

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

**Langfristiger Verlauf der Nierenfunktion
nierentransplanterter Patienten unter hohen bzw.
niedrigen Cyclosporinspiegeln**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des *doctor medicinae*
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Annette C. Preiß-Heinzel, geb. Preiß
aus Herborn (Hessen)

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: PD Dr. M. Steinmetz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage
Referent: PD Dr. M. Steinmetz
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Zusammenfassung

Langfristiger Verlauf der Nierenfunktion nierentransplantierte Patienten unter hohen bzw. niedrigen Cyclosporinspiegeln

Annette Carolyn Preiß-Heinzel

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie wurden 357 Patienten am Universitätsklinikum Münster (Westfalen) über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Nierentransplantation beobachtet. Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A. Der negative Einfluss von Cyclosporin A auf die Nierenfunktion wurde bereits hinreichend oft in kurzen bis mittelfristigen Studien beschrieben. Ziel dieser Analyse war, den Langzeitverlauf zu beleuchten, um eine bessere Einschätzung der prognostischen Relevanz und der Dosisabhängigkeit des Langzeittransplantatüberlebens zu ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurden die Patientendaten personenunabhängig nach der Cyclosporin A-Dosis sortiert, der Median ermittelt und so zwei Gruppen gebildet, Gruppe A mit niedriger CyA-Dosis und Gruppe B mit hoher CyA-Dosis. Zum Ausschluss eines Bias wurden alle potentiellen Störgrößen (wie Alter, Geschlecht, Ischämiezeit etc.) auf gleichmäßige Verteilung zwischen den Gruppen hin untersucht. Die Fragestellung war nun, ob der Verlauf der Laborparameter in den beiden Gruppen Rückschlüsse auf eine von der CyA-Dosis abhängige Verschlechterung der Nierenfunktion zulassen. Über den gesamten Untersuchungszeitraum waren die Retentionswerte und die Proteinurie in beiden Gruppen erhöht und zeigten sogar im Verlauf noch einen geringen Anstieg. Die nach gekürzter MDRD-Formel errechnete Kreatinin-Clearance fiel in beiden Patientengruppen ab. Zwischen den Patientengruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden, ganz im Gegensatz zum Verlauf des Serumphosphats. Hier fielen in der Gruppe mit niedrigen CyA-Spiegeln initial deutlich erniedrigte Werte auf, die sich im Verlauf wieder in den Normbereich einstellten, wohingegen in der Gruppe mit hohen CyA-Spiegeln ein Abfall von zunächst stark erhöhten auf zuletzt nur noch gering erhöhte bis hochnormale Werte zu beobachten war, was durch eine im Verlauf schlechtere tubuläre Reabsorption zu erklären sein könnte. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine dosisabhängige Nierenfunktionsstörung im Langzeitverlauf nicht zwangsläufig die Gesamtprognose des Transplantates verschlechtern muss.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Theoretische Grundlagen	2
1.1.1. Geschichte des Cyclosporin A	2
1.1.2. Pharmakologie von Cyclosporin A	3
1.1.3. Einsatz von Cyclosporin A	4
1.1.4. Wirkmechanismus	6
1.1.5. Nebenwirkungen	8
1.1.6. Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System	9
1.1.7. Auswirkungen auf metabolische Faktoren	11
1.1.8. Auswirkungen auf die Nierenfunktion	12
1.1.8.1. Chronische Transplantatnephropathie	13
1.1.9. Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel	14
1.2. Ziel der Arbeit	17
2. Material und Methoden	18
2.1. Patienten	18
2.2. Medikation	22
2.3. Messwerte	22
2.4. Datenerfassung und –verarbeitung	22
2.5. Statistik	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Patienten	25
3.1.1. Geschlecht	25
3.1.2. Alter	26
3.1.3. Patientenalter bei Transplantation	27

3.1.4. Spenderalter	29
3.1.5. Dialysedauer	30
3.1.6. Ischämiedauer	32
3.1.7. Antihypertensive Medikation	34
3.2. Komplikationen	38
3.3. Verlaufsparemeter	41
3.3.1. Serum-Kreatinin	41
3.3.2. Kreatinin-Clearance	42
3.3.3. Diuretika-Bedarf	44
3.3.4. Serum-Harnsäure	45
3.3.5. Serum-Harnstoff	47
3.3.6. Serum-Kalium	48
3.3.7. Serum-Phosphat	49
3.3.8. Kreatinin im Urin	51
3.3.9. Glukosurie	52
3.3.10. Proteinurie	53
3.3.10.1. semiquantitative Messung	53
3.3.10.2. quantitative Messung	54
3.3.11. Leukozyturie	55
3.3.12. Erythrozyturie	57
3.3.13. Blutdruck	58
3.3.13.1. systolischer Blutdruck	59
3.3.13.2. diastolischer Blutdruck	60
4. Diskussion	61
5. Literatur	71
6. Zusammenfassung	80

Danksagung

I

Lebenslauf

II

1. Einleitung

Die erste Nierentransplantation von Mensch zu Mensch liegt bereits etwa 70 Jahre zurück, aber die Erfolge der Transplantationsmedizin stellten sich erst richtig mit der Einführung der Immunsuppressiva vor gut 40 Jahren ein. Der erste Wirkstoff dieser Medikamentengruppe war Azathioprin, ein Antimetabolit. Vor rund 30 Jahren wurde dann ein weiteres, bis heute wichtiges Medikament eingeführt: das Cyclosporin A, ein Calcineurin-Inhibitor. Durch seinen Einsatz in der Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion konnten die bis dahin notwendigerweise hohen Glucocorticoid-Dosen deutlich gesenkt werden. Transplantat- und Patienten-Überlebensraten wurden verbessert (6).

Obwohl inzwischen etliche neue Immunsuppressiva entwickelt wurden, hat dieses Medikament nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Behandlung organtransplantierte Patienten und wird durchaus noch als Eckpfeiler bzw. Standard-Therapie angesehen (2, 10). Gleichwohl wird sein Einsatz wegen der bedeutsamen Nebenwirkungen immer wieder kontrovers diskutiert (1, 2, 8, 22, 30, 73). Da jedoch auch die Alternativen nicht ohne Nebenwirkungen sind, kann auch heute noch nicht komplett auf den Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren, speziell auch auf deren Prototypen, das Cyclosporin A, verzichtet werden.

Typischerweise werden die an verschiedenen Stationen des Immunsystems eingreifenden Präparate so miteinander kombiniert, dass die Wirkungen sich ergänzen und gleichzeitig ein möglichst gut verträgliches Nebenwirkungsprofil erreicht werden kann (35).

Es existieren verschiedene Therapieregime, die, ausgehend von Standards, jeweils auf den individuellen Fall optimal zugeschnitten werden sollten. Zur größtmöglichen Therapiesicherheit möchte man natürlich so viele Entscheidungshilfen wie möglich zur Verfügung haben.

Ziel ist und bleibt eine optimale Vorbeugung vor Rejektionen unter weitestgehendem Schutz der Transplantatfunktion, auch bei Vorliegen nicht

beeinflussbarer Risikofaktoren, wie z.B. Patientenalter, Geschlecht, Spenderalter, *Diabetes mellitus*, etc. (11, 12).

In der folgenden Arbeit soll der Einfluss von Cyclosporin A auf die Nierenfunktion von Nierentransplantierten in den ersten fünf Jahren nach Transplantation beleuchtet werden.

1.1. Theoretische Grundlagen

1.1.1. Geschichte des Cyclosporin A

Wie viele Meilensteine der Medizin wurde auch das Cyclosporin eher durch Zufall entdeckt. In aus Bodenproben isolierten Pilzkulturen beobachtete man eine auf Lymphozytenkulturen hemmende Wirkung zyklischer Polypeptide.

Diese fortan Cyclosporine benannten Substanzen wurden in den Forschungslaboren der Sandoz AG auf ihre antiinflammatorische Wirkung hin untersucht und als Alternative zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unter Immunologen vorgestellt.

Erst durch das Interesse eines britischen Wissenschaftlers kam es zu Tierversuchen mit dem Ziel, die Substanz auch in der Transplantationsmedizin einzusetzen. Der erste Einsatz am Patienten erfolgte 1978. Am Markt verfügbar ist Cyclosporin A seit 1983 (40).

1.1.2. Pharmakologie von Cyclosporin A

Cyclosporin A (CyA) ist ein zyklisches Polypeptid, das aus einem Bodenpilz namens *Tolypocladium inflatum* Gams isoliert wurde. Es besteht aus elf Aminosäuren.

Die chemische Summenformel lautet $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$.

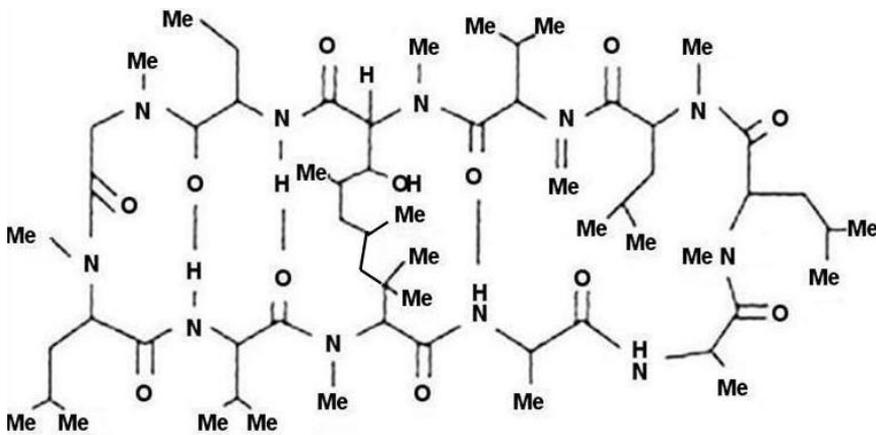


Abbildung 1a: Strukturformel von CyA. (Me=Methylrest)

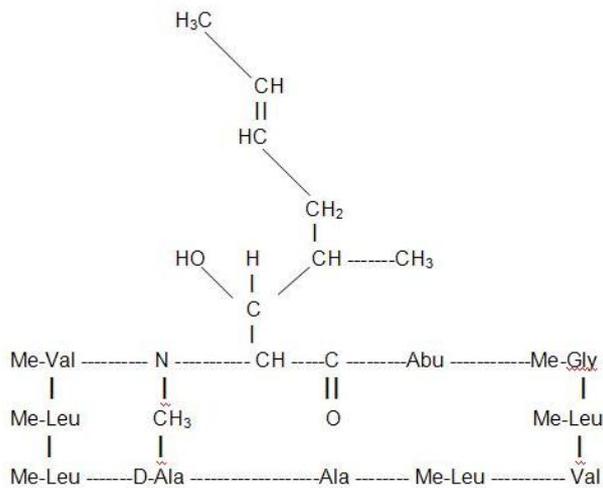


Abbildung 1b: Vereinfachte Strukturformel von Cyclosporin A nach Aminosäuren (Abu = alpha-Aminobutylsäure, Ala = L-Alanin, D-Ala = D-Alanin, Gly = L-Glycin, Leu = L-Leucin, Val = L-Valin, Me = Methylrest)

Das lipophile Pulver ist nahezu wasserunlöslich und wird in einer ölbasierten Lösung, seit 1994 hauptsächlich in Form einer Mikroemulsion mit lipophilem und hydrophilem Lösungsmittel sowie einem Tensid als Emulgator angeboten. Dennoch ist die Resorptionsrate interindividuell noch sehr unterschiedlich, die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 20-50% für die ölige Lösung, für die Mikroemulsion etwa 29% höher (40). Diese wird vor allem wegen der weitgehenden Unabhängigkeit von der Gallenflüssigkeit als Emulgator als deutlich günstiger in der Anwendung beurteilt (7). Auch die Zeit bis zum Erreichen der Maximalspiegel ist für die Mikroemulsion deutlich kürzer als bei der öligen Lösung und unterliegt weit weniger Schwankungen.

CyA verteilt sich nach Resorption im *Jejunum* rasch in Körperflüssigkeiten und Geweben, nur ein geringer Anteil verbleibt im Blut, davon etwa die Hälfte in Erythrozyten, ca. 33-47% im Plasma mit einer 90%igen Plasmaproteinbindung, vor allem an Lipoproteine, der Rest wird in Leukozyten aufgenommen. Bei hohen Konzentrationen wird allerdings die Aufnahme in die Blutzellen gesättigt. In den Geweben wird der überwiegende Teil im Fettgewebe und in der Leber gefunden, hier wird CyA auch hauptsächlich durch Hydroxylierung und N-Demethylierung durch das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym zu inaktiven oder nur noch gering aktiven Metaboliten abgebaut und über die Galle bzw. zu etwa 6% über die Niere ausgeschieden.

Wegen des Metabolismus über das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym sind Interaktionen mit anderen Medikamenten, aber auch mit Grapefruitsaft (Spiegel steigernd) und Johanniskrautpräparaten (Spiegel senkend), zu beachten, die durch die geringe therapeutische Breite von erheblicher Relevanz sein können. (40, 43)

1.1.3. Einsatz von Cyclosporin A

CyA wird als Basis-Immunsuppressivum nach Transplantation (1, 9) allein oder in Kombination (35) mit Corticosteroiden, oder sehr selten auch mit Azathioprin,

eingesetzt. In letzter Zeit werden gehäuft Kombinationen mit neueren Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil (MMF), Sirolimus oder Everolimus eingesetzt (1). Vergleichende Studien haben für CyA nach Nierentransplantation bessere Transplantat- und Patientenüberlebensraten gezeigt als für Azathioprin. Die Einführung der Mikroemulsion brachte weitere Verbesserung (4, 5), sowohl in der Reduktion der Rejektionen, als auch in der Verträglichkeit. Hier zeigen sich fast identische Ergebnisse von Tacrolimus und CyA Mikroemulsion (1).

Auch bei Transplantationen anderer Organe, wie Herz, Leber, Lunge, Pankreas und Knochenmark, kommt CyA mit vergleichbarem Erfolg zum Einsatz.

Sofern es bei der Basistherapie noch nicht angewendet wurde, kann auch eine Therapie der akuten Abstoßungsreaktion unter Zusatz von Cyclosporin A in Betracht kommen. Weitere Einsatzgebiete sind rheumatologische Erkrankungen wie die Psoriasis-Arthritis oder auch das nephrotische Syndrom.

Eine konsequente Talspiegelmessung des CyA ist zur Kontrolle unerlässlich. Diese wird in der Regel 12 Stunden nach der letzten bzw. unmittelbar vor der nächsten Medikamenteneinnahme durchgeführt.

Bei der Mikroemulsion ist wegen des rascheren Erreichens der Spitzenspiegel eine Messung zwei Stunden nach Einnahme für ein noch effektiveres Monitoring möglich geworden, da genauere Aussagen über die tatsächliche Gesamtbelastung und das Rejektionsrisiko getroffen werden können (4, 5). Dieses Vorgehen hat sich aber in der Praxis noch nicht endgültig durchgesetzt, da ein genaues Einhalten des Blutentnahmezeitpunktes erforderlich ist und sich so die Praktikabilität reduziert.

1.1.4. Wirkmechanismus

Der pharmakologische Effekt des CyA beruht auf einer Komplexbildung durch Bindung an Cyclophillin, ein Immunophylin, das in der T-Zelle zur Aktivierung von Calcineurin benötigt wird. Das aktivierte Calcineurin wiederum ist erforderlich zur Bildung von Interleukin-2 (40).

Die durch die Bindung der Antigen präsentierenden Zelle an den T-Zell-Rezeptor verursachte Freisetzung von Calcium-Ionen in der Zelle führt in Verbindung mit Cyclophillin zur Aktivierung des Calcineurin.

Dieser Mechanismus wird durch die Bindung des CyA an Cyclophillin verhindert.

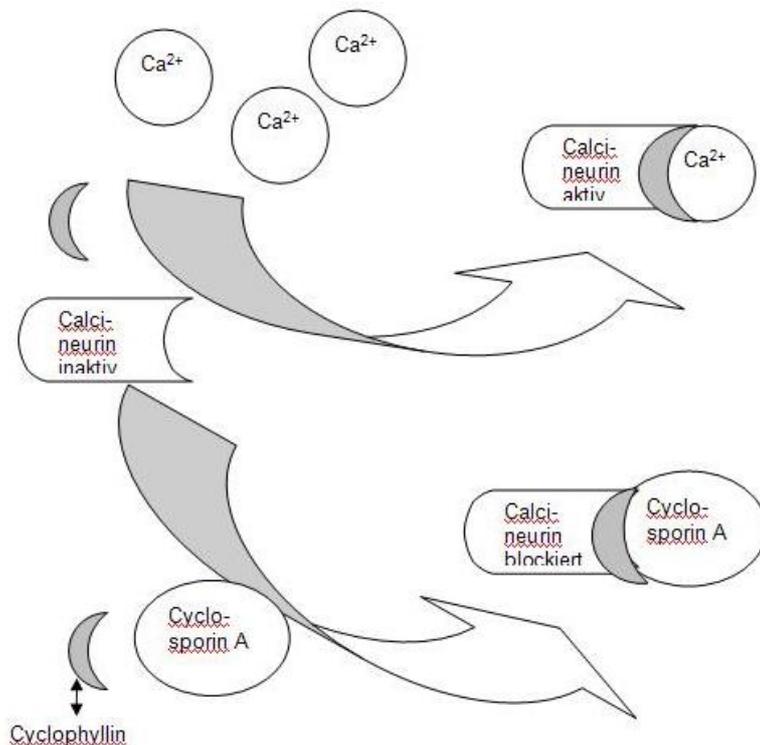


Abbildung 2: Mechanismus der Calcineurin-Aktivierung bzw. -Hemmung

Aktiviertes Calcineurin bewirkt eine Dephosphorylierung des *nuclear factor of activated t-cells*, der sich anschließend in den Zellkern verlagert und durch Bindung an das Interleukin-2-Gen die IL-2-Produktion initiiert (40).

Dies wiederum ist für die Teilung der immunkompetenten Zellen besonders wichtig.

So werden durch Calcineurin-Inhibition und konsekutive Hemmung der IL-2-Synthese die Teilung der T-Lymphozyten, ganz besonders der T-Helfer-Zellen, und deren Aktivierung gestört.

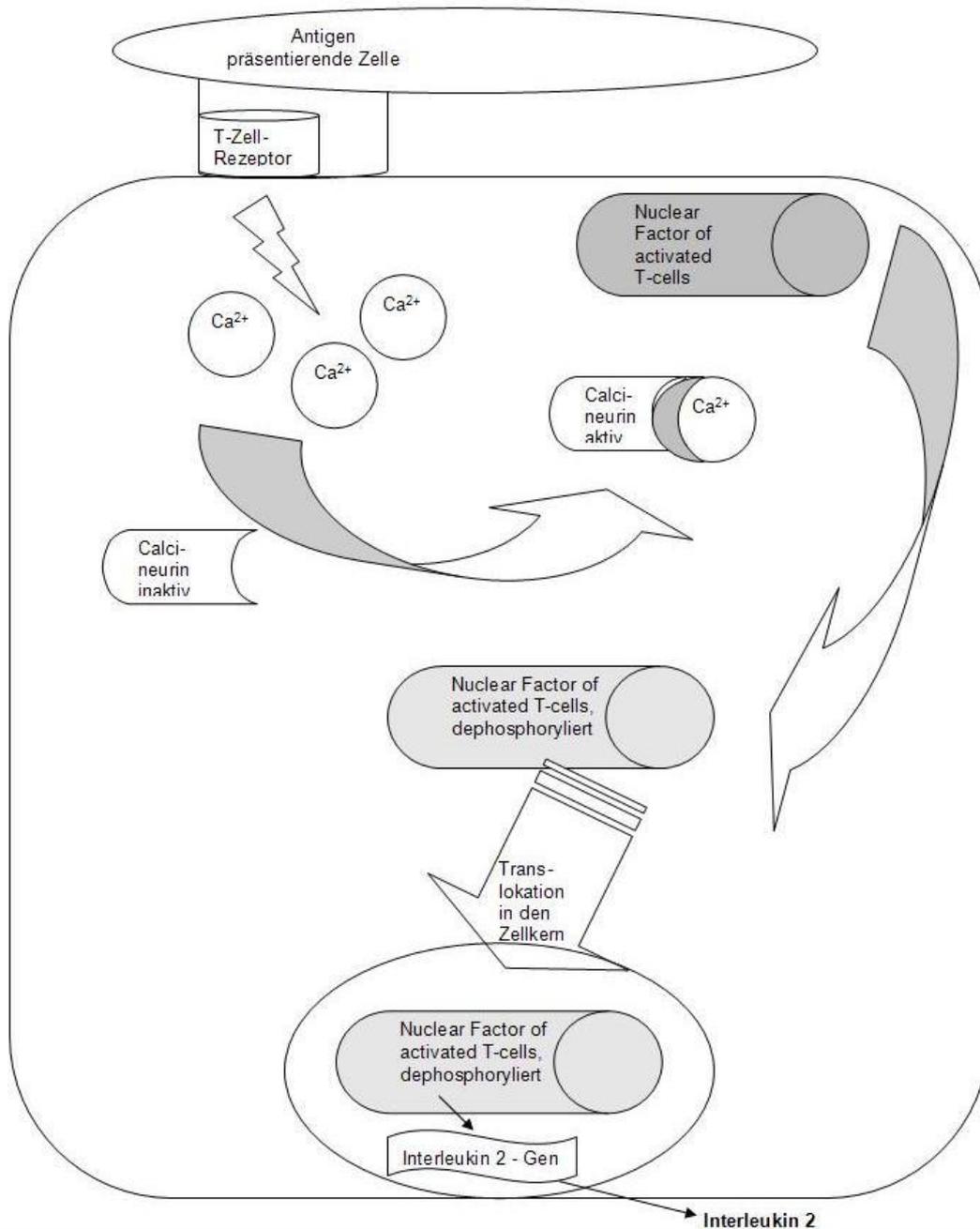


Abbildung 3: Mechanismus der Interleukin-2-Produktion

Außer der Synthese von Interleukin 2 wird auch die von Interferon γ , IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 sowie TNF- α gehemmt. Dies wiederum kann die Migration und Akkumulation der Lymphozyten beeinträchtigen. Die Produktion von TGF- β (*transforming growth factor*) wird jedoch erhöht. TGF- β wirkt einerseits entzündungshemmend durch Unterdrückung der Proliferation von B- und T-Zellen, andererseits mitogen auf Fibroblasten. Auf die T-Zell-unabhängige Funktion der B-Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen hat CyA keinen Einfluss. (40, 43)

1.1.5. Nebenwirkungen

Von besonderem Interesse sind hierbei natürlich die renalen und die kardiovaskulären Nebenwirkungen. Letztere sind in multiplen Studien (3, 30, 49) ausführlich untersucht worden, in der Regel jedoch auch gut zu beherrschen. Erstere stellen immer noch eine große Herausforderung in der Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen und häufig auch einen limitierenden Faktor dar (2, 8, 10), wenn auch als einzige Ursache für den Transplantatverlust eine Rarität (13).

Wie alle Immunsuppressiva führt CyA zu einem erhöhten Risiko für Infektionen wie z. B. Harnwegsinfekte. Es wurden aber auch sterile Leukozyturien nachgewiesen. Ashton und Mitarbeiter konnten eine signifikante Häufung bei Patienten unter CyA-Therapie gegenüber solchen mit Azathioprin-Medikation feststellen (46).

Die Neurotoxizität des CyA kann Parästhesien, Tremor, Krampfanfälle, Psychosen oder Verwirrheitszustände auslösen, deren genaue Pathogenese laut Ponticelli noch unklar ist (52). Für einige neurologische Komplikationen werden jedoch auch Infektionen, z.B. mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder Cytomegalie-Virus (CMV) etc., verantwortlich gemacht (52). Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind Hirsutismus und Gingivahyperplasie sowie ein erhöhtes Risiko für Neoplasien, besonders für lymphoproliferative

Erkrankungen und Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome). Auch die intracerebralen Lymphome sind wiederum mit CMV assoziiert (52).

Auf die Interaktionen mit anderen Medikamenten wurde bereits zuvor (Kap. 1.1.2.) hingewiesen. Wichtig sind die Blutspiegel senkenden Effekte von z.B. Rifampicin, Trimethoprim, Metamizol, Carbamazepin, Barbituraten, etc., Außerdem ist ganz besonders auf Makrolid-Antibiotika, Antimykotika wie Fluconazol sowie die Antihypertensiva Verapamil und Diltiazem zu achten, die den Cyclosporinabbau verzögern. Gerade Antihypertensiva, z.B. andere als die oben genannten Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker oder ACE-Hemmer, sind jedoch häufig als Begleitmedikation erforderlich wegen der, oben beschriebenen, Blutdruck steigernden Wirkung des CyA.

1.1.6. Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Der Mechanismus der Blutdruck steigernden Wirkung ist noch nicht abschließend geklärt und daher weiterhin Gegenstand der Forschung. Bekannt sind mittlerweile eine Steigerung des Sympathikotonus wie auch eine Hyperreagibilität des Sympathikus und ein direkter vasokonstriktiver Effekt. Dieser entsteht durch eine gestörte Stickstoffoxid-Synthese im Endothel (83).

Außerdem wurde ein Einfluss auf die Barorezeptorfunktion nachgewiesen (47, 48,83). Hierbei ist eine verstärkte Sensitivität für Blutdruck und Pulsfrequenz steigernde Reflexe und eine verminderte Reaktion auf Blutdruck und Pulsfrequenz senkende Impulse beschrieben, die mit einer gestörten Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus in Verbindung gebracht wird (48). Diese Beobachtung deckt sich jedoch nicht mit dem Nachweis verminderter Reaktion bei Aufstehversuchen, die einen reduzierten Blutdruckanstieg bei CyA- behandelten Patienten, unabhängig von der Dosis, zeigten (47).

Versuche an Ratten lassen einen Einfluss von CyA auf die Alpha 1 – Adrenozeptoren vermuten (27). Außerdem wurde durch J.-B. Roulet ebenfalls an Ratten nachgewiesen, dass CyA einen direkten Effekt auf die Sensibilität der Gefäßwände auf Blutdruckregulatoren wie Acetylcholin und Natrium-Nitroprussid ausübt. Es resultiert eine signifikant erniedrigte Reaktion im Sinne einer deutlich verschlechterten Gefäßwandrelaxation auf diese Wirkstoffe. Dies deutet er unter anderem auch als toxische Nebenwirkung des CyA auf die Gefäßwandmuskulatur, zusätzlich zur schädigenden Wirkung auf das Endothel. (49). Diese Studie zeigte im Gegensatz zu vorangegangenen Untersuchungen allerdings auch eine leicht reduzierte Reaktion auf Norepinephrin.

Die Dysbalance zwischen Prostaglandinen und Thromboxan A2 wird für Endothelschäden im gesamten Gefäßsystem, aber besonders auch in den Nierenarterien verantwortlich gemacht (1), in Folge derer sich auch eine arterielle Hypertonie entwickelt.

Ein weiterer Parameter, der die Blutdruck steigernde Wirkung des CyA begünstigt, wurde von Mervaala und Mitarbeitern beschrieben; es handelt sich ganz einfach um kochsalzreiche Ernährung. Er wies eine gesteigerte Reninaktivität unter CyA-Therapie nach und zeigte in einer Untersuchung an hypertensiven Ratten unter hochnatriumhaltiger Kost, dass diesem Mechanismus durch einen ACE-Hemmer entgegengesteuert werden kann (67).

Fellstrom und Kollegen merkten einen wichtigen Faktor an, der jedoch eher für eine ausreichend hohe Dosierung der Immunsuppressiva spricht: Es konnte gezeigt werden, dass gehäuft auftretende akute Rejektionen das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung erhöhen (72).

1.1.7. Auswirkungen auf metabolische Faktoren

Für den Stoffwechsel wird von einem milden diabetogenen Effekt des CyA, der Tendenz zur Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts sowie einer gesteigerten Aktivität der alkalischen Phosphatase berichtet (40).

Die Hyperglykämie wird unter anderem auf einen toxischen Effekt an den Betazellen des Inselorgans im Pankreas zurückgeführt. Die Arbeitsgruppe um Thomas spricht von einer durch CyA verursachten peripheren Insulinresistenz. Als Folge der Hyperglykämie beschreibt er einen direkten oxidativen Endothelschaden und eine Vasokonstriktion der Nierengefäße mit konsekutiver arterieller Hypertonie. Auch ein prokoagulativer Effekt der Hyperglykämie wirkt sich wiederum auf die kardiovaskuläre Situation aus (66).

Hyperlipidämien werden gehäuft während der ersten drei Monate post transplantationem beobachtet. Dabei wurde als ein Faktor die Modulation des LDL (*low density lipoprotein*) - Rezeptors durch Cyclosporin A beschrieben (44). Dieser Umstand erhöht auch das kardiovaskuläre Risiko durch vermehrte Bildung arteriosklerotischer Plaques, wie bereits in einer Tacrolimus und CyA vergleichenden Studie von 1997 (63) gezeigt werden konnte. Sowohl die Zucker- wie auch die Fettstoffwechselstörungen treten häufiger bei Kombination des CyA mit Steroiden auf.

Roulet und Mitarbeiter vermuteten einen negativen Effekt auf die intestinale Resorption von z. B. Magnesium und Calcium mit Auswirkungen auch auf die Kreislaufregulation, wie auch eine katabole Stoffwechsellage mit der Folge einer Hyperurikämie (49). Clive *et al.* berichten, daß die Hyperurikämie bei Nierentransplantierten erst seit der Cyclosporin - Ära beobachtet wird (42). Auch Perico bezeichnet sie als typisches Problem der CyA-Therapie, verursacht durch eine reduzierte Harnsäure-Clearance (65). Sie kann durch Reduktion der Harnsäuresekretion und Steigerung der Rückresorption im

Tubulussystem sowie durch eine reduzierte glomeruläre Filtration auf dem Boden der Nephrotoxizität des CyA entstehen. Diese Vorgänge konnten von Tirelli und Mitarbeitern auch bei nicht transplantierten Kindern unter CyA-Therapie eines idiopathischen nephrotischen Syndroms verifiziert werden (68). Auch ein mikrovaskulärer Schaden im Transplantat wird als Ursache diskutiert (42).

Die Tubulusschädigung sowie funktionelle Effekte führen auch zur Reduktion der Kaliumsekretion und Magnesium- und Phosphat-Rückresorption, was zur Hyperkaliämie und Hypophosphatämie sowie Hypomagnesiämie und dadurch begünstigten Krampfanfällen führen kann (43). Die verminderte Kaliumsekretion wird auch mit einem reduzierten Aldosteronspiegel in Verbindung gebracht (43), das erniedrigte Serumphosphat mit einem persistierenden Hyperparathyreoidismus (59). Die Hypomagnesiämie wurde auch von Rouillet und Mitarbeitern beschrieben und sogar, wie bereits oben angedeutet, mit der verminderten Relaxationsfähigkeit der Gefäßwände in Zusammenhang gebracht (49).

1.1.8. Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Wie oben beschrieben, ist eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und eine Steigerung der Resorptionsvorgänge im proximalen Tubulus bekannt (68). Die renalen Nebenwirkungen beruhen auf einem vasokonstriktiven Effekt an der afferenten Arteriole des Glomerulums mit resultierender renaler Dysfunktion und sekundärer arterieller Hypertonie. Diese Effekte sind dosisabhängig und in der Regel reversibel. In hoher Dosierung hemmt Cyclosporin A auch die Proliferation der Tubuluszellen mit konsekutiven strukturellen Schäden. Außerdem wird für die renalen Strukturschäden, wie beispielsweise die interstitielle Fibrose, die erhöhte Synthese von TGF- β wie auch das gestörte Gleichgewicht zwischen den Prostaglandinen und Thromboxan A₂ verantwortlich gemacht (1).

Reversible Tubulusschäden mit intrazellulärer Vakuolenbildung im Rahmen der akuten Nephrotoxizität führen zur Verminderung der glomerulären Filtrationsrate bis hin zum akuten Nierenversagen. Dagegen führt die chronische Nephrotoxizität zu irreversibler tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose, also zu chronischer Niereninsuffizienz. Typischerweise werden bei Langzeitanwendung von CyA regelmäßig erhöhte Werte von Serum - Kreatinin und Serum - Harnstoff beobachtet (61), wie auch eine Proteinurie, alle drei Parameter sind Indikatoren für eine Nierenschädigung (50).

1.1.8.1 Chronische Transplantatnephropathie

Die Genese der so genannten chronischen Transplantatnephropathie (CTN) wird immer noch kontrovers diskutiert. Einerseits wird sie als Folge der Toxizität des CyA angesehen (10), was an der Tatsache festgemacht wird, dass in Studien mit CyA behandelte Patienten signifikant häufiger betroffen sind als mit Tacrolimus behandelte Patienten. Im Vergleich Tacrolimus vs. CyA wurde sogar trotz vergleichbarer Verläufe des Serum-Kreatinin eine erhöhte Inzidenz der chronischen Transplantatnephropathie in der CyA - Gruppe beobachtet (22), was jedoch nicht alle vergleichenden Studien bestätigen können. Innerhalb der mit CyA behandelten Patientengruppen fielen die Ergebnisse für die Mikroemulsion besser aus. Andere Autoren jedoch stufen die CTN wegen der in Biopsien nachgewiesenen Ablagerungen von Komplement-Spaltprodukten C4d als chronische Abstoßungsreaktion ein (22, 23). Ein signifikant höheres Risiko für akute und / oder chronische Rejektionen ist aber für Calcineurin-Inhibitor sparende Therapieprotokolle beschrieben (22). Auch die arterielle Hypertonie wird als wichtiger Co-Faktor angesehen (30).

Eine Untersuchung des UNOS (*United Network for Organ Sharing*) hat Risikofaktoren auf Seiten des Spenders und des Empfängers identifiziert, die für die Entstehung einer CTN prädisponieren: hohes Patientenalter, hohes Spenderalter, weibliches Geschlecht, Schwarzafrikaner, manifester *Diabetes mellitus* vor Transplantation, Transplantatverlust in der Anamnese, Nachweis

von Antikörpern und ein HLA-*Mismatch* (22). Im Kontrast dazu werden jedoch gerade junge Spender und männliche Empfänger von He und Johnston als Risiken für einen Transplantatverlust benannt (12).

Andererseits spricht man bei der CTN auch von einer eigenen Entität, evtl. auch über eine *de novo* entstandene Erkrankung, wie z.B. eine rekurrende Glomerulonephritis des transplantierten Organs. Hier ist zur Unterscheidung in der Regel eine Biopsie erforderlich und für die Therapie entscheidend.

Die führende Symptomatik der chronischen Transplantatnephropathie ist die fortschreitende Reduktion der Transplantatfunktion in Kombination mit einer milden Proteinurie und einer arteriellen Hypertonie (22). Die Nierenfunktionseinschränkung wiederum bedingt durch eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate eine verminderte Elimination des Serumphosphats und so einen sekundären Hyperparathyreoidismus (24). Auf diesem Wege entsteht zusätzlich zum direkten Effekt auf die alkalische Phosphatase eine Änderung des Knochenstoffwechsels mit erhöhtem Umsatz.

Allerdings wird auch eine auf den Knochenstoffwechsel protektive Wirkung des CyA, nicht zuletzt wohl wegen des Glukokorticoide sparenden Effekts, diskutiert.

1.1.9. Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Nierentransplantierte Patienten haben, verursacht durch ihre Vorerkrankung, bereits einen kompromittierten Knochenstoffwechsel (14, 20).

Die chronische Niereninsuffizienz führt typischerweise zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und einem Calcitriolmangel mit den Folgen einer Kombination aus Osteomalazie und Osteoklasie, ggf. zusätzlich verschlechtert durch einen *Diabetes mellitus*. Messbarer Parameter ist z.B. ein erhöhtes Serumphosphat.

Der Phosphathaushalt wird fast vollständig über die Niere reguliert, eine verminderte Ausscheidung führt zwangsläufig zu einer Hyperphosphatämie, die

ein Faktor für die Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatienten ist. Diese werden zur Verminderung der Phosphataufnahme regelmäßig mit Phosphatbindern behandelt, außerdem wird häufig eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt.

Unmittelbar nach Transplantation sinken die Spiegel von Osteocalcin und Parathormon in der Regel ab (14). Es werden aber durchaus auch Fälle beobachtet, in denen der Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation bestehen bleibt, was dann zu einer vermehrten Phosphatausscheidung führt (59). Torres berichtet von einer Studie, die milde Hypophosphatämien während der ersten vier Monate in bis zu 93% der Fälle beobachtete (59). Bei intakter Tubulusfunktion kann hier jedoch ein Teil des filtrierten Phosphats rückresorbiert werden.

Studien beschreiben die höchste *turn over* Rate des Knochens im ersten Halbjahr, den größten Verlustanteil in den ersten drei Monaten nach Transplantation (15). Hierfür werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Ein bereits bestehender *Diabetes mellitus* erhöht aus sich heraus das Frakturrisiko (14).

Aber auch verschiedene medikamentöse Faktoren kommen in Frage: In der Frühphase nach Transplantation werden noch hohe Dosen von Glukokortikoiden verabreicht, die zweifelsohne einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben (18, 57). Typischerweise verursachen sie eine *low turn over* Osteopenie mit reduzierter Osteoblasten-Aktivität (21). Auch die hohen Dosen der Calcineurin-Inhibitoren in der Initialtherapie werden als schädigendes Agens diskutiert (18, 58). Ihre tatsächliche Rolle ist jedoch noch nicht ganz geklärt und wird in Studien immer wieder untersucht. So wird ihnen im Gegenteil sogar ein positiver Einfluss auf das Remodeling zugesprochen (16, 17). *In vitro* Studien zeigten eine Inhibition der von Parathormon induzierten Knochenresorption durch CyA (53). Unterschiedliche Studien zeigten im Tierversuch entweder positive (54, 55) oder negative (56) Einflüsse

auf die Knochendichte. Wenn auch ein Rückgang der Knochendichte beobachtet wird, so spricht man dennoch von einer Verbesserung der renalen Osteodystrophie nach Transplantation (24).

Die Arbeitsgruppe von Casez beobachtete in 2002 bei Patienten unter Immunsuppression mit CyA und Prednison während der ersten 18 Monate nach Nierentransplantation eine Steigerung der anfangs erniedrigten Serum-Phosphat-Spiegel in den Normbereich, die Parathormon-Spiegel fielen leicht ab, blieben aber immer oberhalb der Norm, die alkalische Phosphatase stieg bis zur zwölften Woche nach Transplantation, um dann wieder leicht abzufallen. Hier wird ein Effekt von CyA vermutet (60). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Knochendichte und den CyA – Spiegeln konnte nicht gezeigt werden (25).

Tirelli beschreibt in seiner Studie mit immunsupprimierten Kindern eine erhöhte Nierenschwelle für Phosphat, wobei er eine reduzierte glomeruläre Filtration bei gleichzeitiger gesteigerter tubulärer Reabsorption postuliert (68).

Zur besseren Vorhersage der Knochenbeschaffenheit werden biochemische Marker gesucht. Auch ein bis zu siebenfach erhöhter Spiegel von intaktem Parathormon allein kann nicht mit einer typischen histologischen Veränderung korreliert werden (21), erst das Zusammentreffen mit erhöhten Spiegeln der alkalischen Phosphatase kann einen verstärkten Hinweis, immer noch keinen Beweis für einen Verlust an Knochendichte, bedeuten.

Aber auch unabhängig vom Knochenstoffwechsel ist eine Kontrolle des Phosphatspiegels von großer Bedeutung. So konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung von Serum-Phosphat und Calcium-Phosphat-Produkt ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bedeuten. Dies liegt unter anderem an verstärkter Koronararteriosklerose (21).

Ein Zusammenhang zwischen Parathormon und arterieller Hypertonie sowie Cardiomyopathie, linksventrikulärer Hypertrophie, Mitralklappenringverkalkung

und auch Fettstoffwechselstörungen wird in der Literatur mehrfach beschrieben (28, 29, 31). Vasoaktive Effekte werden ihm zugeschrieben (31).

Auf dieser Grundlage wird die Notwendigkeit der sorgfältigen Kontrolle des sekundären Hyperparathyreoidismus mit dem Ziel der Reduktion des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos betont (29).

Andere Autoren beschreiben jedoch eine Verschlechterung der Transplantatfunktion nach Parathyreoidektomie bei Nierentransplantierten (28). Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch unklar.

Die oben beschriebenen Störungen des Glukose-, Fett- und Harnsäure-Stoffwechsels wie auch des Elektrolythaushalts tragen weiter zur Erhöhung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos und der Verschlechterung der Transplantatfunktion bei.

Einigkeit besteht in der Literatur in jedem Fall, dass eine konsequente Überwachung nach Transplantation entscheidend für die Langzeitprognose des Transplantats und auch des Patienten ist.

1.2. Ziel der Arbeit

Die im Folgenden beschriebenen Analysen sollen weitere Anhaltspunkte zur Optimierung der Therapieregime liefern, um so die Langzeitprognose nach Nierentransplantation in Bezug auf Transplantat- sowie Patientenüberleben und auch die Morbidität der transplantierten Patienten nachhaltig zu verbessern.

Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss der CyA-Spiegel auf den Langzeitverlauf der Laborparameter gelegt, um die in Untersuchungen kurz nach Transplantation beschriebenen Nebenwirkungen in Bezug auf deren Dosisabhängigkeit und prognostische Relevanz besser einordnen zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Es standen Daten von 357 Patienten des Universitätsklinikums in Münster (Westfalen) zur Verfügung, die über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Nierentransplantation beobachtet worden waren.

Einschlusskriterium war ein funktionierendes Transplantat über mehr als ein Jahr. Nach 5 Jahren funktionierten noch 268 Transplantate. Die auswertbaren Visiten reduzierten sich während des Beobachtungszeitraums von 355 Patienten nach 1 Monat auf 189 Patienten nach 60 Monaten. Das unten stehende Diagramm zeigt den Verlauf über 5 Jahre an.

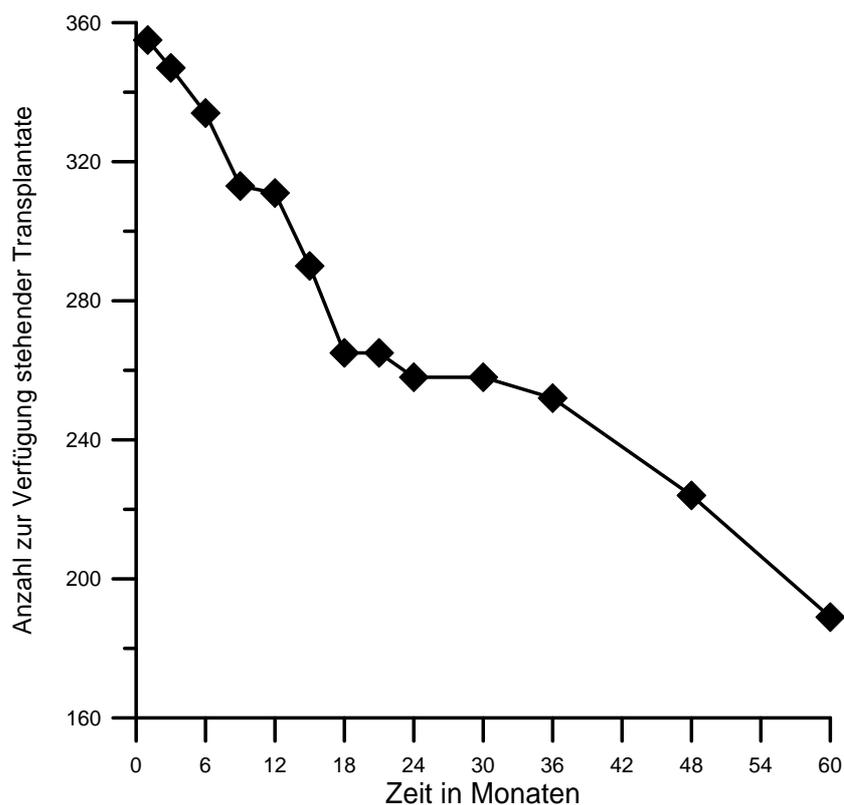


Abbildung 4: Verlauf der insgesamt zur Verfügung stehenden Transplantate über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren

Die verschiedenen Grunderkrankungen, die zur Nierentransplantation geführt haben, zeigt die anschließende Tabelle. Die Diagnosen direkt aus den Akten übernommen.

Grunderkrankung	Patientenzahl
<i>Alport Syndrom</i>	4
<i>Analgetika-Niere</i>	6
<i>ANV postoperativ</i>	2
<i>Diabetes mellitus</i>	15
<i>EPH-Gestose</i>	1
<i>M. Fabry</i>	1
<i>Glomerulonephritis</i>	150
<i>davon: GN, nicht näher bezeichnet</i>	5
<i>GN in Einzelniere</i>	1
<i>GN, akut</i>	1
<i>GN, chronisch</i>	92
<i>GN, chronisch in Einzelniere</i>	1
<i>GN, chronisch membranös, nephrotisches Syndrom</i>	1
<i>GN, chronisch proliferativ</i>	2
<i>GN, chronisch sklerosierend</i>	1
<i>GN, fokal sklerosierend</i>	7
<i>GN, fokal segmental proliferativ</i>	1
<i>GN, membranoproliferativ</i>	8
<i>GN, membranös</i>	1
<i>GN, mesangioproliferativ</i>	22
<i>GN, mesangioproliferativ (IgA)</i>	1
<i>GN, proliferativ und sklerosierend</i>	2
<i>GN, Reflux</i>	1
<i>GN, rapid progressive</i>	2
<i>Goodpasture-Syndrom</i>	2

Grunderkrankung	Patientenzahl
<i>Hereditär</i>	2
<i>Hämolytisch-urämisches Syndrom</i>	1
<i>Hydronephrose</i>	1
<i>Hydronephrose in Einzelniere</i>	1
<i>Hypoplasie, kongenital</i>	2
<i>kongenital, Nagel-Patella-Syndrom</i>	1
<i>Nephritis</i>	30
<i>davon: Nephritis, nicht näher bezeichnet</i>	2
<i> Nephritis, chronisch</i>	2
<i> Nephritis, chronisch interstitiell</i>	21
<i> Nephritis, chronisch interstitiell, Aplasie rechts</i>	1
<i> Nephritis, Einzelniere links</i>	1
<i> Nephritis, hereditär</i>	1
<i> Nephritis, IgA</i>	1
<i> Nephritis, chronisch IgA</i>	1
<i>Nephrocalzinose</i>	1
<i>Nephronophktise, juvenile</i>	1
<i>Nephronophktise, juvenile, familiäre interstitielle Nephropathie</i>	1
<i>Nephropathie, familiär</i>	1
<i>Nephropathie, kongenital</i>	1
<i>Nephrosklerose</i>	1
<i>Nephrosklerose, benigne, herdförmige interstitielle Nephritis</i>	1
<i>Nephrosklerose, maligne</i>	4
<i>M. Perthes, tubular</i>	1
<i>PHPT, Nephrocalzinose</i>	1

Grunderkrankung	Patientenzahl
<i>Pyelonephritis</i>	45
<i>davon Pyelonephritis, nicht näher bezeichnet</i>	20
<i>Pyelonephritis in Einzelniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch</i>	21
<i>Pyelonephritis, chronisch bei Hypoplasie rechts</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch mit Zystenniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, Schrumpfniere</i>	1
<i>Refluxnephropathie</i>	10
<i>Schrumpfnieren</i>	11
<i>davon: Schrumpfnieren, nicht näher bezeichnet</i>	8
<i>Schrumpfnieren, unklar</i>	2
<i>Schrumpfnieren, vaskulär</i>	1
<i>SLE (systemischer Lupus erythematodes)</i>	3
<i>Zystennieren</i>	29
<i>zystische Degeneration</i>	2
<i>unklar</i>	7
<i>keine Angabe</i>	19

Tabelle 1: Grunderkrankungen der untersuchten nierentransplantierten Patienten, entsprechend der in den Akten eingetragenen Diagnosen

22 Patienten hatten eine Zweittransplantation, zwei Patienten gar eine dritte Transplantation.

2.2. Medikation

Alle Patienten hatten eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A in unterschiedlicher Dosierung erhalten. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Patienten Imurek und/oder Decortin gegeben.

Bei 29 Patienten musste während des Beobachtungszeitraumes die Medikation wegen Nebenwirkungen umgestellt werden, davon bei zwei Patienten wegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Cyclosporin A – Schadens am Transplantat.

Bei 1858 der ausgewerteten Visiten wurden antihypertensiv wirksame Medikamente wie Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Nepresol, β -Blocker, etc. gegeben, davon in 1058 Fällen ein Diuretikum, in 1256 Fällen wurden mehrere Medikamente kombiniert. Die Dosierung wurde leider nicht dokumentiert.

2.3. Messwerte

Die Laborkontrollwerte waren jeweils zum Zeitpunkt ein, drei, sechs, neun, zwölf, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 48 und 60 Monate nach Transplantation erhoben worden.

Da nicht bei jedem Patienten zu jedem Zeitpunkt alle Werte erhoben bzw. gespeichert worden waren, entstanden insgesamt maximal 2911 Datensätze.

2.4. Datenerfassung und –verarbeitung

Die Daten waren in einer Microsoft-Excel-Datei gespeichert worden und wurden zur retrospektiven Analyse in eine Lotus-123-Datei überführt.

Hier wurden die Daten unabhängig von der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Patienten allein nach Höhe des Cyclosporin A-Spiegels sortiert und so der Median ermittelt. Dieser lag bei 150 ng/ml.

Anschließend wurden die beiden Gruppen unterhalb und oberhalb des Median getrennt auf den Verlauf der Laborwerte hin untersucht.

Im Einzelnen wurden folgende Parameter analysiert:

Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Kalium und Phosphat im Serum, Kreatininausscheidung im Urin, Glukosurie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Proteinurie (sowohl semi- als auch quantitativ) sowie systolischer und diastolischer Blutdruck. Die Anzahl der benötigten antihypertensiven Medikamente und der Diuretikabedarf wurden ebenfalls ermittelt. Außerdem wurde aus den vorhandenen Daten mittels gekürzter MDRD-Formel näherungsweise die Kreatinin-Clearance errechnet und ihr Verlauf in den beiden Gruppen untersucht.

gekürzte MDRD-Formel:

$$\text{C- Krea (ml/min)} = 186 \times \text{S-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} [\times 0,742 \text{ nur bei Frauen}]$$

[x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

Innerhalb der Gruppen unterhalb und oberhalb des Median (Cyclosporin A) wurde eine weitere Unterscheidung nach Patientenalter, Alter bei Transplantation, Spenderalter, Dialysedauer vor Transplantation, Ischämiedauer bei Transplantation und nach Geschlecht durchgeführt. Auch hier wurde der Median des jeweiligen Unterscheidungskriteriums ermittelt und die Gruppen auf eine gleichmäßige Verteilung der mittleren Cyclosporin A-Spiegel (Mittelwert aller Visiten innerhalb der Untergruppen) hin überprüft, da diese Faktoren potentiell die Ergebnisse beeinflussen könnten. Zusätzlich wurde zwischen den Patientengruppen unterhalb und oberhalb des Cyclosporin A – Median der jeweilige Mittelwert von Patientenalter bei Transplantation, Spenderalter, Dialysedauer vor und Ischämiedauer bei Transplantation sowie die mittlere Anzahl der benötigten antihypertensiven Medikamente verglichen. Ein weiterer Untersuchungsgegenstand war der prozentuale Anteil der Visiten mit anhypertensiver Medikation, bezogen auf alle ausgewerteten Visiten der

jeweiligen Gruppe, sowie der Anteil der Visiten mit Medikamentenkombinationen und der Anteil der jeweiligen Wirkstoffe an allen ausgewerteten Visiten innerhalb der Gruppe, jeweils erfolgte hier der Vergleich zwischen der Patientengruppe unterhalb und oberhalb des Cyclosporin A – Median. Auf diese Weise sollte ein Bias ausgeschlossen werden.

Alle Diagramme wurden mit Grapher 1.26 (Golden Software, Golden, CO, USA) erstellt.

2.5. Statistik

Die im Ergebnisteil dargestellten Kurvenverläufe und Balkendiagramme wurden mit einem ungepaarten *t*-Test bzw. einem einseitigen oder zweiseitigen ANOVA-Testverfahren überprüft, wobei das Signifikanzniveau (P-Wert) auf $p < 0,05$ festgelegt wurde. Für die dargestellten Balkendiagramme mit zwei Werten, jeweils bestehend aus Mittelwert, SEM und n wurde ein ungepaarter *t*-Test mit Welch-Korrektur verwendet. Grundsätzlich wurde ein 95%iges Konfidenzintervall ($p < 0,05$) zugrunde gelegt. Für die Berechnung wurde die Software GraphPad Prism 3.0 und GraphPad InStat 3.05, San Diego, CA, USA, verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

3.1.1. Geschlecht

Die Langzeitprognose der Nierentransplantate ist für Männer schlechter als für Frauen (12). Daher wurde die gleichmäßige Verteilung dieses Risikofaktors auf die Gruppen überprüft. Die männlichen Patienten waren mit insgesamt 1742 Messwerten gegenüber nur 1169 Messwerten bei den weiblichen deutlich in der Überzahl. Die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen ober- bzw. unterhalb des CyA-Median war jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Darüber hinaus lagen auch die mittleren Cyclosporin A - Spiegel (bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum) bei Männern und Frauen jeweils im gleichen Bereich, wie das folgende Balkendiagramm darstellt.

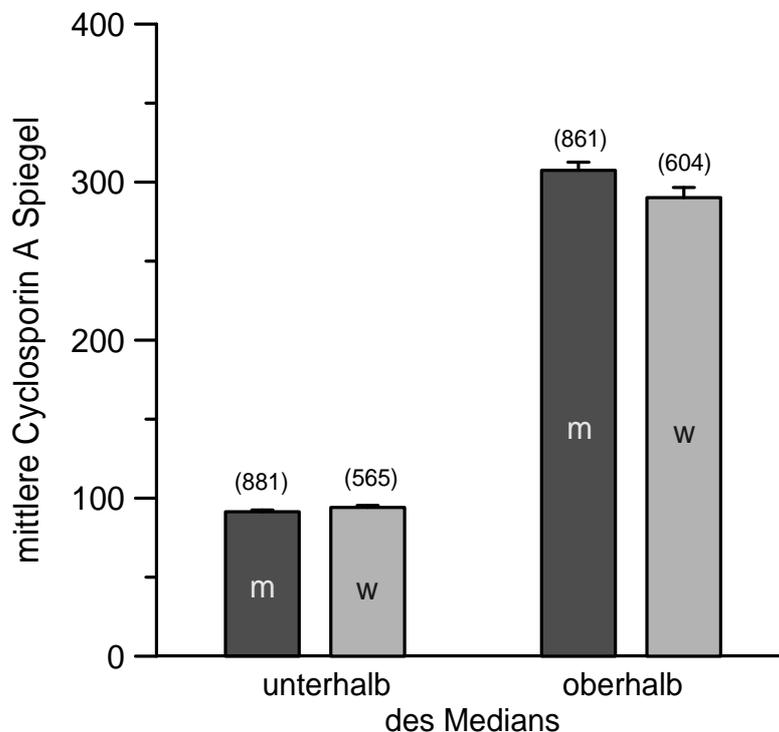


Abbildung 5: Vergleich der mittleren Cyclosporin A – Spiegel in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Geschlecht. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.2. Alter

Da mit zunehmendem Patientenalter sowohl Patienten- als auch Transplantat-überlebensquoten sinken, wurden die Gruppen auf eine gleichmäßige Altersverteilung hin überprüft. Die Geburtsjahre der untersuchten Patienten lagen zwischen 1918 und 1988, junge Patienten (jeweils 1 Monat bis ca. 42 Jahre alt zu Beginn des Beobachtungszeitraums) und ältere Patienten (jeweils ca. 42 bis ca. 69 Jahre alt zu Beginn des Beobachtungszeitraums) verteilten sich gleichmäßig auf die Gruppen ober- bzw. unterhalb des CyA-Median.

Auch die Verteilung der mittleren Cyclosporin A -Spiegel zeigte keine auffälligen Abweichungen zwischen den Gruppen (Abb. 6).

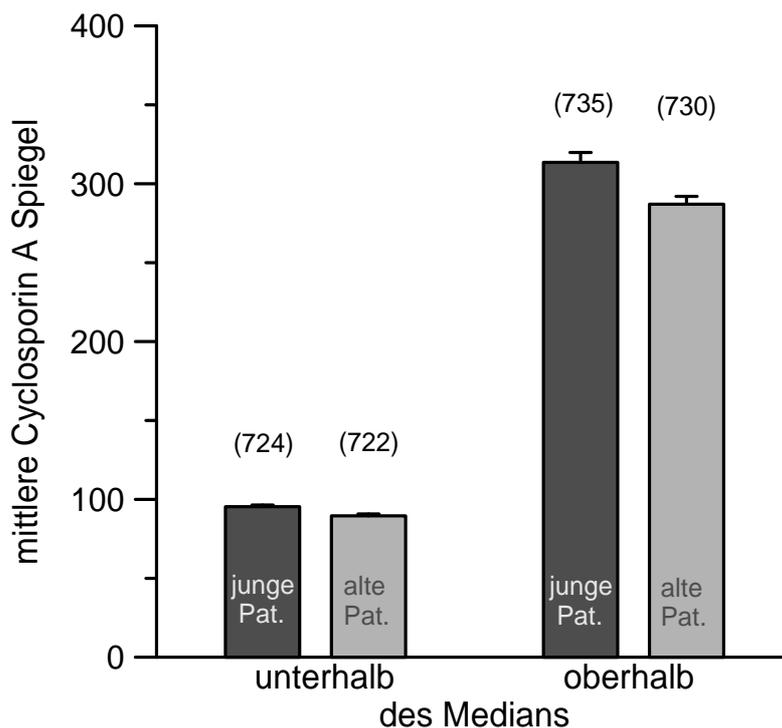


Abbildung 6: Vergleich der mittleren Cyclosporin A – Spiegel in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Patientenalter. Die Zahlen in Klammern geben die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.3. Patientenalter bei Transplantation

Auch das Alter bei der Transplantation hat Auswirkung auf die Prognose des Transplantats, wobei in den meisten Fällen bei Patienten, die im Alter über 60 Jahren transplantiert werden, der Verlust der Transplantatfunktion eher extrarenale (z.B. kardiovaskuläre) und nicht immunologische Ursachen hat (37). In den ersten drei Jahren nach Transplantation ist die Transplantatverlustrate bei über 60jährigen nicht höher als bei jüngeren Empfängern, die Rate an akuten Rejektionen sogar geringer. Erst im weiteren Verlauf kann es vermehrt zu Erkrankungen, die wie oben beschrieben zum Transplantatverlust führten, kommen (64).

Das mittlere Patientenalter bei Transplantation betrug in der Gruppe unterhalb des CyA-Median (Gruppe A) $41,94 \pm 0,35$ Jahre, in der Gruppe oberhalb des CyA-Median (Gruppe B) $40,6 \pm 0,34$ Jahre. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant (Abb. 7).

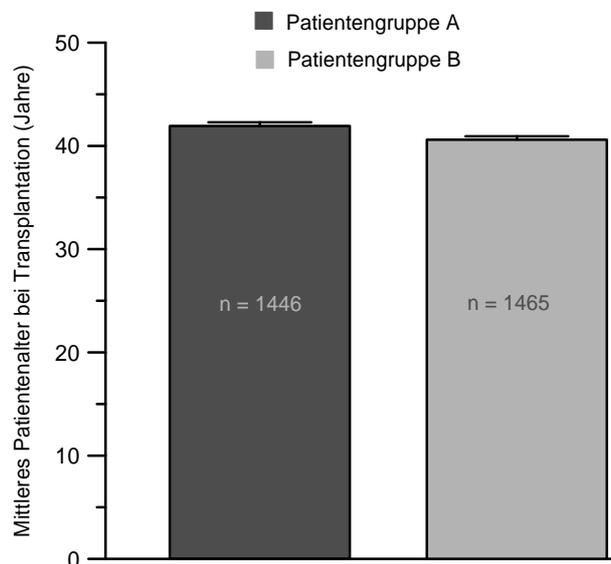


Abbildung 7: Vergleich des mittleren Patientenalters bei Transplantation. Die Zahlen in den Balken geben die Anzahl der Daten in der jeweiligen Gruppe an.

Auch die Verteilung der Cyclosporin A -Spiegel zeigte bei weiterer Unterteilung in jüngere und ältere Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede, wie im folgenden Diagramm dargestellt. Hier lagen die Mittelwerte bei $31,11 \pm 0,34$ Jahre (Gruppe A) bzw. $29,8 \pm 0,29$ Jahre (Gruppe B) für die jungen Patienten, die älteren Patienten hatten ein Durchschnittsalter bei Transplantation von $52,79 \pm 0,23$ Jahren in Gruppe A bzw. $51,27 \pm 0,24$ Jahren in Gruppe B. Den mittleren Cyclosporin A – Spiegel von $88,79 \pm 1,21$ bzw. $292,63 \pm 5,08$ ng/dl bei den jungen Patienten standen $96,15 \pm 1,07$ bzw. $308,01 \pm 6,21$ ng/ml bei den älteren Patienten gegenüber (Abb. 8).

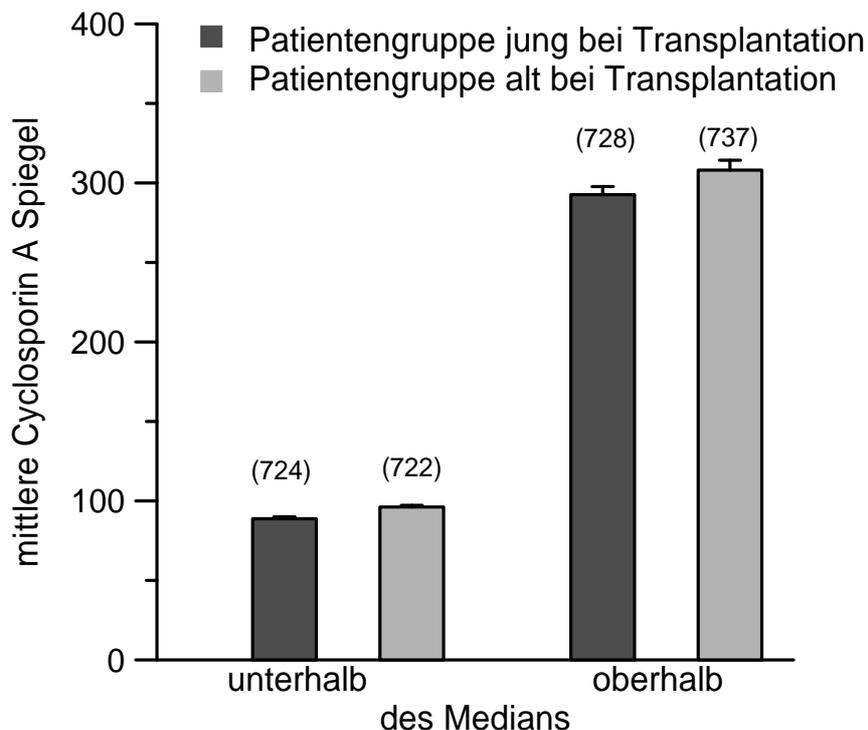


Abbildung 8: Vergleich der mittleren Cyclosporin A – Verteilung in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Alter bei Transplantation. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.4. Spenderalter

Das Spenderalter kann ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose haben und sollte als Störgröße ausgeschlossen werden. Das mittlere Spenderalter betrug in der Gruppe A (unterhalb des CyA-Median) $33,19 \pm 0,46$ Jahre, in der Gruppe B (oberhalb des CyA-Median) $30,04 \pm 0,54$ Jahre. Diese Differenz war statistisch nicht von Bedeutung (Abb.9).

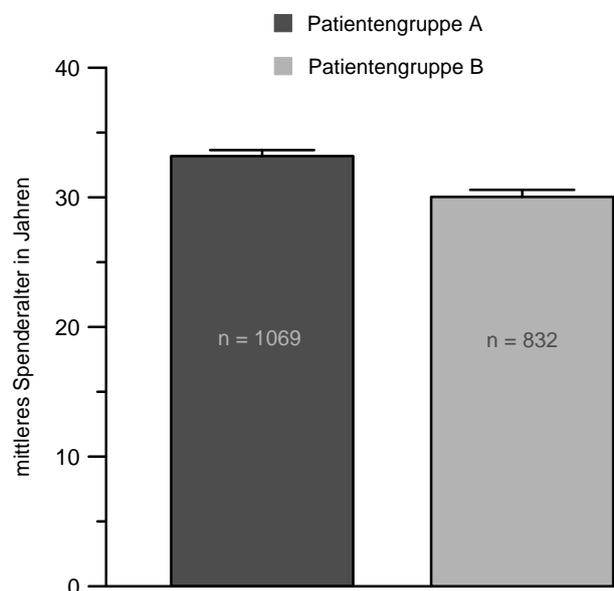


Abbildung 9: Vergleich des mittleren Spenderalters in den Patientengruppen. Die Zahlen in den Balken geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Gruppe an.

Die weitere Unterteilung in Untergruppen zeigt auch hier eine homogene Cyclosporin A-Verteilung. Die jungen Spender waren in Gruppe A im Mittel $21,78 \pm 0,32$ Jahre alt, in Gruppe B lag das mittlere Spenderalter bei $18,84 \pm 0,31$ Jahren. Bei den alten Spendern lag der Mittelwert für Gruppe A bei $48,43 \pm 0,29$ Jahren, in Gruppe B bei $46,03 \pm 0,45$ Jahren. Die mittleren Cyclosporin A – Spiegel erreichten bei Patienten mit jungen Spendern in Gruppe A $97,04 \pm 1,21$ ng/ml, in Gruppe B $282,0 \pm 7,43$ ng/ml, bei den Patienten mit alten Spendern in Gruppe A $86,7 \pm 1,44$ ng/ml, in Gruppe B $286,91$ ng/ml (Abb. 10).

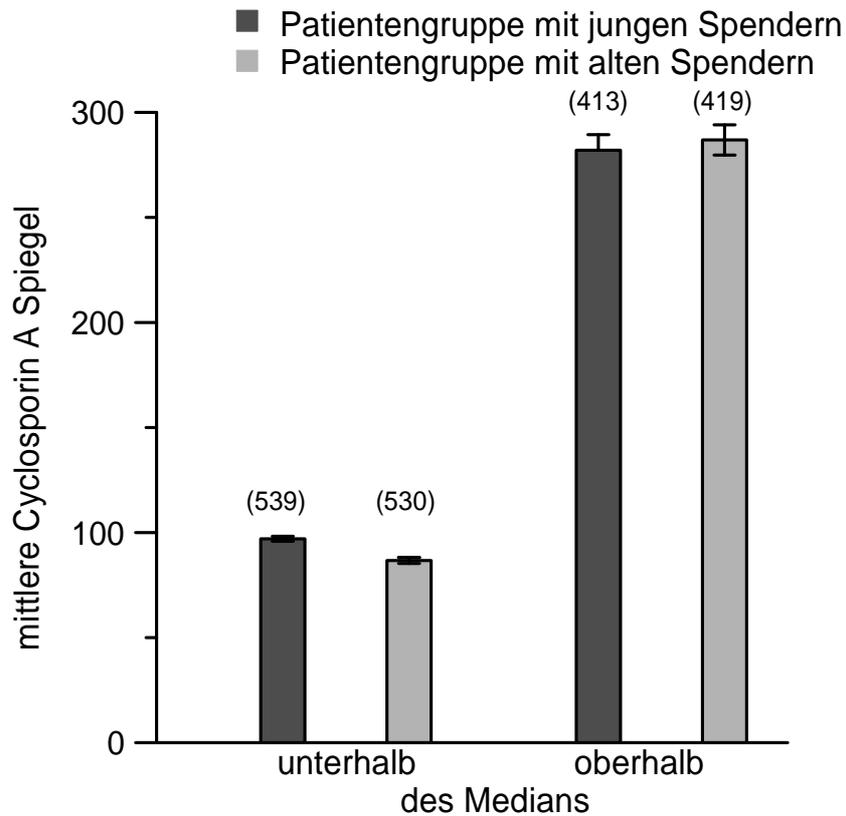


Abbildung 10: Vergleich der mittleren Cyclosporin A–Spiegel in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Spenderalter. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Daten in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.5. Dialysedauer

Dialysepatienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, eine Tendenz zur Eiweiß-Malnutrition sowie Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und multiple endokrine Veränderungen (37). Je länger die Dialysedauer vor Transplantation, desto ungünstiger ist wegen der mit der Zeit zunehmenden Folgeerkrankungen die Langzeitprognose für das Transplantat. Die mittlere Dialysedauer vor Transplantation lag in Gruppe A bei $4,22 \pm 0,09$ Jahren, in Gruppe B bei $3,98 \pm 0,09$ Jahren. Die beiden Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 11).

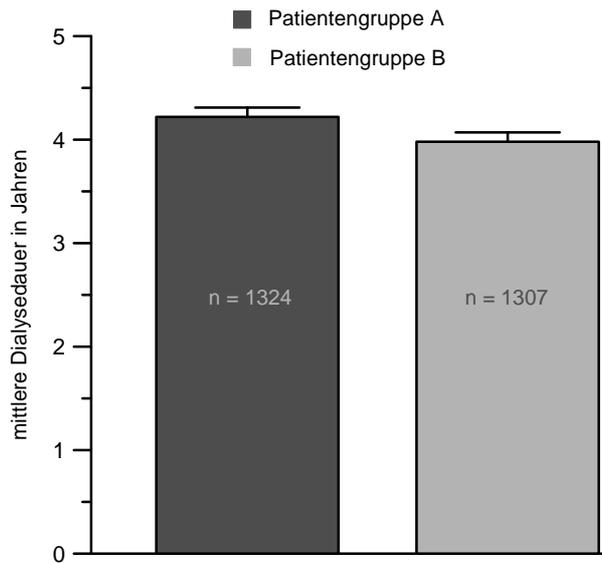


Abbildung 11: Vergleich der mittleren Dialysedauer in den Patientengruppen. Die Zahlen in den Balken geben die Anzahl der Daten in der jeweiligen Gruppe an.

Zwischen den einzelnen Untergruppen gab es auch hier bei der Cyclosporin A – Verteilung keine Abweichungen. Die Patienten mit kurzer Dialysedauer ($1,84 \pm 0,03$ Jahre in Gruppe A, $1,79 \pm 0,03$ Jahre in Gruppe B) hatten mittlere Cyclosporin A–Spiegel von $93,45 \pm 1,2$ ng/ml (Gruppe A) bzw. $0,35 \pm 5,83$ ng/ml (Gruppe B), bei den Patienten mit langer Dialysedauer ($6,62 \pm 0,12$ Jahre Gruppe A, $6,17 \pm 0,12$ Jahre Gruppe B) lagen die mittleren Cyclosporin A–Spiegel bei $92,5 \pm 1,2$ ng/ml (Gruppe A) bzw. $290,8 \pm 5,42$ ng/ml (Gruppe B), siehe Abbildung 12.

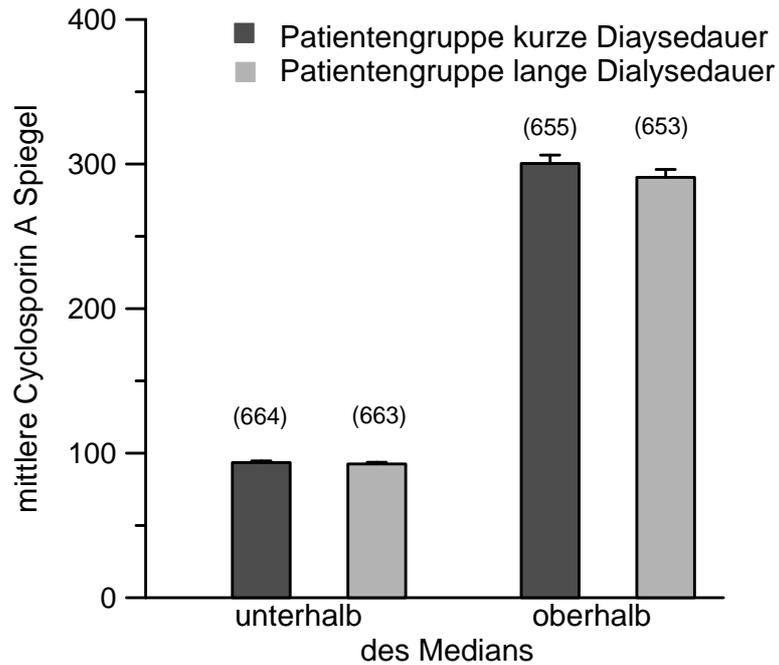


Abbildung 12: Vergleich der mittleren Cyclosporin A–Spiegel in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Dialysedauer. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.6. Ischämiedauer (Kalte Ischämiezeit)

Mit steigender kalter Ischämiezeit ergibt sich ein entsprechend weiter ausgedehnter Reperfusionsschaden im Parenchym, verbunden mit einer schlechteren Prognose des Transplantats (43). Daher wurden die Patientengruppen auf eine gleichmäßige Verteilung dieses Risikofaktors hin untersucht. Die mittlere kalte Ischämiezeit betrug in Gruppe A $19,37 \pm 0,17$ Stunden, in Gruppe B $19,78 \pm 0,27$ Stunden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Abb. 13).

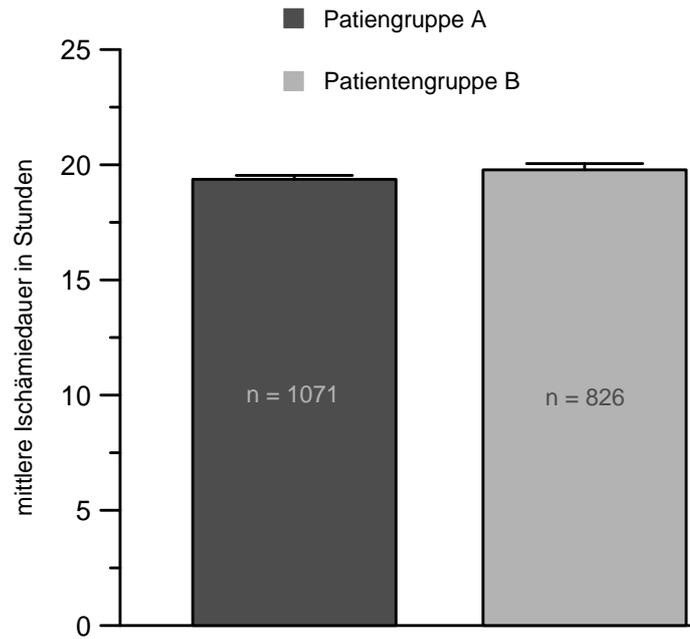


Abbildung 13: Vergleich der mittleren kalten Ischämiezeit in den Patientengruppen. Die Zahlen in den Balken geben die Anzahl der Daten in der jeweiligen Gruppe an.

In der Untergruppe mit kurzer kalter Ischämiezeit ($15,17 \pm 0,17$ h Gruppe A bzw. $14,61 \pm 0,23$ h Gruppe B) lagen die mittleren Cyclosporin A–Spiegel bei $91,26 \pm 1,33$ ng/ml für Gruppe A, bei $290,65$ ng/ml für Gruppe B, bei den Patienten mit langer kalter Ischämiezeit des Transplantats ($23,96 \pm 0,15$ h Gruppe A bzw. $24,3 \pm 0,16$ h Gruppe B) lagen die mittleren Spiegel bei $93,56 \pm 1,35$ (Gruppe A) bzw. $285,35 \pm 7,23$ ng/ml (Abb. 14).

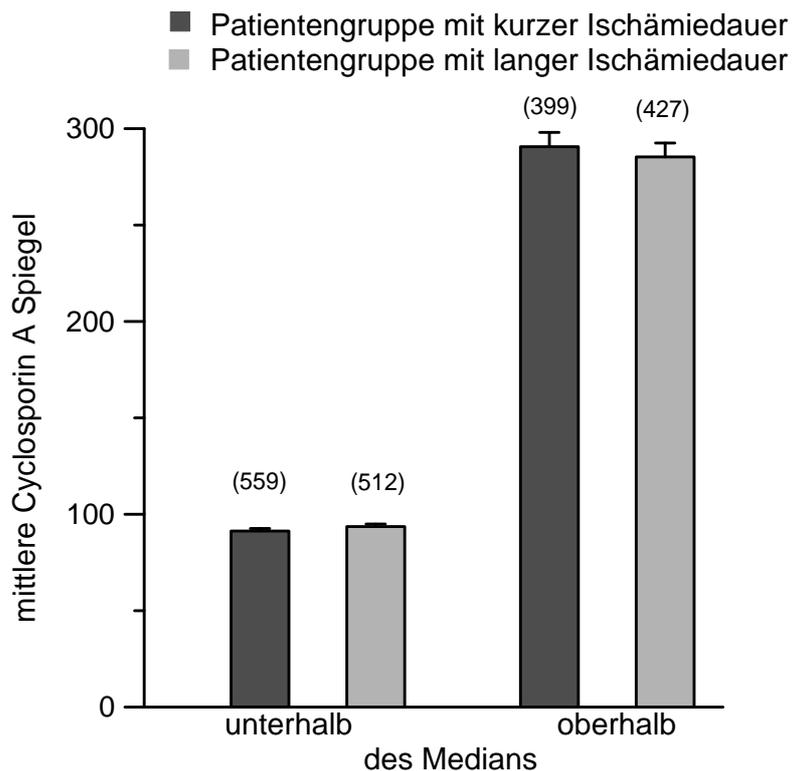


Abbildung 14: Vergleich der mittleren Cyclosporin A – Verteilung in den unterschiedlichen Patientengruppen, unterteilt nach Ischämiedauer. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Gruppe an.

3.1.7. Antihypertensive Medikation

Eine typische Nebenwirkung des CyA ist die arterielle Hypertonie, weshalb zum Monitoring zwingend auch die Überwachung der Blutdruckwerte gehört. Die meisten Patienten haben jedoch Antihypertensiva erhalten, deren Dosierung leider nicht dokumentiert wurde. Die Patientengruppe unterhalb des CyA-Median (Gruppe A) erhielt bei 963 Visiten eine antihypertensive Medikation, das entspricht etwa 66,5 % aller Visiten, davon in 678 Fällen (ca. 47,5 %) eine Kombination, in 413 Fällen (ca. 29,5 %) sogar drei und mehr Medikamente. Die Patientengruppe oberhalb des CyA-Median (Gruppe B) erhielt bei 895 Visiten, entsprechend ca. 61 % aller Visiten, Antihypertensiva, davon in 578 Fällen (ca. 39,5 %) eine Kombination, in 261 Fällen (ca. 18 %) drei und mehr Medikamente.

Die Differenz des durchschnittlichen Medikamentenbedarfs zwischen den Patientengruppen war statistisch signifikant. Der P-Wert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Eine detaillierte statistische Auswertung war wegen der fehlenden Angaben zur jeweiligen Dosierung nicht möglich.

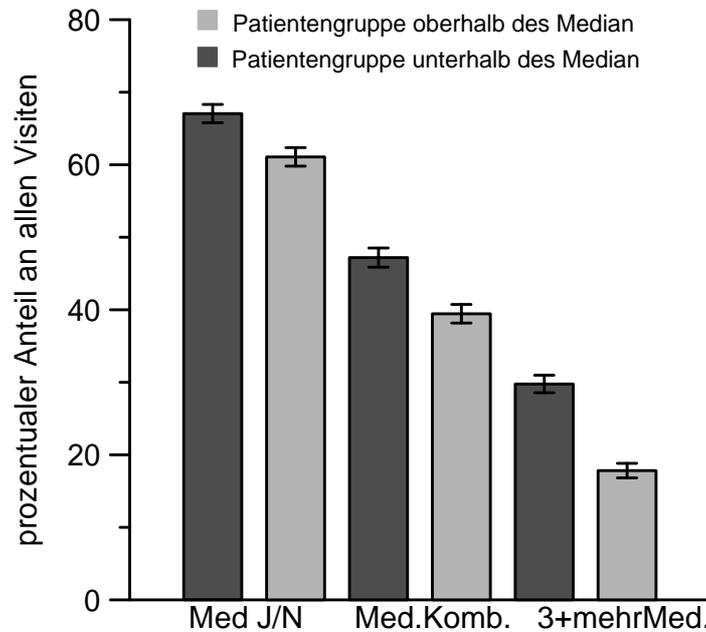


Abbildung 15: prozentualer Anteil der Visiten, an denen antihypertensive Medikamente gegeben wurden, unterteilt nach Patientengruppen, bezogen auf die 5 Jahre Beobachtungszeit

Es wurden verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlicher Häufigkeit angewendet. Die unten stehende Tabelle gibt Auskunft über die Medikamentenverteilung. Folgende Wirkstoffe wurden verabreicht:

Medikament	Anzahl in Gruppe A		Anzahl in Gruppe B	
	CyA - Spiegel unterhalb Median		CyA - Spiegel oberhalb Median	
Diuretikum	586		474	
Calcium-Antagonist	566		522	
ACE-Hemmer	226		71	
β-Blocker	598		530	
Sonstige Antihypertensiva	295		262	

Tabelle 2: Medikamentenverteilung zwischen den untersuchten Patientengruppen

Die Diuretika hatten dabei einen prozentualen Anteil an allen Visiten von $40,55 \pm 1,29$ % in der Gruppe A (unterhalb des CyA-Median) und von $32,35 \pm 1,22$ % in der Gruppe B (oberhalb des CyA-Median). Bei den Calcium-Antagonisten lagen die Anteile bei $39,17 \pm 1,28$ % in Gruppe A bzw. bei $35,63 \pm 1,25$ % in Gruppe B. 15,64 \pm 0,9 % der Patienten in Gruppe A erhielten ACE-Hemmer, dagegen nur $4,85 \pm 0,6$ % der Gruppe B, β -Blocker benötigten $41,38 \pm 1,29$ % der Gruppe A und $36,18 \pm 1,26$ % der Gruppe B. Die übrigen antihypertensiven Medikamente hatten zusammengefasst einen Anteil von $20,42 \pm 1,17$ % in Gruppe A bzw. $17,18 \pm 1,08$ % in Gruppe B.

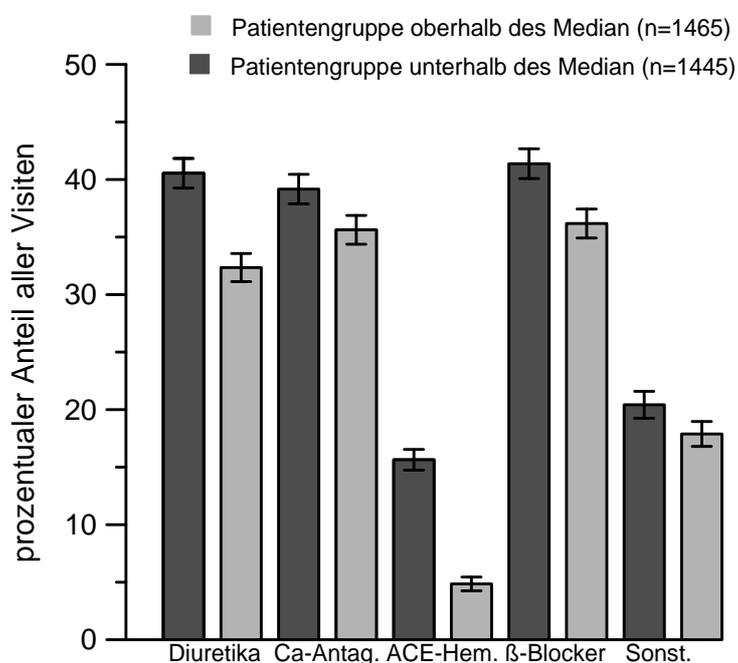


Abbildung 16: prozentualer Anteil der verabreichten antihypertensiven Medikamente, bezogen auf alle Visiten während 5 Jahren, aufgeteilt nach Wirkstoff und Patientengruppe. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Visiten an.

Der Diuretika-Bedarf war zwischen den Patientengruppen signifikant verschieden. Gleiches gilt für die Medikation mit Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern und β -Blockern. Der P-Wert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Bei insgesamt 1445 dokumentierten Visiten der Patientengruppe A (unterhalb des Cyclosporin A – Median) erhielten diese Patienten durchschnittlich $1,57 \pm$

0,04 antihypertensive Medikamente, die Patientengruppe B (oberhalb des Cyclosporin A- Median) erhielt bei insgesamt 1465 dokumentierten Visiten $1,27 \pm 0,03$ antihypertensive Medikamente.

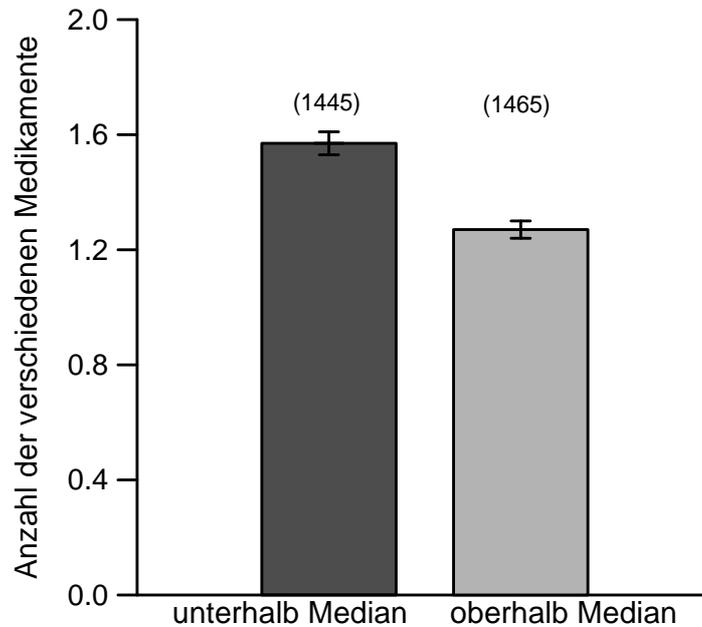


Abbildung 17: durchschnittliche Anzahl der verabreichten antihypertensiven Medikamente je Visite im Verlauf von 5 Jahren in den Patientengruppen. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der ausgewerteten Visiten an.

Die Differenz der durchschnittlichen Medikamentenanzahl zwischen den Patientengruppen war statistisch signifikant. Der P-Wert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.2. Komplikationen

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes wurden 152 Rejektionen dokumentiert, davon 94 akute Ereignisse. Die schlechtere Langzeitprognose bei häufigen Rejektionsereignissen ist bekannt und in der Literatur wiederholt beschrieben.

Nicht alle klinisch als Verdachtsdiagnosen beschriebenen Abstoßungsereignisse wurden durch Biopsie gesichert. Die vorhandenen Daten enthalten leider nicht die jeweilige Indikation zur histologischen Sicherung.

Von den 53 entnommenen Biopsien erbrachten 37 den Nachweis einer Abstoßungsreaktion, davon 4 schwere Rejektionen in der Patientengruppe unterhalb des Median. Die übrigen Biopsien ergaben entzündliche Komplikationen oder Fibrosen, in drei Fällen wurde ein Cyclosporin A-induzierter Parenchymschaden diagnostiziert. Signifikante Unterschiede konnten nicht gezeigt werden.

	Gruppe A	Gruppe B
Akute Abstoßung	61	46
davon durch PE gesichert	8	5
Chronische Abstoßung	33	12
davon durch PE gesichert	22	7

Tabelle 3: Abstoßungsreaktionen im Gruppenvergleich

	Gruppe A	Gruppe B
Anzahl Biopsien (gesamt)	37	15
davon:		
Fibrosen	14	0
Cyclosporinschaden	1	2
Tubulusatrophie	6	0
Rejektionen	30	12

Tabelle 4: Durchgeführte Biopsien im Gruppenvergleich

Komplikationen	Patienten
<i>Rejektionen</i>	152
<i>Nephrotisches Syndrom</i>	8
<i>rekurrierende GN</i>	2
<i>Pyelonephritis</i>	2
<i>postoperativ akutes Nierenversagen</i>	4
<i>Revisions - OP wegen Ureter- bzw. Blasennekrose</i>	2
<i>Cyclosporin A - induzierter Parenchymschaden, bioptisch gesichert</i>	3
<i>Transplantatverluste</i>	90
<i>Tod mit funktionierendem Transplantat.</i>	7

Tabelle 5: Dokumentierte Komplikationen bei untersuchten Patienten

Erkrankungen	Patienten
<i>CMV-Infektion</i>	20
<i>Herpes Zoster</i>	4
<i>Herpes simplex</i>	1
<i>Chronisch aggressive Hepatitis B</i>	1
<i>Neu aufgetretener Diabetes mellitus</i>	12
<i>Ketoacidose</i>	1
<i>Arterienstenosen</i>	10
<i>KHK</i>	4
<i>Myocardinfarkt</i>	1
<i>Cerebrale Blutung</i>	2
<i>Thrombose</i>	2
<i>Pneumonie</i>	1

Tabelle 6: Interkurrente Erkrankungen

Erkrankungen	Patienten
<i>Steroid-Diabetes</i>	10
<i>Morbus Cushing</i>	1
<i>Leukopenie</i>	1
<i>Panzytopenie</i>	1

Tabelle 7: Medikamentös bedingte Erkrankungen

3.3. Verlaufsparemeter

3.3.1. Serum – Kreatinin

Das Serumkreatinin ist ein wichtiger Kontrollparameter, der bei Anstieg Aussagen zur eingeschränkten Nierenfunktion zulässt. Die Kreatininwerte fielen aber leicht ab von $2,36 \pm 0,31$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $2,08 \pm 0,25$ mg/dl (Gruppe B) zu Beginn auf $2,02 \pm 0,6$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $1,82 \pm 2,01$ mg/dl (Gruppe B) zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die hohe Standardabweichung ist durch die geringe verbliebene Anzahl der Messwerte begründet.

Insgesamt waren die Werte aber auch unter Diuretika - Therapie deutlich erhöht gegenüber dem Referenzbereich.

Männer	0,84-1,25 mg/dl
Frauen	0,66-1,09 mg/dl
Kinder ab einem Jahr	0,25-0,62 mg/dl
Erwachsene über 50 Jahre	0,84-1,25 mg/dl

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

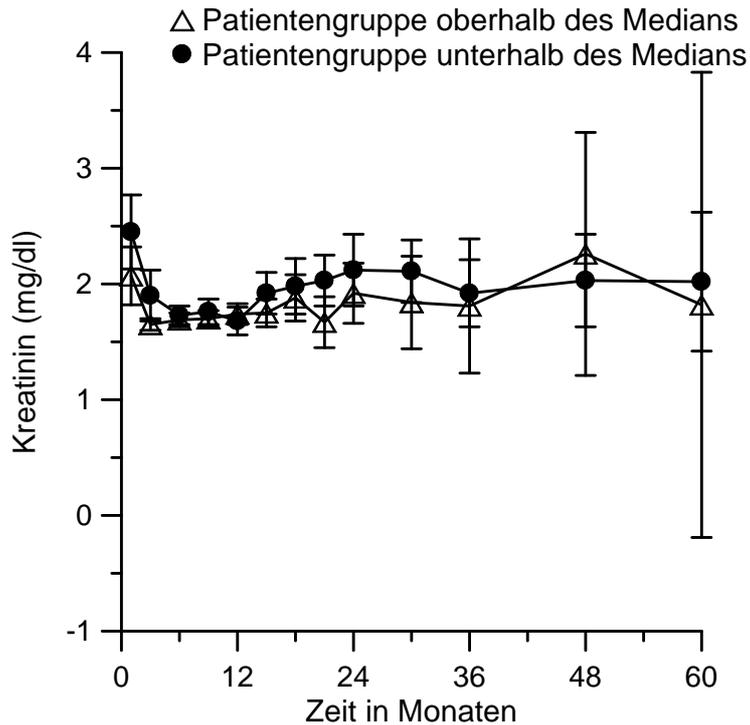


Abbildung 18: Verlauf der Serum – Kreatininwerte unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.2. Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance zeigt früher als das Serum-Kreatinin eine Störung der Nierenfunktion an. Erst bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance auf unter 30% der Norm steigen die Serum-Kreatininwerte an. Näherungsweise kann die Kreatinin-Clearance über die gekürzte MDRD-Formel aus dem Serum-Kreatinin, dem Patientenalter und –geschlecht bestimmt werden:

$$C\text{-Krea (ml/min)} = 186 \times S\text{-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} [\times 0,742 \text{ nur bei Frauen}]$$

[x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

Die Kreatinin-Clearance fiel in beiden Patientengruppen geringfügig ab, wobei

die Patientengruppe unterhalb des Median während des gesamten Beobachtungszeitraums etwas höhere Werte behielt. Die Werte bewegten sich in Patientengruppe A von $47,48 \pm 2,24$ ml/min zu Beginn des Beobachtungszeitraums auf $45,41 \pm 2,2$ ml/min zum Ende hin, in Patientengruppe B von $46,63 \pm 1,35$ ml/min auf $44,36 \pm 3,43$ ml/min. Die Werte waren also über den gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Patientengruppen vermindert gegenüber dem Referenzbereich.

Männer	60-139 ml/min x 1,73m ² / Körperoberfläche
Frauen	95-160 ml/min x 1,73m ² / Körperoberfläche
Kinder bis 13 Jahre	120-145 ml/min x 1,73m ² / Körperoberfläche

Nach dem 40. Lebensjahr fällt die Kreatinin-Clearance um ca. 8,5 ml/min pro 10 Jahre

Leider kann die Korrektur, bezogen auf die Körperoberfläche, nicht erfolgen, da in der Originaltabelle die dafür erforderlichen Daten (Körpergröße und Gewicht) nicht dokumentiert sind.

Die Kurvenverläufe der verfügbaren Daten unterscheiden sich nicht signifikant.

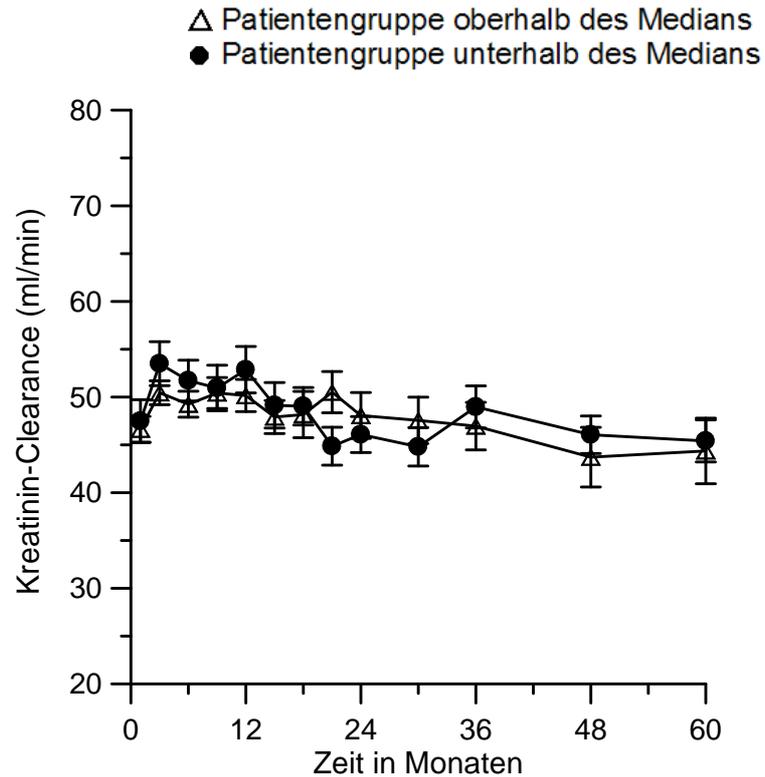


Abbildung 19: Verlauf der Kreatinin-Clearance, berechnet nach gekürzter MDRD-Formel, unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.3. Diuretika – Bedarf

Eine beginnende Einschränkung der Nierenfunktion wird in der Regel mit Diuretika - Therapie kompensiert. Wie bereits unter Punkt 3.1.7. (antihypertensive Medikation) beschrieben, lag der Gesamtbedarf an Diuretika in der Patientengruppe unterhalb des CyA.-Median signifikant über dem Bedarf in der Patientengruppe oberhalb des CyA-Median. Dabei ist jedoch auch der Verlauf dieses Bedarfs interessant für die Beurteilung des Verlaufs der Nierenfunktion. In der Patientengruppe unterhalb des CyA-Median stieg der Diuretika-Bedarf von $0,18 \pm 0,04$ bzw. 18 % der Visiten nach einem Monat auf $0,5 \pm 0,05$ bzw. 50 % der Visiten nach 60 Monaten. In der Patientengruppe oberhalb des Median stieg der Bedarf von $0,22 \pm 0,03$ bzw. 22 % der Visiten

auf $0,28 \pm 0,08$ bzw. 28 % der Visiten nach 60 Monaten. Die jeweilige Dosierung ist der Datenbank leider nicht zu entnehmen.

Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant verschieden.

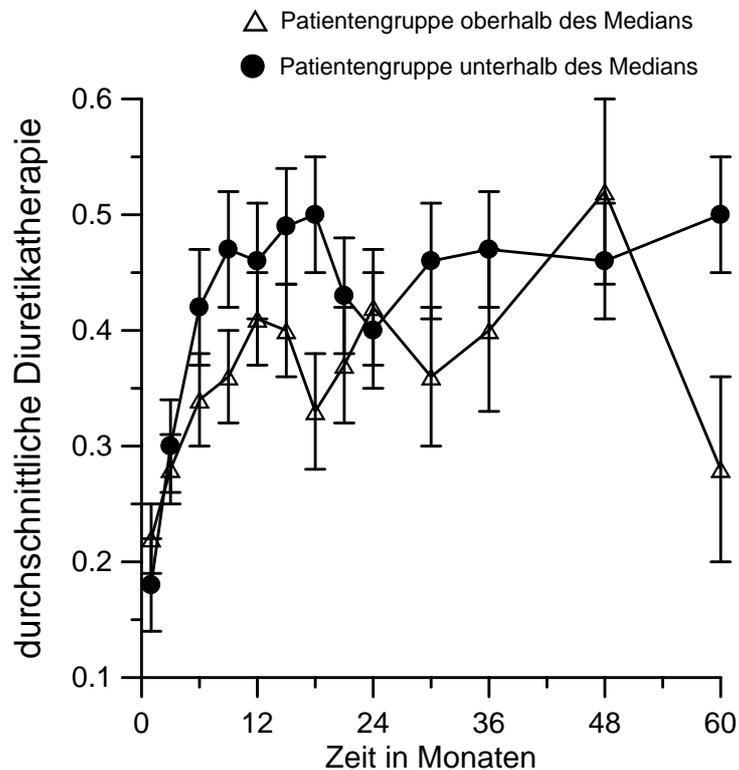


Abbildung 20: Verlauf des Diuretika - Bedarfs unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.4. Serum - Harnsäure

Da die Harnsäurewerte durch Filtration, Sekretion im proximalen und distalen sowie Resorption im distalen Tubulus beeinflusst werden, ist dieser Parameter eine wichtige Kontrollgröße zur Überwachung der Nephrotoxizität des Cyclosporin A. Wegen der Abhängigkeit von Ernährung und Muskelmasse kann dieser Parameter aber nie isoliert zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden. Eine forcierte Diurese senkt die Harnsäurewerte, Thiazid-Diuretika können die Harnsäureausscheidung jedoch vermindern (41).

Hier ist zu erwähnen, dass in der Patientengruppe unterhalb des CyA-Median in 31% der Visiten ein nicht näher bezeichnetes Diuretikum gegeben wurde, in der Patientengruppe oberhalb des Median sogar in 45% der Visiten.

Die Serum – Harnsäurewerte lagen in den ersten beiden Jahren in der Gruppe unterhalb des Median etwas höher als in der Gruppe oberhalb des Median, glichen sich jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraums einander an.

Bezogen auf den Referenzbereich

Frauen	2,5-5,9 mg/dl
Männer	3,5-7,1 mg/dl
Kinder	1,9-5,9 mg/dl

waren die Werte meist hochnormal oder gering erhöht. Der Gesamttrend zeigt einen leichten Anstieg von $5,75 \pm 0,19$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $6,2 \pm 0,39$ mg/dl (Gruppe B) einen Monat nach Transplantation auf Werte von $7,17 \pm 0,58$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $7,5 \pm 1,9$ mg/dl (Gruppe B) 60 Monate nach Transplantation.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

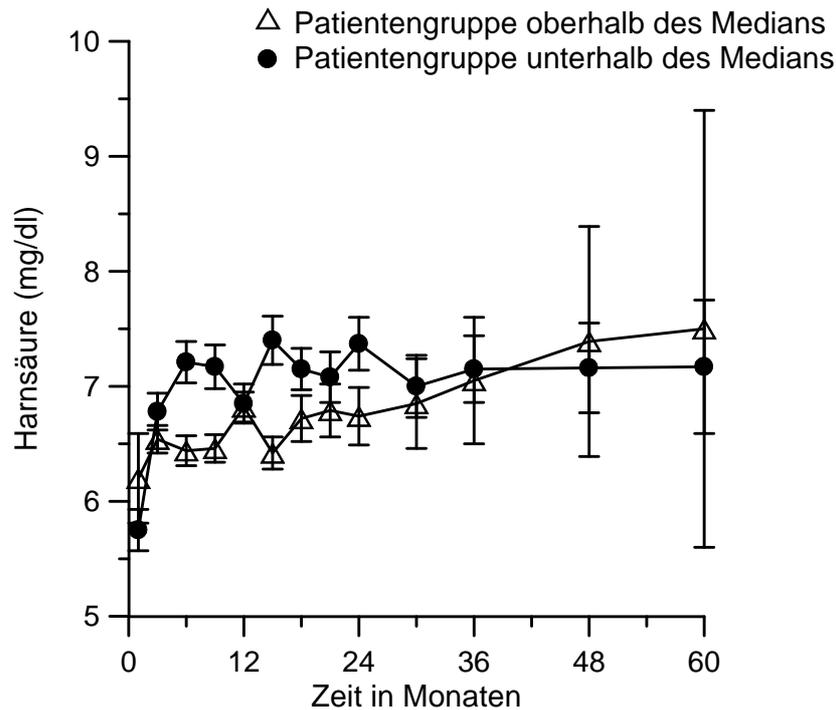


Abbildung 21: Verlauf der Serum – Harnsäurewerte unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.5. Serum - Harnstoff

Dieser Laborparameter gehört mit dem Kreatinin zum Standard bei der Kontrolle der Nierenfunktion. Die Harnstoffwerte stiegen in Gruppe A von $34,34 \pm 1,98$ mg/dl einen Monat nach Transplantation auf $39,78 \pm 2,25$ mg/dl 60 Monate nach Transplantation. In Gruppe B stiegen die entsprechenden Werte von $32,27 \pm 1,03$ mg/dl auf $49,79 \pm 6,01$ mg/dl. Die hohe Standardabweichung erklärt sich hier durch die geringe verbliebene Anzahl der Messwerte.

Auch hier waren die Werte trotz Diuretikabehandlung (Gruppe A 31%, Gruppe B 45%) gemessen am Referenzbereich

Erwachsene und Kinder	12-48 mg/dl
-----------------------	-------------

hochnormal bis gering erhöht.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

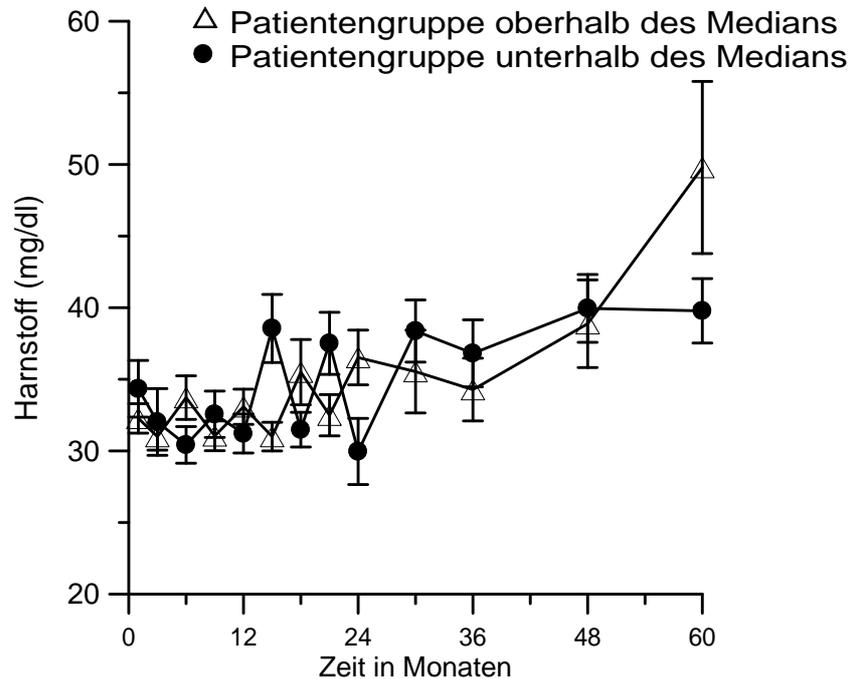


Abbildung 22: Verlauf der Serum – Harnstoffwerte unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.6. Serum – Kalium

Eine dosisabhängige Hyperkaliämie ist für Cyclosporin A bekannt. Engmaschige Kontrollen sind wegen der erheblichen Auswirkungen erforderlich. Hier blieben die Kaliumwerte nahezu konstant im Bereich von $4,66 \pm 0,07$ mmol/dl (Gruppe A) bzw. $4,71 \pm 0,05$ mmol/dl (Gruppe B) zu Beginn und am Ende $4,5 \pm 0,58$ mmol/dl (Gruppe A) bzw. $4,49 \pm 1,92$ mmol/dl (Gruppe B). Allerdings werden die Werte auch durch Gabe von Diuretika beeinflusst. Die Patientengruppe unterhalb des CyA-Median (Gruppe A) erhielt bei 596 Visiten ein Diuretikum, die Patientengruppe oberhalb des CyA-Median (Gruppe B) bei 401 Visiten. Auch hier zeigte sich wieder eine hohe Standardabweichung wegen geringer Anzahl bei der letzten Messung. Die Werte bewegten sich überwiegend innerhalb des Referenzbereiches.

Erwachsene	3,6-4,8 mmol/l
Neugeborene	3,6-6,1 mmol/l

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

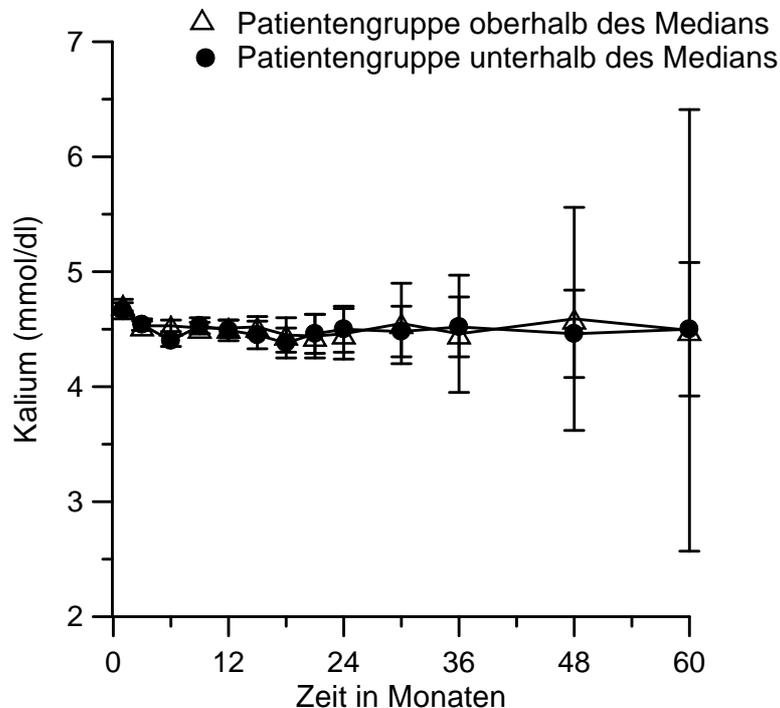


Abbildung 23: Verlauf der Serum – Kaliumwerte unter Cyclosporin A–Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.7. Serum – Phosphat

Der bereits während der Dialysezeit kompromittierte Phosphathaushalt kann durch Cyclosporin A über verschiedene Nebenwirkungsmechanismen unterschiedlich beeinflusst werden. Bei den Serum–Phosphatspiegeln war die Entwicklung zu Beginn des Beobachtungszeitraums gegenläufig, der spätere Verlauf sah recht ähnlich aus, allerdings waren die Werte der Patientengruppe oberhalb des CyA-Median insgesamt höher als bei der Patientengruppe unterhalb des CyA-Median. In Gruppe A stiegen die Werte von anfangs mit $2,3 \pm 0,09$ mg/dl erniedrigten Werten auf zuletzt $3,31 \pm 0,63$ mg/dl an, während in Gruppe B ein Abfall von zu Beginn etwas zu hohen $4,92 \pm 0,21$ mg/dl auf $4,49 \pm 1,92$ mg/dl zum Ende der Beobachtungszeit zu verzeichnen war.

Der Referenzbereich liegt hier bei

Männer u. Frauen	2,7 - 4,8 mg/dl
Neugeborene	4,8 - 9,5 mg/dl
Säuglinge	4,9 – 7,9 mg/dl
Kinder	3,4 – 6,2 mg/dl

Die Kurvenverläufe sind statistisch signifikant verschieden. Der P-Wert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

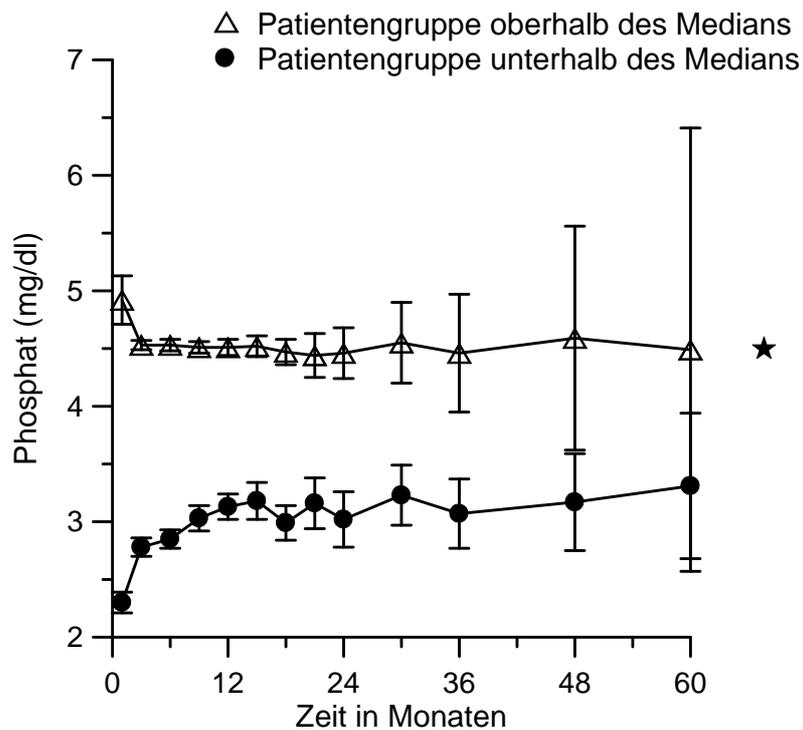


Abbildung 24: Verlauf der Serum – Phosphatwerte unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die dargestellten Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich mit einem P-Wert $< 0,05$. Die Signifikanz ist mit einem * gekennzeichnet.

3.3.8. Kreatinin im Urin

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Kreatininausscheidung. Sie zeigte in beiden Patientengruppen den nahezu gleichen Verlauf. Sie hielt sich recht gleich bleibend im Bereich zwischen $1,83 \pm 0,47$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $1,34 \pm 0,1$ mg/dl (Gruppe B) einen Monat nach Transplantation und $1,34 \pm 5,87$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $1,23 \pm 14,69$ mg/dl (Gruppe B) 60 Monate nach Transplantation.

Ein Vergleich mit dem Referenzbereich

Männer	8,7-24,6 mg/kg x 24 h
Frauen	7,3-21,4 mg/kg x 24 h
Kinder	7,2-13,1 mg/kg x 24 h

gestaltet sich hier schwierig, da leider die Werte nicht auf das Patientengewicht bezogen sind und dieses auch in der Originaldokumentation nicht vorliegt.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

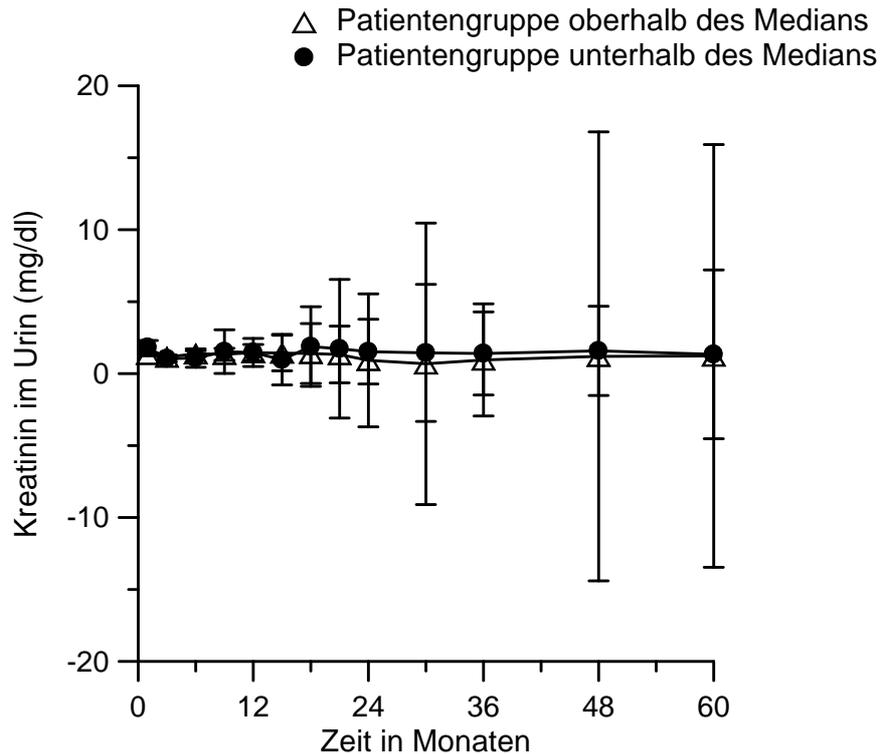


Abbildung 25: Verlauf der Kreatininausscheidung im Urin unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.9. Glukosurie

Der diabetogene Effekt des CyA ist in der Literatur beschrieben. Eine Glukosurie ist jedoch eher noch hinweisend auf die nephrotoxische Wirkung des CyA. Die Glukose-Ausscheidung verlief in den beiden Patientengruppen teilweise gegenläufig. Der Gesamttrend zeigte aber jeweils einen leichten Rückgang von anfangs $23,39 \pm 9,74$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $47,02 \pm 10,65$ mg/dl (Gruppe B) auf $5,29 \pm 3,32$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $22,41 \pm 11,21$ mg/dl (Gruppe B) am Ende des Beobachtungszeitraumes. Die anfangs deutlich bis stark erhöhten Werte näherten sich also zuletzt dem Referenzbereich an.

Erwachsene und Kinder	< 15 mg/dl
-----------------------	------------

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

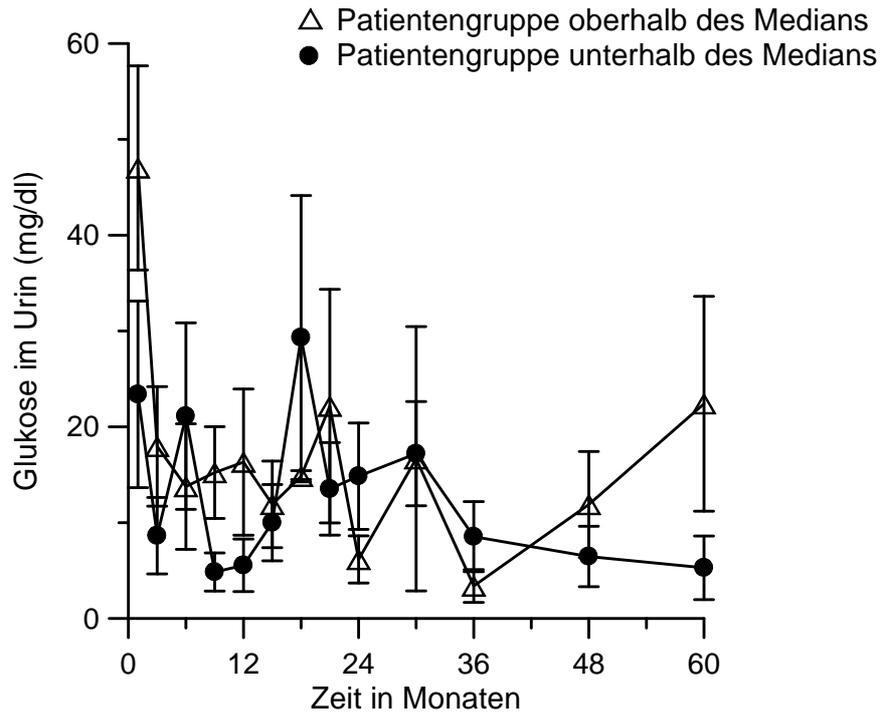


Abbildung 26: Verlauf der Glukosurie unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.10. Proteinurie

Die Proteinurie ist ein eindeutiger Hinweis auf eine Nierenschädigung im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit im Glomerulum oder im Tubulussystem. Sie passt sowohl zu einer akuten Schädigung im Rahmen einer Rejektion als auch zur chronischen Transplantatnephropathie.

3.3.10.1. semiquantitative Messung

Ähnlichen Schwankungen wie die Glukosurie war auch die Proteinausscheidung bei der semiquantitativen Messmethode unterworfen. Die Werte lagen einen Monat nach Transplantation bei $29,19 \pm 5,96$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $23,81 \pm 3,82$ mg/dl (Gruppe B) und stiegen auf $57,51 \pm 11,13$ mg/dl (Gruppe A) bzw. $46,72 \pm 19,01$ mg/dl (Gruppe B) 60 Monate nach

Transplantation. Normalerweise ist im Urin kein Eiweiß nachweisbar, es wird aber eine kritische Grenze beschrieben.

Der Referenzbereich liegt hier für den Morgen-Urin bei

Erwachsene und Kinder	< 30 mg/dl
-----------------------	------------

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

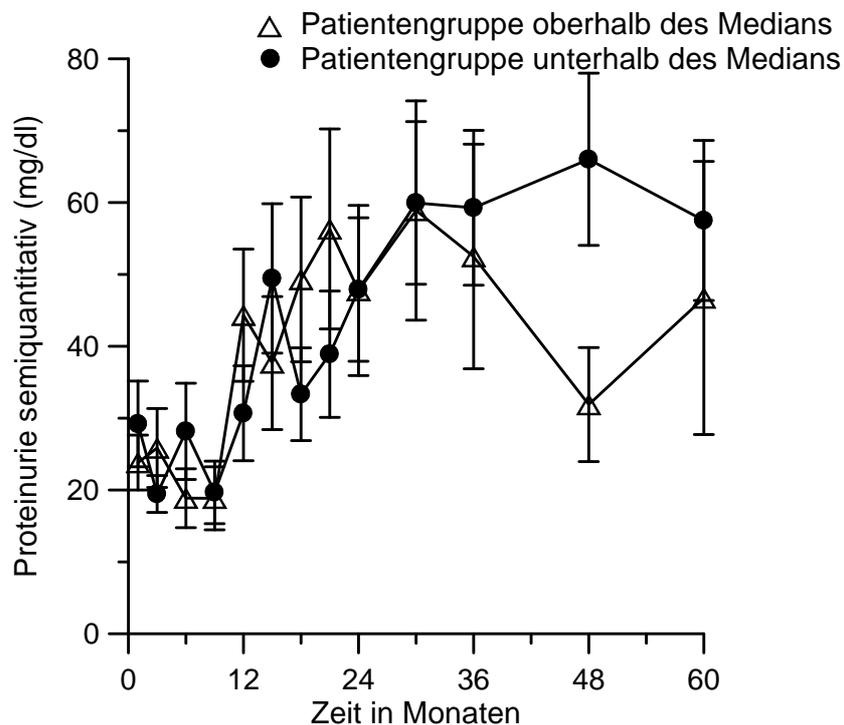


Abbildung 27: Verlauf der Proteinurie (semiquantitativ) unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt

3.3.10.2. Quantitative Messung

Bei der quantitativen Messung im 24-Stunden-Sammelurin war nur eine deutliche Abweichung nach oben im Mittelwert nach 9 Monaten in der Patientengruppe oberhalb des Median auffällig, der übrige Verlauf zeigte in Gruppe A einen leicht steigenden Trend von $1,19 \pm 0,32$ g/24h zu Beginn auf

2,27 ± 5,83 g/24h am Ende des Beobachtungszeitraums, in Gruppe B blieben die Werte fast konstant bei anfangs 0,66 ± 0,08 g/24h bis zuletzt 0,5 ± 14,88 g/24h. Gegenüber dem Referenzbereich

Erwachsene und Kinder	< 0,15 g/24h
-----------------------	--------------

waren alle Werte deutlich erhöht.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

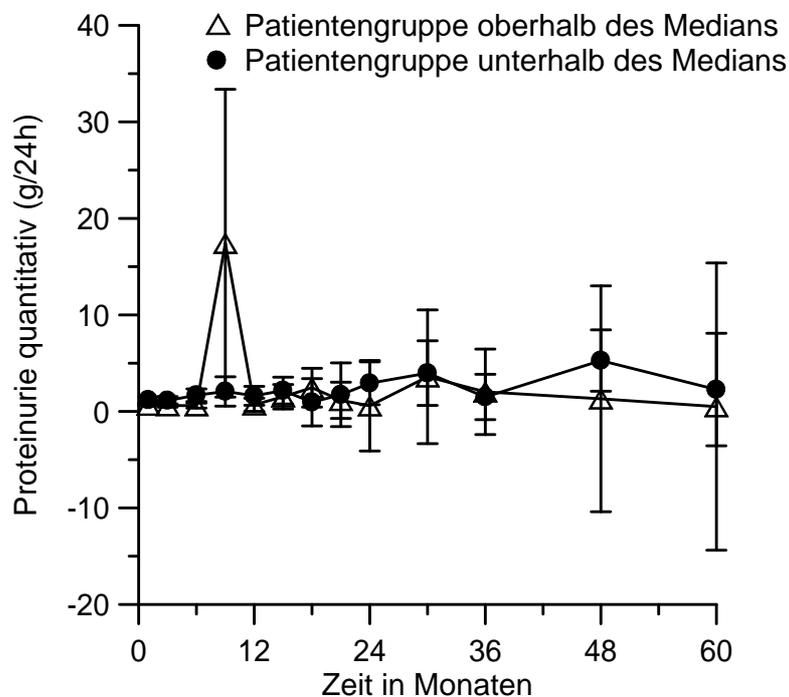


Abbildung 28: Verlauf der Proteinurie (quantitativ) unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

3.3.11. Leukozyturie

Der Nachweis von Leukozyten im Urin deutet auf einen Harnwegsinfekt hin. Die Infektanfälligkeit steigt bekanntermaßen mit der CyA-Dosis an. Wie in der Einleitung erwähnt, wurden jedoch auch sterile Leukozyturien als typische Nebenwirkung des CyA beschrieben. Im Verlauf der Leukozyturie fand sich ein

Ausreißer nach oben bei der Messung 48 Monate nach Transplantation. Ansonsten war ein paralleler Verlauf in beiden Patientengruppen zu beobachten. Die Leukozytenzahlen stiegen nur wenig von $4,0 \pm 0,42$ Zellen/ μl (Gruppe A) bzw. $4,4 \pm 0,43$ Zellen/ μl (Gruppe B) einen Monat nach Transplantation auf $5,66 \pm 1,61$ Zellen/ μl (Gruppe A) bzw. $4,69 \pm 2,4$ Zellen/ μl 60 Monate nach Transplantation.

Alle Werte lagen noch innerhalb des Referenzbereiches.

Erwachsene und Kinder	< 10 Zellen/ μl
-----------------------	----------------------------

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

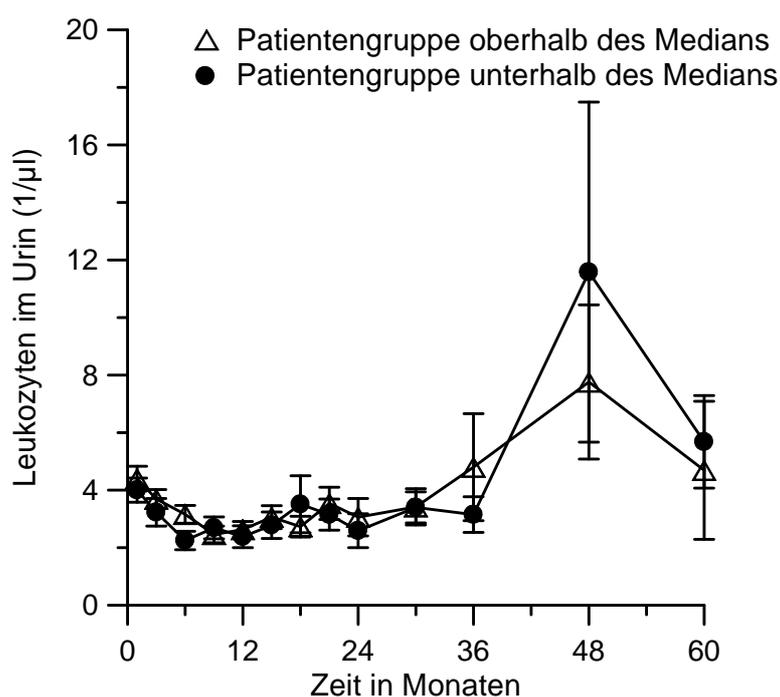


Abbildung 29: Verlauf der Leukozyturie unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.12. Erythrozyturie

Erythrozyten im Urin deuten auf eine Nierenschädigung hin. Diese kann im Glomerulum oder im Tubulussystem bestehen. Bei den Erythrozytenzahlen sah der Verlauf deutlich anders als bei den Leukozyten aus. In der Patientengruppe unterhalb des Median blieben die Werte von $43,55 \pm 7,27$ Zellen/ μl einen Monat nach Transplantation bis $44,38 \pm 7,82$ Zellen/ μl 60 Monate nach Transplantation etwa konstant. Dagegen stiegen die Zellzahlen in der Patientengruppe oberhalb des Median von $25,86 \pm 4,79$ Zellen/ μl einen Monat nach Transplantation auf $36,31 \pm 12,81$ Zellen/ μl 60 Monate nach Transplantation. Hier lagen alle Werte deutlich über dem Referenzbereich.

Erwachsene und Kinder	< 3 Zellen/ μl
-----------------------	---------------------------

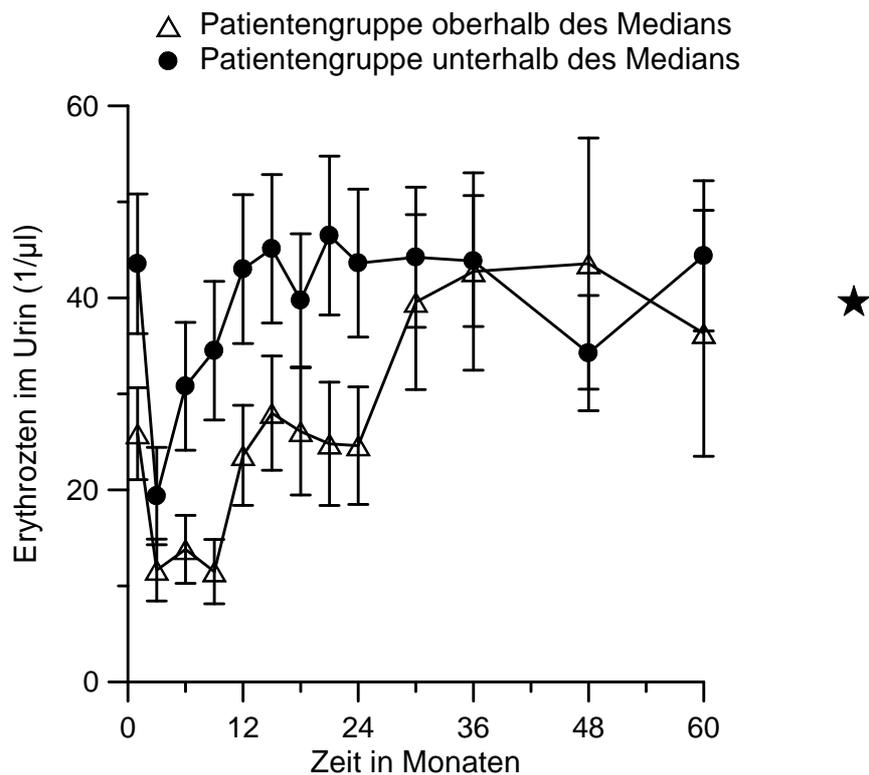


Abbildung 30: Verlauf der Erythrozyturie unter Cyclosporin A – Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich signifikant

3.3.13. Blutdruck

Eine typische Nebenwirkung des CyA ist die arterielle Hypertonie, weshalb zum Monitoring zwingend auch die Überwachung der Blutdruckwerte gehört. Die meisten Patienten haben jedoch Antihypertensiva erhalten, deren Dosierung leider nicht dokumentiert wurde. Die durchschnittliche Anzahl der benötigten antihypertensiven Medikamente steigerte sich im Verlauf der 5 Jahre in der Patientengruppe unterhalb des CyA - Median von $0,99 \pm 0,11$ im ersten Monat auf $1,71 \pm 0,13$ nach 60 Monaten, in der Patientengruppe oberhalb des CyA - Median von $1,02 \pm 0,08$ nach einem Monat auf $1,27 \pm 0,26$ nach 60 Monaten. Die Dosierung ist leider nicht bekannt.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

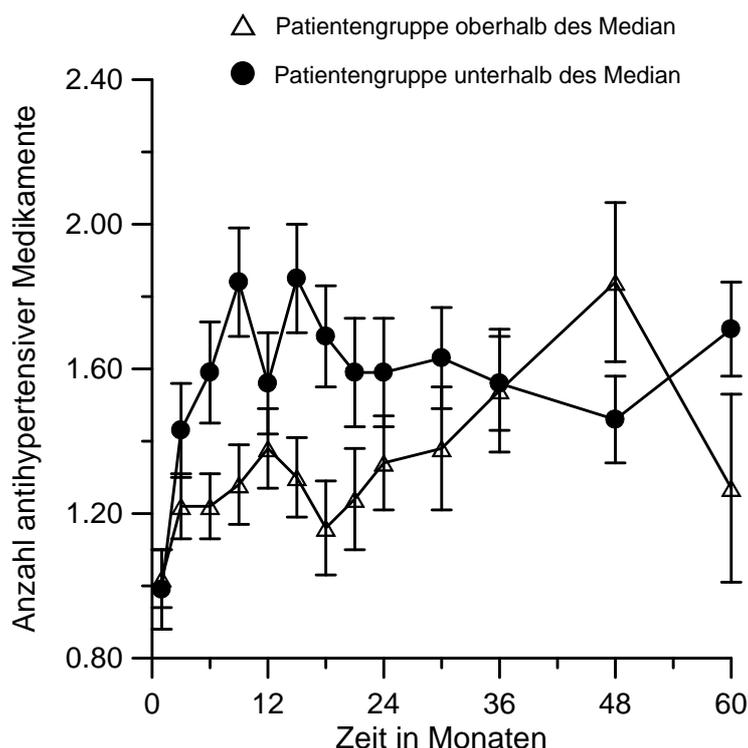


Abbildung 31: Verlauf der durchschnittlichen Anzahl der verabreichten antihypertensiven Medikamente je Visite unter Cyclosporin A- Therapie im Verlauf von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt

3.3.13.1. Systolischer Blutdruck

Die systolischen Blutdruckwerte fielen in der Patientengruppe unterhalb des Median von $140 \pm 2,4$ mm Hg einen Monat nach Transplantation auf $133,3 \pm 1,73$ mm Hg 60 Monate nach Transplantation. In der Patientengruppe oberhalb des Median blieben die Werte ungefähr gleich bei anfangs $141,56 \pm 1,51$ mm Hg bis zuletzt $139,79 \pm 4,82$ mm Hg 60 Monate nach Transplantation.

Gemessen am Referenzbereich

Erwachsene	< 140 mm Hg
Kinder	< 115 mm Hg

waren die Werte hochnormal bis gering erhöht.

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

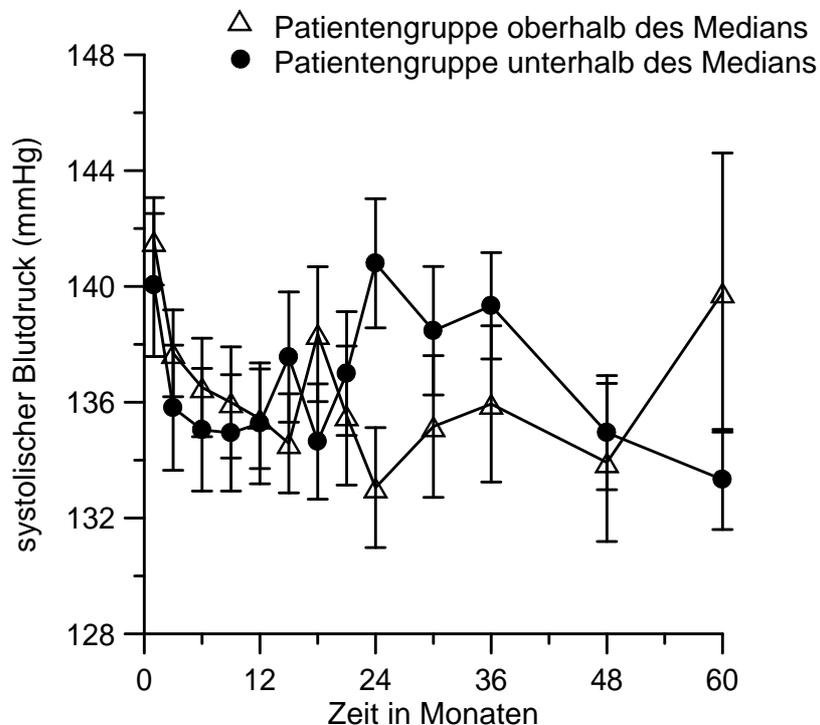


Abbildung 32: Verlauf des systolischen Blutdrucks unter Cyclosporin A - Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.3.13.2. Diastolischer Blutdruck

Bei den diastolischen Blutdruckwerten zeigte sich in beiden Patientengruppen ein leichter Abfall von $85,94 \pm 1,32$ mm Hg (Gruppe A) bzw. $86,98 \pm 0,91$ mm Hg (Gruppe B) zu Beginn auf $82,76 \pm 0,79$ mm Hg (Gruppe A) bzw. $83,13 \pm 1,8$ mm Hg (Gruppe B) zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Die Werte lagen jeweils im oberen Referenzbereich.

Erwachsene	< 90 mm Hg
Kinder	< 80 mm Hg

Die Kurvenverläufe unterscheiden sich nicht signifikant.

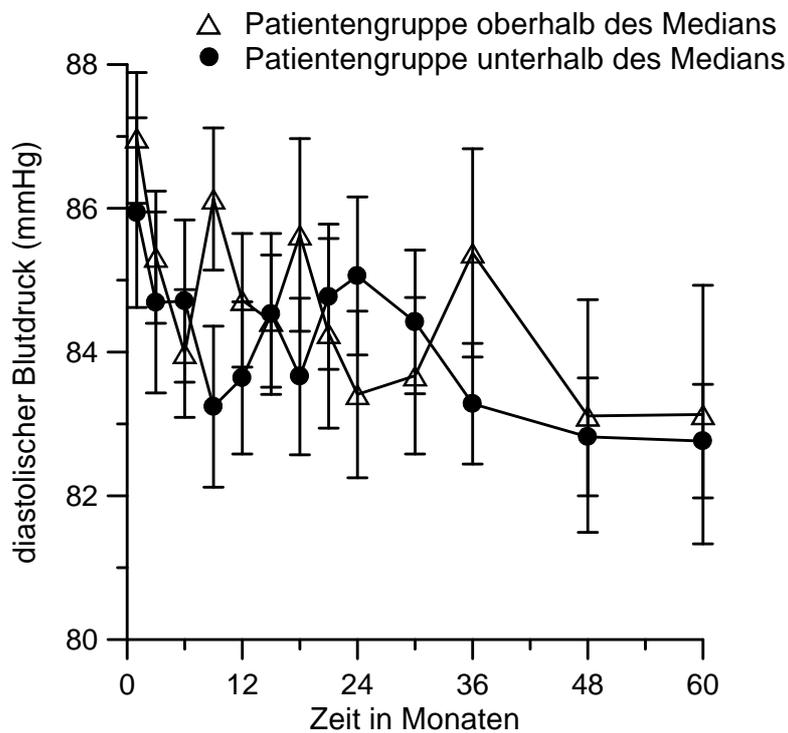


Abbildung 33: Verlauf des diastolischen Blutdrucks unter Cyclosporin A-Gabe über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

4. Diskussion

Immunsuppressive Therapieprotokolle, unabhängig welcher Art, bergen immer noch vielfältige Probleme mit Unverträglichkeiten und bedeutenden Nebenwirkungsprofilen der unterschiedlichen Medikamentengruppen. Die Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren, speziell das Cyclosporin A, werden hauptsächlich wegen ihrer Nephrotoxizität kontrovers diskutiert. Ganz darauf zu verzichten ist aber bis dato noch nicht gelungen, und dies wird wohl eher noch weiterhin der Fall bleiben. Gegenstand der Forschung ist, ein individuell optimales Regime zurechtzuschneiden. Die bislang zur Verfügung stehenden Studien zeigen jeweils dosisabhängige Nebenwirkungen des Cyclosporin im Rahmen kurzer bis mittelfristiger Studienprotokolle (80). Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, die Dosisabhängigkeit auch für längere Beobachtungszeiträume zu verifizieren und mit der Langzeitprognose des Transplantats in Bezug zu setzen. Hierzu wurden die Parameter mit Relevanz für die Nebenwirkungen, die von besonderem Interesse sind, untersucht. Alle untersuchten Laborparameter geben Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die auf unterschiedlichen Nebenwirkungsmechanismen beruhen kann.

Zum Ausschluss eines Bias wurden alle potentiellen Einflussgrößen wie Patientenalter, Geschlecht, Dialysedauer, Ischämiedauer, Spenderalter etc. auf eine gleichmäßige Verteilung zwischen den zu vergleichenden Gruppen hin untersucht. Solche Störfaktoren wären durchaus in der Lage, systematische Fehlschlüsse zu begünstigen. Im vorliegenden Fall zeigte sich jedoch, wie in den Balkendiagrammen ersichtlich, keine statistisch signifikante Differenz. Wie aber im Folgenden noch deutlich wird, konnten andere möglicherweise das Ergebnis beeinflussende Faktoren mangels Dokumentation nicht vollständig statistisch ausgewertet werden.

Erwartungsgemäß bestätigte diese Analyse die aus der Literatur hinreichend bekannte Beeinflussung der Nierenfunktionsparameter Eine dosisabhängige

Verschlechterung der Nierenfunktion ist durch diese Untersuchung statistisch allerdings nicht zu belegen. Wie bereits in vorangegangenen Studien (22, 23, 26, 42, 50, 65) beschrieben, lagen auch hier die klassischen Laborparameter Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin, jeweils im Serum, im gesamten Patientenkollektiv während des gesamten Beobachtungszeitraums leicht über den jeweiligen Referenzbereichen. Serum - Harnstoff, Serum - Harnsäure und Proteinurie nahmen während des Beobachtungszeitraums sogar leicht zu. Die Kreatinin-Clearance nahm in beiden Gruppen im Verlauf ab. Dies kann zusammen gesehen als Hinweis sowohl auf eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate mit vermehrter Retention der harnpflichtigen Substanzen als auch auf einen Schaden im Tubulussystem mit Störung der komplexen Sekretions- und Resorptionsprozesse in diesem Abschnitt gedeutet werden. Eine Dosisabhängigkeit der Erhöhung von Retentionswerten konnte in der vorliegenden Analyse jedoch nicht nachgewiesen werden. In der Patientengruppe unterhalb des CyA-Median wurden zwar häufiger als in der Patientengruppe oberhalb des CyA-Median Diuretika verabreicht, allerdings könnte eine Verschleierung des dosisabhängigen Effektes durch eine eventuell unterschiedliche Dosierung, die nicht dokumentiert wurde, hervorgerufen worden sein. Darüber hinaus können die verabreichten Diuretika (sofern es sich um Thiazide handelt), wie auch andere Antihypertensiva, das Risiko einer Hyperurikämie erhöhen. Außerdem ist aus den vorliegenden Daten nicht zu entnehmen, ob und in welcher Dosierung evtl. Allopurinol Bestandteil der Medikation war. Speziell zur Hyperurikämie haben allerdings bereits Clive und Mitarbeiter eine Dosisabhängigkeit angezweifelt, sondern vermutet, dass eher die Belastung mit Cyclosporin an sich die Ursache sei (42). Sie empfehlen daher, Patienten mit Hyperurikämie in der Anamnese bei Beginn einer CyA-Therapie bereits ebenfalls auf Allopurinol einzustellen.

Aus den Daten kann durchaus geschlossen werden, dass mit angepasster Medikation eine Langzeitschädigung des Transplantats vermieden werden kann.

Leider ist in den zur Verfügung stehenden Daten nicht dokumentiert, ob und welche bzw. in welcher Dosierung Blutzucker senkende Medikamente gegeben werden mussten. Das Patientenkollektiv zeigt jedoch eindeutig, dass auch Fälle mit behandlungsbedürftigem *Diabetes mellitus* darunter gewesen sein müssen. Eine Glukosurie zeigt jedoch nicht nur eine diabetische Stoffwechsellage, sondern auch ganz besonders eine Nierenschädigung an. Die nachgewiesene Glukose-Ausscheidung ist somit möglicherweise ein Indikator für die Nephrotoxizität des CyA, wobei hier keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden konnte. Thomas und Mitarbeiter haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 eine von der CyA-Dosis unabhängige perioperative Hyperglykämie auch bei Patienten ohne *Diabetes mellitus* beschrieben, die sie in Zusammenhang mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko durch proinflammatorische Effekte der Glukose bringen (66). Die frühe Hyperglykämie ist sicherlich auch im Zusammenhang mit den in der Frühphase noch hohen Dosen an Glukokortikoiden zu sehen. Auch in dieser Retrospektive lagen die Werte anfangs deutlich über dem Referenzbereich, was zu einer Überschreitung der Nierenschwelle passen würde. Eine so genannte normoglykämische Glukosurie würde hauptsächlich durch Funktionsstörungen im Tubulus verursacht. Ob es sich jedoch tatsächlich um eine normo- oder doch um eine hyperglykämische Glukosurie handelte, vermag man auf der Basis dieser Daten nicht zu sagen. Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass mit Hilfe der angepassten Begleitmedikation eine dauerhafte Schädigung des Transplantats vermieden werden konnte.

Bei der Kontrolle der Kaliumwerte stellt sich das gleiche Problem bezüglich einer korrekten Beurteilung. Wie erwähnt, ist in den Daten nicht näher bezeichnet, um welche Art des verabreichten Diuretikums es sich jeweils handelt. So ist nicht weiter zu ermitteln, ob die stabilen Kaliumwerte durch Schleifendiuretika erzielt wurden, oder ob teilweise Kalium sparende Diuretika gegeben wurden. Hier wäre eine genauere Dokumentation wünschenswert. In der Literatur finden sich zur Hyperkaliämie nur einzelne Fallberichte, die einhellig die Vermutung vertreten, dass sie auf dem Boden eines niedrigen

Serumaldosteronspiegels (43) bzw. einer tubulären Resistenz auf Aldosteron entstehe (69, 70).

Zahlreiche Studien belegen auch die dosisabhängige Wirkung des Cyclosporin A auf das kardiovaskuläre System (3, 27, 30, 47, 48, 49, 51). Dass dies in der vorliegenden Analyse nicht erneut gezeigt werden konnte, ist möglicherweise wieder eine Folge der Begleitmedikation. Entgegen der Erwartungen zeigte sich, dass die Patientengruppe unterhalb des CyA-Median einen deutlich höheren Bedarf an antihypertensiven Medikamenten zeigte als die Patientengruppe oberhalb des CyA-Median. Hier ist allerdings erneut die Frage nach der jeweiligen Dosierung zu stellen, die aus der Datenbank nicht zu beantworten ist. Daher ist die statistische Überprüfung hier mit äußerster Vorsicht zu beurteilen. Letztlich ist die Blutdruck steigernde Wirkung unbestritten, hier sollte auf die einschlägige Literatur zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen zurückgegriffen werden. Was die Analyse jedoch zeigt, ist, dass die Blutdruck steigernde Wirkung des Cyclosporin A durch regelmäßige Kontrolle und entsprechende Begleitmedikation beherrschbar ist. Die Empfehlung Mervaalas (67), einen ACE-Hemmer zur Gegensteuerung des überaktiven Renin-Angiotensin-Systems einzusetzen, wird von Zeier und Mitarbeitern unterstrichen, mit dem zusätzlichen Hinweis auf die Beobachtung eines antiproteinurischen Effektes dieser Medikamentengruppe. Die protektive Wirkung für das Transplantat wird damit begründet, dass eine Proteinurie als selbständiger Prädiktor für die Langzeitprognose identifiziert werden konnte (51). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde dieser positive Effekt noch nicht genutzt, da es sich in der Gruppe unterhalb des CyA-Median bei zehn Prozent der verabreichten Antihypertensiva um ACE-Hemmer handelte, in der Gruppe oberhalb des CyA-Median lediglich in drei Prozent.

Die konstante Vermeidung einer arteriellen Hypertonie, also eines Risikofaktors für eine Nierenschädigung, im gesamten Patientenkollektiv bedeutet ebenfalls die Vermeidung einer Transplantatnephropathie auf dem Boden einer

vaskulären Schädigung. So kann ein weiterer Kofaktor mit Einfluss auf die übrigen untersuchten Parameter der Nierenfunktion ausgeschlossen werden. Erst kürzlich veröffentlichten Leenen et al. das Ergebnis einer Studie mit herztransplantierten Patienten, die CyA erhielten, dass eine begleitende Medikation mit Calcium-Antagonisten sowohl vor der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie als auch vor einer Nierenfunktionsstörung vorbeugen kann (82).

Leider zeigt der Verlauf der Proteinurie, der konstant Werte oberhalb des Normbereichs lieferte, dass eine totale Vermeidung der Nephrotoxizität des CyA nicht machbar ist, die Konstanz der Werte belegt aber auch, dass eine Progredienz der chronischen Transplantatnephropathie nicht unausweichlich ist.

Einen leichten Hinweis auf eine Dosisabhängigkeit gibt der Verlauf der Erythrozyturie. Die Signifikanz war zwar nicht so ausgeprägt wie bei den im Folgenden besprochenen Phosphatwerten, allerdings deutet sie auf eine direkte Schädigung des Nierenparenchyms hin, ohne eine eindeutigen Bezug auf die Langzeitprognose daraus entnehmen zu können.

Kontrovers diskutiert wird noch die Rolle des Cyclosporin A bei Knochenstoffwechselfvorgängen nach Transplantationen.

In der vorliegenden Untersuchung fiel ein signifikant unterschiedlicher Verlauf des Phosphats im Serum auf. Der Phosphatstoffwechsel wird zu 99% über die Niere kontrolliert. Dies impliziert einen Zusammenhang mit der Wirkung des Cyclosporin A auf die Nierenfunktion.

Das Ausmaß der Phosphat-Ausscheidung wird durch den Parathormonspiegel gesteuert. Hohe Spiegel bedeuten eine gesteigerte Elimination. Ein nach Transplantation fortbestehender Hyperparathyreoidismus erklärt eine gesteigerte Phosphatausscheidung bei nun intakter glomerulärer Funktion. Einerseits bedeutet eine gute Nierenfunktion durch eine hohe glomeruläre Filtrationsrate eine starke Phosphat-Elimination. Andererseits kann bei intakter

Tubulusfunktion das Phosphat dort auch wieder rückresorbiert werden. Genau hier greift aber die hemmende Wirkung des Parathormons. Erst nach dessen Normalisierung kann auch die Rückresorption in ausreichendem Maße stattfinden. Falkiewicz et al. zeigten eine signifikant schlechtere Erholung der gestörten tubulären Reabsorption des Phosphats bei mit CyA behandelten Nierentransplantierten gegenüber solchen, die Tacrolimus erhielten (84).

Dazu passt der Verlauf des Serumphosphatspiegels in der Gruppe unterhalb des CyA-Median, der auch den Beobachtungen von Casez und Mitarbeitern entspricht. Hier wird ein initialer Abfall mit anschließender Einstellung in den Normbereich beschrieben (25). Ein Zusammenhang zwischen der CyA-Dosierung und der Knochendichte, speziell etwa einem Knochenabbau, konnte nicht nachvollzogen werden. Daher muss, folgt man diesem Ansatz, die Erklärung dieses Verlaufs allein auf der Nierenfunktion basieren. Bei geringer Belastung mit Cyclosporin A kann im weiteren Verlauf von einer geringen renalen Schädigung und entsprechend intakter Tubulusfunktion ausgegangen werden, was das Ansteigen der anfangs erniedrigten Serumphosphatwerte in den Normbereich plausibel macht.

Der umgekehrte Verlauf in der Gruppe oberhalb des CyA-Median von anfangs erhöhten Werten mit einem Abfall in den oberen Normbereich ist in der Form noch nicht beschrieben worden. Es liegen jedoch Berichte vor über einen frühen Knochendichteverlust kurz nach Transplantation (57) und eine mit hohen CyA-Spiegeln vergesellschaftete hohe Aktivität der alkalischen Phosphatase (17, 58). Durch den frühen Knochenabbau, der allerdings auch von der Kombination mit Steroiden mit verursacht sein mag, kann ein vorübergehender Anstieg des anfallenden Phosphats resultieren. Geht man davon aus, dass in der Frühphase nach Transplantation tatsächlich eine Dosisabhängigkeit besteht, ist die Differenz der Phosphatspiegel zwischen beiden Patientengruppen gut nachzuvollziehen. Die erhöhte alkalische Phosphatase entspricht jedoch nicht zwangsläufig einem reinen Knochenabbau, sondern in Verbindung mit Parathormon und Vitamin D, das ja nach Nierentransplantation

wieder in adäquater Menge zur Verfügung steht, eher einen Umbau, sodass langfristig das Phosphat wieder gebunden wird. Ein zusätzlicher indirekter Effekt könnte noch über die durch CyA verursachte Hypomagnesiämie entstehen: Magnesium ist zur Ausschüttung von Parathormon nötig. Viele Nierentransplantierte wurden aber während der Dialysezeit wegen eines sekundären Hyperparathyreoidismus parathyreoidektomiert. Das verbliebene Restparenchym könnte möglicherweise in diesem Zusammenhang nicht mehr ausreichend Hormon ausschütten. Zur Unterstützung dieser Hypothese wären aber weitergehende Untersuchungen, besonders auch die Magnesiumbestimmung, erforderlich.

Der anschließende Abfall in der Gruppe oberhalb des CyA-Median kann auf zwei Wegen erklärt werden:

Erstens relativiert sich die Wirkung des CyA auf den Knochenstoffwechsel mit zunehmender Zeit nach Transplantation (25). Dies deckt sich auch mit der Aussage von Dumoulin *et al.*, die jegliche Verbindung von Cyclosporin A und einer Störung im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel negiert haben. Die Autoren zeigten absolut gleichwertige Reaktionen der den Calciumhaushalt regulierenden Hormone auf eine Calciumbelastung sowohl mit als auch ohne CyA-Therapie unter sonst gleichen Bedingungen (41). Laut Ezaitouni *et al.* besteht hingegen sogar eine positive Korrelation zwischen CyA-Dosis und Knochen-Remodeling (16). Ramezani negiert einen Einfluss auf den Calcium-Stoffwechsel, beobachtet jedoch, ohne Berücksichtigung der CyA-Dosis, post transplantationem einen Rückgang von prae transplantationem erhöhten Phosphatspiegeln in den Normbereich (74).

Zweitens darf man jedoch auch nicht eine mögliche Langzeitschädigung der Tubulusfunktion mit reduzierter Phosphatrückresorption außer Acht lassen. Erst im August 2005 wurde von Evenepoel *et al.* die Beobachtung veröffentlicht, dass nach Parathyreoidektomie die Transplantatfunktion sich signifikant verschlechterte. Eine definitive Erklärung konnten sie nicht geben (28). Ihre

Hypothesen, dass es sich um eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate oder eine durch Vitamin D induzierte Reduktion der tubulären Sekretion von Kreatinin handeln könnte, kann auch mit den vorliegenden Daten leider nicht weitergehend beleuchtet werden. Unter Berücksichtigung der übrigen Verlaufsparemeter, bei denen insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen erhoben wurden, kann eine mögliche Nierenfunktionsstörung allerdings nicht stark ausgeprägt gewesen sein. Hier ist weiterhin noch zwischen den dosisabhängigen, aber reversiblen, Störungen der Tubulusfunktion und der strukturellen, irreversiblen, CyA-toxischen Schädigung mit interstitieller Fibrose und Tubulusnekrose zu unterscheiden. Aus oben genannten Gründen erscheint hier eine dosisabhängige funktionelle Störung wahrscheinlicher.

Für eine genauere Beurteilung dieser Beobachtung sind weitere Untersuchungen erforderlich, wie schon von der Arbeitsgruppe um Kusec vorgeschlagen, die die routinemäßige Kontrolle von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels u. a. auch bei Nierentransplantierten empfehlen (19). Diese Ansicht vertritt auch die Gruppe um Epstein und plädiert für die Messung von Vitamin D- Metaboliten, Harnstoff, Kreatinin, Calcium und Phosphat sowie den Einsatz der Knochendensitometrie (15).

Die genaue Beurteilung der Herkunft eines von der Norm abweichenden Phosphatspiegels ist ohnehin nur durch die gleichzeitige Bestimmung des Calciumspiegels möglich. Weiterhin denkbar wäre die Bestimmung von Hydroxyprolin, das bei Knochenabbau verstärkt anfällt. Eine alleinige Induktion der alkalischen Phosphatase durch CyA erklärt jedenfalls nicht den hier beobachteten Verlauf. Vielmehr sollte dieser als Hinweis auf eine dosisabhängige Nierenfunktionseinschränkung gewertet werden, was allerdings durch gezielte zusätzliche Untersuchungen zu belegen bzw. zu unterstreichen sein wird.

Zusammenfassend kann man sagen, dass trotz der Entwicklung neuer Immunsuppressiva der Einsatz von Cyclosporin A noch immer seinen Stellenwert hat. Wenn auch die Gruppe um Gheith in ihrer im Juni 2007

veröffentlichten Langzeitstudie auf die zahlreichen Nebenwirkungen hingewiesen haben, zeigten sie, dass zwischen CyA und Azathioprin im Langzeitverlauf keine signifikanten Unterschiede der Nierenfunktion zu beobachten sind (79). In der hier vorliegenden Retrospektive kann trotz entsprechender Hinweise kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der CyA-Dosis und der Langzeitprognose des Transplantatüberlebens belegt werden. Die unerwünschten Wirkungen des CyA sind hinreichend bekannt und bedürfen eines engmaschigen Monitorings. Dosisabhängigen Nebenwirkungen kann durch gezielte Kombination mit neueren Immunsuppressiva und gleichzeitiger Dosisreduktion des CyA begegnet werden. Eine Alternative ist jedoch zunächst eine adäquate Begleitmedikation zur Kontrolle und Gegensteuerung der unerwünschten Nebeneffekte, um so eine Langzeitschädigung des Transplantats zu vermeiden.

Pascual *et al.* sind der Überzeugung, dass eine Dosisreduktion des Calcineurin-Inhibitors nicht das Ziel sein kann. Sie unterstreichen dies mit unabhängigen Studien, die ein signifikant erhöhtes Rejektionsrisiko bei Calcineurin-Inhibitor sparenden Protokollen belegen (22). Darüber hinaus zeigten sie, dass die Nierenfunktion unter Ausschleichen der Glukokortikoide stabil gehalten werden kann. Dies deckt sich mit den Beobachtungen bei den hier untersuchten Daten. Wie von Fellstrom gezeigt wurde, erhöht sich auch das kardiovaskuläre Risiko durch gehäufte Rejektionen (72). Daher darf man sich auf keinen Fall dazu verleiten lassen, aus Furcht vor Nebenwirkungen eine Unterimmunsuppression zu riskieren. Die neueren Immunsuppressiva bieten die Chance, durch gezielte Kombination eine hohe CyA-Dosierung unter erhaltenem ausreichendem Schutz vor Rejektionen zu umgehen.

Créput *et al.* zeigten eine signifikante Verbesserung der Kreatinin-Clearance nach Umstellung von CyA auf Mycophenolat-Mofetil-Natrium (MMF) oder Dosisreduktion von CyA unter Zugabe von MMF, ohne eine Erhöhung des Rejektionsrisikos zu beobachten (81). Die in seiner Studie identifizierten Risikofaktoren für ein Nichtansprechen auf die Umstellung, namentlich eine bereits niedrige Kreatinin-Clearance bei Umstellung bzw. ein rapider Abfall im

Verlauf der CyA-Therapie, sollten Anlass geben, frühzeitig auf erste Anzeichen der Nierenfunktionseinschränkung zu reagieren.

Unter Berücksichtigung all dieser Erkenntnisse kann heute noch immer nicht gänzlich auf den Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren verzichtet werden. Das Risiko einer dosisunabhängigen Entwicklung einer chronischen Transplantatnephropathie muss auch heute noch in Kauf genommen werden, kann aber durch Optimierung des Gesamt-Therapieprotokolls unter Kontrolle gehalten und so ein Langzeiterfolg gewährleistet werden. Dazu gehören der Verzicht auf andere nephrotoxische Medikamente, ein engmaschiges Monitoring und Berücksichtigung der Interaktionen der Begleitmedikamente mit CyA, frühzeitige Diagnostik bei auftretenden Nebenwirkungen und Komplikationen zur Ursachenklärung und deren Korrektur.

Bei dem geringsten Verdacht auf eine mögliche Transplantatnephropathie auf dem Boden einer medikamententoxischen Schädigung sollte eine frühzeitige Biopsie initiiert werden. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine CTN ist an den Einsatz neuerer Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil (MMF) oder Sirolimus etc. zu denken, evtl. in Kombination mit niedrig dosiertem CyA oder Tacrolimus. Hierzu haben die Arbeitsgruppen um Mourat und Budde unabhängig voneinander ein Therapieprotokoll mit reduziertem CyA in Kombination mit MMF und Steroiden bzw. Basiliximab als effektiv und sicher in Bezug auf Rejektionsprophylaxe und möglichst geringer Nephrotoxizität bekräftigt (77,78).

Nur bei Patienten mit nicht beherrschbarer arterieller Hypertonie oder stark reduzierter Kreatininclearance sollte, wie von Ponticelli 2005 gefordert (73), auf CyA verzichtet werden. Es verbleibt also noch eine große Gruppe von Patienten, die, sofern man die Vorsichtsmaßnahmen konsequent beachtet, trotz des auch in dieser Retrospektive bestätigten Einflusses auf die Nierenfunktion gut und sicher mit CyA therapiert werden können.

5. Literatur

1. Tanabe K - Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option?. *Drugs* 2003; 63: 1535-1548
2. Grinyo JM, Cruzado JM – Steroid or calcineurin inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Contrib Nephrol.* 2005; 146: 30-42
3. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP – Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004; 64: 2047-2073
4. Konstadinidou I, Boletis JN – Experience with conversion from Sandimmun to Neoral cyclosporine and the correlation of C2 levels with renal function. *Transplant Proc.* 2004; 36: 163S-166S
5. Pollard SG – Pharmacologic monitoring and outcomes of cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004; 36: 404S-407S
6. Curtis JJ – Experience with cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004; 36: 54S-58S
7. Yoshimura N, Okamoto M, Akioka K, Kaihara S – Optimization of the use of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 181S-185S
8. Lo A – Strategies to prevent chronic allograft nephropathy in kidney transplantation: focus on calcineurin inhibitors. *Prog Transplant* 2004; 14: 157-164
9. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC - Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1159-1176
10. Pascual J – Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005; 79: S76-S79
11. Vathsala A – Preventing renal transplant failure. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 36-43

12. He X, Johnston A – Risk factors for allograft failure in United Kingdom renal transplant recipients treated with cyclosporine A. *Transplantation* 2005; 79: 953-957
13. Paul LC, de Fijter JH – Cyclosporin-induced renal dysfunction. *Transplant Proc.* 2004; 36: 224S-228S
14. Sprague SM, Josephson MA – Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol.* 2004; 24: 82-90
15. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP – Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7: 255-261
16. Ezaitouni F, Westeel PF, Fardellone P, Mazouz H Brazier M, el Esper I, Sebert JL, Petit J, Westeel A, Pruna A, Fournier A – Long-term stability of bone mineral density in patients with renal transplant treated with cyclosporine and low doses of corticoids. Protective role of cyclosporine? *Presse Med.* 1998; 27: 705-712
17. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, Brazier M, el Esper I, Petit J, Achard JM, Pruna A, Fournier A – Cyclosporine bone remodelling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Blackwell Synergy: Kidney Int.* 2000; 58: 1788-1796
18. Sprague SM – Mechanism of transplantation-associated bone loss. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 650-653
19. Kusec V, Smalcelj R – Importance of biochemical indicators of bone turnover in patients on chronic dialysis and after kidney transplantation. *Acta Med Croatica* 2004; 58: 51-57
20. Urena P, De Vernejoul MC – Circulating biochemical markers of bone remodelling in uremic patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 2141-2156
21. Vaccaro F, Giovale MC, Picone FP, Buscemi G, Romano M – Procollagen type I C-propeptide in kidney transplant recipients. *Minerva Med* 1996; 87: 269-273
22. Pascual J, Marcen R, Ortuno J – Renal function: defining long-term success. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: vi3-vi7

23. Ponticelli C – Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2937-2947.
24. Elder G – Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2094-2105
25. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P – Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1318-1326
26. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ - Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996; 348: 643-648
27. Tavares P, Martinez-Salgado C, Ribeiro CA, Eleno N, Lopez-Novoa JM, Teixeira F – Cyclosporin effect on rat aorta alpha(I)-adrenoceptors and their transduction mechanisms. *Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40: 181-188
28. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y – Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1714-1720
29. Nasri H, Baradaran A – Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 3-8
30. Hohage H., Hillebrandt U., Welling U., Zeh M., Heck M., Gerhardt UW., Suwelack BM. – Cyclosporine and Tacrolimus: influence on cardiovascular risk factors. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2): 1036-8
31. Himelman RB, Helms CA, Schiller NB – Is parathormone a cardiac toxin in uremia? *Int J Card Imaging* 1988-89; 3: 209-215
32. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, Gonzalez P, Ceballos M, Rivero M – Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1459-1461

33. Kundhal K, Pierratos A, Chan CT – newer paradigms in renal replacement therapy: will they alter cardiovascular outcomes? *Cardiol Clin* 2005; 23: 385-391
34. Kivisto KT – a review of assay methods for cyclosporin. *Clinical implications. Clin Pharmacokinet.* 1992; 23: 173-190
35. Oka T, Yoshimura N – Immunosuppression in organ transplantation. *Jpn J Pharmacol.* 1996; 71: 89-100
36. Morales JM, Andrea A, Rengel M, Rodicio JL – Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 121-124.
37. Grabensee R – Nierentransplantation. In: *Checkliste Nephrologie*, edited by Grabensee R, Stuttgart, New York, Thieme, 2002: S.360-74
38. Largiadèr F. et al. – Immunsuppression. In: *Checkliste Organtransplantation*, edited by Largiadèr F., Stuttgart, New York, Thieme 1999. S. 80-83
39. Geier, J., Pisarski, P., Immunsuppressive Therapie nach Transplantation. In: *Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation*, edited by Kirste G., Bremen, London, Boston, UNI-MED SCIENCE 2003. S. 71-74
40. Burchardi Chr. – Calcineurin-Inhibitoren. In: *Immunsuppression*, edited by H. Rupprecht, München, Elsevier Urban & Fischer 2005: S. 1-20
41. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Henriët MT, Bresson C, Regnard J, Saint-Hillier Y, - Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodelling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995; 59: 1690-1694.
42. Clive David M. – Renal Transplant-Associated Hyperuricaemia an Gout. *J Am Soc. Nephrol.* 2000; 11: 974-979
43. Land W.G. – Calcineurin-hemmende immunsuppressive Medikamente – Ciclosporin. In: *Immunsuppressive Therapie, Band 2*, edited by W.G. Land, Stuttgart, New York, Thieme / Novartis Transplantation & Immunologie 2004. S.59-110

44. Markell MS, Armenti V, Danovitch G, Sumrani N – Hyperlipidemia und glucose intolerance in the post-renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 837-847
45. Morozumi K - Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc.* 2004; 36: 251S-256S
46. Ashton A, Alexander DP, De Bellis C, Schumann GB – Leukocyturia in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Am J Clin Pathol.* 1988; 89: 113-117
47. Gerhardt U, Schäfer M, Hohage H – Arterial blood pressure oscillation after active standing up in kidney transplant recipients. *J Auton Nerv Syst.* 2000; 80: 93-100
48. Gerhardt U, Riedasch M, Hohage H – Cyclosporine A modulates baroreceptor function in kidney transplant recipients. *Int Cardiol.* 1999; 68: 203-208
49. Rouillet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM– Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2244-2250
50. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Zubani R, Cassamali S, Maiorca P, Maffei R, Portolani N, Bonardelli S, Nodari F, Tardanico R, Corbetta G, Cancarini G– Experience with Cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004; 36:152S-157S
51. Zeier M, Dikow R, Ritz E – Blood pressure after renal transplantation. *Am Transplant.* 2001; 6: 21-24
52. Ponticelli C, Campise MR – Neurological complications in kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2005; 18: 521-528
53. Stewart P, Stern P – Cyclosporine A : correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 1989; 45: 222-226
54. Del Pozo, Lippuner K, Ruch W et al. – Different effects of cyclosporine A on bone remodelling in young and adult rats. *Bone* 1995; 16: 271S-275S

55. Orcel P, Bielakoff J, Modrowsky D, Miravet L, de Vernejoul M. – Cyclosporin A induced in vivo inhibition of resorption and stimulation of formation in rat bone. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 387-391
56. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon M, Thomas S - The effect of cyclosporine A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 1989; 124: 2179-2184
57. Torres A, Garcia S, Barrios Y, Hernandez D, Lorenzo V – Bone metabolism alterations after kidney transplantation. *Nefrologia* 2003 ;23: 122-126
58. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N – Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14: 457-463
59. Armando Torres, Victor Lorenzo and Eduardo Salido – Calcium Metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 551-558
60. Wilmink J, Bras J, Surachno S, van Heyst J, van der Horst J – Bone repair in cyclosporine treated renal patients. *Transplant Proc.* 1989; 11: 1-7
61. Vathsala A, Woo KT, Lim CH – Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20: 507-512
62. de Fijter JW – The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging* 2005; 22: 433-449
63. Hohage H, Arlt M, Bruckner D, Dietl KH, Zidek W, Spieker C – Effects of cyclosporin A and FK506 on lipid metabolism and fibrinogen in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 1997; 11: 225-230
64. Benedetti Enrico M.D., Matas Arthur J. M.D., Hakim Nadey M.D., Fascola Carlos M.D., Gillingham Kristen Ph.D., McHugh Lois M.S.,R.N., Najarian John S M.D.- Renal Transplantation for patients 60 years of age or older. *Annals of surgery* 1994; 220: 445-460
65. Perico Norbert, Codreanu Igor, DumouCaruso Mariarosa, Remuzzi Giuseppe – Hyperuricaemia in kidney transplantation *Contrib Nephrol.* 2005; 147: 124-131

66. Thomas Merlin C., Moran John, Mathew Timothy H., Russ Graeme R., Rao M. Mohan – Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection without diabetes. *BMC Nephrol.* 2000; 1: 1
67. Mervaala E., Lassila M., Vaskonen T., Krogerus L., Lahteenmaki T., Vapaatalo H., Karppanen H. – Effects of ACE inhibition on cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on a high-sodium diet. *Blood Press* 1999; 8: 49-56
68. Tirelli AS, Paterlini G, Ghio L, Edefonti A, Assael BM, Bettinelli A, Cavanna G, Sereni F. – Renal effects of cyclosporine A in children treated for idiopathic nephrotic syndrome. 1: *Acta Paediatr.* 1993; 82: 463-468.
69. Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M, Hayashi T, Shibayama M, Orito M, Yoshida T, Namiki M, Nakao S. – Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogenic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Int J Haematol.* 2005; 81: 159-161.
70. Caliskan Y, Kalayoglu-Besisik S, Sergin D, Ecdet T – Cyclosporine-associated hyperkalemia: report of four allogenic blood stem-cell transplant cases. *Transplantation*, 2003; 75: 1069-1072.
71. Flemming DR, Ouseph R, Herrington J – Hyperkalemia associated with cyclosporine (CsA) use in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 289-291.
72. Fellstrom B – Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001; 15: 261-278.
73. Ponticelli C – Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1051: 551-558.
74. Ramezani M, Einollahi B, Asl MA, Nafar M, Pourfarziani V, Moradi M, Samadpour A, Alghasi M, Davoudi F – Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007 May; 39(4): 1033-5

75. Ghaznavi R, Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Mahdavi-Mazdeh M – Cyclosporine effects on the antioxidant capacity of rat renal tissues. *Transplant Proc.* 2007 May; 39(4): 866-7
76. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP – Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1995 May; 7(3): 255-61
77. Budde K, Bosmans JL, Sennesael J, Zeier M, Pisarski P, Schütz M, Fischer W, Neumayer HH, Glander P – Reduced-exposure cyclosporine is safe and efficacious in de novo renal transplant recipients treated with enteric-coated mycophenolic acid and basiliximab. *Clin Nephrol* 2007 Mar; 67(3): 164-75
78. Mourad G, Karras A, Kamar N, Garrigue V, Legendre C, Lefrançois N, Charpentier B, Bourbigot B, Pouteil-Noble C, Bayle F, Lebranchu Y, Mariat C, Le Meur Y, Kessler M, Moulin B, Ducloux D, Delahousse M, Lang P, Merville P, Chaouche-Tevara K, Rostaing L, French Myriade FR01 Study Group – Renal function with delayed or immediate cyclosporine microemulsion in combination with enteric-coated mycophenolate sodium and steroids: results of follow up to 30 months post-transplant. *Clin Transplant* 2007 May-Jun; 21(3):295-300
79. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, Shokeir AA, Sobh M, Ghoneim M – Prospective randomized study of azathioprine vs cyclosporine based therapy in primary haplo-identical living-donor kidney transplantation: 20-year experience. *Clin Exp Nephrol* 2007 Jun; 11(2):151-5. Epub 2007 Jun 28
80. Cibrik D, Meier-Kriesche HU, Bresnahan H, Wu YM, Klintmalm G, Kew CE, Kuo PC, Whelchel J, Cohen D, Baliga P, Akalin E, Benedetti E, Wright F, Lieberman B, Ulbricht B, Jensik S, Myfortic-US01 Renal Transplant Study Group – Renal function with cyclosporine C2 monitoring, enteric-coated mycophenolate sodium and basiliximab: a 12-month randomized trial in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007 Mar-Apr; 21(2):192-201

81. Créput C, Blandin F, Derouere B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, Samuel D, Durrbach A – Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Jul; 13(7): 1004-10
82. Leenen FH, Coletta E, Davies RA – Prevention of renal dysfunction and hypertension by amlodipine after heart transplant. *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1; 100(3):531-5. Epub 2007 Jun 19
83. Gerhardt U., Riedasch M., Hohage H. – Cyclosporine A modulates baroreceptor function in kidney transplant recipients. *Int J. Cardiol.* 1999 Feb.28; 68(2):203-8
84. Falkiewicz K., Kaminska D., Nahaczewska W., Boratynska M., Owczarek H., Klinger M., Wozniak M., Patrzalek D., Szyber P. – Renal function and tubular phosphate handling in long-term cyclosporine- and Tacrolimus-based immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Jan-Feb; 38(1): 119-22

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie wurden 357 Patienten am Universitätsklinikum Münster (Westfalen) über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Nierentransplantation beobachtet. Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A. Der negative Einfluss von Cyclosporin A auf die Nierenfunktion wurde bereits hinreichend oft in kurzen bis mittelfristigen Studien beschrieben. Ziel dieser Analyse war, den Langzeitverlauf der Laborparameter zu beleuchten, um eine bessere Einschätzung der prognostischen Relevanz und der Dosisabhängigkeit des Langzeittransplantatüberlebens zu ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurden die Patientendaten personenunabhängig nach der Cyclosporin A-Dosis sortiert, der Median ermittelt und so zwei Gruppen gebildet, Gruppe A mit niedriger CyA-Dosis und Gruppe B mit hoher CyA-Dosis. Zum Ausschluss eines Bias wurden alle potentiellen Störgrößen (wie Alter, Geschlecht, Ischämiezeit etc.) auf gleichmäßige Verteilung zwischen den Gruppen hin untersucht.

Die Fragestellung war nun, ob der Verlauf der Laborparameter in den beiden Gruppen Rückschlüsse auf eine von der CyA-Dosis abhängige Verschlechterung der Nierenfunktion zulassen.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum waren die Retentionswerte und die Proteinurie in beiden Gruppen erhöht und zeigten sogar im Verlauf noch einen geringen Anstieg. Die nach gekürzter MDRD-Formel errechnete Kreatinin-Clearance fiel in beiden Patientengruppen ab. Zwischen den Patientengruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden, ganz im Gegensatz zum Verlauf des Serumphosphats. Hier fielen in der Gruppe mit niedrigen CyA-Spiegeln initial deutlich erniedrigte Werte auf, die sich im Verlauf wieder in den Normbereich einstellten, wohingegen in der Gruppe mit hohen CyA-Spiegeln ein Abfall von zunächst stark erhöhten auf zuletzt nur noch gering erhöhte bis hochnormale Werte zu beobachten war, was durch eine im Verlauf schlechtere tubuläre Reabsorption zu erklären sein könnte.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine dosisabhängige Nierenfunktionsstörung im Langzeitverlauf nicht zwangsläufig die Gesamtprognose des Transplantates verschlechtern muss.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage für die Betreuung dieser Arbeit, für wertvolle Hinweise und Kommentare sowie für das zur Verfügung Stellen der zu Grunde liegenden Daten und die leihweise Überlassung von Fachliteratur.

Meiner Familie danke ich für die moralische Unterstützung und Entlastung während einiger arbeitsintensiver Phasen des Projektes.

