrolimus.....	35
D.3.2.2.	Ciclosporin-Patienten.....	36
D.3.2.3.	Tacrolimus-Patienten.....	36
D.3.2.4.	Alter.....	37
D.3.2.5.	Geschlecht.....	40
D.3.2.4.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	41
D.3.2.4.1.	Arterieller Hypertonus.....	41
D.3.2.4.2.	Diabetes mellitus.....	42
D.3.2.4.3.	Hypercholesterinämie.....	43
D.3.3.	Kategorien von Serum-Kreatinin-Verläufen.....	44
D.3.3.1.	Herztransplantierte.....	45
D.3.3.2.	Lungentransplantierte.....	45
D.3.3.3.	Lebertransplantierte.....	45
D.3.4.	Variablenanalyse besonderer S-Kreatinin-Verläufe.....	46
D.3.4.1.	Sehr gute S-Kreatinin-Verläufe, Kategorie 1.....	46
D.3.4.2.	Kritische und dialysepflichtige Verläufe, Kategorien 5-7.....	47
<b>D.4.</b>	<b>Endpunkte der Studie.....</b>	<b>48</b>
D.4.1.	Gesamtergebnis.....	48
D.4.2.	Herztransplantierte.....	48
D.4.3.	Lungentransplantierte.....	48
D.4.4.	Lebertransplantierte.....	48
D.4.5.	Variablenanalyse der 18 Endpunktpatienten.....	49
<b>D.5.</b>	<b>Überlebensraten und Todesursachen.....</b>	<b>50</b>
D.5.1.	Überlebensraten.....	50
D.5.2.	Todesursachen.....	51
D.6.	Güte der Nachverfolgung.....	52

<b>E.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
<b>E.1.</b>	<b>Vorbemerkung.....</b>	<b>53</b>
<b>E.2.</b>	<b>Überlebensraten.....</b>	<b>53</b>
E.2.1.	Herztransplantierte.....	54
E.2.2.	Lungentransplantierte.....	54
E.2.3.	Lebertransplantierte.....	54
<b>E.3.</b>	<b>Die Nierenfunktion nach nicht-renaler Transplantation.....</b>	<b>55</b>
E.3.1.	Lebertransplantierte.....	55
E.3.2.	Herztransplantierte.....	56
E.3.3.	Lungentransplantierte.....	56
<b>E.4.</b>	<b>Die Bedeutung des ersten postoperativen Jahres.....</b>	<b>57</b>
<b>E.5.</b>	<b>Frühzeitige Indikatoren der renalen Langzeitfunktion.....</b>	<b>57</b>
<b>E.6.</b>	<b>Transplantiertes Organ .....</b>	<b>58</b>
<b>E.7.</b>	<b>Immunsuppressive Therapie.....</b>	<b>59</b>
<b>E.8.</b>	<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....</b>	<b>59</b>
<b>E.9.</b>	<b>Alter.....</b>	<b>60</b>
<b>E.10.</b>	<b>Geschlecht.....</b>	<b>60</b>
<b>E.11.</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick.....</b>	<b>61</b>
<b>F.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>G.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>70</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>71</b>

## A. Einleitung

### A.1. Die Geschichte der Organtransplantation und Immunsuppression

Bereits 1944 beschrieb der britische Zoologe Medawar die immunologischen Vorgänge bei der Abstoßung fremden Gewebes. Durch die Anwendung von Azathioprin in Kombination mit Steroiden wurden seit den 60er Jahren erstmals Transplantationen als Therapieform bei Organversagen durchgeführt (s. Tabelle 1). Die Prognose war jedoch durch geringe Überlebensraten infolge Organabstoßung begrenzt. In den 60er Jahren lag die maximale Überlebenszeit von Lebertransplantierten bei 26 Monaten und im Jahr 1970 überlebten nur 20% der Herztransplantierten länger als 1 Jahr.

Tabelle 1: Übersicht der ersten erfolgreichen Organtransplantationen

Organ	Jahr	Operateur
Niere	1954*	Murray (Boston, USA)
Lunge	1963	Hardy (Jackson, USA)
Leber	1963	Starzl (Pittsburgh, USA)
Pankreas	1966	Lillehei (Minneapolis, USA)
Herz	1967	Barnard (Kapstadt, Südafrika)

\*ohne Immunsuppression erfolgreich an eineiigen Zwillingen, allogenen erstmals in 1959

Ein Meilenstein war die Entdeckung der Bedeutung des HLA-Systems für die Transplantation 1967 durch Van Rood in Leiden, NL. Daraufhin wurde EUROTRANSPLANT, die erste internationale Institution für Organaustausch, gegründet.

Der größte Fortschritt bezüglich der Abstoßungsrate und damit des Überlebens war die Entdeckung der Calcineurininhibitoren Ciclosporin A (Ciclosporin) und Tacrolimus Anfang der 70er und Mitte der 80er Jahre (6, 33). Diese „selektive Immunregulation“ war der entscheidende Fortschritt gegenüber den bisherigen Medikamenten (z.B. Methotrexat, Cyclophosphamid, Steroide, Azathioprin) bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Im Gegensatz zu den bisherigen Immunsuppressiva erfolgte keine allgemeine zytostatische Wirkung mit Beeinflussung der Hämatopoese (69).

Bei den Herz- und Lebertransplantationen kam es nach der ersten Euphorie dann in den Siebziger-Jahren aufgrund der hohen Abstoßungs- und niedrigen Überlebensraten zu einem rapiden Abfall der Transplantationszahlen. In den USA erfolgten von 1970 bis 1973 weniger als 20 Herztransplantationen (HTX) pro Jahr. In 1968 waren es schon über 50 gewesen.

Mit der Einführung von Ciclosporin stiegen die Ein-Jahres-Überlebensrate von nierentransplantierten Patienten von circa 50 auf 70%. Bei den Herz- und Lebertransplantierten war der Anstieg von circa 30% auf 70-80% noch beeindruckender. Die Häufigkeit von Organtransplantationen nahm nach den Erfolgen mit Ciclosporin in den 80er Jahren stark zu und es wurden weltweit neue Transplantationszentren gegründet.

**Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten Immunsuppressiva**

<b>Substanz</b>	<b>Entdeckung</b>	<b>Erste klinische Anwendung</b>	<b>Wirkmechanismus/ Angriffsort</b>
Azathioprin	<b>1959</b>	1961 (Calne)	Antimetabolit, proliferierende Zellen
Mycophenolat-Mofetil	<b>1960</b>	1995 (Hauser)	IMPDH-Inhibitor, T- und B-Zellen
Ciclosporin A	<b>1970</b>	1978 (Calne)	Calcineurininhibitor, T-Zellen
Tacrolimus	<b>1984</b>	1989 (Starzl)	Calcineurininhibitor, T-Zellen



## **A.2. Calcineurininhibitoren**

### **A.2.1. Immunsuppressiver Wirkmechanismus**

Calcineurin, eine Protein-Phosphatase, ist ein limitierendes Enzym der T-Zell-Aktivierung. Es kontrolliert die Transkription von Genprodukten der Immunantwort. Bei Tacrolimus erfolgt die Hemmung des Calcineurins über das FK506-Bindungsprotein, Ciclosporin wirkt im Komplex mit Cyclophyllin. Es kommt zu einer Blockade der Signaltransduktion, unter anderem durch Interleukin 2 und 6.

Unter der Einwirkung beider Substanzen verbleibt die T-Zelle in der G0-Phase. Weitere Effekte sind die Blockierung der Degranulation von Mastzellen, Granulozyten und zytotoxischen T-Lymphozyten. Außerdem wird die B-Zellteilung gehemmt (35).

### **A.2.2. Entdeckung und klinische Einführung**

#### **Ciclosporin A**

Ciclosporin A entstammt einem Bodenpilz (*Tolypocladium inflatum Gams*), der erstmals 1970 in einer Hochebene in Norwegen entdeckt wurde. Es handelt sich um einen ringförmigen Eiweißkörper aus 11 Aminosäuren. Die immunsuppressive Wirkung wurde 1972 durch Borel entdeckt (6). Die erste klinische Anwendung von Ciclosporin am Menschen erfolgte 1978 durch Calne bei Nierentransplantierten (10).

#### **Tacrolimus**

Im Jahr 1984 wurde Tacrolimus in Japan aus dem Kulturmedium eines Bakteriums isoliert (33). Es gehört zur Stoffgruppe der Makrolid-Lactone. Im Jahr 1989 erfolgte der erste klinische Einsatz bei Lebertransplantierten in Pittsburgh, USA durch Starzl (62).

### **A 2.3. Pathophysiologie und Pathomorphologie der Nephrotoxizität**

Unter Ciclosporineinwirkung kommt es zu einer funktionellen, reversiblen Störung der renalen Hämodynamik mit Reduktion der glomerulären Perfusion. Durch eine chronische Ischämie der efferenten und peritubulären Arteriole kommt es zur tubulointerstitiellen Schädigung, unter anderem durch Akkumulation von Matrixproteinen (11, 34). Histomorphologisch zeigte sich eine Arteriopathie der afferenten Arteriole, eine Glomerulopathie sowie eine tubulointerstitielle Fibrose (2, 3, 17). Auch bei Tacrolimus zeigten sich im Tierversuch Nierengefäßveränderungen in Form von Medianekrosen und Vaskulopathien sowie eine Schädigung des proximalen Tubulusepithels (17, 42).

### **A.2.4. Klinische Auswirkungen der Nephrotoxizität und andere Nebenwirkungen**

Nach den Erfolgen bezüglich der Abstoßungsrate wurde die Nephrotoxizität zum zentralen Problem in der Transplantationsmedizin (23, 37, 45, 46). In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 wurden Nierenfunktionseinschränkungen bei 10-80% der Patienten nach nicht-renaler Organtransplantation beschrieben (63). Terminale Niereninsuffizienzen fanden sich in bis zu 20% der Fälle. Die stärkste Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), etwa um ein Viertel, erfolgte in den ersten 6-24 Monaten (46, 50). In Langzeitbeobachtungen fanden sich GFR-Reduktionen bis 50% nach drei Jahren. Dies wurde zum Teil auf hohe Spitzenspiegel der Calcineurin-Inhibitoren zurückgeführt (44).

Besonders gravierende Risiken der Immunsuppression sind Infektionen und maligne Erkrankungen. Als Todesursachen sind sie jeweils mit ca. 10% beteiligt (25). In einer Studie über Kinder nach Herztransplantation traten Malignome bei 23% der Patienten auf (55).

### **A.3. Überlebensraten nach Transplantation**

In Studien zeigt sich eine große Variabilität der Überlebenszahlen und viele Untersuchungen sind kürzer als 5 Jahre oder gar nur für 1 Jahr angelegt. Die repräsentativsten Daten aufgrund multizentrischer Analyse und Fallzahlen über 200.000 Patienten (Report 2007) bietet das US-Transplantationsregister seit 1987 ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)).

Vergleicht man die 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) so haben Nierentransplantierte die beste Überlebensprognose mit fast 90% bei der Lebendspende und 80% bei der Leichenspende. Leber- und Herztransplantierte haben mit ca. 72% eine ähnliche 5-Jahres-Prognose.

Deutlich schlechter ist das Überleben bei Lungenpatienten mit ca. 50 % und bei der Herz-Lungentransplantation nochmals geringer bei ca. 43%. Die Lebendspende hat gegenüber der Leichenspende bei Leber- und Lungentransplantation bis zu über 20% höhere Überlebensraten.

#### **Herz**

Die Überlebensraten in den USA liegen bei gut 71 % nach 5 Jahren und fast 52% nach 10 Jahren. In Monocenterstudien mit Fallzahlen über 50 variierten die 5-JÜR zwischen 65 und 79 % und die 10-JÜR zwischen 38 und 58 % (25, 41, 49).

Bei Kindern nach Herztransplantation finden sich zum Teil in Einzelstudien höhere Überlebensraten (55). Allerdings zeigte eine weitere Studie mit herztransplantierten Kindern aus 2005 eine sehr geringe 10-Jahresüberlebensrate von nur 38,3 % (60).

#### **Leber**

Nach den Zahlen des US-Transplantationsregisters liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 73% und nach 10 Jahren bei ca. 58,5%. In zwei europäischen Studien aus 2005 mit Fallzahlen über 100 zeigten sich 5-JÜR von 64,9 und 74,6 %. Eine der Studien verfolgte die Patienten über 10 Jahre und zeigte eine Überlebensrate von 52% (12, 44).

#### **Lunge**

In der US-Transplantationsdatei liegen die Überlebensraten aus 2007 bei circa 47% nach 5 und etwa 20% nach 10 Jahren. In einer Studie von Burton 2007 an 389 Patienten lagen die entsprechenden Raten höher bei 60% und 36% (9).

## **A.4. Indikatoren der Nierenfunktion und des Überlebens**

Neben der bekannten Nephrotoxizität der Immunsuppressiva wurden auch andere Einflüsse auf die Nierenfunktion und das Überleben untersucht. Die Ergebnisse hierzu sind insgesamt uneinheitlich. Einige Studien fanden keine Prädiktoren fürs Überleben (25) oder die terminale Niereninsuffizienz (57). Bei El Kossi war die Diagnose „Ischämische Kardiomyopathie“ der wesentliche Risikofaktor für Niereninsuffizienz nach Herztransplantation, nicht jedoch die Ciclosporin-Serumspiegel (19). Andere Autoren jedoch fanden demgegenüber multiple Prädiktoren zur Prognose der Nierenfunktion (1, 63). Insgesamt sind die meisten prognostischen Aspekte bei einzelnen Nierenfunktionsparametern, beim Diabetes mellitus, beim arteriellen Hypertonus und beim Transplantationsalter zu finden.

### **A.4.1. Der Einfluss der Nierenfunktion auf das Überleben**

Nach Kunst 2004 ergab sich kein Überlebensunterschied zwischen Patienten mit oder ohne terminale Niereninsuffizienz (36). Demgegenüber fanden andere Autoren erhöhte Mortalitätsrisiken und Herzinsuffizienzraten bei Niereninsuffizienten, insbesondere im terminalen Stadium (13, 30, 47). Van Buren beschrieb die Nierenfunktion der ersten Monate nach Transplantation als „vitalen Indikator“ (67).

### **A.4.2. Nierenfunktionsparameter als Prädiktoren der Langzeitnierenfunktion**

Die präoperative renale Funktion, das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens und ein hohes 1-Jahres-Serum-Kreatinin sind einigen Autoren zufolge Prädiktoren einer schlechten Langzeitnierenfunktion (32, 63). Alle chronisch Niereninsuffizienten nach nicht-renaler Transplantation haben ein Risiko von 1,5-2% pro Jahr, in ein terminales Stadium überzugehen (48). Eine andere Studie sah lediglich die renale Funktion unmittelbar präoperativ als Indikator einer schlechten Prognose, nicht jedoch die vorbestehende GFR (39).

#### **A.4.3. Alter**

Transplantierte Kinder haben die längsten Therapiezeiten mit Immunsuppressiva. Die Langzeitprognose für die Nierenfunktion scheint bei Kindern jedoch besser zu sein als bei Erwachsenen. Bis 1997 hatten Studien keine terminalen Nierenversagen bei Kindern nach Herztransplantation gezeigt (53, 61). In einer weiteren Untersuchung fand sich bei 10 Kindern bis eineinhalb Jahre nach Herztransplantation keinerlei klinische Nephrotoxizität unter Ciclosporin (37). Andere Studien hingegen zeigten einen stetigen Abfall der Nierenfunktion unter Calcineurininhibitoren bei Kindern, dabei traten auch terminale Niereninsuffizienzen auf (20, 68). In weiteren Untersuchungen zeigte sich das Transplantationsalter als ein prädiktiver Faktor für die renale Langzeitfunktion (21, 39, 63). Demgegenüber sah Satchithanada keinen Einfluss des Transplantationsalters auf die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bei 697 HTX-Patienten (57). Ein anderer Autor sah das Transplantationsalter nicht als Prädiktor des Überlebens (16).

#### **A4.4. Geschlecht**

Einige Untersuchungen fanden keinen Einfluss des Geschlechts auf das Langzeitüberleben (52). Die Überlebensraten in der US-Transplantationsdatei zeigen ein uneinheitliches Bild bezüglich des Geschlechtervergleichs. Bei den Herztransplantierten sind die Überlebensraten der Männer nach 1-5 Jahren zwischen 1% und 4,7% höher. Bei den Lungen- und Leberpatienten haben die Frauen insgesamt bis zu 3% höhere Überlebensraten ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)).

#### **A.4.5. Diabetes mellitus**

Die Studienlage zum Diabetes mellitus stellt diesen überwiegend als negativen prädiktiven Faktor bezüglich Nierenfunktion und Überleben dar. Die Überlebensraten lagen bei Diabetikern zum Teil bis 40% unter denen gesunder Patienten (16, 71). Andere Studien sahen das Vorliegen eines Diabetes mellitus als prädiktiven Faktor einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer Transplantatvaskulopathie (41, 56). Nur wenige Autoren fanden keinen Einfluss der Diabetes-Erkrankung auf die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (30).

#### **A.4.6. Arterieller Hypertonus**

Die negativen Folgen der arteriellen Hypertonie auf die Nierenfunktion sind bekannt, dies wird auch anhand der Studienlage bei Patienten nach Organtransplantation bestätigt.

Tsimaratos fand eine positive Korrelation zwischen hohen Blutdruckwerten und dem Verlust der Nierenfunktion (66). Ebenso ergaben in einer Untersuchung von Ishani diastolische Blutdruckwerte über 90 mm Hg eine schlechte Prognose für die Nierenfunktion (32).

In einer anderen Studie war der postoperative arterielle Blutdruck der einzige Prädiktor für eine terminale Niereninsuffizienz, nicht jedoch Alter, Geschlecht oder Grundkrankheit (36).

#### **A.4.7. Hyperlipidämie**

Hillebrand und Schaeffner fanden bei Nierentransplantierten keinen signifikanten Einfluss einer Hypercholesterinämie auf die Nierenfunktion (31, 58). Eine andere Studie zeigte im Kontrast dazu einen Einfluss dieses Lipids auf das Organ- und Patientenüberleben (54).

Eine andere Untersuchung ergab bei Herztransplantierten einen negativen Einfluss der Hypertriglyceridämie auf die Mortalität und die Nierenfunktion (59).

## **B. Fragestellungen**

Die folgende Fragestellungen wurden retrospektiv an 115 Patienten untersucht. Es handelte sich um eine Langzeitanalyse, weshalb nur jene Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens das zweite postoperative Jahr erreichten.

1. Wie häufig und in welcher Ausprägung kommt es zur Niereninsuffizienz nach Herz-, Lungen- oder Lebertransplantation in einem Beobachtungszeitraum bis zu 11,5 Jahren?
2. Wie sind die Überlebensraten und wie häufig sind die Endpunkte Tod, Dialysepflichtigkeit und Transplantatversagen?
3. Wie wirken sich die Faktoren immunsuppressive Therapie, Grunderkrankung, Neben-erkrankungen, Geschlecht und Alter auf die unter 1. und 2. genannten Fragen im speziellen aus und lässt sich hieraus eine Prognose bezüglich der Nierenfunktion und des Überlebens ableiten?

## **C. Patienten und Methodik**

### **C.1. Patienten**

#### **C.1.1. Auswahl der Stichprobe**

Im Studienkollektiv sind Patienten, bei denen in den Jahren 1994 bis 1997 am Klinikum München-Großhadern eine Lungen-, Leber- oder Herztransplantation erfolgte. Diese Transplantationsjahre wurden gewählt, da in dieser Zeit standardmäßig Tacrolimus oder Ciclosporin als Immunsuppressivum verwendet wurden. Die Beobachtungsvariable „immunsuppressive Therapie“ war somit auf diese zwei Substanzen eingegrenzt. Gemäß dem transplantierten Organ wurden drei Hauptgruppen mit einer Zielgröße von 40 Patienten gebildet. Die Studie erfolgte in Absprache mit den Leitern der jeweiligen Arbeitsgruppen der verantwortlichen Kliniken (Herzchirurgie: Prof. B. Meiser, Pulmologie: Prof. C. Vogelmeier, Hepatologie: Prof. R. Zachoval). In jeder Organgruppe wurden Patienten berücksichtigt, die ab dem 01.01.1994 transplantiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten bzw. keine Ausschlusskriterien vorlagen. Es erfolgte keine Geschlechts- oder Altersbeschränkung. Die eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend dem Transplantationsdatum chronologisch innerhalb ihres Kollektivs gelistet. Da es sich um eine Langzeitbeobachtung handelte wurden nur Patienten mit mindestens einjährigem Überleben und nachfolgender klinischer Kontrolle für die Studiauswertung berücksichtigt. Auch wurden perioperative Einflüsse auf die Nierenfunktion und andere Komplikationen innerhalb des ersten Jahres nicht analysiert. Die Zahl der Patienten, die frühzeitig verstarben, wurde zur Vollständigkeit dennoch mit angegeben, ebenso die Todesursachen.

#### **C.1.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

##### Einschlusskriterien :

- Erstmalige allogene Transplantation einer Einzel- oder Doppellunge, einer Leber oder eines Herzens im Klinikum München-Großhadern in den Jahren 1994 bis 1997
- Mindestens 1-jährige Nachbeobachtung im Klinikum München-Großhadern mit mindestens einmaliger persönlicher Vorstellung und Bestimmung des Serum-Kreatinins

##### Ausschlusskriterien :

- Transplantation mehrerer Organe (z.B. Herz-Lungen-Transplantation)
- Retransplantation eines Organs.



## **C.2. Methodik**

### **C.2.1 . Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive, vergleichende Patientenstudie am Klinikum München-Großhadern. Aus dem gesamten Patientengut der Herz-, Lungen- und Lebertransplantierten wurden drei Stichproben anhand der unter Punkt C.1.2. genannten Ein- und Ausschlusskriterien gebildet. Der Beobachtungszeitraum betrug längstens 11,5 Jahre, gerechnet ab dem frühesten Transplantationsdatum, dem 1.1.1994 bis zum Ende der Beobachtung am 30.06.2005. Die Herz- und Leberpatienten wurden 9,2 bzw. 10,2 Jahren nachverfolgt. Aufgrund der späteren Transplantationszeitpunkte betrug die Beobachtung bei den Lungenpatienten minimal nur 7,64 Jahre. Die Beobachtungsmerkmale waren das Serum-Kreatinin, als Parameter der Nierenfunktion, sowie die Endpunkte Dialyse, Retransplantation und Tod.

Die Variablen der Beobachtung waren das transplantierte Organ, die Grunderkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie), die Wahl des Immunsuppressivums (Ciclosporin oder Tacrolimus), das Alter und das Geschlecht.

### **C.2.2. Besonderheiten der retrospektiven Beobachtung**

Die Untersuchung erfolgte retrospektiv, folglich waren die Bedingungen nicht kontrolliert. Eine Randomisierung oder Verblindung, z.B. beim Vergleich der Immunsuppressiva, konnte ebenfalls nicht gewährleistet werden. Die Kontrolltermine waren nicht protokollarisch vorgegeben, so dass lediglich auf die vorhandenen Labor- und Aktdaten zurückgegriffen wurde. Um eine möglichst vollständige Datenmenge zu erhalten wurde jedem Nachverfolgungstermin eine Zeitspanne von +/- 8 Wochen für die Ermittlung eines Serum-Kreatinin-Wertes eingeräumt.

### **C.2.3. Beurteilung der Nierenfunktion**

#### **C.2.3.1. Serum-Kreatinin-Rohdaten**

Das Serum-Kreatinin (S-Kreatinin) war der wesentliche Parameter der Nierenfunktion am jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Die physiologischen Grundlagen sind unter Punkt C.2.5.2.1. dargestellt. Als Ausgangspunkt und zur Dokumentation der vorbestehenden Nierenfunktion wurde ein Serum-Kreatinin-Wert vor der Transplantation erfasst (präTX-Wert). Ausgehend vom Transplantations-Datum wurde in 1-Jahres-Abständen ein Serum-Kreatinin-Wert erfasst, der am genauesten innerhalb der Jahresfrist +/- 8 Wochen lag.

Somit ergaben sich für jeden Patienten in der Nachverfolgung bis zu 12 Serum-Kreatinin-Werte, für einen Beobachtungszeitpunkt entsprechend der Patientenzahl bis zu 40 Werte. Über die Einzelwerte wurden die Mittelwerte aller Gruppen und Subgruppen für die Variablenanalyse gebildet. Die Nachverfolgungsdauer war der Zeitraum zwischen dem Transplantationsdatum und dem Datum eines Endpunktes oder des zuletzt dokumentierten Serum-Kreatinin-Wertes.

#### **C.2.3.2. Kategorien von Serum-Kreatinin-Verläufen**

Um die Langzeit-Nierenfunktion einzelner Patienten besser abbilden zu können, wurden die S-Kreatinin-Verläufe anhand des Grundniveaus, der Anstiegssteilheit und der Wertschwankungen analysiert und kategorisiert. Anhand dieser Kategorien konnte insbesondere eine genaue Variablenanalyse besonderer Nierenfunktions-Verläufe durchgeführt werden. Insgesamt wurden sechs Kategorien für verschiedene S-Kreatinin-Verläufe verwendet. Patienten mit Dialysepflichtigkeit bei terminalem Nierenversagen wurden separat kategorisiert. Eine Darstellung der verschiedenen Kategorien zeigt Tabelle 3. Patienten, die keiner Kategorie zuzuordnen waren, wurden von der Beurteilung ausgenommen.

Tabelle 3: **Kategorien von S-Kreatinin-Verläufen**

<b>Kat</b>	<b>Kategoriebeschreibung</b>	<b>Kriterien (S-Krea-Werte in mg/dl)</b>
1	• stabil niedriges Niveau	durchwegs $\leq 1,6$ ; max. 2 Werte über 1,6
2	• niedriges Niveau, schwankend	überwiegend $\leq 1,6$ ; max. 4 Werte über 1,6
3	• mittleres Niveau, konstant	1,6-2,5; max. 2 Werte über 2,5
4	• mittleres Niveau, schwankend	1,6-2,5; max. 4 Werte über 2,5
5	• Niveau mäßig steigend	innerhalb von 8-10 Jahren bis 3,0
6	• Niveau rasch steigend, kons. Therapie	innerhalb von 5 Jahren bis über 3,0
7	• Dialysepflichtig	Dialyse innerhalb der Nachverfolgung
8	• keine Beurteilung möglich	<i>zu wenig Werte bei kurzer oder lückenhafter Nachverfolgung</i>

#### C.2.4. Endpunkte

Die Endpunkte waren die wichtigsten Prognosekriterien für die Nierenfunktion (Dialyse), die Transplantatfunktion (Retransplantation) und das Überleben (Tod). Die Beobachtung eines Patienten endete mit dem Eintreten eines der 3 Endpunkte. Dokumentiert wurden der Zeitpunkt der ersten Dialyse, das Datum einer etwaigen Retransplantation oder das Datum des Todestages. Soweit Todesursachen bekannt und dokumentiert waren, wurden diese mit erfasst, insbesondere im Interesse einer renalen bzw. nicht-renalen Ursache.

#### C.2.5. Datenerfassung

Die Erfassung der patientenbezogenen Daten erfolgte durch Einsicht in die medizinischen Akten der Transplantationsambulanzen der Herzchirurgie, der Pulmologie (Medizinische Klinik I) und der Hepatologie (Medizinische Klinik II) des Klinikums München-Großhadern. Die Laborwerte wurden der Intranet-Seite des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern entnommen.

### C.2.5.1. Daten aus den klinischen Akten

Für die deskriptive Statistik und zur Erfassung der Beobachtungsvariablen wurden die in Tabelle 4 genannten Daten und Informationen den klinischen Akten entnommen.

Tabelle 4: **Daten und Informationen aus den klinischen Akten**

• Transplantiertes Organ
• Erkrankung, die zur Transplantation führte
• allgemeine Anamnese: Erkrankungen, Risikofaktoren, Medikation
• Alter bei Transplantation
• Geschlecht
• Größe
• Gewicht
• Medikamente der Immunsuppression sowie
• Therapieänderungen und deren Begründungen
• Datum und Ursache eines Endpunkt-Ereignisses

## C.2.5.2. Labordaten

### C.2.5.2.1. Serum-Kreatinin

Der wichtigste Beobachtungsparameter der Nachverfolgung war das Serum-Kreatinin (in mg/dl) als indirektes Maß der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Kreatinin entsteht kontinuierlich im Körper als Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels durch das Enzym Kreatin-Kinase. Die Menge ist somit proportional zur Muskelmasse und abhängig von der Muskeltätigkeit. Kreatinin wird in der Niere nahezu vollständig filtriert, gering tubulär sezerniert und nicht rückresorbiert. Das Serum-Kreatinin unterliegt neben der Nierenfunktion auch verschiedenen akuten und chronischen Einflüssen wie der Körpermasse, der Stoffwechsellage und dem Flüssigkeitshaushalt (18).

Abbildung 1: **Formel zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance** (nach Cockcroft und Gault)

Kreatinin-Clearance = [ml/min]	$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{S-Kreatinin [mg/dl]}}$ (bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,85 zu multiplizieren)
-----------------------------------	--

Nach einer Formel von Cockcroft und Gault (s. Abbildung 1) kann mit Hilfe des Serum-Kreatinins und den Daten Alter und Körpergewicht die Kreatinin-Clearance und damit die glomeruläre Filtrationsrate abgeschätzt werden (14). Unter der Annahme eines weitgehend stabilen Körpergewichts und eines für alle Patienten gleichen Alterszuwachses wurde das Serum-Kreatinin als einfach zu erhebender Wert zur indirekten Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen.

### C.2.5.2.2. Ergänzende Laborbefunde

Neben dem Serum-Kreatinin wurden die Serum-Glucose, das HbA1c, das Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin und die Serumspiegel der Immunsuppressiva erfasst. Diese Parameter wurden zur Beurteilung des Verlaufs oder des Neuauftretens von Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie) und als Kontrolle der bestehenden immunsuppressiven Therapie herangezogen. Die Serumspiegel der Immunsuppressiva wurden nicht berücksichtigt, da sie zum Teil nur sporadisch vorlagen und somit keine Aussage auf die dauerhafte Spiegelhöhe zuließen.

Tabelle 5: Labor-Parameter der Nachverfolgung:

<b>Hauptparameter:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum-Kreatinin [mg/dl]</li></ul>
<b>Nebenparameter:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serumspiegel der Immunsuppressiva (qualitativ)</li><li>• Gesamt- und LDL-Cholesterin [mg/dl]</li><li>• HbA1c [%] und Serum-Glucose [mg/dl]</li></ul>

### C.2.6. Variablen der Beobachtung

Anhand von Variablen wurde eine Subgruppenbildung des Patientengutes vorgenommen. Bei allen Variablen wurde ein Einfluss auf die Nierenfunktion und das Transplantatüberleben angenommen. Dementsprechend wurden die Subgruppen bezüglich des Serum-Kreatinins und der Endpunkt-Ereignisse verglichen.

#### C.2.6.1. Transplantiertes Organ

Das transplantierte Organ war das grundsätzliche Kriterium der Zugehörigkeit zu einer der drei Hauptgruppen für die vergleichende Analyse von Nierenfunktion und Endpunkt-Ereignissen. Dementsprechend wurden drei Kollektive aus Herz-, Lungen- oder Lebertransplantierten gebildet. Die Auswirkungen des Transplantats selbst auf den Organismus sowie organspezifische peri- und postoperative Faktoren und Medikamente waren möglicherweise bereits entscheidend für die Prognose bezüglich der Nierenfunktion und des Überlebens. Weiterhin ergab sich aufgrund des transplantierten Organs die Zuständigkeit der speziellen

Transplantationsambulanz im Klinikum Großhadern. Dies bedeutete unterschiedliche Behandlungs- und Nachverfolgungsstrategien als wichtige Variable der Nachverfolgung z.B. bezüglich der Auswahl und Steuerung der immunsuppressiven Therapie.

#### **C.2.6.2. Grunderkrankung**

Innerhalb der Hauptgruppen wurde untersucht, inwieweit die Grunderkrankung einen Einfluss auf die Nierenfunktion und die Häufigkeit von Endpunktereignissen hatte. Welche Grunderkrankungen lagen gehäuft bei Patienten mit gutem bzw. schlechten Verlauf zugrunde? Hatte bereits die Grunderkrankung mit ihren systemischen und auch renalen Auswirkungen sowie typischen Komplikationen und Behandlungsstrategien eine Auswirkung auf die Nierenfunktion oder die Wahrscheinlichkeit eines Endpunktereignisses?

#### **C.2.6.3. Immunsuppressive Therapie**

Die wichtigste organunabhängige Variable bezüglich der Nierenfunktion war die Therapie mit einem Calcineurininhibitor als vermutlich stärkstem nephrotoxischen Agens innerhalb der Studie. Diese Substanzgruppe bildete die Grundlage der immunsuppressiven Therapie. Die verwendeten Substanzen waren Ciclosporin und Tacrolimus und werden in dieser Arbeit als „Basis-Immunsuppressiva“ bezeichnet. Alle Patienten wurden mit einem der beiden Medikamente behandelt, eine parallele Therapie mit beiden Substanzen erfolgte nicht. Die am jeweiligen Untersuchungstag bestehende immunsuppressive Therapie wurde anhand der Serumspiegel kontrolliert.

Zum Vergleich wurde jeder Patient der Subgruppe eines „Basis-Immunsuppressivums“, entweder Ciclosporin oder Tacrolimus, zugeordnet. Eine weitere notwendige Unterteilung erfolgte in „dauerhafte“ oder „überwiegende“ Therapie, je nachdem ob ein Medikamentenwechsel stattfand oder nicht. Die im Nachverfolgungszeitraum am längsten eingesetzte Substanz entschied über die Gruppenzuordnung.

#### **C.2.6.4. Alter bei Transplantation**

Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit auf die oben genannten Merkmale wurden alle Patienten entsprechend ihrem Alter bei Transplantation in die drei Subgruppen: a) Alter bis 30, b) Alter 31 bis 50 und c) Alter über 50 eingeteilt.

### **C.2.6.5. Geschlecht**

Eine Zweiteilung des Gesamtkollektivs in männliche und weibliche Patienten erfolgte zur Analyse der Variable Geschlecht bezüglich Nierenfunktion und Endpunktereignissen.

### **C.2.6.6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Der Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie auf die Nierenfunktion und das Überleben nach Transplantation wurde in Subgruppen analysiert. Das gesamte Patientenkollektiv wurde dazu jeweils in zwei Subgruppen, mit oder ohne Risikofaktor, aufgeteilt. Weiterhin wurde untersucht in welcher Häufigkeit die Risikofaktoren bei Endpunktpatienten und bei Patienten mit sehr guten Nierenfunktionsverläufen vorliegen.

#### **Arterieller Hypertonus**

Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus ergab sich aus der Anamnese oder einer antihypertensiven Medikation.

#### **Diabetes mellitus**

Die Kriterien der Variable Diabetes mellitus waren eine entsprechende Anamnese, diagnosesichernde Laborbefunde (Nüchternblutzucker und HbA1c) oder eine bestehende antidiabetische Therapie.

#### **Hypercholesterinämie**

Eine Hypercholesterinämie wurde durch die Anamnese nach Aktenlage oder eine bestehende lipidsenkende Therapie gesichert. Weiterhin wurden Gesamtcholesterinwerte über 240 mg/dl und LDL-Cholesterin-Werte über 150 mg/dl als pathologisch bewertet.



### **C.3. Statistik, Datenverarbeitung und graphische Darstellung**

#### **C.3.1. Statistische Methoden und Parameter**

Aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise erfolgte eine rein deskriptive Statistik und Auswertung mit Beschreibung von Tendenzen, Auffälligkeiten und Zusammenhängen.

Hierzu wurden Absolutwerte, Raten und Quoten angegeben.

Die Serum-Kreatinin-Werte wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt mit dem Mittelwert, der Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie der Werthäufigkeit angegeben.

#### **C.3.2. Präsentation der Daten**

Die demographischen Faktoren, die Grunderkrankungen, die S-Kreatinin-Werte und -Kategorien sowie die Verteilung der immunsuppressiven Therapie wurden tabellarisch dargestellt. Die Verläufe der Serum-Kreatinin-Mittelwerte wurden in Punkt-Linien-Diagrammen, teilweise mit Extrapolation, dargestellt.

#### **C.3.3. Datenverwaltung und -verarbeitung**

Die Patienten wurden innerhalb der Organgruppen entsprechend dem Transplantationsdatum chronologisch gelistet und laufend nummeriert.

Die Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft-EXCEL® geordnet und mit dem integrierten Statistik- und Grafikprogramm bearbeitet und dargestellt.

## D. Ergebnisse

### D.1. Patienten und Grunderkrankungen

#### D.1.1. Eingeschlossene Patienten:

Im Zeitraum 1.1.1994 bis 31.12.1996 erfolgten im Klinikum München-Großhadern 168 Herz-, 127 Leber- und 46 Lungentransplantationen. Weiterhin wurden 14 kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen vorgenommen, welche aufgrund der Ausschlusskriterien nicht für die Studie in Frage kamen. Der 40. Herzpatient, der die Einschlusskriterien erfüllte, wurde am 20.02.1995 transplantiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden insgesamt 62 reine Herztransplantationen durchgeführt. Aufgrund von nur 29 eingeschlossenen Lungentransplantationen bis Ende 1996 wurde der Zeitraum um das Jahr 1997 erweitert. Somit konnten zumindest 35 statt der angestrebten 40 Patienten berücksichtigt werden. Von 85 Leberpatienten wurden 45 ausgeschlossen bis der 40. Patient mit dem Transplantationsdatum 31.01.1996 das Kollektiv vervollständigte.

Tabelle 6: Übersicht der Transplantationen im Klinikum Großhadern

	<b>Transplantationen 1994-1996 (1997) insgesamt :</b>	<b>Eingeschlossene Patienten:</b>	<b>Zeitraum der einge- schlossenen Transplan- tationen</b>	<b>Ausgeschlossene Patienten :</b>
<b>Herz</b>	<b>168</b>	40	1.1.1994 - 20.02.1995	22 von 62
<b>Lunge</b>	<b>58</b> davon 12 in 1997	35 davon 6 in 1997	1.1.94 – 22.11.97	22* von 58
<b>Leber</b>	<b>127</b>	40	1.1.94 – 31.01.96	45 von 85

\* auf einen Patienten entfielen 2 von 58 Lungentransplantationen in 1997, daher wurden nur 22 statt rechnerisch 23 Pat. ausgeschlossen

### D.1.2. Ausgeschlossene Patienten

Insgesamt wurden 97 Patienten ausgeschlossen, am häufigsten wegen zu kurzer Nachverfolgung durch Tod innerhalb des ersten Jahres (N=35) oder andere Gründe (N=28). Aufgrund einer Retransplantation oder der Transplantation mehrerer Organe wurden primär 31 Patienten nicht akzeptiert.

Bei den Herztransplantierten lagen in 22 Fällen Ausschlusskriterien vor. Häufigster Grund war bei 12 von 62 Patienten der Tod innerhalb des ersten Jahres, gefolgt von zu kurzer Nachverfolgung (kürzer als 1 Jahr) bei sechs Patienten. In drei Fällen erfolgte eine Retransplantation und bei einem Patient eine primär auswärtige Nachverfolgung (vgl. Tabelle 7).

Jeweils 15 Fälle zu kurzer Nachverfolgung und Retransplantation wurden bei den Lebertransplantationen ausgeschlossen, somit fast zwei Drittel der Gesamtzahl von 47. An dritter Stelle fanden sich 10 Todesfälle innerhalb eines Jahres. Bei fünf Patienten wurden mehrere Organe transplantiert und zwei wurden auswärtig nachverfolgt. Bei den Lungenpatienten war der frühe Tod innerhalb eines Jahres der häufigste Ausschlussgrund in 13 von 21 Fällen. Eine zu kurze Nachverfolgung lag in 7 und eine Retransplantation in 2 Fällen vor.

Tabelle 7: Verteilung und Häufigkeit der Ausschlusskriterien

	<b>insgesamt ausge- schlossen</b>	<b>auswärtige Nachver- folgung</b>	<b>Nachver- folgung &lt; 1 Jahr</b>	<b>Re-Trans- plantation</b>	<b>Tod inner- halb von 1 Jahr</b>	<b>Mehrfach- Transplan- tation</b>
<b>Herz</b>	<b>28</b>	1	6	3	12	6
<b>Lunge</b>	<b>22</b>	0	7	2	13	0 *
<b>Leber</b>	<b>47</b>	2	15	15	10	5
<b>Summe</b>	<b>97</b>	<b>3</b>	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>11</b>

\* Die Herz-Lungen-TX wurden bei den Herz-TX ausgeschlossen.

### D.1.3. Demographische Daten

#### D.1.3.1. Geschlecht

Von den insgesamt 115 eingeschlossenen Patienten waren 60% männlich, entsprechend 69 gegenüber 46 weiblichen Patienten. Bei den Herzpatienten waren 75 % männlich, bei den Leberpatienten lag der Anteil bei fast zwei Drittel. Lediglich in der Gruppe der Lungentransplantierten überwog das weibliche Geschlecht mit 57%, entsprechend 20 von 35 Patienten.

Tabelle 8: Geschlechtsverteilung in den Organgruppen und insgesamt

	männlich N (%)	weiblich N (%)
<b>Herz</b>	30 (75%)	10 (25%)
<b>Lunge</b>	15 (43%)	20 (57%)
<b>Leber</b>	24 (60%)	16 (40%)
<b>Summe</b>	<b>69 (60%)</b>	<b>46 (40%)</b>

#### D.1.3.2. Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 44,6 Jahren. Die Herz- und Leberpatienten waren etwa gleich alt mit 46,5 bzw. 46,8 Jahren. Die Lungentransplantierten waren im Schnitt circa sechs Jahre jünger als bei Transplantation. Insgesamt bildeten die über 50jährigen Patienten die größte Gruppe, nur in der Lungen-Gruppe überwogen die beiden Gruppen mit jüngeren Patienten. Die Herz- und Leberpatienten verteilen sich in etwa gleich mit einem deutlichen Überwiegen der höheren Altersklassen.

Tabelle 9: Altersdurchschnitt und Häufigkeitsverteilung nach Altersklassen

Alter →	Alle	bis 30 J. N (%)	31-50 J. N (%)	51 J. und älter N (%)
<b>Herz (N=40)</b>	46,5	5 (12,5%)	16 (40%)	19 (47,5%)
<b>Lunge (N=35)</b>	40,6	10 (28,6%)	14 (40%)	11 (31,4%)
<b>Leber (N=40)</b>	46,8	5 (12,5%)	14 (35%)	21 (52,5%)
<b>Gesamt (N=115)</b>	<b>44,6</b>	<b>20 (17,4%)</b>	<b>44 (38,3%)</b>	<b>51 (44,3%)</b>

### D.1.3.3. Größe und Gewicht

Die Herzpatienten waren im Vergleich durchschnittlich am größten und schwersten, die Leberpatienten geringfügig kleiner und leichter. Entsprechend dem jüngeren Durchschnittsalter bei Transplantation waren auch Größe und Gewicht bei den Lungenpatienten im Mittel am niedrigsten.

Tabelle 10: Körpergröße und Gewicht (Mittelwerte)

	<b>Größe</b> (cm)	<b>Gewicht</b> (kg)
<b>Herz</b>	173,3	71,6
<b>Lunge</b>	167,7	61,3
<b>Leber</b>	170,9	69,6

## D.1.4. Grunderkrankungen

### D.1.4.1. Herztransplantierte

Häufigste Grunderkrankung der Herztransplantierten war die idiopathische (dilatative) Kardiomyopathie bei 20 Patienten, entsprechend der Hälfte. Eine ischämische Ursache lag bei acht Patienten mit Kardiomyopathie und zwei Patienten mit Status nach Herzinfarkt vor.

Drei von 40 Patienten hatten eine post-myokarditische Kardiomyopathie. Jeweils einmal lag eine restriktive und eine toxisch bedingte Kardiomyopathie vor. In fünf Fällen war die Ursache nicht bekannt oder zumindest nicht dokumentiert.

Tabelle 11: Grunderkrankungen der Herztransplantierten (N=40)

Grunderkrankung	N =	%
Idiopathische CMP/DCMP	20	50
Ischämische CMP / KHK	8	20
post-myokarditische CMP	3	7,5
Herzinfarkt / Herzaneurysma	2	5
restriktive CMP	1	2,5
CMP nach Chemotherapie	1	2,5
unbekannt	5	12,5

Abkürzungen: (D)CMP = (Dilatative) Cardiomyopathie,

### D.1.4.2. Lungentransplantierte

Die häufigsten Lungenerkrankungen waren die idiopathische Lungenfibrose (N=11) und die cystische Fibrose (N=10) bei über der Hälfte der Patienten. Bei fünf Patienten war ein Emphysem und in drei Fällen ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel die Ursache. Die sechs übrigen Grunderkrankungen lagen jeweils nur einmal vor.

Tabelle 12: Grunderkrankungen der Lungentransplantierten (N=35)

Grunderkrankung	N =	%
Cystische Fibrose (Mukoviszidose)	11	31,4
Idiopathische Fibrose*	10	28,6
Emphysem	7	20
Alpha 1-Antitrypsin-Mangel	2	5,7
Silikose	1	2,8
Zystenlunge	1	2,8
Alveolitis	1	2,8
Bronchiektasen	1	2,8
Lymphangioliomyomatose	1	2,8

\*Bei einem Patienten lag bei einer idiopathischen Fibrose zusätzlich eine Aspergillose vor,

### D.1.4.3. Lebertransplantierte

Eine Leberzirrhose war die häufigste Ursache einer transplantationspflichtigen Leberinsuffizienz, in 11 Fällen aufgrund einer viralen Hepatitis, bei sieben Patienten aethyltoxisch bedingt und in zwei Fällen ohne nachgewiesene Ursache. Die primär biliäre Zirrhose (N=3), der Morbus Wilson (N=2), der Alpha-1-Antitrypsinmangel (N=1) und die autoimmune Hepatitis (N=1) waren seltenere Zirrhoseursachen. Der dritthäufigste Grund insgesamt war ein akutes Leberversagen in fünf Fällen. Bei den Neoplasien war das hepatozelluläre Karzinom die häufigste Ursache bei fünf Patienten, weiterhin der Klatskin-Tumor bei drei und Lebermetastasen bei einem Patienten. Das Budd-Chiari-Syndrom und die Echinokokkose waren selten mit jeweils einem Fall. Eine ausführliche Auflistung von Haupt- und Nebendiagnosen zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Grunderkrankungen der Lebertransplantierten (N=40)

Grunderkrankung	Hauptdiagnose		Nebendiagnose (N =)
	(N =)	%	
Leberzirrhose bei Hepatitis	11	27,5	1
äthyltoxische Leberzirrhose	7	17,5	2
Akutes Leberversagen	6	15	
Klatskin-Tumor	3	7,5	
Primär biliäre Zirrhose (PBC)	3	7,5	
Leberzirrhose andere Genese	2	5	2
Hepatocelluläres Carcinom (HCC)	2	5	1
M. Wilson	1	2,5	1
Antitrypsin 1-Mangel	1	2,5	
Autoimmune Hepatitis	1	2,5	1
Lebermetastasen	1	2,5	
Budd-Chiari-Syndrom	1	2,5	
Echinokokkose	1	2,5	
Hepatitis B			7 *
Hepatitis C			8

\* in einem Fall zusätzlich Hepatitis D

## D.2. Immunsuppressive Therapie

In allen 3 Gruppen wurden ausschließlich Ciclosporin (Sandimmun ®) oder Tacrolimus (Prograf ®) als primäres Basis-Immunsuppressivum eingesetzt. Als adjuvante Immunsuppressiva wurden Steroide und Azathioprin verwendet. In der Herz- und Lungen-Gruppe kamen auch Mycophenolatmofetil (CellCept ®) und Rapamycin (Sirolimus ®) zum therapeutischen Einsatz. In Einzelfällen wurde jedoch aufgrund von Nebenwirkungen auf Mycophenolatmofetil oder Rapamycin als Basis-Immunsuppressivum umgestellt. Eine weitere Analyse der immunsuppressiven Medikation bezüglich der Fragestellungen erfolgt nicht.

### D.2.1. Primär eingesetzte Basis-Immunsuppressiva

Als initiales Basis-Immunsuppressivum wurde Ciclosporin (N=77) etwa doppelt so häufig eingesetzt wie Tacrolimus (N=38). In der Herz- und Lebergruppe überwog Ciclosporin mit 67,5 und 92,5 % Anteil. Einzig bei den Lungentransplantierten wurde Tacrolimus in der Mehrzahl der Fälle (62,9%) als primäres Immunsuppressivum verwendet. Auffallend ist der sehr geringe Tacrolimus-Anteil von nur 7,5% bei den Leberpatienten.

Tabelle 14: **Primär eingesetzte Immunsuppressiva**

	<b>Ciclosporin</b>	<b>Tacrolimus</b>
<b>Herz</b>	27 (67,5%)	13 (32,5%)
<b>Lunge</b>	13 (37,1%)	22 (62,9%)
<b>Leber</b>	37 (92,5%)	3 (7,5%)
<b>gesamt</b>	<b>77 (67%)</b>	<b>38 (33%)</b>

### D.2.2. Die Basis-Immunsuppressiva als Beobachtungsvariable

Das Basis-Immunsuppressivum, welches der Patient die komplette oder zumindest überwiegende Zeit erhielt, entschied über die Zuordnung zur entsprechenden Subgruppe für die Analyse der Nierenfunktion und Endpunktbetrachtung. Das Häufigkeitsverhältnis von Ciclosporin zu Tacrolimus ist mit 56 zu 58 Patienten in etwa ausgeglichen, obwohl Ciclosporin primär doppelt so häufig eingesetzt wurde.



Die Ursache lag in der höheren Rate an Therapieabbrüchen bei Ciclosporin (s. Punkt D.2.3.). Bei den Leber-Patienten fällt ein deutliches Überwiegen der Ciclosporin-Therapie mit 26 gegenüber 14 Tacrolimus-Patienten auf. In der Herz- und Lungengruppe überwog die Tacrolimus-Therapie mit 23 gegenüber 16 bzw. 12 Ciclosporin-Patienten.

In Tabelle 15 ist die Verteilung der Medikamente in den einzelnen Organgruppen aufgeschlüsselt. Die Aufteilung in „durchgehend“ und „überwiegend“ sagt nur etwas über die Therapiedauer, jedoch nichts über die Rate an Therapieabbrüchen oder -umstellungen aus.

**Tabelle 15: Einsatz der Basis-Immunsuppressiva in der Nachverfolgung**

	<b>gesamt</b>	<b>Ciclosporin</b>			<b>Tacrolimus</b>		
	<b>N =</b>	<b>gesamt</b>	durchgehend	überwiegend	<b>Gesamt</b>	durchgehend	überwiegend
<b>Herz</b>	<b>39*</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
<b>Lunge</b>	<b>35</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>6</b>
<b>Leber</b>	<b>40</b>	<b>26</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>12</b>
	<b>114</b>	<b>56</b>	<b>38</b>	<b>18</b>	<b>58</b>	<b>30</b>	<b>28</b>

\* Ein Patient der Herz-Gruppe wurde mit keinem der beiden Medikamente dauerhaft oder überwiegend behandelt. Er erhielt zunächst 4 Jahre Ciclosporin, dann überwiegend MMF-Monotherapie und zuletzt die Kombination MMF/Sirolimus, daher n ≠ 40.

### D.2.3. Ursachen für das Absetzen eines Basis-Immunsuppressivums

In 49 Fällen war bei 115 Patienten eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie notwendig, bei einigen Patienten auch mehrfach. Bezogen auf die primär begonnene Therapie wurde Ciclosporin bei jedem zweiten Patienten (49,3%) abgesetzt, bei Tacrolimus lag die Rate bei unter einem Drittel (28,9%). In 15 Fällen war der Grund nicht dokumentiert oder die Akten waren nicht einsehbar. Die Gruppe der Lungenpatienten hatte bei beiden Medikamenten die geringsten Absetzraten mit 30,7% (Ciclosporin) und 22,7% (Tacrolimus). Die höchsten Absetzraten fanden sich jeweils bei den Herzpatienten mit 59,3% und 38,5%.

#### D.2.3.1. Ciclosporin

In insgesamt 38 Fällen wurde Ciclosporin als Basis-Immunsuppressivum abgesetzt. Bei 77 Patienten insgesamt war es primär postoperativ eingesetzt worden. Die am häufigsten dokumentierten Gründe waren eine Organabstoßung und ein Anstieg des Serum-Kreatinins bei der Hälfte der Patienten. In 10 Fällen blieb die Ursache unbekannt.

Tabelle 16: Ursachen für das Absetzen von Ciclosporin

Ursache	Herz	Lunge	Leber	Gesamt
Kreatinin-Anstieg	4	1	2	7
Abstoßung	5	1	6	12
Polyneuropathie	2	0	0	2
Anstieg der Leberwerte	0	0	2	2
Diabetes mellitus	0	0	1	1
Arterieller Hypertonus	0	0	1	1
Gingivahyperplasie	1	0	1	2
Ungenügender Serumspiegel	0	0	1	1
Unbekannt	4	2	4	10
<b>Gesamt</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>38</b>
<b>Relation zur Primärtherapie</b>	59,3% von 27	30,7% von 13	45,9% von 37	49,3% von 77

### D.2.3.2. Tacrolimus

In 11 Fällen wurde Tacrolimus abgesetzt. Als primäre Therapie wurde es bei 38 Patienten gewählt. Bei nur einem Patienten wurde Tacrolimus wegen eines Kreatinin-Anstiegs abgesetzt, in zwei Fällen wegen Abstoßung. In fünf von 11 Fällen waren die Gründe für das Absetzen nicht nachvollziehbar.

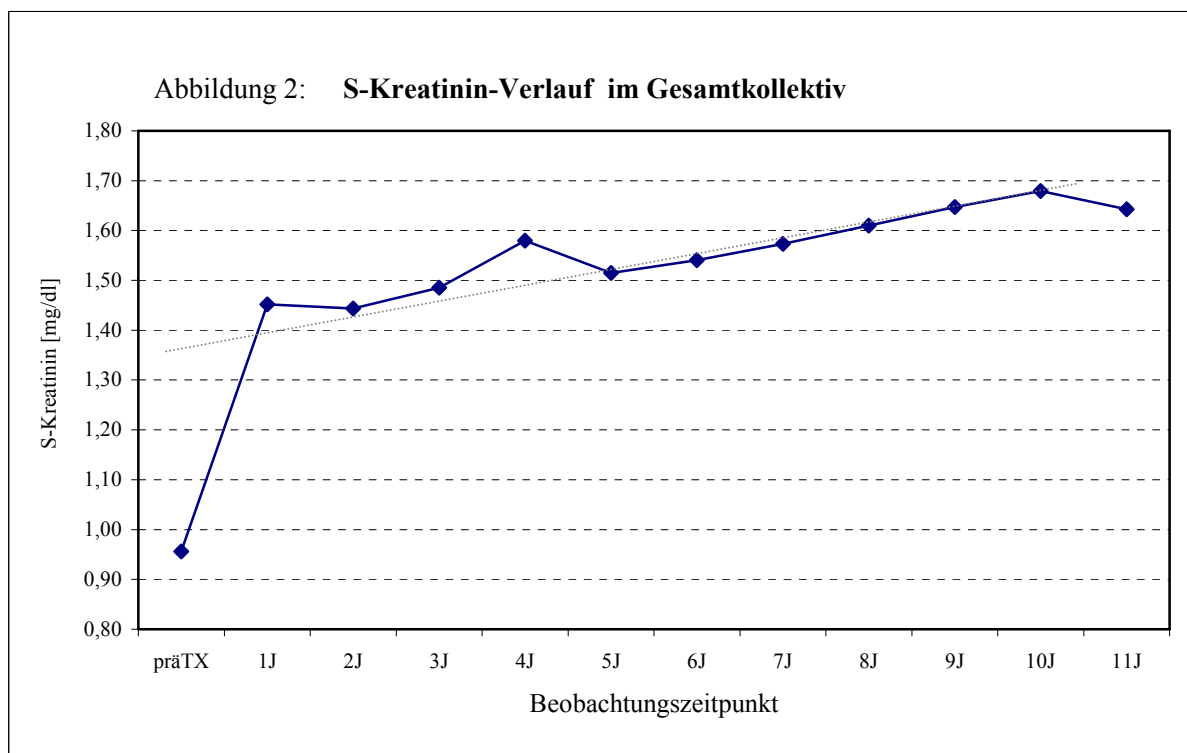
Tabelle 17: Ursachen für das Absetzen von Tacrolimus

<b>Ursache</b>	<b>Herz</b>	<b>Lunge</b>	<b>Leber</b>	<b>Gesamt</b>
Kreatinin-Anstieg	0	1	0	<b>1</b>
Abstoßung	0	2	0	<b>2</b>
Pruritus	0	0	1	<b>1</b>
Diarrhoe	1	0	0	<b>1</b>
Diabetes mellitus	1	0	0	<b>1</b>
Unbekannt	3	2	0	<b>5</b>
<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>11</b>
<b>Relation zur Primärtherapie</b>	38,5% von 13	22,7% von 22	33,3% von 3	28,9% von 38

### D.3. Das Serum-Kreatinin als Marker der Nierenfunktion

#### D.3.1. Gesamtkollektiv

Der deutlichste Anstieg des S-Kreatinins zeigt sich innerhalb des ersten Jahres, er beträgt ca. 0,5 mg/dl. In allen anderen untersuchten Subgruppen ist der Verlauf ähnlich, die Differenz beträgt bis zu 0,8 mg/dl. Der mittlere Anstieg liegt ab dem 1. Jahr bei ca. 0,025 mg/dl pro Jahr, entsprechend 0,25 mg/dl bis zum 11. Nachverfolgungsjahr.



In den ersten 4 Jahren ist der Verlauf nicht-linear und zum vierten Jahr hin deutlich ansteigend auf ein zwischenzeitliches Hoch von 1,58 mg/dl. Im Langzeitverlauf zeigt sich zwischen dem 5. und 10. Jahr ein linearer Anstieg von 0,032 mg/dl pro Jahr, d.h. 0,16 mg/dl in fünf Jahren. Die Fallzahl ist nach neun Jahren auf die Hälfte abgefallen.

Tabelle 18: S-Kreatinin-Verlauf im Gesamtkollektiv [mg/dl]

	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
MIN	0,40	0,56	0,61	0,60	0,74	0,80	0,90	0,80	0,80	0,90	1,10	1,00
MAX	2,40	4,95	4,82	5,12	5,10	3,70	3,90	4,10	3,90	5,40	5,40	2,70
MW	<b>0,96</b>	<b>1,45</b>	<b>1,44</b>	<b>1,49</b>	<b>1,58</b>	<b>1,52</b>	<b>1,54</b>	<b>1,57</b>	<b>1,61</b>	<b>1,65</b>	<b>1,68</b>	<b>1,64</b>
STA	0,33	0,695	0,557	0,656	0,73	0,51	0,569	0,605	0,599	0,739	0,752	0,464
N =	112	114	105	95	96	87	80	66	61	53	43	14

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.1.1. Die Organgruppen im Vergleich

Alle Gruppen zeigen ansteigende Tendenzen, der deutlichste Anstieg erfolgt jeweils im ersten Jahr nach Transplantation. Bei den Leberpatienten ist dieser am geringsten ausgeprägt mit nur 0,18 mg/dl gegenüber 0,58 mg/dl bei den Herz- und 0,79 mg/dl bei den Lungenpatienten. Die Lebertransplantierten zeigen über die gesamte Nachverfolgung das niedrigste Grundniveau, jedoch den formal steilsten Anstieg, was auch am niedrigen Ausgangsniveau liegt. Die Herzpatienten haben die im Längsschnitt zweitniedrigsten Werte ausgehend vom höchsten 1-Jahres-Niveau. Extrapoliert hat die Kurve einen zweigeteilten Verlauf. Die Lungenpatienten haben die im Längsschnitt zweithöchsten Werte ausgehend vom höchsten 1-Jahres-Niveau. Extrapoliert hat die Kurve einen zweigeteilten Verlauf. Die Lungenpatienten haben praeoperativ die niedrigsten Kreatininwerte. Dies ist durch die geringere Körpermasse erklärbar. In den Jahren drei bis zehn liegt das Grundniveau etwa auf dem der Herztransplantierten. In den Jahren vier und sieben finden sich die größten Abweichungen zu höheren Werten. Der Anstieg im vierten Jahr findet sich auch im Kurvenverlauf des Gesamtkollektivs wieder.

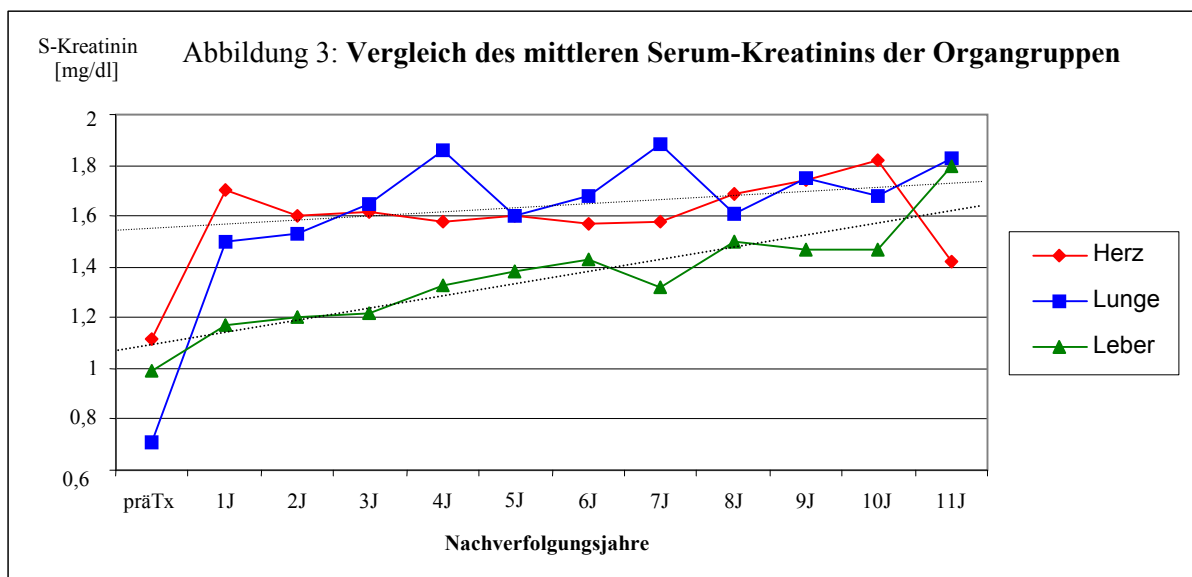
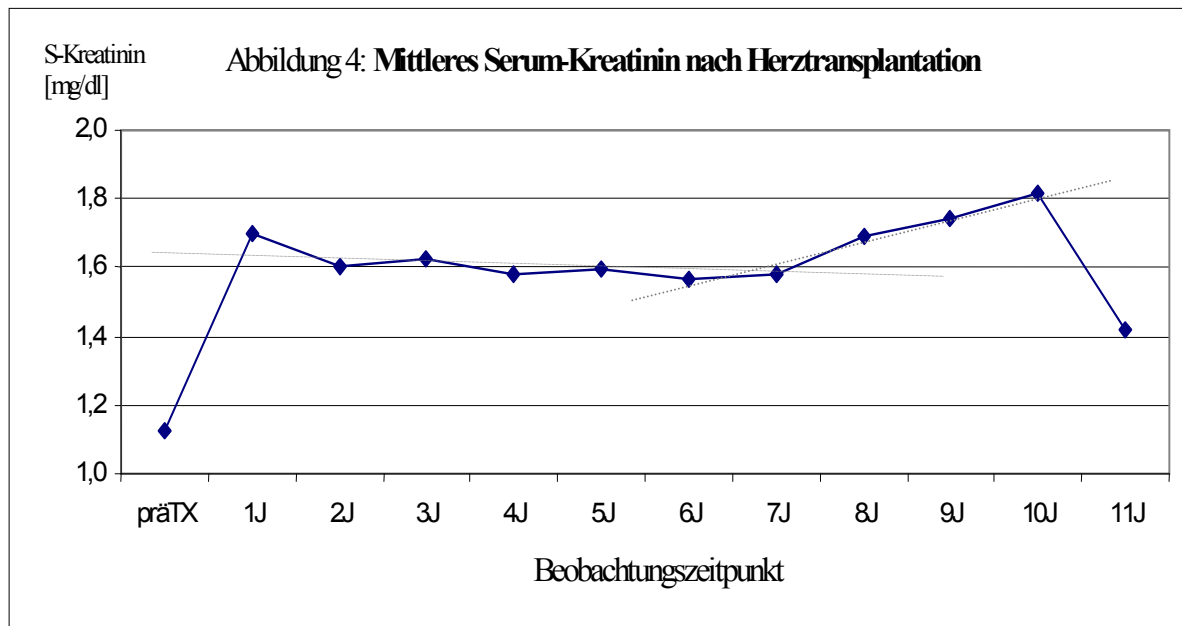


Tabelle 18: Mittleres Serum-Kreatinin in den Organgruppen [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>Herz</b>	1,12	1,70	1,60	1,62	1,58	1,60	1,57	1,58	1,69	1,74	1,82	1,42
<b>Lunge</b>	0,71	1,50	1,53	1,65	1,86	1,60	1,68	1,88	1,61	1,75	1,68	1,83
<b>Leber</b>	0,99	1,17	1,20	1,22	1,33	1,38	1,43	1,32	1,50	1,47	1,47	1,80

### D.3.1.2. Herztransplantierte



Der deutlichste Kreatinin-Anstieg findet sich im ersten Jahr, dabei wird bereits der vorläufige Maximalwert von 1,7 mg/dl erreicht. Der Kurvenverlauf hat zwei Phasen. Bis einschließlich des siebten Nachverfolgungsjahres besteht eine Konstanz des durchschnittlichen Serum-Kreatinins um 1,6 mg/dl mit sogar leicht abnehmender Tendenz. Vom 7. bis zum 10. Jahr zeigt sich dann ein deutlicher Anstieg bis 1,82 mg/dl.

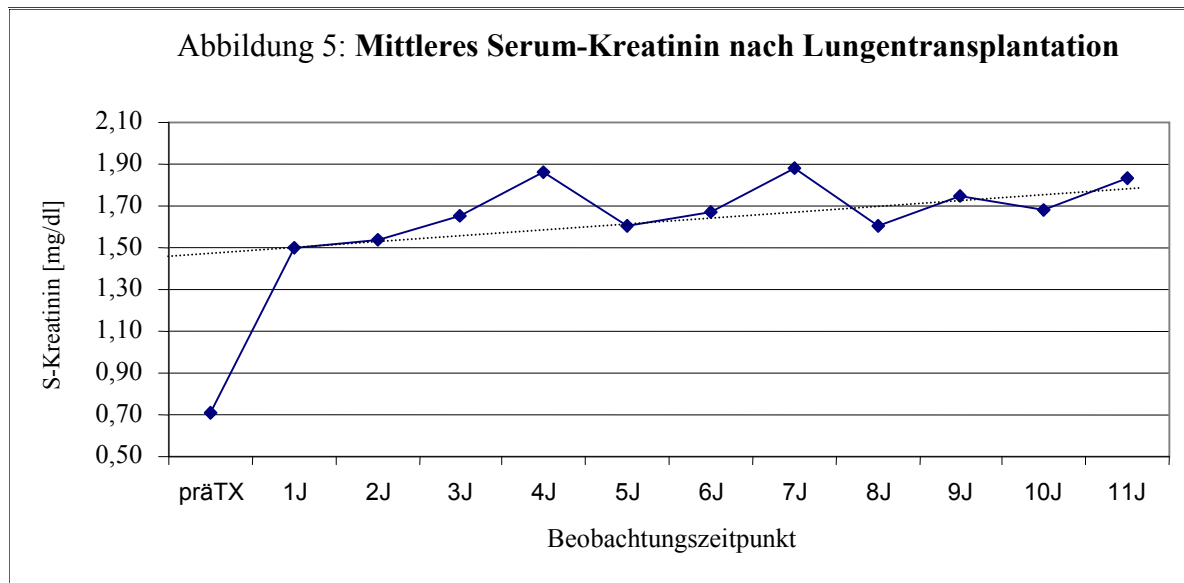
Eine ansteigende Tendenz zeigt sich ebenfalls bei der Standardabweichung obwohl die Fallzahl relativ hoch bleibt.

Tabelle 19: S-Kreatinin-Verlauf nach Herztransplantation [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>MIN</b>	0,60	0,92	0,90	0,80	0,90	0,90	1,00	1,00	1,00	0,90	1,10	1,00
<b>MAX</b>	1,63	3,48	2,89	3,20	2,60	3,00	3,00	2,80	3,90	5,40	5,40	2,00
<b>MW</b>	<b>1,12</b>	<b>1,70</b>	<b>1,60</b>	<b>1,62</b>	<b>1,58</b>	<b>1,60</b>	<b>1,57</b>	<b>1,58</b>	<b>1,69</b>	<b>1,74</b>	<b>1,82</b>	<b>1,42</b>
STA	0,28	0,57	0,46	0,62	0,43	0,52	0,51	0,50	0,68	0,97	0,96	0,31
<b>N =</b>	<b>40</b>	<b>39</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>6</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.1.3. Lungentransplantierte



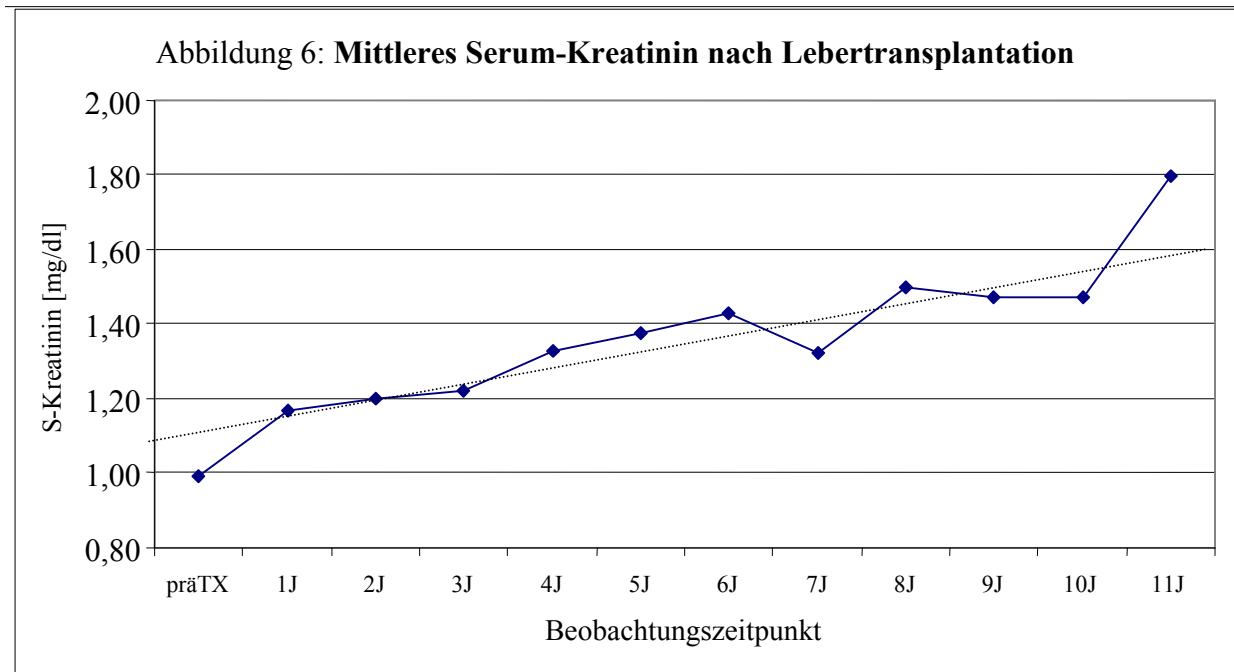
Die Fallzahl ist von Beginn an um 5 Patienten geringer als in den anderen Organgruppen. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres zeigt sich deutlicher Anstieg von 0,71 auf 1,5 mg/dl. Ab hier zeigt sich ein weiterer Anstieg auf ca. 1,8 mg/dl im 11. Jahr. Der extrapolierte Anstieg pro Jahr liegt mit ca. 0,025 mg/dl nicht über dem des Gesamtkollektivs. Im Vergleich mit den zwei anderen Organgruppen zeigt der Kreatinin-Verlauf der Lungentransplantierten die stärksten Schwankungen. Dies ist am ehesten durch die hohe Rate (20%) stark steigender Kreatinin-Werte bei terminal Niereninsuffizienten und die abnehmenden Fallzahlen bei hoher Todesfallrate begründet.

Tabelle 20: S-Kreatinin-Verlauf nach Lungentransplantation [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
MIN	0,40	0,56	0,72	0,90	0,90	0,90	1,00	1,00	0,80	1,10	1,10	1,20
MAX	0,96	4,95	4,82	5,12	5,10	3,70	3,60	4,10	2,80	3,50	2,30	2,30
<b>MW</b>	<b>0,71</b>	<b>1,50</b>	<b>1,53</b>	<b>1,65</b>	<b>1,86</b>	<b>1,60</b>	<b>1,68</b>	<b>1,88</b>	<b>1,61</b>	<b>1,75</b>	<b>1,68</b>	<b>1,83</b>
STA	0,14	0,97	0,74	0,86	1,10	0,60	0,69	0,87	0,51	0,65	0,47	0,46
<b>N =</b>	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>32</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>25</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>3</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.1.4. Lebertransplantierte



Insgesamt zeigt sich ein stetig ansteigender Verlauf, extrapoliert von etwa 1,15 auf 1,6 mg/dl. Im Vergleich zu den anderen Gruppen ist der Anstieg mit ca. 0,045 mg/dl pro Jahr am größten. Der Anstieg innerhalb des ersten Jahres ist jedoch am geringsten. Dieses Kollektiv behält bis zur Mitte der Nachverfolgung mit 32 von 40 Patienten die relativ höchste Fallzahl. Dementsprechend sind die Standardabweichungen mit ca. 0,3 bis max. 0,5 vergleichsweise niedrig.

Tabelle 21: S-Kreatinin-Verlauf nach Lebertransplantation [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
MIN	0,58	0,71	0,61	0,60	0,74	0,80	0,90	0,80	0,80	0,90	1,10	1,20
MAX	2,40	1,87	2,00	2,13	1,97	2,50	3,90	1,80	3,40	1,90	2,40	2,70
<b>MW</b>	<b>0,99</b>	<b>1,17</b>	<b>1,20</b>	<b>1,22</b>	<b>1,33</b>	<b>1,38</b>	<b>1,43</b>	<b>1,32</b>	<b>1,50</b>	<b>1,47</b>	<b>1,47</b>	<b>1,80</b>
STA	0,37	0,30	0,34	0,31	0,30	0,38	0,51	0,22	0,52	0,30	0,32	0,50
<b>N =</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>36</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>5</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)



### D.3.2. Vergleich des S-Kreatinins anhand weiterer Variablen

#### D.3.2.1. Ciclosporin und Tacrolimus

Von insgesamt 115 Patienten konnten 114 einem der beiden Basis-Immunsuppressiva für die Subgruppenanalyse zugeordnet werden. 56 Patienten waren mit Ciclosporin (CIS) und 58 mit Tacrolimus (TAC) überwiegend oder dauerhaft behandelt worden.

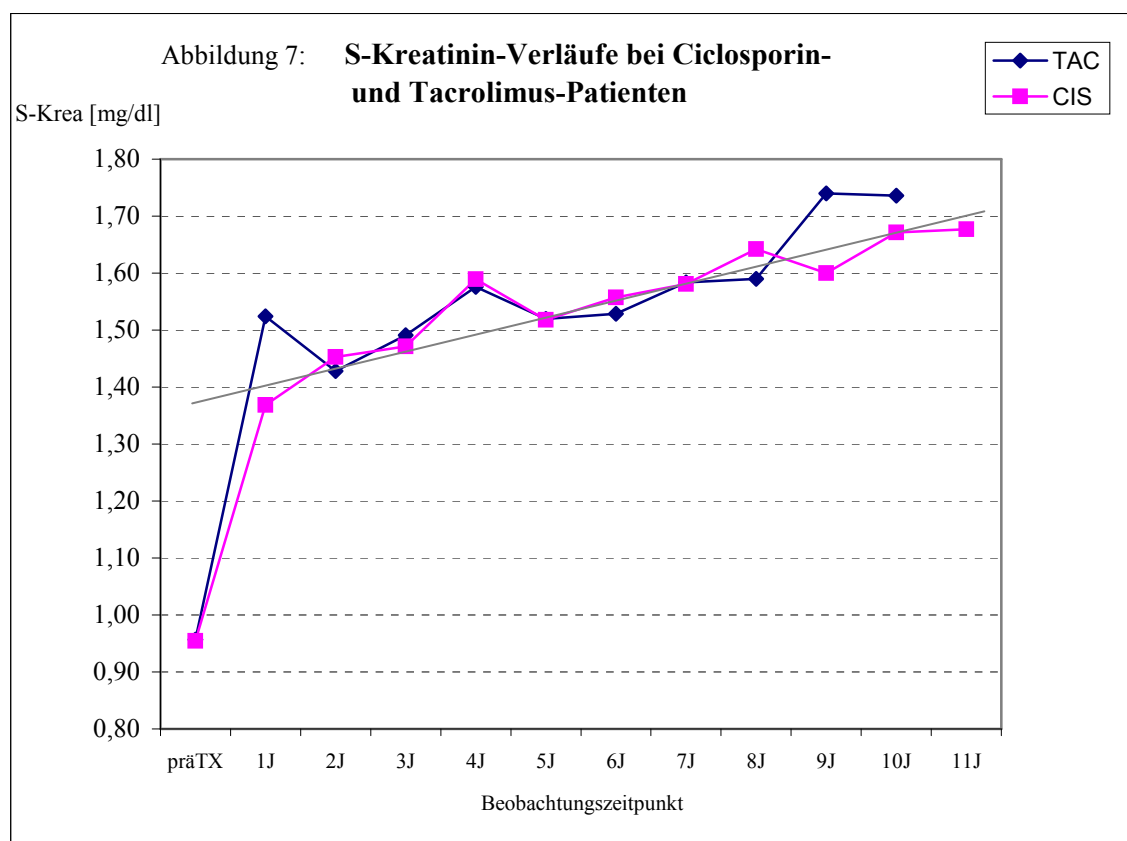


Tabelle 22: Serum-Kreatinin bei Ciclosporin- und Tacrolimus-Patienten [mg/dl]

	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
TAC (N=58)	0,96	1,52	1,43	1,49	1,58	1,52	1,53	1,58	1,59	1,74	1,74	*
CIS (N=56)	0,95	1,37	1,45	1,47	1,59	1,52	1,56	1,58	1,64	1,60	1,67	1,68

\*Im Jahr 11 lagen keine Serum-Kreatininwerte für Tacrolimus-Patienten vor

Der Vergleich der Immunsuppressiva zeigte keinen relevanten Unterschied in der Nachverfolgung des Serum-Kreatinins, auch der etwas stärkere Anstieg im 4. Jahr wurde bei beiden Gruppen gleichermaßen beobachtet. Beide Kollektive hatten innerhalb des ersten Jahres den stärksten Anstieg. Mit 0,56 mg/dl fällt dieser bei Tacrolimus jedoch deutlich höher als bei Ciclosporin aus (0,42 mg/dl). Anschließend zeigt sich jeweils ein kontinuierlicher Anstieg um ca. 0,3 mg/dl innerhalb von 10 Jahren.

### D.3.2.2. Ciclosporin-Patienten

56 Patienten erhielten Ciclosporin als Basis-Immunsuppressivum. Das S-Kreatinin ist stetig ansteigend mit moderaten Schwankungen. Die Standardabweichung ist mit 0,5-0,65 deutlich geringer und stabiler als in der TAC-Gruppe. Die Fallzahl bleibt im Verlauf höher, vor allem in den Jahren 9-11. Beides ist zum Teil durch den häufigeren Einsatz von Ciclosporin als Primär-Immunsuppressivum begründet, wodurch sich bei den kontinuierlich behandelten Patienten längere Verläufe ergeben.

Tabelle 23: S-Kreatinin-Verlauf bei Ciclosporin-Patienten [mg/dl]

	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
Min	0,58	0,66	0,61	0,60	0,74	0,80	0,90	1,00	0,90	0,90	1,10	1,00
Max	2,40	4,95	4,82	5,12	4,50	3,70	3,60	3,30	2,90	3,50	3,20	2,70
MW	<b>0,95</b>	<b>1,37</b>	<b>1,45</b>	<b>1,47</b>	<b>1,59</b>	<b>1,52</b>	<b>1,56</b>	<b>1,58</b>	<b>1,64</b>	<b>1,60</b>	<b>1,67</b>	<b>1,68</b>
STA	0,34	0,66	0,61	0,65	0,68	0,51	0,52	0,51	0,50	0,57	0,54	0,46
N =	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>49</b>	<b>45</b>	<b>42</b>	<b>34</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>28</b>	<b>13</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.2.3. Tacrolimus-Patienten

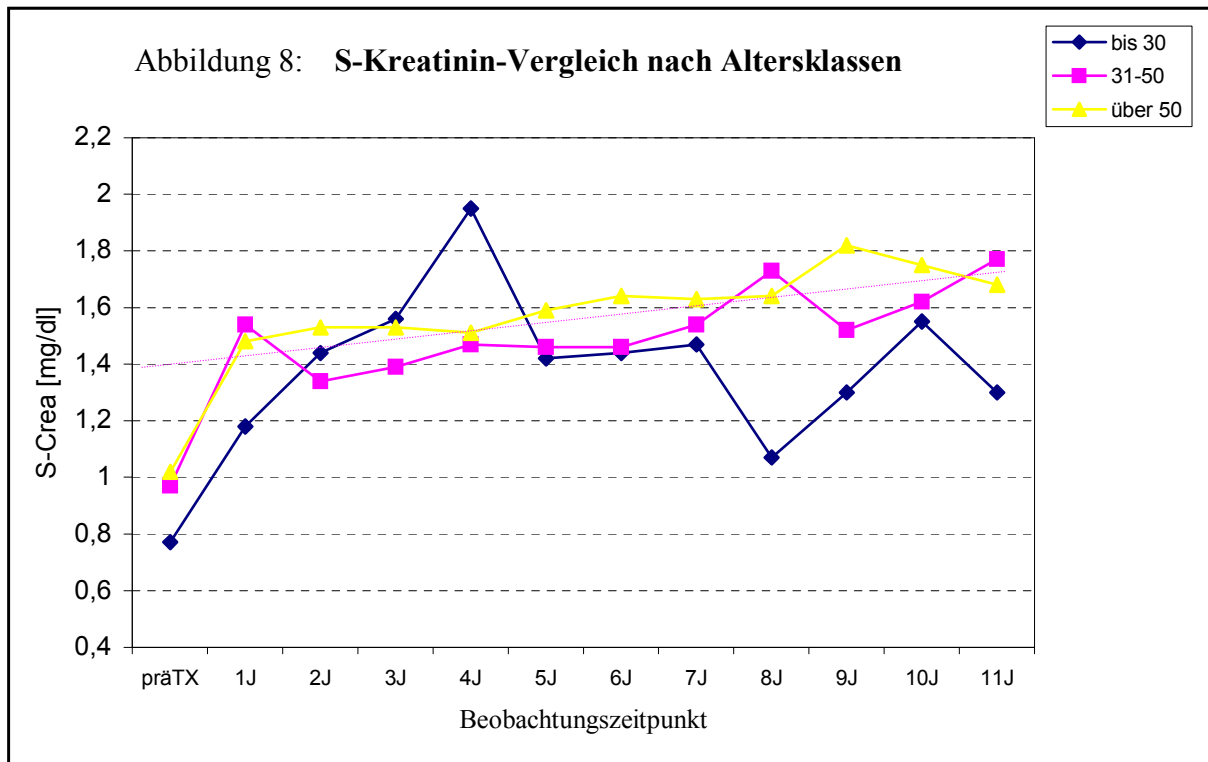
58 Patienten erhielten Tacrolimus als dauerhaftes oder überwiegendes Immunsuppressivum. Die Fallzahl ist im Vergleich deutlicher abnehmend, dementsprechend ergeben sich stärkere Standardabweichungen von 0,5 bis 0,75, in den Jahren 9 und 10 sogar über 1. Dieser Umstand wird durch hohe Maximalwerte bis 5,4 mg/dl in den Jahren 9 und 10 verstärkt.

Tabelle 24: S-Kreatinin-Verlauf bei Tacrolimus-Patienten [mg/dl]

	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J
Min	0,40	0,56	0,72	0,73	0,84	0,90	0,90	0,80	0,80	1,00	1,10
Max	2,18	4,47	2,89	3,30	5,10	3,00	3,90	4,10	3,90	5,40	5,40
MW	<b>0,96</b>	<b>1,52</b>	<b>1,43</b>	<b>1,49</b>	<b>1,58</b>	<b>1,52</b>	<b>1,53</b>	<b>1,58</b>	<b>1,59</b>	<b>1,74</b>	<b>1,74</b>
STA	0,33	0,72	0,51	0,67	0,78	0,52	0,62	0,70	0,69	0,95	1,06
N =	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>52</b>	<b>44</b>	<b>46</b>	<b>41</b>	<b>37</b>	<b>31</b>	<b>29</b>	<b>20</b>	<b>14</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.2.4. Alter



Verglichen wurden 3 Kollektive je nach Alter zum Zeitpunkt der Transplantation: 21 Patienten bis 30 Jahre, 44 Patienten waren 31-50 Jahre alt und in der Gruppe der über 50-jährigen waren 50 Patienten. Tendenziell liegt die Gruppe der 31-50-jährigen im Langzeit-Niveau am niedrigsten. Die Patienten über 50 liegen im Grundniveau am höchsten, was durch die altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion und die mutmaßlich größere Körpermasse erklärbar ist. Der rasche Anstieg in der Gruppe bis 30 Jahre spiegelt den hohen Anteil an Lungen-Patienten, mit der größten Rate an Dialysen (40%), wieder. Dialysepflichtig werden die Patienten im Durchschnitt nach 4,2 Jahren. Entsprechend hoch ist bis dahin der S-Kreatinin-Anstieg und die Fallzahl entsprechend abnehmend.

Tabelle 25: S-Kreatinin-Mittelwerte in den Altersgruppen [mg/dl]

ALTER ↓	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>bis 30 J. (21)</b>	0,77	1,18	1,44	1,56	1,95	1,42	1,44	1,47	1,07	1,3	1,55	1,3
<b>31-50 J. (44)</b>	0,97	1,54	1,34	1,39	1,47	1,46	1,46	1,54	1,73	1,52	1,62	1,77
<b>&gt; 50J. (50)</b>	1,02	1,48	1,53	1,53	1,51	1,59	1,64	1,63	1,64	1,82	1,75	1,68

### Altersgruppe bis 30 Jahre

In dieser Gruppe finden sich 21 Patienten, davon 10 Lungen-, 6 Leber- und 5 Herzpatienten. Im ersten Jahr zeigt sich der im Vergleich geringste Anstieg von 0,41 mg/dl. Ein starker Anstieg zeigt sich im 4. Jahr aufgrund einer hohen Rate an terminalen Verläufen. Nach dem Wegfall dieser Patienten aufgrund Dialysepflichtigkeit findet sich dann wieder ein niedriges Niveau.

Tabelle 26: S-Kreatinin-Verlauf der Patienten unter 30 Jahren [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
Min	0,40	0,56	0,72	0,73	0,84	0,80	0,90	0,80	0,80	1,10	1,10	1,20
Max	1,30	3,21	4,82	5,12	5,10	3,70	2,90	3,50	1,40	1,50	2,50	1,50
<b>MW</b>	<b>0,77</b>	<b>1,18</b>	<b>1,44</b>	<b>1,56</b>	<b>1,95</b>	<b>1,42</b>	<b>1,44</b>	<b>1,47</b>	<b>1,07</b>	<b>1,30</b>	<b>1,55</b>	<b>1,30</b>
STA	0,24	0,62	0,92	1,12	1,39	0,72	0,59	0,74	0,21	0,14	0,55	0,14
<b>N =</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### Altersgruppe 31 bis 50 Jahre

In dieser Gruppe sind 44 Patienten. Das Serum-Kreatinin steigt innerhalb des ersten Jahres um 0,57 mg/dl am stärksten an auf 1,54 mg/dl. Im 2. Jahr fällt das Niveau dann wieder um 0,2 auf 1,34 mg/dl. Bis zum Jahr 11 zeigt es dann einen Anstieg auf 1,7 mg/dl, entsprechend 0,04 mg/dl pro Jahr.

Tabelle 27: S-Kreatinin-Verlauf der Patienten von 31 bis 50 Jahren [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
Min	0,56	0,72	0,61	0,6	0,74	0,8	0,9	1	0,9	0,9	1,1	1
Max	1,61	4,95	2,89	3,2	2,9	2,6	3	4,1	3,9	3	3,2	2,7
<b>MW</b>	<b>0,97</b>	<b>1,54</b>	<b>1,34</b>	<b>1,39</b>	<b>1,47</b>	<b>1,46</b>	<b>1,46</b>	<b>1,54</b>	<b>1,73</b>	<b>1,52</b>	<b>1,62</b>	<b>1,77</b>
STA	0,28	0,83	0,39	0,49	0,41	0,39	0,43	0,62	0,69	0,47	0,51	0,54
<b>N =</b>	<b>41</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>31</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>7</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### Altersgruppe über 50 Jahre

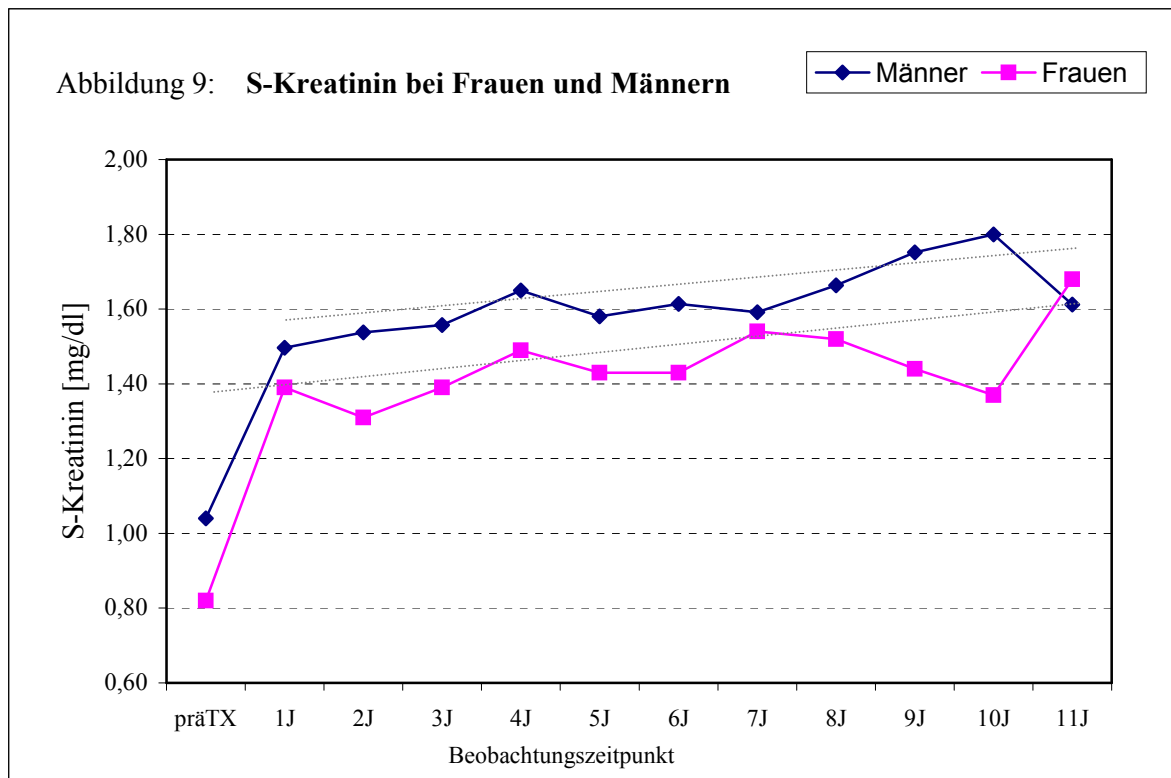
Die größte Gruppe bilden die über 50-jährigen mit 50 Patienten. Die Gruppe setzt sich aus 20 Leber-, 19 Herz- und 11 Lungenpatienten zusammen. Innerhalb des ersten Jahres beträgt der Anstieg des S-Kreatinins 0,46 mg/dl. Bis zum Jahr 11 beträgt der Anstieg weitere 0,22 mg/dl. Dies ist mit ca. 0,02 mg/dl pro Jahr der niedrigste Wert im Vergleich trotz des höchsten Lebensalters. Bis einschließlich dem 9. Jahr der Nachverfolgung ist die Fallzahl noch über der Hälfte des Ausgangswertes, in den anderen 2 Gruppen liegt sie bereits darunter. Die Standardabweichung ist entsprechend niedriger, der Kurvenverlauf linearer.

Tabelle 28: **Kreatinin-Verlauf der Patienten über 50 Jahre** [mg/dl]

	<b>präTX</b>	<b>1J</b>	<b>2J</b>	<b>3J</b>	<b>4J</b>	<b>5J</b>	<b>6J</b>	<b>7J</b>	<b>8J</b>	<b>9J</b>	<b>10J</b>	<b>11J</b>
MIN	0,57	0,66	0,72	0,82	0,87	0,90	1,00	1,00	1,20	1,10	1,10	1,20
MAX	2,40	3,48	2,75	3,07	2,60	3,00	3,90	3,30	3,00	5,40	5,40	2,00
MW	<b>1,02</b>	<b>1,48</b>	<b>1,53</b>	<b>1,53</b>	<b>1,51</b>	<b>1,59</b>	<b>1,64</b>	<b>1,63</b>	<b>1,64</b>	<b>1,82</b>	<b>1,75</b>	<b>1,68</b>
STA	0,371	0,553	0,463	0,476	0,418	0,505	0,637	0,536	0,499	0,902	0,93	0,311
N =	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>47</b>	<b>42</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>32</b>	<b>30</b>	<b>28</b>	<b>21</b>	<b>4</b>

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.2.5. Geschlecht



Untersucht wurden 69 männliche und 46 weibliche Patienten. Wiederum ist bei beiden Gruppen der deutliche Anstieg innerhalb des ersten Jahres auffällig. Es zeigt sich bei den Frauen ein physiologisch geringeres Ausgangs-Serum-Kreatinin und ein niedrigeres Grundniveau. Die Differenz liegt bei ca. 0,18 mg/dl. Beide Gruppen zeigen vergleichbare Anstiege in den Nachverfolgungsjahren. Die deutlichen Wertschwankungen bei den Frauen ab dem achten Jahr sind auf die abnehmenden Fallzahlen zurückzuführen. Dies wird auch in den Standardabweichungen sichtbar.

Tabelle 29: S-Kreatinin bei den männlichen Patienten [mg/dl]

	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
MW	1,04	1,50	1,54	1,56	1,65	1,58	1,61	1,59	1,66	1,75	1,80	1,61
STA	0,35	0,56	0,6	0,74	0,79	0,54	0,6	0,51	0,5	0,81	0,84	0,4
N =	68	67	61	53	55	50	48	41	38	35	31	8

Tabelle 30: S-Kreatinin bei den weiblichen Patienten [mg/dl]

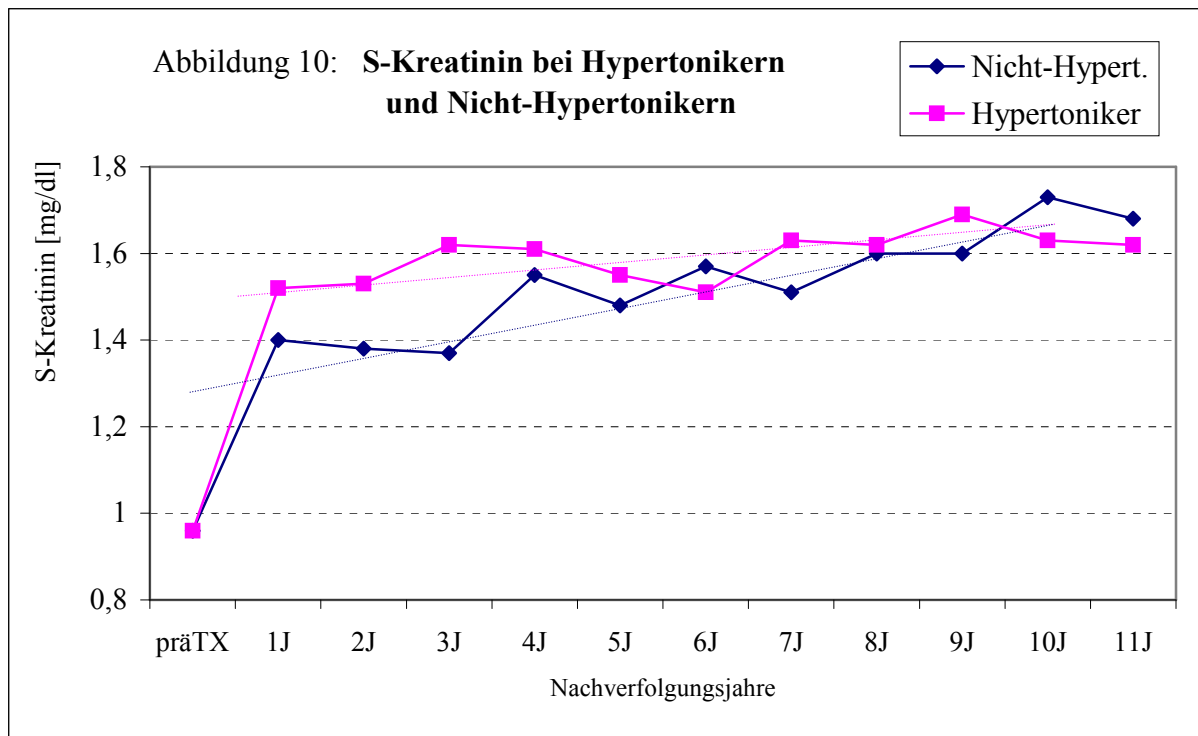
	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
MW	0,82	1,39	1,31	1,39	1,49	1,43	1,43	1,54	1,52	1,44	1,37	1,68
STA	0,26	0,85	0,46	0,53	0,63	0,46	0,5	0,73	0,73	0,51	0,24	0,53
N =	44	47	44	42	41	37	32	25	23	18	12	6

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.2.6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei den drei untersuchten Risikofaktoren Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie ist der S-Kreatinin-Verlauf jeweils günstiger bei den nicht Erkrankten.

#### D.3.2.6.1. Arterieller Hypertonus

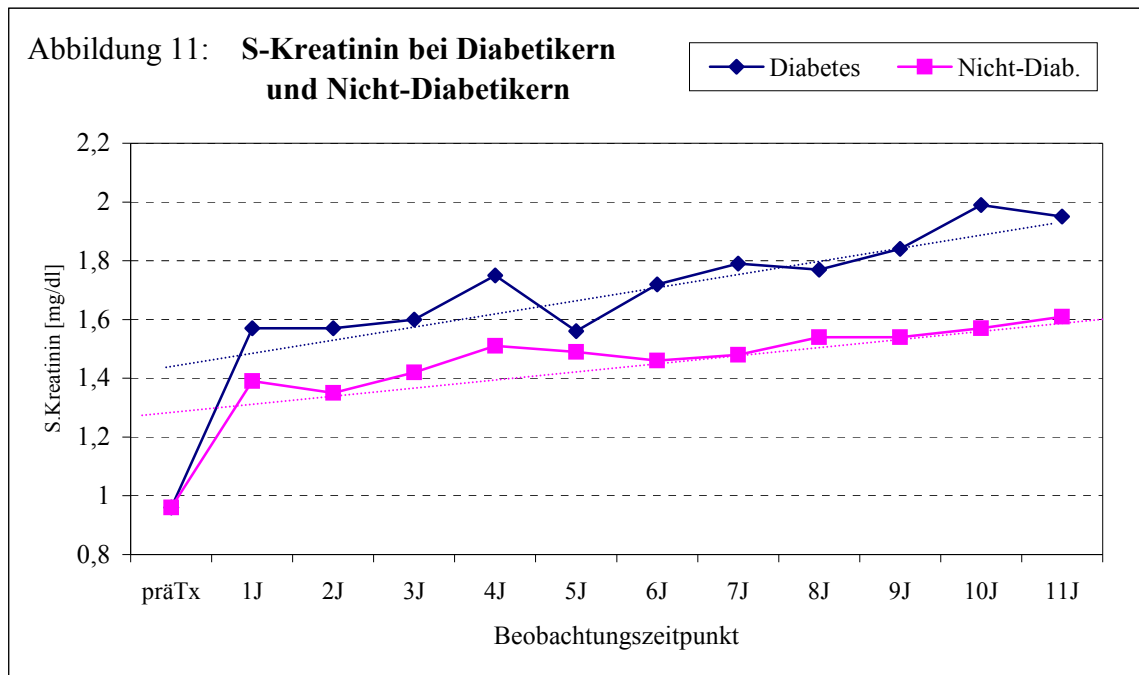


Es wurden 51 Hypertoniker (44,3%) mit 64 Nicht-Hypertonikern verglichen. Wie in allen Gruppen kommt es im ersten Jahr zum deutlichsten S-Kreatinin-Anstieg, bei den Erkrankten um ca. 0,1 mg/dl höher. Die Nicht-Hypertoniker haben das niedrigere Grundniveau, vor allem in den ersten fünf Jahren, hieraus folgt eine größere Anstiegssteilheit in der Extrapolation. Das Grundniveau der Hypertoniker wird hierbei etwa im 9. Jahr erreicht.

Tabelle 31: Mittleres S-Kreatinin von Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern [mg/dl]

Zeitpunkt →	präTX	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>Hypertoniker</b>	<b>0,96</b>	<b>1,52</b>	<b>1,53</b>	<b>1,62</b>	<b>1,61</b>	<b>1,55</b>	<b>1,51</b>	<b>1,63</b>	<b>1,62</b>	<b>1,69</b>	<b>1,63</b>	<b>1,62</b>
N =	49	50	47	44	46	42	38	36	32	28	23	9
<b>Nicht-Hyperton.</b>	<b>0,96</b>	<b>1,4</b>	<b>1,38</b>	<b>1,37</b>	<b>1,55</b>	<b>1,48</b>	<b>1,57</b>	<b>1,51</b>	<b>1,6</b>	<b>1,6</b>	<b>1,73</b>	<b>1,68</b>
N =	63	64	58	51	50	45	42	30	29	25	20	5

### D.3.2.6.2. Diabetes mellitus



Verglichen wurden 38 Diabetiker mit 77 Nicht-Diabetikern, somit war ein Drittel der Patienten erkrankt. Die Gruppe der Diabetiker hatte bereits im ersten Jahr einen um 0,16 mg/dl höheren S-Kreatinin-Anstieg, anschließend blieb das Niveau höher und der Verlauf war deutlich steiler mit 0,4 gegenüber 0,2 mg/dl pro Jahr.

Tabelle 32: S-Kreatinin bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern [mg/dl]

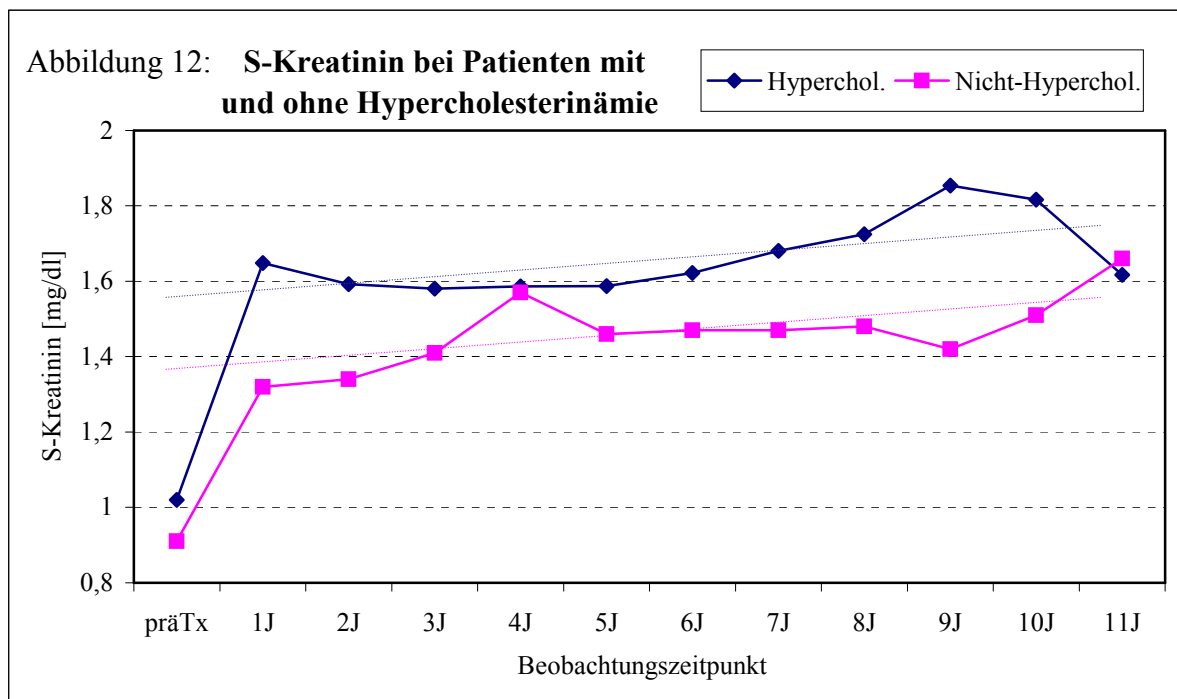
	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>Diabetiker</b>	<b>0,96</b>	<b>1,57</b>	<b>1,57</b>	<b>1,60</b>	<b>1,75</b>	<b>1,56</b>	<b>1,72</b>	<b>1,79</b>	<b>1,77</b>	<b>1,84</b>	<b>1,99</b>	<b>1,95</b>
STA	0,35	0,82	0,73	0,87	0,95	0,61	0,76	0,69	0,66	1,11	1,16	0,35
N =	35	35	33	28	29	25	23	18	19	15	11	2

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>Nicht-Diabetiker</b>	<b>0,96</b>	<b>1,39</b>	<b>1,35</b>	<b>1,42</b>	<b>1,51</b>	<b>1,49</b>	<b>1,46</b>	<b>1,48</b>	<b>1,54</b>	<b>1,54</b>	<b>1,57</b>	<b>1,61</b>
STA	0,34	0,63	0,44	0,53	0,61	0,46	0,46	0,56	0,58	0,45	0,52	0,48
N =	74	76	69	64	64	58	54	45	39	35	30	11

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)



### D.3.2.6.3. Hypercholesterinämie



Verglichen wurden 46 Patienten (40%) mit Hypercholesterinämie mit 69 Patienten ohne diesen Risikofaktor. In beiden Gruppen ist der stärkste Anstieg im ersten Jahr, bei den Betroffenen mit 0,63 gegenüber 0,41mg/dl deutlich höher. Das Niveau der Erkrankten liegt ab dem ersten Nachverfolgungsjahr um etwa 0,2-0,3 mg/dl über der Vergleichsgruppe. Bis etwa zum sechsten Nachverfolgungsjahr sind die S-Kreatinin-Spiegel in der Hypercholesterinämie-Gruppe stabil und dann steigend, bei den nicht erkrankten Patienten ist der Verlauf eher konstant steigend.

Tabelle 33: Vergleich des S-Kreatinins mit und ohne Hypercholesterinämie [mg/dl]

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>CHOL</b>	<b>1,02</b>	<b>1,65</b>	<b>1,59</b>	<b>1,58</b>	<b>1,59</b>	<b>1,59</b>	<b>1,62</b>	<b>1,68</b>	<b>1,73</b>	<b>1,85</b>	<b>1,82</b>	<b>1,62</b>
STA	0,28	0,78	0,47	0,56	0,40	0,48	0,53	0,54	0,64	0,93	0,93	0,58
N =	45	46	44	41	42	38	38	33	32	28	24	6

	präTx	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J
<b>Nicht-CH</b>	<b>0,91</b>	<b>1,32</b>	<b>1,34</b>	<b>1,41</b>	<b>1,57</b>	<b>1,46</b>	<b>1,47</b>	<b>1,47</b>	<b>1,48</b>	<b>1,42</b>	<b>1,51</b>	<b>1,66</b>
STA	0,36	0,60	0,59	0,71	0,91	0,53	0,59	0,65	0,52	0,28	0,36	0,35
N =	67	68	61	54	54	49	42	33	29	25	19	8

(Abkürzungen: MIN=Minimum, MAX=Maximum, MW=Mittelwert, STA=Standardabweichung, N=Anzahl der Werte)

### D.3.3. Kategorien von Serum-Kreatinin-Verläufen

Die größte Patientenzahl, ca.83% findet sich in Zuständen stabiler Nierenfunktion auf niedrigem oder mittlerem Niveau (Kategorien 1-4). Insgesamt sieben von 101 Patienten (6,9%) zeigen ansteigende Werte bis 3,0 mg/dl im Beobachtungszeitraum. Neben sieben Dialyse-Patienten zeigt sich bei nur drei von 115 Patienten eine insgesamt niedrige Rate (<3%) starker ansteigender Kreatinin-Werte bis über 3,0 mg/dl in 5 Jahren, die aber noch konservativ behandelt werden konnten.

Aufgrund zu kurzer oder lückenhafter Verläufe waren 14 von 115 Patienten (12,2%) keiner der Kategorien sicher zuzuordnen, bei den Herzpatienten ist der Anteil am höchsten.

Tabelle 34: S-Kreatinin-Kategorien der Organgruppen

<b>Kat</b>	<b>S-Kreatinin-Verlauf</b> (Niveau in mg/dl)	<b>Herz</b> N=32	<b>Lunge</b> N=32	<b>Leber</b> N=37	<b>Gesamt</b> N=101
1	• niedriges Niveau ( $\leq 1,6$ ), stabil	<b>17</b> (53,1%)	<b>18</b> (56,3%)	<b>28</b> (75,7%)	<b>63</b> (62,4%)
2	• niedriges Niveau ( $\leq 1,6$ ), schwankend	<b>6</b> (18,8%)	<b>2</b> (6,5%)	<b>3</b> (8,1%)	<b>11</b> (10,9%)
3	• mittleres Niveau ( $> 1,6$ ), konstant	<b>3</b> (9,4%)	<b>3</b> (9,4%)	<b>2</b> (5,4%)	<b>8</b> (7,9%)
4	• mittleres Niveau ( $> 1,6$ ), schwankend	<b>1</b> (3,1%)	<b>0</b>	<b>1</b> (2,7%)	<b>2</b> (2,0%)
5	• mäßig ansteigend ( $\leq 3,0$ ), konstant	<b>2</b> (6,2%)	<b>3</b> (9,4 %)	<b>2</b> (5,4%)	<b>7</b> (6,9%)
6	• stark ansteigend, konservative Therapie	<b>2</b> (6,3%)	<b>1</b> (3,1%)	<b>0</b>	<b>3</b> (3,0%)
7	• stark ansteigend, <b>dialysepflichtig</b>	<b>1</b> (3,1%)	<b>5</b> (15,6%)	<b>1</b> (2,7%)	<b>7</b> (6,9%)
	• keine Beurteilung möglich	<b>8</b> 20% von 40	<b>3</b> 8,6% von 35	<b>3</b> 7,5% von 40	<b>14</b> 12,2% von 115

(in Klammern die prozentualen Anteile mit Berücksichtigung der nicht-kategorisierbaren Patienten)

### **D.3.3.1. Herztransplantierte**

84,4 % der Patienten liegen in den Kategorien mit niedrigem oder mittlerem S-Kreatinin-Niveau (Kat. 1-4). Der Anteil starker Wertschwankungen (Kat. 2) ist innerhalb der Kategorien mit niedriger S-Kreatinin bei Herzpatienten am höchsten (6 von 23). Etwa 20% liegen in den Kategorien 3-5, somit stabil auf mittlerem Niveau. Lediglich 2 Patienten haben stärker ansteigende S-Kreatinin-Werte (Kat. 6), ein Patient wurde dialysepflichtig. Jeder fünfte Patient war aufgrund zu weniger Messwerte keiner der Kategorien zuzuordnen, dies ist im Vergleich die höchste Rate.

### **D.3.3.2. Lungentransplantierte**

72,2% der Patienten liegen in den Kategorien 1 – 4, dies ist im Vergleich der geringste Anteil. Etwa 20% der Patienten liegen in den Kategorien 3-6 entsprechend mittel- bis höhergradigen Niereninsuffizienzen mit konservativer Therapie. Diese Rate entspricht der in der Herzgruppe. In der Lungengruppe findet sich die höchste Rate dialysepflichtiger Patienten mit 15,6% (N=5).

### **D.3.3.3. Lebertransplantierte**

Die Leberpatienten sind zu über 90% in der Kategorie 1-4 und haben damit den höchsten Anteil stabiler Kreatinin-Verläufe, davon sogar 83,8% in den Kategorien 1 und 2.

Es findet sich kein Patient in der Kategorie 6 und nur einer wurde dialysepflichtig (Kat. 7).

Die Zahl der nicht-beurteilbaren Patienten ist im Vergleich am niedrigsten mit nur 3 von 40.

Das gute Ergebnis nach Kategorien stimmt mit dem Verlauf nach S-Kreatinin-Werten überein.

### **D.3.4. Variablenanalyse besonderer S-Kreatinin-Verläufe**

#### **D.3.4.1. Sehr gute S-Kreatinin-Verläufe, Kategorie 1**

In diese Gruppe fielen 63 Patienten, entsprechend 62,4% des gesamten Patientenguts. Den höchsten Anteil haben die Lebertransplantierten mit 28 (44,4%), Herz- und Lungen-transplantierte sind etwa gleich stark vertreten mit ca. 28%.

Das Geschlechterverhältnis von 33 männlichen zu 30 weiblichen Patienten war in etwa ausgeglichen. Dennoch liegt eine leichte relative Häufung der Frauen vor, da die Männer im Gesamtkollektiv mit 60 zu 40 % überwogen. Der Altersdurchschnitt lag bei 43,8 Jahren, somit nur geringfügig unter dem des Gesamtkollektivs (44,6 Jahre). Bei den Patienten der Kategorie 1 gab es 3 Todesfälle (4,8%) und eine Retransplantation.

Die Verteilung der immunsuppressiven Therapie war ebenfalls ausgeglichen. 30 Patienten hatten Ciclosporin als Basis-Immunsuppressivum, davon 19 dauerhaft und 11 in der überwiegenden Zeit. Mit Tacrolimus wurden 31 behandelt, 14 dauerhaft und 17 überwiegend.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren verteilten sich wie folgt: 17 Patienten mit Diabetes mellitus (27%), 28 mit arterieller Hypertonie (44,4%) und 23 (36,5%) mit Hypercholesterinämie. Im Schnitt hatte jeder Patient 1,08 Risikofaktoren, damit etwas weniger im Vergleich zum Gesamtkollektiv, dort lag der Wert bei 1,17. Bei 22 Patienten (34,9%) lag 1 Risikofaktor, bei 16 Patienten (25,4%) lagen 2 und bei 5 Patienten (8%) sogar 3 gleichzeitig vor. Ein Drittel der Patienten (n=21) hatte keinen Risikofaktor.

Der durchschnittliche Serum-Kreatininwert lag bei 0,92 mg/dl vor Transplantation und bei 1,19 mg/dl nach einem Jahr, die Gesamt-Mittelwerte liegen jeweils höher bei 0,96 und 1,45 mg/dl.

#### **D.3.4.2. Kritische und dialysepflichtige Verläufe, Kategorien 5-7**

In den Kategorien 5 bis 7 waren insgesamt 17 Patienten, über die Hälfte waren Lungentransplantierte (N=9; 53%), weiterhin fünf Herz- und drei Lebertransplantierte. Sieben Patienten wurden dialysepflichtig (Kategorie 7).

Männliche Patienten überwogen mit 11 (64,7%) gegenüber 6 weiblichen (35,3%). Somit ist der Anteil der Männer etwas höher als im Gesamtdurchschnitt (60 zu 40%). Der Altersmittelwert lag mit 42,1 Jahren etwas niedriger als im Gesamtkollektiv (44,6 Jahre).

Jeder Patient hatte mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor, in 9 Fällen genau einer. Bei 2 Patienten lagen 3 und bei 6 Patienten 2 Risiken gleichzeitig vor. Insgesamt betrug die Rate 1,6 pro Patient (27 bei 17 Patienten) gegenüber 1,17 im Gesamtschnitt. Ein Diabetes mellitus lag in 10, ein arterieller Hypertonus in 9 und eine Hypercholesterinämie in 8 Fällen vor.

Tacrolimus-behandelte Patienten waren mit 9 Fällen (6x dauerhaft, 3x überwiegend) etwas häufiger gegenüber 7 Ciclosporin-Patienten (5 x dauerhaft, 2 x überwiegend).

Die mittleren Serum-Kreatinin-Werte lagen mit 0,9 mg/dl vor Transplantation sogar etwas niedriger gegenüber 0,96 mg/dl beim Gesamtkollektiv. Der 1-Jahreswert war mit 2,0 mg/dl deutlich höher im Vergleich zu 1,45 mg/dl bei allen Patienten. Allerdings muss bei diesem Vergleich die geringe Fallzahl von 17 berücksichtigt werden.

## D.4. Endpunkte der Studie

### D.4.1. Gesamtergebnis

Von 115 Patienten hatten 18 (15,7%) ein Endpunktereignis, überwiegend bei Lungen- und Leberpatienten (N = 10 bzw. 7). Der häufigste Endpunkt war der Tod bei 10 Patienten (8,7%), je fünf bei den Leber- und Lungentransplantierten. Insgesamt sieben Patienten wurden dialysepflichtig (6,1%), überwiegend Lungenpatienten in 5 Fällen, weiterhin je einer der Herz- und Lebertransplantierten. Es gab lediglich eine Retransplantation bei einem Patienten der Lebergruppe.

Tabelle 35: Häufigkeit und Verteilung von Endpunkten

	Dialyse	Retransplantation	Tod *	Gesamt
<b>Herz</b>	1	0	0 (12)	<b>1</b>
<b>Lunge</b>	5	0	5 (13)	<b>10</b>
<b>Leber</b>	1	1	5 (10)	<b>7</b>
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>10 (35)</b>	<b>18</b>

\* In Klammern die Todesfallzahlen aus dem ersten Jahr nach Transplantation, diese Fälle wurden für die Studie nicht berücksichtigt, siehe Punkt C.1.1.

### D.4.2. Herztransplantierte

Die Herzpatienten haben bezüglich Endpunktereignissen die beste Prognose. Nur einer von 40 Herzpatienten (2,5%) wurde dialysepflichtig innerhalb des Beobachtungszeitraums. Kein Patient verstarb und keiner wurde retransplantiert.

### D.4.3. Lungentransplantierte

Bei den Lungenpatienten war die Rate der Endpunkte am höchsten mit 10 von 35 Patienten (28,6%). Fünf Patienten wurden dialysepflichtig und fünf verstarben (je 14,3%). Zudem sind die Zeiträume bis zur Dialysepflichtigkeit bzw. des Überlebens im Vergleich am kürzesten.

### D.4.4. Lebertransplantierte

Etwa jeder sechste Leberpatient (N = 7; 17,5%) hatte ein Endpunktereignis. Davon waren fünf Todesfälle (12,5%) sowie jeweils einmal Dialysepflichtigkeit und Retransplantation (2,5%).

#### D.4.5. Variablenanalyse der 18 Endpunktpatienten

Die Geschlechter-Verteilung war ausgeglichen mit jeweils neun Patienten. In den Altersgruppen bis 30, 31 bis 50 und über 50 Jahre finden sich jeweils sechs Patienten. Die Dialyse-Patienten sind entweder unter 32 oder über 54 Jahre alt. Alle jungen Dialysepflichtigen waren aus der Lungengruppe und hatten die Diagnose Cystische Fibrose. Bezüglich der immunsuppressiven Therapie finden sich doppelt so viele Tacrolimus- (N=12) wie Ciclosporin-Patienten (N=6). Patienten, die dialysepflichtig wurden, hatten in fünf von sieben Fällen eine Tacrolimus-Therapie.

Die Rate an Risikofaktoren betrug im Schnitt 1,0 pro Patient. 10 von 18 Patienten (55%) hatten einen und 4 von 18 (22%) hatten zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren. Immerhin vier Patienten hatten keinen Risikofaktor. Keiner der Patienten hatte jedoch alle drei untersuchten Risikofaktoren. Ein Diabetes mellitus lag in neun (50%) und ein arterieller Hypertonus in acht (44%) Fällen als Risikofaktor vor, eine Hypercholesterinämie dagegen nur einmal.

Tabelle 36: Endpunkt-Patienten

PNr	Init	Organ	Endpkt	AltTx	Ges	Diag	NV	prCr	ECr	IS	Cho	Dm	AH
5	M.,K.	Lunge	Tod	38	M	CF	618	0,88	1,14	T			
7	F.,G.	Lunge	Tod	57	W	Fib	1946	0,72	0,5	C			X
13	M.,M.	Lunge	Tod	55	W	Fib	1322	0,84	1,5	T		X	X
23	F.,H.	Lunge	Tod	55	W	Emp	688	0,57	0,7	T			
30	R.,H.	Lunge	Tod	50	W	Zys	2299	<i>n.b.</i>	2,0	T			X
8	T.,T.	Lunge	Dialyse	20	W	CF	1597	0,59	D	C		X	
9	R.,J.	Lunge	Dialyse	24	M	CF	2420	0,66	D	C		X	X
12	L.,S.	Lunge	Dialyse	21	M	CF	1596	0,65	D	T			X
24	B.,C.	Lunge	Dialyse	32	W	CF	391	0,56	D	T		X	X
28	H.,A.	Lunge	Dialyse	22	M	CF	1614	0,96	D	T		X	X
10	R.,I.	Leber	Tod	39	W	CI	2213	0,7	2,2	C		X	
16	B.,R.	Leber	Tod	34	M	CI	3995	0,88	1,3	T			
17	D.,M.	Leber	Tod	48	W	Klat	2842	0,74	1,0	T		X	
28	B.,W.	Leber	Tod	61	M	Echi	2313	0,96	2,1	C			X
39	S.,R.	Leber	Tod	24	M	HCC	1739	0,93	1,0	C		X	
19	H.,K.	Leber	Dialyse	54	M	CI	2390	2,18	D	T		X	
21	I.,U	Leber	ReTx	29	M	CI	2500	0,76	1,1	T			
1	W.,M	Herz	Dialyse	59	W	DCM	2107	1,4	D	T	X		
											<b>1</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

**Abkürzungen:** PNr=Patientennummer; Init=Initialen; Endpkt=Endpunkt; AltTx=Alter bei Transplantation; Ges=Geschlecht; Diag = Diagnose; NV=Nachverfolgungsdauer in Tagen; prCr=S-Kreatinin präoperativ; ECr=S-Kreatinin zum Ende; D=Dialyse; IS=Immunsuppressivum: T=Tacrolimus, C=Ciclosporin; Cho=Hypercholesterinämie; Dm=Diabetes mellitus; AH=Arterieller Hypertonus, CF=Cystische Fibrose, Fib=Fibrose; Emp=Emphysem; Zys=Zystenlunge; CI=Zirrhose; Klat=KlatskinTumor, Echi=Echinokokkose; HCC=Hepatocelluläres Carcinom; DCM=Dilatative Cardiomyopathie.

## D.5. Überlebensraten und Todesursachen

### D.5.1. Überlebensraten

Die Gesamtüberlebensrate lag bei 70% nach 7,66 Jahren. Am besten war die Rate bei den Herztransplantierten mit 76,9% gefolgt von den Leber- und Lungenpatienten mit 70% und 62,5%. Die Patienten, die das 1. postoperative Jahr überlebten und somit eingeschlossen wurden, hatten zum Ende der Nachverfolgung eine Überlebensrate von etwa 91,3 %. Bei den Lungentransplantierten ist die Rate mit 85,7% am niedrigsten. In der Herzgruppe überlebten dagegen alle Patienten. Die Todesfälle traten durchschnittlich nach 5,5 Jahren auf, bei den Lungenpatienten war diese Zeit kürzer mit 3,5 (1,9-6,3) Jahren gegenüber 7,2 (4,8-10,9) Jahren bei den Leberpatienten.

Tabelle 37: **Überlebensraten** (in %)

	<b>Alle Patienten</b>	<b>Eingeschlossene Patienten</b>
<b>Herz</b>	76,9	100
<b>Leber</b>	70	87,5
<b>Lunge</b>	62,5	85,7
<b>gesamt</b>	<b>70</b>	<b>91,3</b>



## D.5.2. Todesursachen

Die überwiegende Ursache von Todesfälle waren Infektionen bei 50% der Patienten, in einem weiteren Fall als koexistierender Faktor. Bei vier von 10 Patienten waren Malignome bekannt, die in zwei Fällen zum Tode führten und in einem weiteren Fall eine Sepsis begünstigten. Bei zwei Patienten konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

Tabelle 38: Todesfälle und Ursachen

Nr.	Pat.	Init.	Organ	Alt	Sex	NV(d)	Todesursache
1	P5	M.,K	Lunge	38	M	618	<i>unbekannt (CF-Patient)</i>
2	P7	F.,G.	Lunge	57	W	1946	AML, Status epilepticus
3	P13	M.,M	Lunge	55	W	1322	Sepsis bei Pneumonie
4	P23	F.,H.	Lunge	55	W	688	<i>unbekannt</i>
5	P30	R.,H.	Lunge	50	W	2299	Chronische Abstoßung und pulmon. Infekt
6	L10	R.,I.	Leber	39	W	2213	Urosepsis
7	L16	B.,R.	Leber	34	M	3995	Sepsis (Gasbrand) bei B-Zell-Lymphom
8	L17	D.,M.	Leber	48	W	2842	Sepsis (Dekomp. bei Transpl-Hepatitis)
9	L28	B.,W.	Leber	61	M	2313	Echinokokkose-Rezidiv, Rektum-CA
10	L39	S.,R.	Leber	24	M	1739	Metas. HCC-Rezidiv

Abkürzungserläuterung:

Nr. = laufende Nummer, Pat= laufende Nummer in der Studie, Init. = Initialen, Alt = Alter, NV = Nachverfolgungsdauer in Tagen

## D.6. Güte der Nachverfolgung

Die mittlere Nachverfolgungszeit betrug 7,66 Jahre, entsprechend 2795 Tagen. Über die Hälfte der Patienten wurde mehr als 3000 Tage nachverfolgt, über drei Viertel der Patienten über mindestens 2000 Tage. Die Fallzahlen sind bei den Herzpatienten nach ca. 10 Jahren, bei den Lungen- und Leberpatienten nach ca. 7 Jahren auf die Hälfte vermindert.

Tabelle 39: Übersicht der Nachverfolgungszeiträume

Zeiträume [Tage]	Herz	Lunge	Leber	Gesamt
<b>bis 1000</b>	4	4	3	<b>11 (9,6%)</b>
<b>1000-2000</b>	4	9	4	<b>17 (14,8%)</b>
<b>2000-3000</b>	5	11	8	<b>24 (20,9%)</b>
<b>über 3000</b>	27	11	25	<b>63 (54,8%)</b>
Mittlere NV-Dauer [Tage]	3011,7	2394,1	2980	

Die mittlere Nachverfolgungszeit bei den **Herzpatienten** war im Vergleich am höchsten und lag bei durchschnittlich 3011,7 Tagen entsprechend 8 Jahren und 91 Tagen. Die längste Nachverfolgung betrug 11 Jahre und 62 Tage (4078 Tage).

Bei den **Lungentransplantierten** war die mittlere Nachverfolgungszeit am kürzesten und betrug 2394,1 Tage (366-4009). Insbesondere die Rate der langverfolgten Patienten über 3000 Tage betrug weniger als die Hälfte als bei Herz- und Leberpatienten. Ein Grund war die hohe Rate an Endpunkten.

Die mittlere Nachverfolgungsdauer betrug bei den **Lebertransplantierten** 2980 Tage (360-4010). Das Maximum lag bei 4010 Tagen entsprechend fast 11 Jahren. Bei nur 3 Patienten lag der Nachverfolgungszeitraum unter 1000 Tagen, bei 4 Patienten zwischen 1000 und 2000 Tagen.

## **E. Diskussion**

### **E.1. Vorbemerkung**

Langzeitstudien von 5 bis 10 Jahren nach nicht-renaler Organtransplantation sind selten und die Verfügbarkeit aussagekräftiger Studien zur Nierenfunktion ist je nach Organ sehr verschieden (63). Des Weiteren ist der statistische Vergleich wegen unterschiedlicher Definitionen von Niereninsuffizienzstadien und Endpunkten auch nach Ansicht anderer Autoren nur sehr eingeschränkt möglich (43, 56). Mit dieser Studie wurde erstmals eine retrospektive, vergleichende Langzeitbeobachtung von Patienten nach Herz-, Lungen oder Lebertransplantation hinsichtlich der Nierenfunktion durchgeführt. Zur Verbesserung der Anschaulichkeit und Vergleichbarkeit wurden eigens entwickelte Kategorien von Serum-Kreatinin-Verläufen verwendet. Im Vergleich zu einzelnen S-Kreatinin- oder Clearance-Werten zu bestimmten Zeitpunkten konnte mit der Kategorisierung die Schwankungsbreite und die Entwicklung der Serum-Kreatinins besser berücksichtigt werden.

### **E.2. Überlebensraten**

Die Überlebensraten nach Transplantation haben sich in den letzten 30 Jahren insbesondere durch den Einsatz von Calcineurininhibitoren deutlich verbessert. Im Jahr 1970 überlebten nur etwa 20% der Herztransplantierten länger als 1 Jahr. Heute leben über 70% der Herz- und Leberpatienten mindestens 5 Jahre und über 50 % sogar 10 Jahre ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)). Einige Herzpatienten erleben bereits die dritte Dekade nach Transplantation (55).

In unserer Studie liegt die absolute Überlebensrate aller Patienten bei 70% nach 7,66 Jahren mittlerer Beobachtungsdauer. Für alle eingeschlossenen Patienten zeigt sich eine Überlebensrate von 91,3%. Mit dem Erreichen des zweiten Nachverfolgungsjahres steigt somit die Überlebensrate um über 20% an, worin sich die Bedeutung des ersten postoperativen Jahres für die Prognose zeigt.

Im Gegensatz zu anderen Studien (13, 47) ließ sich bei unseren Patienten kein genereller Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Überleben herstellen. Untermauert wurde diese Beobachtung dadurch, dass alle Todesfälle eine nicht-renale Ursache hatten. Lediglich bei den Lungenpatienten ging die ungünstige Langzeitnierenfunktion mit einer hohen Mortalität einher.

### **E.2.1. Herztransplantierte**

Bezüglich des Überlebens haben Herztransplantierte in dieser Untersuchung die beste Prognose und die Rate ist mit 76,9 % nach 7,66 Jahren auch im internationalen Vergleich hoch (25, 49). Von den eingeschlossenen Patienten überlebten alle bis zum Studienende. Auch nach Einbeziehung der im ersten Jahr verstorbenen Patienten ist die Überlebensrate im Vergleich am höchsten. Insbesondere in Relation zu den Leberpatienten haben sie deutlich weniger Endpunkte. In diesem Punkt zeigt die Studie keine Übereinstimmung mit den anhand der Studienlage in etwa gleichwertigen Langzeitüberlebensraten beider Organgruppen im US-Transplantationsregister ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)).

### **E.2.2. Lungentransplantierte**

In dieser Studie haben Lungentransplantierte im Vergleich zu den beiden anderen Organgruppen die niedrigste Überlebensrate mit 62,5%. Im US-Register ist diese Relation gleich. Absolut gesehen liegen dort die 5- und 10-Jahreswerte der Lungenpatienten mit 47 und 20% deutlich unter unserem Ergebnis. Auch in einer neueren Studie aus 2008 lag die Überlebensrate dieser Patienten nach ca. 4 Jahren bei lediglich 41,6% (15). Nach Studer liegt die Ursache der höheren Morbidität der Lungenpatienten unter anderem in dem direkten Kontakt des Organs mit der Umgebung, wodurch zusätzliche infektiöse und toxische Faktoren eine Abstoßung begünstigen (64).

### **E.2.3. Lebertransplantierte**

Lebertransplantierte haben in dieser Untersuchung bei guter Nierenfunktion eine im Vergleich hierzu hohe Endpunktrate, insbesondere eine hohe Todesfallrate. Die Überlebensrate ist mit 70% relativ zu anderen Studien eher hoch. Nur wenige Monocenterstudien haben diesbezüglich bessere Ergebnisse gezeigt (12, 29, 44).

### **E.3. Die Nierenfunktion nach nicht-renaler Transplantation**

Die Abnahme der Nierenfunktion ist eine der Hauptkomplikationen des nicht-renalen Organersatzes, insbesondere durch den Einsatz von Calcineurininhibitoren (43). Da das chronische Nierenversagen mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht, liegt im Erhalt der Nierenfunktion ein besonderes Interesse (47). Im Vergleich zu anderen Untersuchungen zeigte sich in dieser Studie eine gute Langzeitnierenfunktion im Gesamtkollektiv. Etwa 90% aller 101 kategorisierbaren Patienten hatten stabile Verläufe, die dauerhaft konservativ behandelt werden konnten. Im US-Transplantationsregister von 1990 bis 2000 lagen die Raten chronischer Niereninsuffizienz (CNI) bei 16-23% bei vergleichbarer Nachverfolgungszeit wobei die Herzpatienten ebenso wie bei uns am besten abschnitten. Entgegen unseren Ergebnissen hatten die Lungenpatienten dort bessere Ergebnisse als die Lebertransplantierten ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)). Die Rate an Dialysepatienten lag in unserem Kollektiv bei 6,1%, einem mittleren Wert im internationalen Vergleich. In einem Review zeigte sich in Langzeitstudien eine sehr große Variabilität terminaler Niereninsuffizienzen von 1,4 bis 20,3 % (63).

#### **E.3.1. Lebertransplantierte**

Bei Lebertransplantierten war die Nierenfunktion nach unserer Beobachtung mit 97,3 % stabilen Verläufen formal am besten, auch die Dialyserate war sehr gering (2,5%).

In einer Multizenteranalyse aus dem Jahr 2003 lag der Anteil chronisch Niereneinsuffizienter\* bei circa 23% bei entsprechender Nachverfolgungsdauer (47). Andere Langzeitstudien hatten ähnlich hohe CNI-Raten und Dialyseraten bis 10% (12, 23).

Entgegen unseren Ergebnissen waren die Nierenfunktionswerte der Leberpatienten in der US-Datei schlechter als die der Herz- und Lungentransplantierten. Eine mögliche Erklärung war der bei uns überdurchschnittlich gute Verlauf der Leberpatienten und das zudem schlechte Ergebnis der Lungenpatienten, bedingt durch den hohen Anteil an Patienten mit Cystischer Fibrose.

Bei unseren Ergebnissen war weiterhin auffallend, dass die Leberpatienten die größte Anstiegssteilheit des Serum-Kreatinins über 11 Jahre haben. Möglicherweise zeigt sich in dieser Gruppe erst nach längerer Beobachtung eine ungünstigere Prognose bezüglich der Nierenfunktion. Vergleicht man die absoluten S-Kreatininwerte liegt die Lebergruppe jedoch deutlich besser als die Herz- und Lungenpatienten.

\*Definition der CNI: Kreatininclearance kleiner 29 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> KÖF

### **E.3.2. Herztransplantierte**

Die Gruppe der Herztransplantierten zeigt ebenfalls eine überdurchschnittliche Rate stabiler S-Kreatinin-Verläufe in 90,6 % der Fälle. In den großen amerikanischen Datenbanken liegt die Prävalenz höhergradiger chronischer Niereninsuffizienz bei circa 16% bei vergleichbarer Nachverfolgungsdauer (47). Andere Studien fanden ähnlich hohe CNI-Raten von 10-20% nach 10-jährigem „follow-up“ (1, 38, 56). In unserer Studie haben Herztransplantierte die im Vergleich höchsten Serum-Kreatininwerte vor Transplantation. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen von Goldstein (26). Dieser sah die Ursache in der präoperativen renalen Minderperfusion kardialer Genese. Auch ein Jahr postoperativ sind bei uns die Werte in der Herzgruppe noch am höchsten, über die nächsten 7 Jahre ist der Verlauf dann jedoch stabiler als in den anderen Gruppen. Auch Tinawi fand rasche Kreatinin-Anstiege bis 2 mg/dl innerhalb von 5 Jahren, jedoch im Verlauf keine terminalen Niereninsuffizienzen (65). Nach unserer Beobachtung sagt der relativ hohe 1-Jahres-Kreatinin-Wert der Herztransplantierten nichts über die gute Prognose der Nierenfunktion aus. Andere Analysen konnten diesbezüglich doch eine Korrelation zeigen (1). In einigen Langzeitstudien liegt die Rate an terminalen Verläufen zwischen 2 und 20% (28, 56).

Im Vergleich hierzu ist die Dialyse rate unserer Herzpatienten mit 2,5% eher niedrig. Die höchste Rate schwankender Serum-Kreatinin-Verläufe bei den Herzpatienten dieser Studie zeigt, dass durch eine engmaschigere Kontrolle der Patienten eine weitere Prognoseverbesserung erreicht werden könnte.

### **E.3.3. Lungentransplantierte**

Die lungentransplantierten Patienten haben insgesamt, insbesondere durch die hohe Dialyse rate von 15,6%, die schlechteste Prognose bezüglich der Nierenfunktion. Auch im internationalen Vergleich (66, 70) ist diese Rate eher hoch und liegt am ehesten am hohen Anteil von Patienten mit Cystischer Fibrose. In einer neueren Studie fanden die Autoren eine außergewöhnlich geringe Raten terminaler Niereninsuffizienzen von 3,7% nach 6 Jahren (4).

Auffallend ist auch der steilste Anstieg des S-Kreatinins innerhalb des ersten Jahres und der um bis zu 15 % geringere Anteil stabiler Verläufe. In der US-amerikanischen Analyse von Ojo war das relative Risiko für chronisches Nierenversagen für Lungen- und Leberpatienten etwa gleich, das der Herztransplantierten mit 0,63 deutlich geringer (47).

#### **E.4. Die Bedeutung des ersten postoperativen Jahres**

Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation zeigte sich in unserer wie auch in anderen Studien der größte Anstieg des S-Kreatinins (5, 7, 43). Bezogen auf die 10-jährige Nachverfolgung finden circa zwei Drittel des gesamten S-Kreatininanstiegs im ersten Jahr statt. Nach unseren Daten ist der Effekt noch eindrucksvoller an der Abnahme der Kreatinin-Clearance darzustellen. Im ersten Jahr erfolgen bereits etwa drei Viertel der insgesamt ermittelten Nierenfunktionseinschränkung. Eine andere Studie fand einen Abfall der GFR von 25% innerhalb des ersten Jahres (56).

Im ersten postoperativen Jahr wirken demnach erhebliche, irreversible nierenfunktionsmindernde Faktoren. Hier sind vor allem in der intra- und postoperativen Phase hämodynamische Einflüsse bis zum akuten Nierenversagen, weiterhin Infektionen und medikamententoxische Wirkungen, insbesondere die Aufdosierung mit Calcineurin-Inhibitoren, zu nennen (39, 63). Nach Miller (2006) verursachen Calcineurininhibitoren allein eine Minderung der GFR um circa 30%.

Neben der Nierenfunktionsminderung ist auch die hohe Zahl an Todesfällen und Retransplantationen Ausdruck des kritischen ersten Jahres. In diesem Zeitraum ereigneten sich in dieser Studie über drei Viertel aller Todesfälle. In den USA versterben bis 20% der Transplantierten der untersuchten Organgruppen innerhalb des ersten Jahres ([www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)). Andererseits hatten Patienten unserer Studie, die das 1. Jahr überlebten, im weiteren Verlauf eine gute Prognose bezüglich Nierenfunktion und Überleben.

#### **E.5. Frühzeitige Indikatoren der renalen Langzeitfunktion**

Patienten mit eingeschränkter präoperativer Nierenfunktion sowie postoperative akute Nierenversagen gehen mit einem erhöhten Risiko eines chronischen Nierenversagens einher (32, 47, 63). Diese Erkenntnis ließ sich bei uns für das präoperative S-Kreatinin nicht bestätigen, ebenso hatten sehr gute Verläufe keine besonders niedrigen Ausgangswerte. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (39).

Eine Erklärung wäre einerseits das niedrige Ausgangs-Kreatinin der jungen CF-Patienten, andererseits das hohe präoperative S-Kreatinin der Herzpatienten mit letztlich guter renaler Prognose. In unserer Studie hatten Patienten mit guter Langzeitprognose schon nach dem ersten postoperativen Jahr ein vergleichsweise niedriges S-Kreatinin. Die ungünstigsten Verläufe, insbesondere Lungenpatienten, hatten andererseits innerhalb dieser Zeit den stärksten S-Kreatinin-Anstieg. In einer anderen Arbeit waren die kritischen Patienten bereits nach drei Monaten am S-Kreatinin zu erkennen (23).

## **E.6. Transplantiertes Organ**

Das Transplantationsorgan **Lunge** bedeutet in unserer Studie ein höheres Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung und eine erhöhte Mortalität. Insbesondere Patienten mit cystischer Fibrose haben ein hohes Risiko für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1998 durch Broekroelofs beobachtet (8). Fisher begründete dies mit einer erhöhter renaler Toxizität aufgrund einer verminderten biliären Exkretion von Metaboliten der Calcineurin-Inhibitoren bei dieser Erkrankung (23).

Trotz der höchsten Endpunktrate, insbesondere Dialyserate, wurden Immunsuppressiva in der Lungengruppe am seltensten umgestellt. Bei den Herzpatienten verhält es sich genau umgekehrt. Folglich können renale Nebenwirkungen möglicherweise reduziert werden, wenn die Immunsuppression bei Lungenpatienten frühzeitiger modifiziert wird.

**Lebertransplantierte** haben das vergleichsweise höchste Risiko eines Organversagens und folglich einer Retransplantation, insbesondere im ersten Jahr. Von insgesamt 21 Retransplantationen erfolgten 16 bei Leberpatienten, davon 15 innerhalb der ersten 12 Monate. Ab dem zweiten Jahr sind Lebertransplantierte besonders durch Malignome und Infekte bedroht, so dass bezüglich dieser Komplikationen eine besondere Vorsorge betrieben werden sollte.

**Herzpatienten** sind vor allem im ersten Jahr durch Tod und Retransplantation gefährdet. In der Langzeitverfolgung ist die Endpunktrate so niedrig wie in keiner anderen Organgruppe. Das Transplantationsorgan Herz hat somit in diesem Vergleich die günstigste Prognose.

Ein interessanter Aspekt ist, dass die simultane Transplantation von Herz und Lunge bessere Nierenfunktionsergebnisse zeigt als beim Ersatz der Einzelorgane (47). Somit stellt sich die Frage, ob die Kombination der Organe möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Niere hat oder die Herz-Lungen-Transplantierten lediglich differenzierter therapiert und betreut werden? Die postoperative und Langzeit-Mortalität ist bei der kombinierten Transplantation jedoch höher.



### **E.7. Immunsuppressive Therapie**

Ciclosporin- und Tacrolimus-behandelte Patienten unterscheiden sich in unserer Studie formal nicht im Vergleich der mittleren S-Kreatinin-Verläufe. Auch bei Ojo fand sich kein genereller Unterschied, lediglich in der Gruppe der Lebertransplantierten war das Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz unter Ciclosporintherapie erhöht (47). Nach anderen Autoren haben beide Substanzen eine ähnliche Nephrotoxizität (20, 22).

Dennoch lassen sich folgende Aspekte in dieser Studie beobachten und sprechen für eine tendenziell bessere Prognose unter einer Therapie mit Ciclosporin:

Ciclosporin wurde einerseits häufiger, insbesondere wegen eines S-Kreatinin-Anstiegs oder einer Abstoßung, abgesetzt. Auf der anderen Seite jedoch hatten die prognostisch gut abschneidenden Herz- und Leberpatienten in 66 bzw. 90 % der Fälle Ciclosporin als Basis-Immunsuppressivum. Bei den ungünstiger verlaufenden Lungenpatienten fand sich dagegen Tacrolimus häufiger als primäres Immunsuppressivum. Auffallend war weiterhin, dass zwei Drittel der Endpunktpatienten mit Tacrolimus behandelt wurden, somit doppelt so viele wie mit Ciclosporin.

### **E.8. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Häufigkeit nimmt mit dem Schweregrad der Erkrankung zu (24). In unserer Untersuchung gehen sämtliche Risikofaktoren mit höheren S-Kreatinin-Verläufen einher, beim Diabetes und der Hypercholesterinämie ist die Differenz deutlicher als beim Hypertonus. Sehr gute Nierenfunktionsverläufe haben bei uns insgesamt weniger Risikofaktoren, ein Drittel dieser Patienten sogar keinen. Allerdings hatten auch fünf von 63 dieser Patienten alle drei Risikoerkrankungen. Diese Fälle zeigen, dass auch trotz einer ungünstigen Risikokonstellation ein gutes Nierenfunktionsergebnis erzielt werden kann. Im Durchschnitt jedoch hatten Patienten mit ungünstigen Nierenfunktionsverläufen eine höhere Rate an Risikofaktoren, in jedem Fall mindestens einen.

Patienten mit einem Endpunktereignis hatten insgesamt keine erhöhte Rate an kardiovaskulären Risikofaktoren und keiner der Endpunkt-Patienten hatte alle 3 Risikofaktoren. Diese Beobachtung deckt sich mit der Tatsache, dass kein Todesfall auf ein kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen war und das Risiko für terminales Nierenversagen vor allem in der Diagnose cystische Fibrose begründet war.

Bei der Einzelbetrachtung der Faktoren fällt jedoch auf, dass der Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus bei circa der Hälfte der Endpunktpatienten und somit überproportional vorliegen. Eine Hypercholesterinämie findet sich dagegen nur in einem Fall, somit deutlich seltener als der 40%-Anteil beim Gesamtkollektiv.

Nach den Ergebnissen anderer Autoren führt insbesondere der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie zu einem erhöhten Risiko eines chronischen Nierenversagens und zu kürzeren Überlebensraten (16, 47, 52).

### **E.9. Alter**

Weder bei den sehr guten noch den schlechten Nierenfunktions-Verläufen ist eine Korrelation mit dem Alter zu erkennen. Ein jüngeres Lebensalter wirkt sich nur in Verbindung mit der Diagnose Cystische Fibrose auf eine ungünstige Prognose, insbesondere eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz aus. Andere Autoren fanden für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz eine Zunahme des relativen Risikos um bis zu 1,5 pro 10 Jahre postoperatives Überleben (47, 63). Eine weitere Untersuchung fand insbesondere postoperativ einen schnelleren Nierenfunktionsverlust bei älteren Patienten nach Lungentransplantation (4)

### **E.10. Geschlecht**

Bezogen auf den Verlauf der Nierenfunktion sind die Daten der weiblichen Patienten in unserer Studie geringfügig besser. In anderen Untersuchungen fand sich bei Herztransplantierten kein Einfluß des Geschlechts weder aufs Überleben (25) noch auf die Nierenfunktion (72). Bei Lungentransplantierten fand sich in einer Studie aus 2008 ein längeres Überleben bei weiblichen Patienten (15), eine andere Untersuchung konnte für terminale Nierenversagen keine Abhängigkeit vom Geschlecht feststellen (36). In der großen US-amerikanischen Analyse aus dem Jahre 2003 fand sich hingegen bei Männern ein geringeres relatives Risiko für ein chronisches Nierenversagen (47).

## **E.11. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Organtransplantierte sind bezüglich der Nierenfunktion, der Abstoßungswahrscheinlichkeit und des Überlebens besonders im ersten Jahr gefährdet. Ein besonderes Augenmerk sollte auf nephrotoxische Medikamente, Infektionen, Abstoßungen und Malignome gelegt werden. Längerfristig gefährdet sind vor allem lungentransplantierte Patienten mit cystischer Fibrose und generell Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere für chronisches Nierenversagen. Risikopatienten sind nach unseren Ergebnissen bereits an der Entwicklung des Serum-Kreatinins innerhalb des ersten Jahres zu erkennen. Lebertransplantierte hatten die höchste Abstoßungshäufigkeit und sollten diesbezüglich besonders überwacht werden. Bezüglich der immunsuppressiven Therapie, des Geschlechts und des Alters ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die insgesamt beste Prognose haben die Herztransplantierten, insbesondere ab dem zweiten postoperativen Jahr.

Aufgrund längerer Überlebenszeiten nimmt die Nierenfunktion in der Nachsorge von nicht-renalen Organtransplantierten einen immer größeren Stellenwert ein. Aus diesem Grunde wäre es zu empfehlen, dass diese Patientengruppe, aufgrund medizinischer als auch wirtschaftlicher Aspekte, von Nephrologen mitbetreut wird. Dies sollte generell im ersten Jahr und bei Risikopatienten auch längerfristig erfolgen. Untermauert wird diese Forderung durch die Erkenntnisse einer Studie mit Lebertransplantierten, wonach drei von fünf Patienten neben der Grunderkrankung auch eigenständige Nierenerkrankungen hatten (40).

Die Literaturanalyse hat gezeigt, dass bei vielen Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion nach nicht-renalem Organersatz eine uneinheitliche bis widersprüchliche Meinung besteht. Bei einem primär sehr heterogenen Patientengut mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen und Kofaktoren bestehen zudem viele methodische Probleme, die valide Aussagen oder eine Evidenzanalyse kaum zulassen. Zum einen werden unterschiedliche Definitionen von Niereninsuffizienzstadien und Endpunktkriterien herangezogen. Zweitens gibt es nur wenige Multizenterstudien oder gar fortlaufende nationale Patientenregister, in denen aussagekräftige Fallzahlen erreicht werden. Als vorbildlich ist hier die US-Transplantationsdatei zu nennen ([www.ustransplant.com](http://www.ustransplant.com)).

## F. Zusammenfassung

Die immunsuppressive Therapie mit Calcineurininhibitoren hat das Überleben nach Organtransplantation in den letzten 30 Jahren deutlich verlängert. Durch die Langzeittherapie traten jedoch Nebenwirkungen, wie die Einschränkung der Nierenfunktion, stärker in den Vordergrund. Ungeklärt sind zusätzliche Ursachen und Faktoren der Nierenfunktionseinschränkung, denn die Datenlage hierzu ist widersprüchlich, teilweise methodisch bedingt. Diese Studie untersuchte die Nierenfunktion und das Überleben nach Herz-, Lungen- oder Lebertransplantation in einer monozentrischen, retrospektiven Studie an 115 Patienten mit einer Nachbeobachtung bis zu 11,5 Jahren. Es zeigte sich ein insgesamt überdurchschnittlich gutes Ergebnis. Bezüglich des Überlebens zeigen die Herztransplantierten die besten Daten und die Lebertransplantierten haben die besten Nierenfunktionswerte, übereinstimmend mit den internationalen Studienergebnissen. Die Lungentransplantierten haben die insgesamt schlechteste Prognose nach allen untersuchten Kriterien, insbesondere eine hohe Dialyserate. Dies ist am ehesten durch den relativ hohen Anteil an CF-Patienten begründet. Die Grunderkrankung cystische Fibrose konnte bei den Lungenpatienten als Risikoerkrankung für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und einer erhöhten Mortalität identifiziert werden. Der Vergleich der Calcineurin-Immunsuppressiva ergab keinen relevanten Unterschied bezüglich des S-Kreatinin-Verlaufs. In der Subgruppenanalyse zeigten sich jedoch Vorteile für Ciclosporin bezüglich des Überlebens und der Endpunktrate gegenüber Tacrolimus. Alle untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie) gehen mit höheren S-Kreatininwerten einher. Sehr gute Nierenfunktionsverläufe haben entsprechend weniger Risikofaktoren. Bei Endpunktpatienten fällt in unserer Studie eine niedrige Hypercholesterinämie-Rate gegenüber einem leicht erhöhten Anteil an Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus auf. Diese Studie bestätigt die kritische Phase des ersten postoperatives Jahres. In dieser Zeit erfolgen die meisten Todesfälle und die Nierenfunktion geht rapide zurück. Die Prognose der Langzeitnierenfunktion ist am Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb des ersten Jahres zu erkennen. Als Schlussfolgerung sollte die Betreuung von Transplantationspatienten unter Einbindung von Nephrologen erfolgen. Dies insbesondere im ersten postoperativen Jahr, vor allem beim Vorliegen von Risikofaktoren und kritischen Grunderkrankungen wie der Cystischen Fibrose. Des Weiteren sind Leitlinien für die Therapie und die Nachverfolgung mit definierten Niereninsuffizienz-Stadien und Endpunkten erforderlich. Diese Leitlinien sollten in Multizenter-Studien und fortlaufenden Datenbanken kontrolliert und weiterentwickelt werden.

## G. Literaturverzeichnis:

- 1 **Al Aly Z**, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B.  
The natural history of renal function following orthotopic heart transplant.  
Clin Transplant 2005 (19): 683-9.
- 2 **Andoh TF**, Bennett WM.  
Chronic cyclosporine nephrotoxicity.  
Curr Opin Nephrol Hypertens 1998 (7): 265-70.
- 3 **Andoh TF**, Burdmann EA, Bennett WM.  
Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations.  
Semin Nephrol 1997 (7): 34-45
- 4 **Barraclough K**, Menahem SA, Bailey M, Thomson NM.  
Predictors of decline in renal function after lung transplantation.  
J Heart Lung Transplant 2006 (25): 1431-5
- 5 **Ben Hmida M**, Baumelou A, Desruesnes M, Cabrol A, Pavie A, Grandjbakhch I, Cabrol C.  
Long-term nephrotoxicity of low doses of cyclosporine in heart transplant recipients  
Transplant Proc 1995 (27): 2725-7
- 6 **Borel JF**, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H.  
Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent.  
Agents Actions 1976 (6): 468
- 7 **Brann WM**, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD.  
Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry.  
J Heart Lung Transplant 1998 (17): 374-82
- 8 **Broekroelofs**, Navis G, Stegemann CA, van der Bij W, de Jong PE.  
Lung transplantation.  
Lancet 1998 (351): 1064
- 9 **Burton CM**, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M.  
Long term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome  
J Heart Lung Transplant 2007 (26): 681-6
- 10 **Calne RY**, White DJ, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJ, Evans DJ, Dunn DC, Pentlow BD, Rolles K.  
Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors.  
Lancet 1978 (2): 1323-7
- 11 **Campistol JM**, Sacks SH.  
Mechanisms of nephrotoxicity.  
Transplantation 2000 (69): 5-10

- 12 Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F, DeReyck C, Goffette P, Danse E, Verbaandert C.**  
Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation.  
*Acta Gastroenterol Belg* 2005 (68): 323-30
- 13 Cipullo R, Finger MA; Ponce F; Zarati JV; Castro Neto J; Guerra CI; Magalhães HM; Manrique R; Dinkhuysen JJ.**  
Renal failure as a determinant of mortality after cardiac transplantation.  
*Transplant Proc* 2004 (36): 989-90
- 14 Cockcroft DW, Gault MH.**  
Prediction of creatinine clearance from Serum creatinine.  
*Nephron* 1976 (16): 31-41
- 15 Creel M, Studer SM, Schwerha J, Harper J, Ortiz L, Ragin C, Taioli E .**  
Gender differences in survival after lung transplant: implications for cancer etiology.  
*Transplantation* 2008 (85): 64-8
- 16 Czerny M, Sahin V, Fasching P, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J, Wolner E, Grimm M.**  
The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival.  
*Diabetologia* 2002 (45): 1498-508
- 17 Davies DR, Bittmann I, Pardo J.**  
Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity.  
*Transplantation* 2000 (69): 11-3
- 18 Dörner K.**  
Klinische Chemie und Hämatologie.  
Taschenbuch, 2006, Georg Thieme Verlag  
ISBN 3131297166, S. 398-401
- 19 El Kossi MM, Ibrahim A, Lock TJ, El Nahas AM.**  
Impact of cardiac transplantation on kidney function: a single-center experience.  
*Transplant Proc* 2003 (35): 1527-31
- 20 English RF, Pophal SA, Bacanu SA, Fricker J, Boyle GJ, Ellis D, Harker K, Sutton R, Miller SA, Law YM, Pigula FA, Webber SA.**  
Long-term comparison of tacrolimus- and cyclosporine-induced nephrotoxicity in pediatric heart-transplant recipients.  
*Am J Transplant* 2002 (2): 769-73
- 21 Feutren G, Mihatsch MJ.**  
Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases.  
International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases.  
*N Engl J Med* 1992 (326): 1654-60
- 22 Fisher NC, Malag M, Gonzalez-Pinto I.**  
The clinical impact of nephrotoxicity in liver transplantation.  
*Transplantation* 2000 (69): 18-22

- 23 Fisher NC.**  
Renal failure after lung transplantation.  
Lancet 1998 (352): 69-70
- 24 Foley RN, Wang C, Collins AJ.**  
Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study.  
Mayo Clin Proc 2005 (80): 1270-7
- 25 Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers T, Harringer W, Cremer J, Fieguth HG, Oppelt P, Haverich A.**  
Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment?  
Heart 1999 (82): 47-51
- 26 Goldstein J, Thoua Y, Wellens F, Leclerc JL, Vanherweghem JL, Vereerstraeten P, Primo G, Toussaint C.**  
Cyclosporine nephropathy after heart and heart-lung transplantation.  
Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1985 (21): 973-81
- 27 Gonwa TA, Mai ML, Johnson C, Pierson S, Capeheart JE, Alivizatos PA.**  
Stability of long term renal function in heart transplant patients treated with induction therapy and low dose ciclosporine.  
J Heart Lung Transplant 1992 (11): 926-8
- 28 Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, Hardesty RL, Kormos RL, el-Shahawy MA, Janosky JE, Puschett JB.**  
Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients—a seven-year follow-up.  
Transplantation 1990 (50): 589-93
- 29 Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, Neuhaus P, Langrehr JM.**  
Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population.  
Liver Transpl 2006 (12): 394-401
- 30 Hemdawy A, Pouteil-Noble C, Villar E, Boissonnat P, Sebbag L.**  
Chronic renal failure and end-stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation.  
Transplant Proc 2005 (379): 1352-4
- 31 Hillebrand GF, Schlosser S, Schneeberger H, Lorenz B, Zanker B, Samtleben W, Land W.**  
No clinical evidence of hyperlipidemia as a risk factor for chronic renal allograft failure.  
Transplant Proc 1999 (31): 1391-2
- 32 Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME.**  
Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation.  
Kidney Int 2002 (61): 2228-34

- 33 Kino T**, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H.  
FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I&II Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics.  
J Antibiot 1987 (40): 1249-65
- 34 Kopp JB**, Klotman PE.  
Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity.  
J Am Soc Nephrol 1990 (1): 162-79.
- 35 Kung L**, Halloran PF.  
Immunophilins may limit calcineurin inhibition by cyclosporine and tacrolimus at high drug concentrations.  
Transplantation 2000 (70): 327-35.
- 36 Kunst H**, Thompson D, Hodson M.  
Hypertension as a marker for later development of end-stage renal failure after lung and heart-lung transplantation: a cohort study.  
J Heart Lung Transplant 2004 (23): 1182-8.
- 37 Laine J**, Jalanko H, Leijala M, Sairanen H, Holmberg C.  
Kidney function in cyclosporine-treated pediatric heart transplant recipients.  
J Heart Lung Transplant 1997 (16): 1217-24.
- 38 Lee CK**, Christensen LL, Magee JC, Ojo AO, Harmon WE, Bridges ND.  
Pre-transplant risk factors for chronic renal dysfunction after pediatric heart transplantation: a 10-year national cohort study.  
J Heart Lung Transplant 2007 (26): 458-65.
- 39 Lindelow B**, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F.  
Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation.  
J Am Soc Nephrol 2000(11): 951-7
- 40 Lynn M**, Abreo K, Zibari G, McDonald J.  
End-stage renal disease in liver transplantation.  
Clin Transplant 2001 (15): 66-69
- 41 Meier M**, Nitschke M, Weidtmann B, Jabs WJ, Wong W, Suefke S, Steinhoff J, Fricke L.  
Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial.  
Transplantation. 2006 (81): 1035-40
- 42 Mihatsch MJ**, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B.  
The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus.  
Clin Nephrol (Germany) 1998 (49): 356-63
- 43 Miller BW**.  
Chronic kidney disease in solid organ transplantation.  
Adv Chronic Kidney Dis 2006 (13): 29-34



- Morard I, Mentha G, Spahr L, Majno P, Hadengue A, Huber O, Morel P, Giostra E.**  
**44** Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels.  
Clin Transplant 2006 (20): 96-101
- 45 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 (46): 694-703
- 46 Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M.**  
Cyclosporine-associated chronic nephropathy.  
N Engl J Med 1984 (311): 699-705
- 47 Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J.**  
Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ.  
N Engl J Med 2003 (349): 931-40
- 48 Ojo AO.**  
Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation.  
Semin Nephrol 2007 (27): 498-507
- 49 Ozduran V; Yamani MH; Chuang HH, Sipahi I, Cook DJ, Sendrey D, Tong L, Hobbs R, Rincon G, Bott-Silverman C, James K, Taylor DO, Young JB, Navia J, Banbury M, Smedira N, Starling RC.**  
Survival beyond 10 years following heart transplantation: The Cleveland Clinic Foundation experience .  
Transplant Proc 2005 (37): 4509-12
- 50 Pattison JM, Petersen J, Kuo P, Valentine V, Robbins RC, Theodore J.**  
The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients.  
Am J Kidney Dis 1995 (26): 643-8.
- 51 Pradhan M, Leonard MB, Bridges ND, Jabs KL.**  
Decline in renal function following thoracic organ transplantation in children.  
Am J Transplant 2002 (2): 652-7
- 52 Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqa M, Vaughn WK, Frazier OH.**  
Factors predicting 10-year survival after heart transplantation.  
J Heart Lung Transplant 2005 (24): 156-9
- 53 Robitaille P, Chartrand S, Stanley P, Chartrand C.**  
Long-term assessment of renal function under cyclosporine in pediatric heart transplant recipients.  
J Heart Lung Transplant 1991 (10): 460-2
- 54 Roodnat JJ, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, Ijzermans JN, Weimar W.**  
Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation.  
Transplantation 2000 (69): 1704-1

- 55 Ross M, Kouretas P, Gamberg P, Miller J, Burge M, Reitz B, Robbins R, Chin C, Bernstein D.**  
Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation.  
*J Heart Lung Transplant* 2006 (25): 261-70
- 56 Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA.**  
Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population.  
*J Heart Lung Transplant* 2004 (23): 289-300
- 57 Satchithanada DK, Parameshwar J, Sharples L, Taylor GJ, McNeil K, Wallwork J.**  
The incidence of renal failure in 17 years of heart transplantation: a single centre experience.  
*J Heart Lung Transplant* 2002 (21): 651-7
- 58 Schaeffner ES, Fodinger M, Kramar R, Frei U, Horl WH, Sunder-Plassmann G, Winkelmayr WC.**  
Prognostic associations between lipid markers and outcomes in kidney transplant recipients.  
*Am J Kidney Dis* 2006 (47): 509-17
- 59 Senechal M, Dorent R, du Montcel ST, Ghossou JJ, Pavie A, Petitclerc T, Dubois M, Isnard R, Gandjbakhch I .**  
End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation.  
*Clin Transplant* 2004 (18): 1-6
- 60 Smith RR, Wray J, Khaghani A, Yacoub M.**  
Ten year survival after pediatric heart transplantation: a single centre experience.  
*Eur J Cardiothorac Surg* 2005 (27): 790-4
- 61 Starnes VA, Bernstein D, Oyer PE, Gamberg PL, Miller JL, Baum D, Shumway NE.**  
Heart transplantation in children.  
*J Heart Transplant* 1989 (8): 20-6
- 62 Starzl T, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramanan R, Jain A.**  
FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation.  
*Lancet* 1989 II (8670): 1000-1004
- 63 Stratta P, Canavese C, Quaglia M, Balzola F, Bobbio M, Busca A, Franchello A, Libertucci D, Mazzucco G.**  
Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients.  
*Kidney Int* 2005 (68): 1453-63
- 64 Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB.**  
Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness.  
*Eur Respir J* 2004 (24): 674-85
- 65 Tinawi M, Miller L, Bastani B.**  
Renal function in cardiac transplant recipients: retrospective analysis of 133 consecutive patients in a single center.  
*Clinical Transplant* 1997 (11): 1-8

- 66 Tsimaratos M, Viard L, Kreitmann B, Remediani C, Picon G, Camboulives J, Sarles J, Metras D.**  
Kidney function in cyclosporine-treated paediatric pulmonary transplant recipients.  
Transplantation 2000 (69): 2055-9
- 67 Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM.**  
Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy.  
J Am Soc Nephrol 1994 (4): 17-22
- 68 Van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimer W.**  
Survival of heart transplant recipients with cyclosporine-induced renal insufficiency.  
Transplant Proc 1998 (30): 1122-3
- 69 Wagner H, Hardt C, Heeg K.**  
Mechanism of action of cyclosporin A.  
Internist 1985 (26): 530-3
- 70 Wilkinson AH, Cohen DJ.**  
Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants.  
J Am Soc Nephrol 1999 (10): 1136-44
- 71 Yoo HY, Thuluvath PJ.**  
The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation.  
Transplantation 2002 (74): 1007-12
- 72 Zietse R, Balk AH, vd Dorpel MA, Meeter K, Bos E, Weimar W.**  
Time course of the decline in renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients.  
Am J Nephrol 1994 (14): 1-5

## Lebenslauf

**Name:** Thorsten Gosewisch

**Geburtsdatum/- ort:** 11.01.1970, Hildesheim

**Familienstand:** verheiratet, 2 Kinder

**Schulbildung:** 1976-1980 Grundschule Borsum  
1980-1982 Orientierungsstufe Harsum  
1982-1989 Gymnasium Hildesheim-Himmelsthür

**Zivildienst:** 1989-1991 Johanniter-Unfall-Hilfe Hildesheim

**Studium Humanmedizin:** 1991-1997 Philipps-Universität Marburg  
1997-1998 Ludwig-Maximilians-Universität München  
15.10.1998 Ärztliche Prüfung

**Ärztliche Tätigkeit:** 1998-2000 Arzt im Praktikum, Krankenhaus München-Bogenhausen, Innere Medizin-Rheumatologie  
2000-2006 Assistenzarzt Innere Medizin, Kliniken St. Elisabeth, Neuburg/Donau  
21.02.2006 Facharztanerkennung für Innere Medizin  
Seit 2007: Hausärztlicher Internist in eigener Praxis in Ismaning bei München

**Lehrtätigkeit:** Seit 2007: Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München: Praktikum Allgemeinmedizin

Kirchseon, den 20.08.2010

Thorsten Gosewisch

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor W. Samtleben, der mich während der Durchführung der Arbeit stets konstruktiv und motivierend betreute. Bis zur Fertigstellung konnte ich auf Professor Samtlebens Anregungen und gründliche Korrekturen vertrauen und dies trotz seiner Mehrfachbelastung als Chefarzt und der mittlerweile erfolgten Übergabe der Abteilungsleitung. An dieser Stelle nochmals die besten Wünsche für eine erfüllte Zeit im Ruhestand bei bester Gesundheit.

Dank gebührt auch den Mitarbeitern des Schwerpunktes Nephrologie, insbesondere des nephrologischen Labors, für die immerwährende Unterstützung in allen Fragen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. C. Vogelmeier, Herrn Prof. B. Meiser und Prof. R. Zachoval für die kollegiale Kooperation bei der Durchführung, insbesondere die Erlaubnis zur Akteneinsicht. Im weiteren danke ich allen Mitarbeitern in den Transplantationsambulanzen der Herzchirurgie und der Pulmologie sowie Frau Haberkamp aus dem Archiv der chirurgischen Abteilung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau Ute für die moralische Unterstützung in den sogenannten „Tiefs“, ebenso für das Verständnis um den erforderlichen Zeitaufwand und die praktische Hilfe beim Korrekturlesen und Korrigieren.