

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Senninger

Nebenwirkungen der Immunsuppression mit Sirolimus®, Cyclosporin A und Kortison im Vergleich mit der Standard-Triple-Drug-Therapie nach Nierentransplantation

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

vorgelegt von
Koch, Andreas
aus Erwitte

2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Karl-Heinz Dietl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Hausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Senninger -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Karl-Heinz Dietl
Coreferent: Prof. Dr. med. Martin Hausberg

ZUSAMMENFASSUNG

Nebenwirkungen der Immunsuppression mit Sirolimus®, Cyclosporin A und Kortison im Vergleich mit der Standard-Triple-Drug-Therapie nach Nierentransplantation

Andreas Koch

Die folgende Untersuchung behandelt die Verträglichkeit einer Immunsuppression mit Rapamycin, Cyclosporin A und Kortison nach allogener Nierentransplantation. Die untersuchten Daten wurden im Rahmen einer kontrollierten, multizentrischen Phase IIIb-Studie erhoben.

Das in Deutschland noch nicht regelhaft in der Immunsuppression eingesetzte Rapamycin oder Sirolimus ist ein, aus einem auf den Osterinseln isolierten Bodenpilz (*Streptomyces hygroscopicus*) gewonnenes Alkaloid. Nachdem es wegen seiner zellteilungshemmenden Wirkung zunächst auf einen möglichen Einsatz in der Tumorbehandlung untersucht wurde, hielt der Wirkstoff nach Nachweis der immunsuppressiven Potenz Einzug in das Therapieregime nach allogener Organtransplantation. In den Vereinigten Staaten nach Durchführung entsprechender Studien bereits durch die Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz zugelassen, ist die Substanz in Europa und speziell Deutschland noch wenig verbreitet, zumal die für die Zulassung erforderlichen Studien hier noch nicht abgeschlossen waren.

Es wurde nun die Therapie an acht Transplantationszentren in Deutschland eingesetzt und im Rahmen der Studie auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht.

Während die Wirksamkeit der Therapie mit der Rate an Abstoßungsreaktionen beziehungsweise Transplantatfunktion dezidiert in einer gesonderten Arbeit betrachtet wird, ist nun im Folgenden das besondere Augenmerk auf die beobachteten Nebenwirkungen gerichtet und ein Vergleich mit den Nebenwirkungen der bereits etablierten Triple-Drug-Therapie (Azathioprin, Cyclosporin A, Steroide) durchgeführt.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Geschichte der Organtransplantation	10
1.2	Immunreaktion	11
1.2.1	Auslöser der Immunreaktion	12
1.2.1.1	Major Histocompatibility Complex (MHC)	12
1.2.1.2	AB0-Inkompatibilität	13
1.2.1.3	Crossmatch.....	13
1.2.2	Komponenten des körpereigenen Immunsystems	14
1.2.2.1	unspezifisches Immunsystem	14
1.2.2.2	spezifisches Immunsystem	15
1.2.2.2.1	B-Lymphozyten.....	15
1.2.2.2.2	T-Lymphozyten	16
1.3	Wirkung der Immunsuppressiva	17
1.3.1	Glucocorticoide	18
1.3.2	monoklonale Antikörper	19
1.3.3	Calcineurininhibitoren	20
1.3.3.1	Cyclosporin A (CsA, Sandimmun optoral®).....	21
1.3.3.2	Tacrolimus (FK 506, Prograf®).....	21
1.3.4	Antiproliferativ wirksame Medikamente	22
1.3.4.1	Azathioprin (AZA, Imurek®).....	23
1.3.4.2	Mycophenolat mofetil (MMF, CellCept®)	23
1.3.5	Rapamycin (SRL, Sirolimus®, RAPA, Rapamune®)	24
1.3.6	Zusammenfassung der Wirkungsweisen der Immunsuppressiva	24
1.3.7	Standard-triple-drug-Schema	26
2	Material und Methoden.....	27
2.1	Zielsetzung der Studie	28
2.2	Studiendesign	28
2.3	Einschlusskriterien.....	29

2.4	Ausschlusskriterien.....	30
2.5	Studienmedikation Rapamycin (SRL, Sirolimus®, Rapamune®).....	31
2.5.1	Allgemeines	31
2.5.2	Chemische Grundlagen	31
2.5.3	Pharmakodynamische Eigenschaften	32
2.5.4	Pharmakokinetische Eigenschaften	34
2.5.5	Nephrotoxizität von Sirolimus®	35
2.5.6	bekannte Nebenwirkungen	36
	2.5.6.1 Myelosuppression.....	36
	2.5.6.2 Hyperlipidämie.....	37
	2.5.6.3 Überschießende Immunsuppression.....	37
2.5.7	Galenik und Zusammensetzung	39
2.5.8	Dosierung und Administration	39
2.5.9	Begleitmedikation	40
	2.5.9.1 Immunsuppressive Medikation.....	40
	2.5.9.2 weitere Begleitmedikation.....	40
	2.5.9.3 nicht zu verwendende Begleitmedikation.....	41
2.6	Untersuchungszeitpunkte und untersuchte Parameter.....	41
2.6.1	Screening- und Baseline-Untersuchung	41
2.6.2	Tag 1-5	42
2.6.3	Entlassungstag aus der Klinik	42
2.6.4	Monate 1-6 nach Transplantation	43
2.7	Übersicht der Untersuchungen.....	44
2.8	Akute Abstoßung.....	45
2.9	Unerwünschte Nebenwirkungen (Adverse Events).....	45
2.10	Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (Serious Adverse Events)....	46
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Screening failure.....	48
3.2	Demographische Daten.....	48
3.3	Patientenüberleben.....	48
3.4	Transplantatüberleben.....	49
3.5	Patientenausschluss (drop-out).....	50

3.6	Akute Abstoßungen	51
3.7	Immunsuppressive Medikation	51
3.7.1	Sirolimus®	51
3.7.1.1	Dosierung	51
3.7.1.2	Blutspiegel	52
3.7.2	Cyclosporin A	53
3.7.2.1	Dosierung	53
3.7.2.2	Blutspiegel	54
3.8	Spezifische Nebenwirkungen	56
3.8.1	Infektionen	57
3.8.2	Lipidstoffwechselstörungen	57
3.8.3	Wundheilungsstörungen	59
3.8.4	Elektrolytveränderungen	59
3.8.5	Zytopenien	60
3.8.6	Diabetes mellitus	60
3.8.7	Sonstige	60
4	Diskussion	63
4.1	Demographie	64
4.2	Patienten- und Transplantatüberleben.....	64
4.3	Vergleich der Nebenwirkungen mit der Triple-Drug-Therapie.....	65
4.3.1	Infektionen	65
4.3.2	Wundheilungsstörungen	66
4.3.3	Hyperlipidämien	66
4.3.4	Diabetes mellitus	67
4.3.5	Hypomagnesiämie	68
4.3.6	Zytopenien	69
4.3.7	Mutagenität	70
4.4	Allgemeine Überlegungen	71
4.5	Bewertung der Ergebnisse	71
5	Zusammenfassung.....	74
6	Literaturverzeichnis:	75
7	Anhang	88

7.1	Liste der Tabellen	88
7.2	Liste der Abbildungen	88
7.3	Banff-Kriterien.....	89
8	Lebenslauf.....	91
9	Danksagung	93

1 Einleitung

Durch die Durchführung von Transplantationen parenchymatöser Organe bzw. anderer Organsysteme ist ein bahnbrechender Erfolg in der Behandlung entweder obligat zum Tode führender oder dauerhaft therapiebedürftiger Erkrankungen möglich geworden.

So ist es möglich, durch den Organtransfer todgeweihten Patienten mit prae-terminaler Herz-, Lungen- oder Leberinsuffizienz ein neues Leben zu schenken, während Andere von ansonsten notwendiger lebenslanger Dialyse- oder Insulintherapie unabhängig werden können.

Transplantation ist definiert als der Transfer von lebenden Zellen, Gewebe oder ganzen Organen von einem Spender zu einem Empfänger mit der Absicht, die funktionelle Integrität des transplantierten Materials im Empfänger aufrecht zu erhalten.

Seit mehr als 2 Dekaden hat sich als Standardverfahren zur definitiven Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz die allogene Nierentransplantation etabliert. Bei derzeit etwa 2300 jährlich durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland liegt die Einjahresfunktionsrate der Transplantate, neben der operationsassoziierten Letalität von ca. 5 % bei etwa 85 – 90 %. Neben der Verbesserung des perioperativen Managements und des chirurgischen Vorgehens hat sich hierbei die begleitende immunsuppressive Therapie als ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Transplantationsbehandlung herauskristallisiert.

1.1 Geschichte der Organtransplantation

Die Idee, eingeschränkte Körperfunktionen durch Austausch oder Ergänzung des betroffenen Organs zu beheben, ist uralter Gegenstand von Legenden und Mythen, deren Ursprünge bis in das 5. Jahrhundert v. Chr. zurückreichen.

So soll der berühmte chinesische Arzt *Pien Ch'iao* einer Erzählung zufolge Herzverpflanzungen vorgenommen haben - zwischen zwei Patienten, bei denen das „Äquilibrium“ gestört war: „Ein Patient besaß einen starken Willen, jedoch einen schwachen Geist, der Andere einen starken Geist, jedoch einen schwachen Willen. Nach dem Austausch der Herzen soll es Beiden sehr gut gegangen sein: sie waren geheilt, weil das Äquilibrium wiederhergestellt war“. [39]

Auch der Legende von *Cosmas und Damian*, Zwillingbrüder und Ärzte, welche einen Christen mit einem vom Tumor befallenen Bein heilten, indem sie ihm das gesunde Bein eines verstorbenen äthiopischen Mohren transplantierten, liegt diese Idee zu Grunde.

Erste wissenschaftlich belegte Transplantationsversuche finden sich jedoch erst im 18. Jahrhundert. Doch erst zu Beginn des 20. Jahrhundert legte *Emmerich Ullmann*, Privatdozent aus Wien, durch die erste technisch erfolgreiche experimentelle Nierentransplantation bei einem Hund den Grundstein für die moderne Transplantationschirurgie (1902).

Nobelpreisträger *Alexis Carrell* ist es durch seine Perfektion der Gefäßanastomosen zu verdanken, dass das chirurgisch-technische Haupthindernis beseitigt werden konnte (1908).

Eine erste erfolgreiche Gelenktransplantation - allerdings ohne Gefäßnähte - gelang im gleichen Jahr dem Deutschen *Erich Lexer*.

Der Versuch von *Ernst Unger*, eines weiteren deutschen Chirurgen, der Transplantation einer Affenniere, welche er an den Oberschenkelgefäßen eines jungen Mädchens anschloss, blieb ebenso erfolglos wie die Bemühungen von *Mathieu Jaboulay* in Lyon, welcher Schaf- bzw. Ziegenieren bei Menschen implantierte (1909).

Ein weiterer Verdienst von *Alexis Carrel* ist die Erkenntnis, dass das Organüberleben mit Abstoßungsreaktionen in Zusammenhang steht. Er bemerkte, dass eine Autotransplantation (innerhalb desselben Organismus) im Gegensatz zu einer Alлотransplantation (zwischen verschiedenen Individuen) oder gar Xenotransplantation (zwischen verschiedenen Spezies) ohne Zwischenfälle verlief (1912). Die Hintergründe dieser Unverträglichkeiten waren allerdings noch unbekannt.

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation beim Menschen gelang 1954 im Peter-Brent-Brigham-Hospital in Boston *Josef Murray* und *J. Merrill*. Der Spender der Niere war der Zwillingsbruder des Patienten.

Als in zunehmendem Maße deutlich wurde, dass die immunologisch bedingte Organzerstörung den Transplantationserfolg beeinflusst, bildeten sich verschiedene Arbeitsgruppen, um diese Problematiken näher zu erfassen und Lösungen zu suchen. Von hier an waren die Erforschung der immunologischen Grundlagen des Organismus untrennbar mit der Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin verbunden.

Erst die Entdeckung von Immunsuppressiva machte den Einsatz von Fremdorganen in größerem Umfang möglich. Nach den Kortikosteroiden wurden im folgenden zahlreiche Agentien, welche an den unterschiedlichsten Stellen der Abstoßungsmechanismen ansetzen, entwickelt und eingesetzt.

1.2 Immunreaktion

Die Aufgabe des Immunsystems besteht darin, die Unversehrtheit des Individuums bei Angriffen von außen oder von innen zu sichern, also die Integrität beeinträchtigende Fremdkörper oder Stoffe zu erkennen und zu bekämpfen. Dies können zum Einen Krankheitserreger aber auch körpereigene Substanzen oder Zellen (z. B. Tumorzellen) sein, gegen die dann eine suffiziente Gegenreaktion begonnen wird. Zur Bewerkstelligung dieser Aufgabe besteht die Im-

munantwort aus zwei Phasen. Zunächst muss das Antigen, welches die Gefahr bedeutet, erkannt und anschließend durch eine Reaktion beseitigt werden.

1.2.1 Auslöser der Immunreaktion

Zur Einleitung einer Abstoßungsreaktion ist das Erkennen des Spendergewebes als körperfremdes im Wirtsorganismus erforderlich. Hierfür sind in erster Linie Antigene, welche durch die Zellen selbst präsentiert werden, verantwortlich.

1.2.1.1 Major Histocompatibility Complex (MHC)

Als eine Art "persönlicher Identifikationscode" präsentieren die Zellen eines Individuums Oberflächenmerkmale, die es dem Immunsystem erlauben, eine Unterscheidung zwischen eigenem und fremdem Gewebe durchzuführen.

Eine völlige Übereinstimmung der genetischen Merkmale ist lediglich bei einer Isotransplantation (zwischen eineiigen Zwillingen) zu erwarten, bei allen anderen Organübertragungen muss mit mehr oder weniger ausgeprägten Unstimmigkeiten der immunogenen genetischen Informationen, welche im MHC festgelegt ist, gerechnet werden.

Das hierfür verantwortliche Genmaterial ist auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 lokalisiert, wo sie einen Umfang von etwa 4000 Kilobasen ausmacht. Die hier codierten, sehr immunpotenten Antigene zeichnen sich durch einen großen Polymorphismus aus, so dass hier die größte Anzahl verschiedener Allele aller bisher bekannter Gene gefunden wurde. [86]

Die MHC-Antigene werden in zwei Klassen eingeteilt. Drei der Klasse I-MHC-Antigene sind sehr polymorph und daher sehr immunogen (HLA-A, -B, -C), fünf Weitere dagegen weniger polymorph und daher in der Immunreaktion nicht so

entscheidend (HLA-E, -F, -G, -H, -J). [29,69] Die Klasse I-MHC-Antigene werden auf allen Oberflächen kerntragender Zellen präsentiert und durch die cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt. Die Klasse II-Gene entwickeln die polymorphen MHC-II-Antigene HLA-DP und -DQ sowie die HLA-DR und -DZ. Diese finden sich nur auf Oberflächen von Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten (antigen presenting cells (APC)) und werden von den T-Helferzellen identifiziert.

1.2.1.2 AB0-Inkompatibilität

Die Blutgruppenantigene, bei welchen es sich um Glykolipide handelt, werden generalisiert an den Zelloberflächen ausgebildet und rufen eine sofortige heftige, rein humorale Abwehrreaktion mit den zirkulierenden Antikörpern, die im Körper disseminiert intravaskulär vorliegen, hervor. Individuen mit der Blutgruppe A oder B bilden den jeweils anderen Antikörper aus, mit Blutgruppe 0 Antikörper gegen beide Merkmale. Lediglich Menschen mit der Blutgruppe AB entwickeln keine Antikörper, könnten daher Zellen aller Anderen empfangen. Eine AB0-Unverträglichkeit ist eine absolute Kontraindikation für eine wie auch immer geartete Zellübertragung.

1.2.1.3 Crossmatch

Neben dem HLA-matching und Prüfung der AB0-Kompatibilität kommt der spenderspezifischen Prüfung auf das Vorliegen vorbestehender Antikörper gegen Lymphozytenantigene eine besondere Bedeutung zu. So gibt es einige Patientengruppen, die ein höheres Risiko für das Vorliegen dieser Antikörper haben, etwa mehrfachgebärende Frauen, Rezutransplantierende und Patienten, die bereits anamnestisch Bluttransfusionen bekamen. Je nach Stärke und Art

der gegen die Spenderlymphozyten gerichtete Immunantwort ist die Überlebenswahrscheinlichkeit des gespendeten Organs kritisch zu beurteilen.

1.2.2 Komponenten des körpereigenen Immunsystems

Die Abwehrantwort des Körpers hat Bestandteile, die sich ungezielt gegen Eindringlinge aller Art richten, darüber hinaus aber auch die Fähigkeit besitzen, speziell wirksame Zellen und Substanzen zu entwickeln, die eine spezifische Reaktion gegen eine ganz bestimmte Gefahr auslösen.

1.2.2.1 unspezifisches Immunsystem

Die bereits mit der Geburt vorhandene Grundabwehr besteht aus mehreren Zellarten, die sich als erste Barriere Infektionen in den Weg stellen. Die hierfür verantwortlichen Zellen entstammen der Zellreihe der Leukozyten wie die Monozyten, Makrophagen und granulären Lymphozyten (natural killer cells), die alle in der Lage sind, antigenpräsentierende Zellen zu erkennen und direkt eine Zytolyse herbeizuführen. Diese Zellen werden aktiviert durch Interleukin 2, über das im Weiteren noch genauer gesprochen wird. Unterstützung erfährt der Prozess durch einen Teil des Komplementsystems des Körpers, das zum Einen nach Aktivierung die Entwicklung einer Leukozytose induziert, zum Anderen durch den direkten Kontakt mit dem Erreger einen Zelltod desselben auslöst.

1.2.2.2 spezifisches Immunsystem

Das zweite Standbein der Abwehr ist die erworbene Immunität, die ebenfalls auf eine Art der Leukozyten - die Lymphozyten - gestützt, zellgebundene Fremdartigene erkennt und durch eine Reihe von Prozessen unterschiedliche, speziell gegen diesen bestimmten antigentragenden Zelltyp gerichtete Reaktionen mit dem Ergebnis des Untergangs der Fremdzelle auslöst. Es handelt sich hierbei um ein dynamisches Netzwerk von hämatolymphoiden Zellen, die dauerhaft den interstitiellen Raum aller solider Organe überwachen und aus der Blutzirkulation kommend vom flüssigen Interstitium über die afferenten Lymphbahnen in die Lymphknoten eintreten.

1.2.2.2.1 B-Lymphozyten

Diese Zellart ist in der Lage, Proteine (Antikörper) mit einer spezifischen Bindungsfähigkeit für die Fremdartigene zu bilden, in großer Zahl zu kopieren und aus der Zelle zu entlassen, welche dann durch ihre Verbindung mit der Fremdzelle den Abwehrprozess einleiten.

Im Zusammenhang mit Organtransplantationen ist ein solcher Vorgang bei den hyperakuten Organabstoßungen zu beobachten, wenn der Empfänger bereits gegen das Spenderorgan gerichtete Antikörper besitzt. Dies kann im Zusammenhang mit vorangegangenen Bluttransfusionen oder anderen Transplantationen, also einem bereits vorbestandenem Antigenkontakt der Fall sein. Die dann erfolgende schnelle Bindung der Antikörper an das Transplantat führen durch Vorgänge des spezifischen aber auch unspezifischen Immunsystems zur irreparablen Schädigung des Organs. Da jedoch die Möglichkeit zur vorherigen Kontrolle des Empfängerblutes auf das Vorliegen solcher präformierter Antikörper besteht, ist im klinischen Alltag diese Art der Abstoßung nur zweitrangig.

1.2.2.2.2 T-Lymphozyten

Diese Zellart ist nach Erkennen einer Fremdzelle in der Lage, spezifische Mechanismen zur Herbeiführung des Zelltodes einer solchen auszulösen.

Hierbei kommt den unterschiedlichen Phänotypen der T-Lymphozyten eine differenzierte Bedeutung zu.

Während die CD8+-Lymphozyten MHC-I-Antigentragende Zellen sofort erkennen und ihre cytotoxische Wirkung unter bestimmten costimulatorischen Umständen sofort entfalten, sind für die CD4+-Lymphozyten komplizierte Vorgänge zur Aktivierung nötig.

In der Anwesenheit von Interleukin 2 und anderen Zytokinen ist die cytotoxische (CD8+) T-Zelle in der Lage MHC I-Antigene auf der Oberfläche von endothelialen Zellen zu erkennen, diese als primäre Ziele zu identifizieren und zu zerstören. Zu ihrer Proliferation und Transformation in zytotoxische Zellen sind jedoch oben genannte Hilfsstoffe erforderlich.

Die Aktivierung der CD4+-Lymphozyten oder auch T-Helferzellen ist komplexer, aber durch die Produktion von Zytokinen Voraussetzung für den Wirkungseintritt der CD8+-Zellen. Als erstes Signal dient hierzu der Kontakt eines auf der Oberfläche einer Antigen-presenting-cell (APC) - hierbei handelt es sich um Makrophagen oder dendritische Zellen - präsentierten MHC II-Antigens mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex. Dieser besteht aus dem fünfkettigen CD3-Komplex und dem T-Zell-Rezeptor. Die Reaktion kann in An- oder Abwesenheit von zusätzlichen Spenderproteinen erfolgen und entweder mit APC's des Spenders (direkt) oder nach Phagozytose von Spenderzellen und Expression von entsprechenden Antigenen auf der Oberfläche mit APC's des Empfängers (indirekt) auftreten. Diese Verbindung von Antigen und T-Zell-Rezeptor (TCR) stellt das erste Signal zur Aktivierung der Helferzellen dar. Ohne die nächsten Schritte ist die Zelle aber nicht in der Lage, eine weitere Differenzierung durchzuführen.

Es ist hierzu als Kostimulanz die Expression anderer Oberflächenmerkmale erforderlich. So wird eine Kaskade von anderen Bindungen (z.B. CD40 auf der APC mit CD40L auf der T-Zelle, B7-1 bzw. B7-2 auf der APC mit CD28 auf der

T-Zelle) benötigt, um die Information ins Zellinnere weiterzugeben und eine Reaktion im Zellkern auszulösen. Dies bezeichnet man als das zweite Signal.

Die weiteren intrazellulären Schritte - zum Teil Calcineurin-abhängig - führen zur Initiierung von nukleären Vorgängen, bei denen Transskriptasen zur Aktivierung der Interleukin2-Gene und Produktion von IL2 führen. Die Expression von Interleukin2 wiederum bewirkt nach Verbindung mit Interleukin2-Rezeptoren eine Stimulation der Proliferation und Differenzierung der T-Zellen. Dieser autokrine Effekt des Interleukin2 stellt das dritte Signal dar.

Die bis dahin undifferenzierten „Mutter“-T-Helferzellen beginnen sich zu vermehren und spezialisierte Unterpopulationen zu entwickeln, die nun in der Lage sind, unterschiedliche Zytokine zu bilden und „Memory-Funktionen“ zu übernehmen. Diese Zytokine unterstützen zum Einen weiterhin die Proliferation und wirken zum Anderen aktivierend auf T-Killerzellen, Makrophagen sowie die B-Zellreihe und damit Antikörperproduktion.

Die Aktivierung der T-Helferzelle kann zusammengefasst in mehrere Phasen unterteilt werden.

Während die Zelle in der G0-Phase das Antigen registriert, an es bindet und die Information über mehrere Schritte an das Zellinnere weitergibt, werden in der G1-Phase die für die weitere Differenzierung erforderlichen Zytokine – insbesondere Interleukin2 entwickelt. Die Proliferation der T-Zellen findet in der S-Phase statt und in der M-Phase kommt es zur Differenzierung in die unterschiedlichen Effektorzellen.

1.3 Wirkung der Immunsuppressiva

Auf der Suche nach wirksamen Agentien, die die Immunantwort des Empfängerorganismus auf das Fremdorgan blockieren, sind etliche Medikamente zum Einsatz gekommen.

Insbesondere in der Tumorbehandlung verwendete Chemotherapeutika haben alle auch einen inhibitorischen Effekt auf das Immunsystem.

Nach ersten historischen Versuchen mit cytotoxischen Agentien wie Benzolen und Toluolen, fanden nach Erkennen der Bedeutung der Lymphozytenproliferation das antimetabolische Azathioprin (AZA) und Cyclophosphamid als Alkylans Anwendung, wurden jedoch bald vom potenteren Mycophenolat Mofetil (MMF) abgelöst. Diese waren jedoch unspezifische und an allen Zellen wirkende Präparate, so dass die Gesamtkonstitution des Empfängerorganismus sehr nachhaltig gestört wurde. Dem Nutzen standen ganz erhebliche Nebenwirkungen mit Cardiomyopathien und hämorrhagischen Zystitiden (Cyclophosphamid) bzw. Fibrosierungen und Zirrhosen an Lunge und Leber (Methotrexat) gegenüber. Dennoch behauptete sich Azathioprin als bevorzugtes Präparat nach Nierentransplantationen und nimmt hier bis heute einen wesentlichen Platz ein.

Insbesondere durch den parallelen Einsatz von Steroiden konnte in den Anfangsjahren der inzwischen das experimentelle Stadium verlassenden Transplantationschirurgie die 1-Jahres-Überlebensrate der Organe auf 50% gesteigert werden.

Zusätzlichen Versuchen der operativen Unterstützung der Immunsuppression in Form von Splenektomien oder Thymektomien war ebenso wenig Erfolg beschieden wie selektiven Bestrahlungen lymphatischen Gewebes.

Fortschritte ergaben sich erst durch die Entwicklung spezifischerer, selektiver T-Zell-Inhibitoren. Nun ist es möglich die Synthese (CsA, TRL), die Rezeption (MAbs) und die Transduktion (SRL) der Zytokine, welche als Boten der Signale zur Lymphozytenproliferation gelten können, zu blockieren.

1.3.1 Glucocorticoide

Vor allen Dingen in der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen, aber auch zur Prophylaxe in Kombination mit anderen Immunsuppressiva ist diese Stoffgruppe nach wie vor unverzichtbar in der Transplantationsmedizin.

Durch die Verhinderung der Entwicklung von speziellen Liganden auf der Oberfläche der T-Zellen hemmen sie die Bindung der APC an die T-Zellen und zei-

gen so Wirksamkeit auf das zweite Signal [9,24]; durch ihre antiinflammatorischen Eigenschaften ist zudem eine zellstabilisierende Wirkung am Transplantat erkennbar.

Auf der anderen Seite zeigen Steroide aber auch eine Reihe unerwünschter Effekte, die insbesondere bei den im Falle einer Monotherapie notwendigen hohen Dosen ins Gewicht fallen. So ist der Patient durch die Dyslipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), den Hypertonus und der drohenden Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt. Die Inzidenz für Herzinfarkt, apoplektischen Insult oder peripherer Arteriosklerose ist signifikant erhöht und kardiovaskuläre Komplikationen häufigste Todesursache bei Transplantationspatienten [46].

Zudem ist bei einer Langzeittherapie mit Steroiden nahezu obligat mit einer ausgeprägten Osteoporose (Posttransplantationsosteoporose) zu rechnen, die dann entsprechende Probleme mit sich bringt.

1.3.2 monoklonale Antikörper

Zwei Stoffgruppen sind in der Lage, das Signal eins zu unterdrücken. Es spielen hierbei als erstes Anti-CD3 monoklonale Antikörper, die anstelle anderer Liganden die oberflächlichen Antigene der T-Zellen besetzen eine Rolle. Durch die Impfung von Pferden oder Kaninchen mit Antigenen bildeten diese spezifische Antikörper aus, die anschließend isoliert und die Immunkaskade nach Transplantationen unterbrechend eingesetzt werden konnten.

Beispiele hierfür sind Antilymphozytenglobulin (ALG) oder Antithymozytenglobulin (ATG), welche bei guter Wirksamkeit nach wie vor in der Therapie der akuten Rejektion zur Anwendung kommen. Ein Problem besteht jedoch in der Sensibilisierung der Patienten, die die fremden Antikörper als Fremdantigene registrieren.

Darüber hinaus reagieren diese Antikörper nicht nur mit einem Antigen sondern können mit etlichen Oberflächenmerkmalen der T-Lymphozyten (APC) Bindungen eingehen. Daher bezeichnet man diese auch als polyklonale Antikörper.

Durch weitere Entwicklungen gelang es, Antikörper, die zum größten Teil aus humanen Proteinen bestehen und selektiv ein bestimmtes Epitop der T-Lymphozyten erkennen und besetzen (monoklonale Antikörper) zu synthetisieren. So ist das Muromonab CD3 (OKT3), ein IgG-Immunglobulin in der Lage, an die ϵ -Kette des CD3-Rezeptors zu binden und eine Modulation und immunologische Inaktivierung hervorzurufen [20]. Die neueren Antikörper binden selektiv an den Interleukin2-Rezeptor, der auf den aktivierten T-Lymphozyten, den APC und B-Zellen zu finden ist. Sie gehen eine Bindung ein mit den α -Ketten des Rezeptors, ohne diesen zu aktivieren. So wird eine weitere Aktivierung der Zellen und Übertritt in eine der folgenden Phasen des Proliferationszyklus unterdrückt. Zu diesen Substanzen zählen Daclizumab und Basiliximab. Ersteres besteht zum Überwiegenden aus humanidentischen Aminosäuren (ca. 90 %) und nur der rezeptorbindende Teil aus murinen Bestandteilen [30,62,63].

Bei einer ausgezeichneten Verträglichkeit haben diese Substanzen in Kombination mit Cyclosporinen (s. u.) und Kortikosteroiden eine sehr gute Wirksamkeit in der Behandlung und Prophylaxe der akuten Abstoßung gezeigt [35,50,89], ohne jedoch die Inzidenz an unerwünschten Reaktionen, Infektionen oder Tumorstadium zu erhöhen [30,89].

1.3.3 Calcineurininhibitoren

Darüber hinaus kommen Medikamente zum Einsatz, die durch Bindung an zelleigene Immunophiline aktiviert Calcineurin inhibieren. Dieses wiederum induziert die Entwicklung von Interleukinen als Boten des Signal zwei. Die klinisch bedeutsamen Vertreter dieser Wirkgruppe sind Cyclosporin A (mit Cyclophilin) und FK 506 (mit FKBP12) [13]. Auch Sirolimus® kann nach Bindung an ein FKBP Calcineurin inhibieren.

1.3.3.1 Cyclosporin A (CsA, Sandimmun optoral®)

Hierbei handelt es sich um einen, aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams extrahierten Wirkstoff, der zunächst in einer Erdprobe in Südnorwegen entdeckt wurde. Er ist in der Lage, nach Eingehen einer Verbindung mit Cyclophilin Calcineurin zu hemmen. Dies ist ein Enzym, welches die Interleukin2-Gentransskription und damit die Ausschüttung von IL2 aus der Zelle reguliert. Es ist daher ein entscheidendes Enzym in der T-Zellrezeptor-Signalübertragung.

1.3.3.2 Tacrolimus (FK 506, Prograf®)

Im Jahr der Zulassung von CsA wurde auch Tacrolimus aus der Familie der Calcineurin-Inhibitoren entdeckt. Dies ist ein ebenfalls aus einem Bodenpilz (*Streptomyces tsukubaensis*) gewonnener Stoff, der die gleichen Effektorenzyme hat. Auch TCR benötigt zur Entfaltung seiner Wirkung Immunophiline, die sogenannten FK-Bindungsproteine (FKBP-12, FKBP-13, FKBP-25, FKBP-52). So aktiviert beeinflusst Tacrolimus über die Calcineurinhemmung die T-Zellaktivierung, in geringerem Ausmaß auch die B-Zell-Funktion [85]. TCR zeigte bei vergleichenden Versuchen eine 100fach stärkere Wirkung als CsA, die Sicherheit und Wirksamkeit konnte in vielen klinischen Studien nachgewiesen werden [46,53,66,85,95].

Durch den Einsatz dieser Substanzen konnte die Überlebensrate der transplantierten Organe dramatisch verbessert werden. So belegen Studien eine 20%ige Steigerung des Survivals und eine bessere Organfunktion. Aus diesem Grund sind die Calcineurin-Inhibitoren heute Grundlage der meisten immunsuppressiven Therapien nach Organtransplantationen. Durch eine verbesserte Galenik konnte auch das Problem der interindividuell sehr unterschiedlichen Bioverfüg-

barkeit und differierender Wirkspiegel bei gleichen Tagesdosen weitestgehend gelöst werden.

Problematisch bleibt jedoch nach wie vor das Nebenwirkungsprofil der oben genannten Substanzen. Hierzu zählen neben einer Hepatotoxizität und Neurotoxizität die Entwicklung metabolischer Stoffwechseleränderung mit Hyperlipidämie und diabetogenen Situationen sowie ein arterieller Hypertonus. In der Häufigkeit der Nebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Substanzen deutlich. So scheint ein Diabetes mellitus häufiger durch Tacrolimus ausgelöst zu werden, während seltener Hypertonie und Hyperlipidämien als bei Cyclosporin vorkommen [17]. Dieses wiederum induziert häufiger eine Gingivahyperplasie und Hirsutismus.

Ein besonderes Augenmerk gilt der durch diese Substanzen ausgelösten Nephrotoxizität, die sowohl akut als auch chronisch Schäden am transplantierten Organ bewirken kann. In beiden Fällen ist pathophysiologisch ein Problem der afferenten Arteriolen ursächlich. Während bei akuter, dosisabhängiger Nephrotoxizität die glomeruläre Filtrationsrate durch eine reversible Vasokonstriktion verringert wird, tritt bei der chronischen Form eine interstitielle Fibrose hinzu, die dann zu irreversiblen Schäden führt und von einer chronischen Organreaktion nur schwer zu unterscheiden ist.

Um die medikamentenbedingten Schäden am Organ möglichst einzugrenzen, ist es daher heute Standard, die Dosen der einzelnen Medikamente gering zu halten und mit kombinierenden Immunsuppressivaregimes zu arbeiten [25,27,65,75,91].

1.3.4 Antiproliferativ wirksame Medikamente

Diese Stoffgruppe besteht aus Alkylantien und Purinsyntheseinhibitoren, die in der S-Phase der T-Zellentwicklung eingreifen. Dieses geschieht allerdings rela-

tiv ungerichtet an den T-Lymphozyten ebenso wie an allen anderen schnell teilenden Gewebearten.

1.3.4.1 Azathioprin (AZA, Imurek®)

Dem Azathioprin kommt der Verdienst zu, in den Anfängen der Transplantationschirurgie die einzige Substanz gewesen zu sein, mit der eine Einschränkung der Immunabwehr möglich war. Durch seine Wirkung auf die DNA-Transformation und -Neosynthese unterbricht es die Vermehrung bereits immunkompetenter T-Zellen und wirkt so in der S-Phase. Dies führt jedoch im Nebeneffekt zu chromosomalen Defekten durch den Einbau von Abbauprodukten in die Nukleinsäuren [16] und der Begünstigung von Entwicklung maligner Erkrankungen.

1.3.4.2 Mycophenolat mofetil (MMF, CellCept®)

Konkurrierend mit AZA etablierte sich Mycophenolat mofetil, ein Inhibitor der Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), die ein entscheidendes Enzym in der Synthese von Guanosin darstellt. Guanosin ist als Purinbase einer der vier Bausteine der Nukleinsäuren, also eine zentrale Substanz im Mechanismus der Zellvermehrung, Adenosin als zweite Purinbase wird nicht beeinträchtigt. Somit werden die bereits immunkompetenten T- und B-Zellen in der S-Phase des Zellteilungszyklus gefangen [6,60].

In international durchgeführten Studien hat sich MMF als sicheres, allograftprotektives Medikament erwiesen. Insbesondere in der Kombination mit Kortikoiden und Calcineurin-Inhibitoren ließ sich eine bessere Potenz zur Verhinderung akuter Transplantatabstoßungen nach allogenem Organersatz nachweisen als jede der Substanzen für sich zeigte [68].

Toxische Effekte für Leber, Nieren noch Nerven konnten ebenso wenig beobachtet werden [75,82] wie hypertone Kreislaufsituationen [5,34,36]. Dagegen war durch den Einsatz von MMF eine signifikante Senkung der durch Calcineurin-Inhibitoren hervorgerufenen Nierenfunktionseinschränkungen - sowohl der akuten als auch der chronischen - erkennbar, da die Dosis der bekannt nephrotoxisch wirksamen Stoffgruppe reduziert werden konnte [4,36,54,55]. Spezifische Nebenwirkungen des MMF betreffen insbesondere die proliferogene intestinale Mukosa mit nachhaltigen Irritationen des Gastrointestinaltraktes [5,52,90].

1.3.5 Rapamycin (SRL, Sirolimus®, RAPA, Rapamune®)

Hierbei handelt es sich um einen Bestandteil eines Bodenpilzes, dessen wirksame Gruppe aus einem makrozyklischen Lacton besteht. Während die Calcineurin-Inhibitoren (CsA, TRL) die Calcineurinphosphatase hemmen und dadurch die Transskription von Zytokinen und eine Progression des T-Zellzyklus von der G0 in die G1-Phase unterdrücken, verhindert SRL sowohl die Protein- als auch die DNA-Synthese und arretiert die T-Zelle so in der späten G1-Phase, dass eine weitere Vermehrung in der S-Phase unmöglich wird [81,87]. Eine detailliertere Beschreibung der Wirkungsweise erfolgt im Weiteren.

1.3.6 Zusammenfassung der Wirkungsweisen der Immunsuppressiva

Obwohl nur sehr oberflächlich dargestellt, erkennt man bereits anhand der obigen Ausführungen, wie vielschichtig der Ablauf der Immunkaskade ist. So ist es einleuchtend, dass ein Eingreifen in diese Vorgänge an mehreren Stellen möglich erscheint.

Die oben erwähnten Pharmaka können die Immunantwort nachhaltig unterbrechen und vollziehen dieses in den unterschiedlichsten Stadien der Fremdgewebeerkenkung und -abwehr.

Um die Wirkung zu verbessern bzw. die Anzahl und das Ausmaß von Nebenwirkungen zu reduzieren, wird in der Regel eine Kombination aus mehreren der oben erwähnten Substanzen durchgeführt, wobei es sinnvoll erscheint, an unterschiedlichen Stellen in den Zellzyklus einzugreifen.

Die folgende Abbildung zeigt die wesentlichen Wirkungsstellen der Immunsuppressiva, lässt jedoch außer Acht, dass manche Agentien mehr als einen Ansatzpunkt in der Zellentwicklung haben.

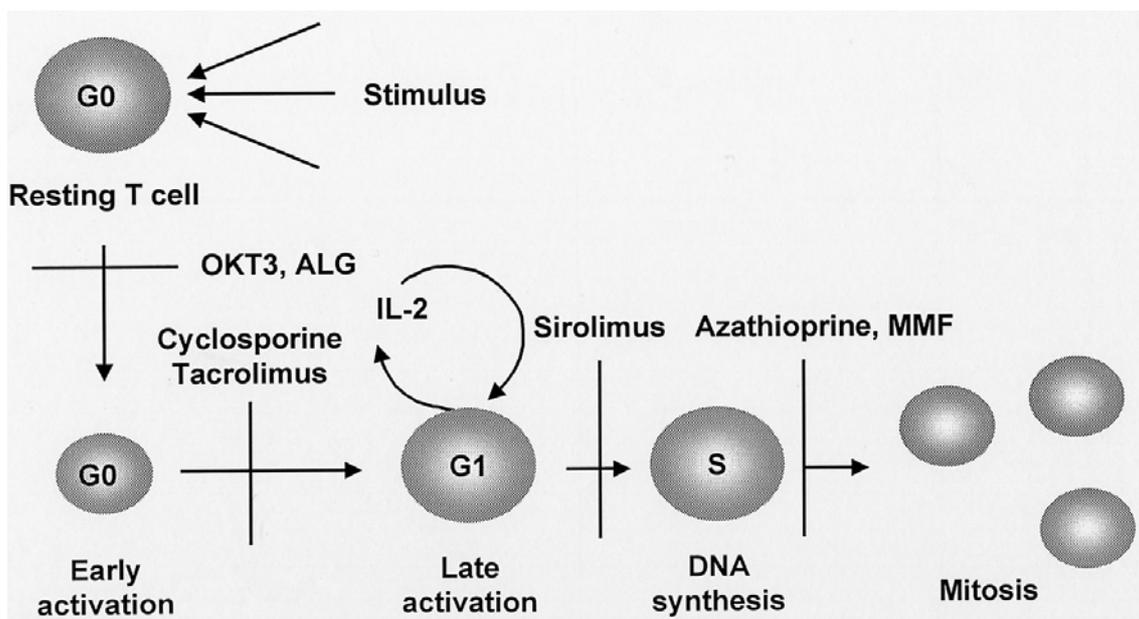


Abb. 1: Hauptwirkungsorte der Immunsuppressiva

Aus Seghal, S.N. et al: *CurrOpNephrolHypertens* 1995 4: 482-487

1.3.7 Standard-triple-drug-Schema

Ein sehr häufig verwandtes und in Deutschland lange als Standard-triple-drug-Therapie angesehenes Regime sieht die Verwendung von Azathioprin, Cyclosporin A und Kortikosteroiden vor.

Diese Kombination wird im Weiteren als Vergleichsgruppe für die Betrachtungen der Nebenwirkungen der hier untersuchten Wirkstoffkombination herangezogen.

2 Material und Methoden

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen der Studie „An Open-Label, Phase IIIb-, Multicenter Study to Further Characterize The Clinical Utility And Safety of Sirolimus And Cyclosporin Combination Treatment In de Novo Renal Allograft Recipients“ gesammelt.

Die Studie wurde von der Firma Wyeth Pharma GmbH, Münster getragen.

In Deutschland waren acht Transplantationszentren an der Patientenversorgung im Zusammenhang mit oben genannter Studie mit insgesamt 81 Patienten beteiligt. Für die Leitung der klinischen Prüfung zeichneten in Deutschland Priv.-Doz. Dr. med. K.-H. Dietl (Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster) und Prof. Dr. med. S. Heidenreich (Medizinische Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster) verantwortlich.

Die Zentren, welche sich an den Untersuchungen beteiligten waren im Einzelnen:

- 1) Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie,
Universitätsklinikum, Münster
- 2) Medizinische Klinik IV,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
- 3) Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung Urologie,
Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg
- 4) Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke,
Universität Essen
- 5) Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Justus-Liebig-Universität Gießen
- 6) Medizinische Klinik V,
Universitätsklinikum Mannheim
- 7) Medizinische Klinik III,
Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

- 8) Zentrum Innere Medizin – Nephrologie,
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt

2.1 Zielsetzung der Studie

Zum Einen sollte die Effektivität eines Sirolimus®-gestützten Behandlungsprotokolls in der Vermeidung des Auftretens akuter Abstoßungsreaktionen sowie das Patienten- und Organüberleben nach Durchführung allogener Nierentransplantationen untersucht werden. Darüber hinaus war auch die klinische Verwendbarkeit von Sirolimus® in der Langzeitversorgung von transplantierten Patienten zu demonstrieren. In diesem Zusammenhang wurde das Auftreten unerwünschter Wirkungen erfasst, die in dieser Arbeit nun weiter beschrieben werden.

2.2 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrisch durchgeführte, open-label Phase IIIb-Studie. Die Patienten wurden alle mit dem gleichen Protokoll therapiert, befanden sich also in einem gemeinsamen Behandlungsarm, eine Randomisierung war nicht vorgesehen. Wenngleich die zuvor geplante Zahl von ca. 10 Patienten pro teilnehmendem Zentrum nicht gleichmäßig erreicht wurde, so entsprach doch das Gesamtkollektiv der beabsichtigten Größe.

In den letzten sieben Tagen vor der Transplantation wurde eine Basisuntersuchung der Studienteilnehmer durchgeführt. Die erste Sirolimus®-Verabreichung erfolgte innerhalb der ersten 48 Stunden nach erfolgreicher Nierentransplantation.

Im postoperativen Verlauf sollte nach üblichem stationären Aufenthalt mit der Fortführung der Therapie die Medikation für mindestens sechs Monate weiterhin eingenommen werden. Während dieser Zeit wurden regelmäßige Statuserhebungen bezüglich des körperlichen Zustandes, Laboruntersuchungen, Transplantatfunktion aber auch des Auftretens von medikamentenbedingten Nebenwirkungen durchgeführt.

Nach Abschluß des Studienzeitraums war es den teilnehmenden Patienten freigestellt, nun auf eine Standardimmunsuppression zu wechseln, oder weiterhin das vom Hersteller zur Verfügung gestellte (da zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation in Deutschland zugelassene) Sirolimus® zu benutzen. Es wurde ein weiteres sechs Monate dauerndes Follow-up mit erneuten Statuskontrollen angeschlossen.

2.3 Einschlusskriterien

- 1.) Das Alter der Patienten liegt zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr.
- 2.) Das Alter des Spenders liegt zwischen dem 2. und 65. Lebensjahr.
- 3.) Es liegt eine terminale Niereninsuffizienz auf Grund einer primären Nierenerkrankung vor, die einen primären oder erneuten allogenen Nierenersatz in Form der Transplantation von Nieren von Leichen- oder Lebendspendern erforderlich macht.
- 4.) Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Studienbeginn einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen und in eine medizinisch akzeptable Kontrazeption während der Behandlung mit Rapamune und für die folgenden 3 Monate einwilligen. Für den Fall einer dennoch auftretenden Schwangerschaft ist ein sofortiger Abbruch der Rapamune-Medikation einzuleiten.
- 5.) Es muss eine vom Patienten unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegen.

2.4 Ausschlusskriterien

- 1.) das Auftreten einer aktiven systemischen oder lokalisierten gravierenden Infektion bei Studieneintritt,
- 2.) das Vorliegen einer pulmonalen Infiltration, Kavernenbildung oder Raumforderung in der vor Studienbeginn angefertigten Röntgenaufnahme des Thorax,
- 3.) ein erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung (schwarze Patienten, Patienten mit vorangegangenem Transplantatverlust innerhalb von 6 Monaten, welcher nicht auf technische Komplikationen zurückzuführen war, (panel reactive antibodies (PRA) > 50 %)
- 4.) die Einnahme einer anderen Substanz in der Erprobungsphase oder Durchführung einer sonstigen, in Erprobung befindlichen Behandlung in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn oder während der sechsmo-natigen Behandlungsphase,
- 5.) eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Rapamune oder seine Deriva-te,
- 6.) eine Antikörpertherapie vor oder während Transplantation,
- 7.) Mehrorgantransplantationen,
- 8.) die gleichzeitige Einnahme anderer Immunsuppressiva außer der Stu-dienmedikation,
- 9.) die Behandlung mit Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Pimozid oder Fluco-nazol (wenn diese nicht in den letzten 24 Stunden vor der Transplantati-on ausgesetzt wurde)

lässt keine Teilnahme an der Studie zu.

2.5 Studienmedikation Rapamycin (SRL, Sirolimus®, Rapamune®)

2.5.1 Allgemeines

Zusätzlich zu den hinlänglich bekannten immunsuppressiv wirksamen Glucocorticoiden und dem Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A wurde in der Studie Sirolimus verwendet.

Hierbei handelt es sich um ein makrozyklisches Fermentationsprodukt eines Aktinomyzeten (*Streptomyces hygroscopicus*), der erstmals 1975 aus einer Bodenprobe gewonnen wurde.

Der alternative Name Rapamycin leitet sich von dem originären Fundort in der Vai Atari-Region von Rapa Nui auf den Osterinseln ab.

2.5.2 Chemische Grundlagen

Die Summenformel lautet C₅₁H₇₉NO₁₃, das Molekulargewicht von Sirolimus® beträgt 914,2.

Die genaue chemische Bezeichnung ist

(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentriacontin-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-penton.

Im Weiteren ist die Strukturformel für Sirolimus® dargestellt.

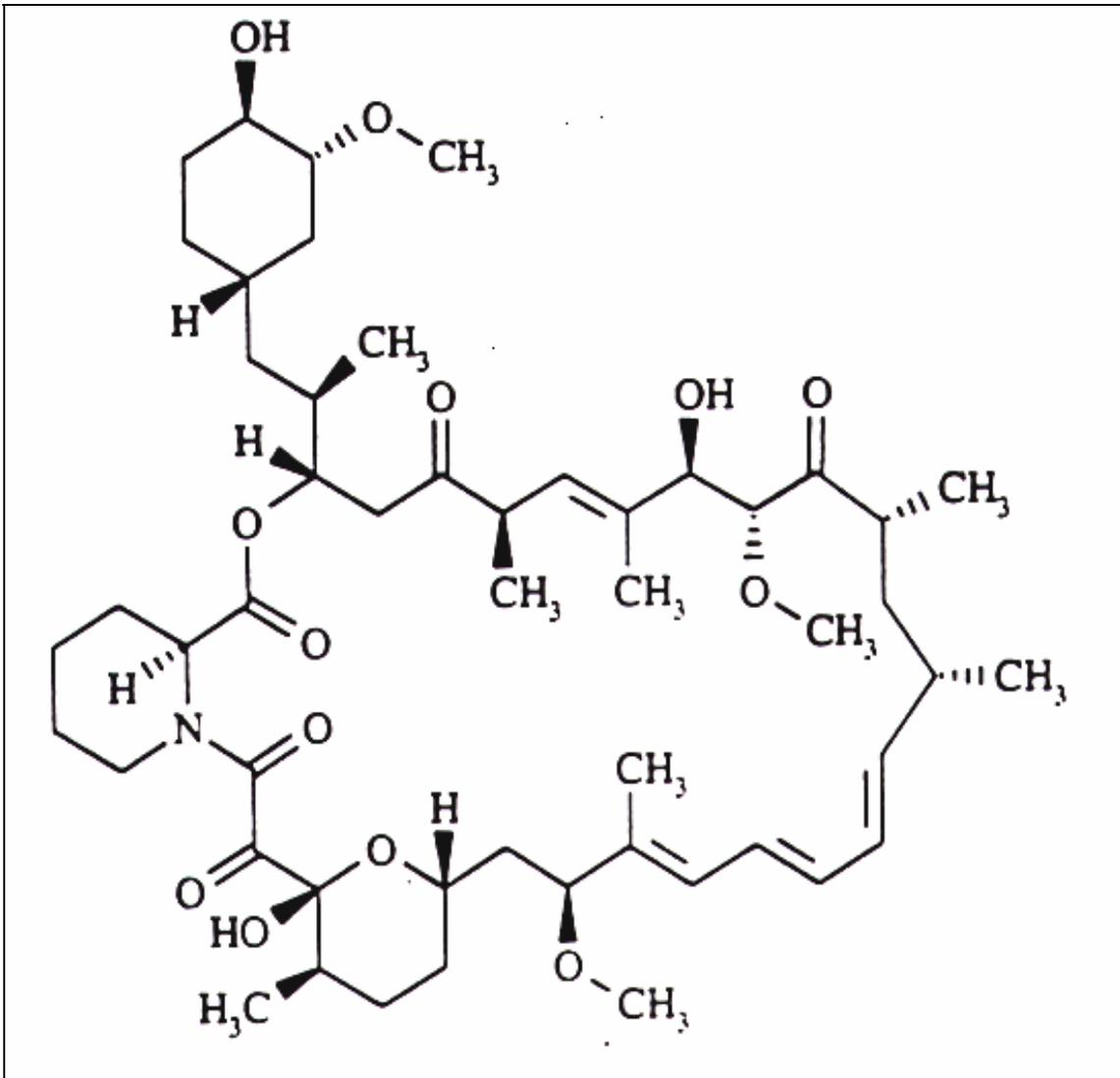


Abb. 2: Strukturformel Sirolimus®

2.5.3 Pharmakodynamische Eigenschaften

Strukturell ähnelt Sirolimus® sehr dem ebenfalls aus einem Aktinomyceten entstammenden Tacrolimus, so dass es ähnlich wie dieses an FKBP12 bindet [79].

Wenngleich dieser Komplex nicht auf die Calcineurinphosphatase wirkt, so wird dennoch eine Proteinbindung hergestellt. Das Zielprotein wird als „Target of Rapamycin“ bezeichnet und wurde 1994 auch als menschliches Protein identifiziert [18]. Unter vielen Bezeichnungen hat sich zuletzt der Name „mammalian Target Of Rapamycin“ (mTOR) als der Gebräuchlichste behauptet. Durch das Zytokin Interleukin2 und den CD28/B7-Komplex wird mTOR aktiviert und ist maßgeblich an der Auslösung der Zellproliferation der spezialisierten T-Zellen in der S-Phase beteiligt. So ist ein entscheidendes Ziel von mTOR die p70-S6-mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK), die über die Hyperphosphorylation von 40S-ribosomales Protein-S6 einen wichtigen Schritt in der G1-Progression auslöst. Darüber hinaus induziert mTOR über die Serin-Threonin-Proteinkinase die Entwicklung zweier, den Übertritt in die S-Phase regulierender Faktoren. Dies sind der „maturational promoting factor“ und die cyclinabhängige Kinase cdk2. Drittens wird die Produktion von Elongating factor EIF4, der für die Proteinübertragung auf Ribosomen verantwortlich ist, begünstigt und der Nekrosefaktor (NFκB) stimuliert.

Eine Blockierung dieser mTOR-assoziierten Schritte sorgt dafür, dass die T-Zelle in der G1-Phase arretiert wird [81,87]. In einer 10-100fach höheren Dosis kann SRL darüber hinaus die Natural-killer-cells und antikörperabhängigen zytotoxischen Potenzen der menschlichen Leukozyten hemmen [80] und in gewissem Umfang die antigen- und zytokingesteuerte B-Zellproliferation aufhalten [1].

Für die Kombination mit Cyclosporin A konnte gezeigt werden, dass nicht nur ein summierender Effekt sondern eine synergistische Wirkungssteigerung erreicht wird [40,78].

Es ist aber festzuhalten, dass die Hauptwirkung durch die Hemmung der zyto-kinaktivierten Signaltransduktion entfaltet wird.

2.5.4 Pharmakokinetische Eigenschaften

Neben der intravenösen Verabreichung für den Notfall, ist in der langzeitigen Behandlung mit einem Medikament insbesondere die p.o. Einnahme zu bevorzugen. Sirolimus® steht als Lösung zur oralen Applikation zur Verfügung und wird schnell im Darm resorbiert. Die Zeit bis zum Anfluten der maximalen Konzentration wird mit einer Stunde angegeben [41]. Dabei wird mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 14% gerechnet.

Bei nierentransplantierten Patienten beträgt die terminale Halbwertszeit nach Mehrfacheinnahme ca. 62 Stunden mit einer Schwankungsbreite von 16 Stunden. Die Regulation der intestinalen Aufnahme erfolgt durch p-Glykoproteine, was die Interaktionen mit anderen Medikamenten und veränderte Resorption nach hochfetten Mahlzeiten erklärt [37,93]. So zeigt sich, dass bei einer simultanen Einnahme von Cyclosporin A die Bioverfügbarkeit von Sirolimus® um 240 % steigt, bei zeitversetzter Einnahme um 4 Stunden nur noch um 80 % [45,83].

Einen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit haben außerdem die gleichzeitige Gabe von Diltiazem (+60 %), Ketoconazol (+990 %) oder Rifampicin (-82 %).

Das mittlere Blut/Plasma-Verhältnis liegt auf Grund der starken Bindung an feste Blutbestandteile bei 36. Sirolimus® ist zu etwa 92 % an Plasmaproteine gebunden, in der Hauptsache an Serumalbumin (97 %), aber auch an Lipoproteine und α 1-Glykoproteine.

Der Abbau geschieht über das CytochromP450III A4-System in der Leber [21,93], wobei einzelne Metabolite entstehen. Von den bislang nachgewiesenen sieben Hauptmetaboliten ist keine nennenswerte immunsuppressive Potenz bekannt.

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den enteralen Weg, wie Untersuchungen mit radioaktiv markierten Sirolimus ergaben. Hierbei war eine Aktivität von 91,1 % in den Faeces und 2,2 % im Urin nachweisbar [94].

Alle diese Untersuchungen wurden bei gesunden Probanden durchgeführt. Eine Mutagenität konnte in mehreren in vitro-Versuchen nicht nachgewiesen werden.

2.5.5 Nephrotoxizität von Sirolimus®

Die bislang routinemäßig eingesetzten Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus sind in ihrem therapeutischen Benefit durch die Auslösung einer akuten und chronischen Nephrotoxizität limitiert.

Dies lässt sich bei Sirolimus® nicht in diesem Maße reproduzieren, sondern von dieser Substanz ist eine Proliferationshemmung insbesondere auch der bindegewebigen Zellverbände bekannt, mit der Folge einer verminderten interstitiellen Fibrose.

Tatsächlich lässt sich bei einer deutlich supratherapeutischen Dosierung von Sirolimus® im Tierversuch an Ratten (1,5 bis 10 mg/kg/Tag) eine geringfügige Erniedrigung der Kreatininclearance bestimmen [22,72,92]. Aber sowohl Versuche an Schweinen (0,1 bis 0,4 mg/kg/Tag) als auch an Ratten (5mg/kg/Tag) konnten weder eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) noch des renalen Blutflusses (RBF) nachweisen [26,72].

Dagegen ist eine reduzierte medulläre Konzentrationsfähigkeit sowie eine Erhöhung der tubulären Enzymurie bestimmbar, was den Gedanken an eine milde tubuläre Veränderung nahe legt [3].

Beim Menschen, so zeigen erste Untersuchungen, scheint im Vergleich zur Standard-Triple-Drug-Therapie eine Verbesserung der berechneten GFR und der Kreatininclearance erkennbar. Dies bekräftigt die Vermutung, dass eine leichtgradige tubuläre Veränderung klinisch nicht wirksam wird. Auch die manchenorts vermutete Steigerung der Nephrotoxizität von Cyclosporin durch die gleichzeitige Gabe von Rapamycin ist nicht bewiesen. Eine Untersuchung an 30 nierentransplantierten Patienten, die neben der normalen therapeutischen Dosis von CsA Sirolimus (1-13 mg/m²/Tag) einnahmen, zeigte keine signifikanten Veränderungen von GFR oder Kreatininclearance [58].

2.5.6 bekannte Nebenwirkungen

Sirolimus® wird von einigen Spezies mit der Entwicklung gravierender Nebenwirkungen beantwortet.

So entwickeln Hunde bereits bei einer geringen Dosis (0,05 mg/kg/Tag) allgemeine Krankheitssymptome wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie eine schwere Anorexie, Leukozytose und Hyperamylasämie. Höhere Dosen (0,3 bis 2 mg/kg/Tag) führen sogar zum Tode und Autopsien zeigen eine submuköse Vaskulitis mit Erosionen und Ulcerationen der Schleimhäute [61,84].

Aber auch beim Menschen sind Nebenwirkungen bereits beobachtet und dokumentiert. Es treten unter der Verabreichung niedriger Dosen (1 bis 2 mg/Tag) Kopfschmerzen, Polyarthralgien, milde Stomatitis, Epistaxis, Diarrhoen und Hautveränderungen, wie zum Beispiel Akne auf. Diese scheinen jedoch von klinisch untergeordneter Relevanz, so dass als gravierende Nebenwirkungen auf die Myelosuppression, Hyperlipidämie und überschießende Immunsuppression einzugehen sein wird.

2.5.6.1 Myelosuppression

Erstmals an Mäusen konnte eine verzögerte Erholung einer 5-FU bedingten Leukopenie und Thrombopenie unter Rapamycingabe beobachtet werden [70]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht letztendlich bekannt, aber es wird vermutet, dass die Ähnlichkeit von Rezeptoren, die entscheidend in der Hämatopoese sind, mit den Zytokinrezeptoren als Ansatzpunkt des Sirolimus® entscheidend ist. So konnten identische gp130 β -Ketten sowohl an, für die Thrombozytogenese verantwortlichen IL11-Rezeptoren als auch an IL2-Rezeptoren nachgewiesen werden [23,64].

Über 14 Tage verabreicht, reduzierte Rapamycin die Thrombozytenzahl um 14 (1-3 mg/Tag), 80 (5-6 mg/Tag) bzw. 97 (7-13 mg/Tag) Zellen/mm³. Ebenso trat eine reversible Leukopenie mit einer mittleren Leukozytenzahlreduktion von

2/mm³ bei allen Sirolimusdosen auf [58]. Patienten mit einer Kombinationsbehandlung von Sirolimus® und Cyclosporin zeigen zudem eine verzögerte Erholung der perioperativen Anämie nach Transplantationen.

Die Myelosuppression konnte im Zusammenhang mit der Einnahme von Sirolimus zwar nachgewiesen werden, jedoch ist es bei der Mehrheit der Patienten kein signifikantes klinisches Problem, wenngleich in Einzelfällen eine klinische Wirksamkeit nicht auszuschließen ist.

2.5.6.2 Hyperlipidämie

Während sowohl Calcineurininhibitoren als auch Steroide bekanntermaßen Hyperlipidämien [74], Hyperglucosämien [14] und Hypertension [19] auslösen, welche als Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen sind, ist dies für Sirolimus nur in eingeschränktem Maße zutreffend. Bei nur geringem Einfluss auf Blutdruck und -glucose war die Hyperlipidämieeigung in frühen Versuchen an Schweinen vergleichbar dem Cyclosporin [84]. Eine Sirolimus® und Cyclosporin Triple-Therapien vergleichende europäische Studie registrierte hingegen eine deutlich ausgeprägtere Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei ersterer, die am deutlichsten 2 Monate nach Therapiebeginn waren, wenn die Sirolimusspiegel mit 30 ng/ml besonders hoch lagen. Nach Reduktion des Spiegels auf 15 ng/ml verbesserten sich die Serumlipide ebenfalls [28]. Dieses Ergebnis wurde durch weitere U.S. und globale Studien bestätigt.

2.5.6.3 Überschießende Immunsuppression

Es ist eine Prädisposition von überimmunsupprimierten Patienten sowohl zu typischen und atypischen Infektionen als auch zur Entwicklung von Neoplasien

und der posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) bekannt. Wenn- gleich eine europäische Studie eine erhöhte Rate von Herpes simplex- und pneumonischen Infektionen im Zusammenhang mit der kombinierten Gabe von Sirolimus® und Azathioprin nachwies [28], so war doch bereits nach Austausch von Azathioprin gegen Mycophenolat mofetil (MMF) keine statistisch signifikante Vermehrung der oben genannten Infektionen mehr vorhanden [49].

Multicenter-Studien mit der Kombination CsA und Sirolimus® zeigten ebenfalls signifikante Steigerungen der Raten von Pneumonien und Herpes simplex- Infektionen. Es waren jedoch trotz der synergistischen immunsuppressiven Wirkung dieser beiden Substanzen keine vermehrten lebensbedrohlichen Infekte oder CMV-Infektionen zu beobachten. Kurioserweise zeigte die Auswertung erster Versuche mit der Kombination von FK506 und Sirolimus® sogar eine niedrigere Rate von Infektionen, ohne das dies durch eine größere Anzahl von Daten auch statistisch belegbar gewesen wäre [51].

Da der klinische Einsatz von Sirolimus® noch am Beginn steht, ist über das Auftreten von PTLD noch nicht viel bekannt. Die Beobachtung von 250 Patienten zeigte nur zwei Fälle (0,8%), was mit der Gesamtheit aller Transplantierten vergleichbar wäre [41]. Das Absetzen von Rapamycin und Reduktion der CsA-Gabe führte jeweils zur spontanen Remission.

In den globalen und U.S.-Studien hat sich während eines Zweijahresbeobach- tungszeitraumes bei nahezu 1300 Patienten in lediglich zwei Fällen das Auftre- ten von zum Tode führenden Neoplasien gezeigt (0,15 %). Keine der europäi- schen Gruppen hat hierzu bislang Angaben machen können, doch da Siroli- mus® ursprünglich als antiproliferative Substanz mit antitumoröser Potenz un- tersucht wurde (Abstract 141; Cold Spring Harbour Meeting on Cell Cycle, New York, Mai 1994), bleibt abzuwarten, ob der zu Neubildungen prädisponierende immunsuppressive Effekt der Substanz überwiegt. Dies wird anhand von Lang- zeitstudien zu klären sein.

2.5.7 Galenik und Zusammensetzung

Die galenische Form von Sirolimus® ist ein weißes hydrophobes Pulver, welches daher nicht wasserlöslich ist. Zur Einnahme ist der Wirkstoff jedoch in Form einer Lösung erhältlich, die pro Milliliter ein Milligramm der Substanz enthält. Darüber hinaus sind Phosal 50PG® und Polysorbat 80 NF Bestandteile der Lösung. Zur Herstellung der Flüssigkeit ist die Verwendung von Ethanol in einer Konzentration von 1,5 - 2 % erforderlich. Zur Aufbewahrung empfiehlt sich eine lichtgeschützte Lagerung sowie eine Umgebungstemperatur von 2 - 8 C. Unter diesen Bedingungen ist Sirolimus® für 24 Monate stabil, sollte jedoch nach Öffnen der Flasche innerhalb von 4 Wochen verbraucht werden.

2.5.8 Dosierung und Administration

Laut Studienplan wird mit der Sirolimus®-Verabreichung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Transplantation begonnen. Der gewünschte Sirolimus®-Talblutspiegel beträgt 8-12 ng/ml, so dass nach Bestimmung der Sirolimus®-Konzentration im Blut die Dosierung entsprechend angepasst werden sollte. Dazu ist gefordert, die Gabe von Sirolimus® jeweils 4 Stunden versetzt zu der Einnahme von Cyclosporin A durchzuführen. Bei Unverträglichkeit mit Erbrechen soll die Einnahme innerhalb von 2 Stunden wiederholt werden.

Vom Hersteller wurde das Präparat in Form einer Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml zur Verfügung gestellt, welche nach weiterer Verdünnung eingenommen wurde.

Auf die genaue Dosierung wird im Weiteren (siehe 3.7.1.1. Dosierung Sirolimus®) detailliert eingegangen.

2.5.9 Begleitmedikation

2.5.9.1 Immunsuppressive Medikation

Die der Studie zugrunde gelegte Kombination verschiedener immunsuppressiver Agentien bestand neben Sirolimus® weiterhin aus Cyclosporin A sowie Kortikosteroiden.

Hierbei sollte die Dosierung der beiden letzteren Medikamente gemäß dem Standardprotokoll der jeweiligen Transplantationszentren erfolgen.

Darüber hinaus gehende Ergänzungen durch andere immunsuppressiv wirksame Substanzen waren während der Beteiligung der Patienten an der Studie nicht erlaubt. Ebenso wenig war die Anwendung einer Antikörperinduktionstherapie vorgesehen. Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern im Falle einer akuten Rejektion war im Rahmen des transplantationszentrumsspezifischen Schemas jedoch zulässig.

2.5.9.2 weitere Begleitmedikation

Während der gesamten Studiendauer von 6 Monaten sollte die begleitende Verabreichung von Prophylaxen gegen das Auftreten einer Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP) und Cytomegalieinfektionen bei Organempfängern mit negativem CMV-Status, welche ein Organ von CMV-positiven Spendern erhalten hatten, durchgeführt werden.

2.5.9.3 nicht zu verwendende Begleitmedikation

Dagegen war die Gabe folgender Wirkstoffe während der gesamten Studiedauer untersagt:

- a.) Terfenadin (Antihistaminikum)
- b.) Cisaprid (Peristaltikum)
- c.) Astemizol (Antihistaminikum)
- d.) Pimozid (Neuroleptikum)
- e.) Fluconazol (Antimykotikum)

sowie anderer, auf das Cytochrom P450-System wirkender Substanzen.

2.6 Untersuchungszeitpunkte und untersuchte Parameter

Die gesamte Studienpopulation wurde zu genau festgelegten Kontrollzeitpunkten standardisiert nachuntersucht.

2.6.1 Screening- und Baseline-Untersuchung

Vor Beginn der Studie wurden folgende anamnestischen und medizinischen Parameter erhoben:

- Geschlecht, Lebensalter, ethnische Zugehörigkeit,
- Krankengeschichte (incl.: zur terminalen Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung, Anzahl der HLA-mismatches, Dauer der Dialyse, Anzahl der vorangegangenen Transplantationen)
- Körpergröße, Gewicht, Vitalparameter (RR, Pulsfrequenz, Körpertemperatur), allgemeine körperliche Untersuchung
- EKG (übliche Standardableitungen)

- Röntgenuntersuchung des Thorax (p.a. und seitlich) wenn nicht in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn durchgeführt
- Blutuntersuchung (Differentialblutbild, Serologie, CMV-Status)
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter qualitativer Schwangerschaftstest
- Dauer der kalten Ischämiezeit
- Angaben zum Spender: CMV-Status, PRA, ethnischer Ursprung und Lebensalter, Art der Organspende (Lebendspende, Leichenorgan)

2.6.2 Tag 1-5

Es wurden täglich folgende Parameter untersucht:

- Studienmedikation und Begleitmedikation
- Dokumentation von unerwünschten Nebenwirkungen
- Körperliche Untersuchung incl. Vitalzeichen (RR, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) und Körpergewicht
- Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Serologie)
- Kontrolle des Sirolimus®-Spiegels im Serum

2.6.3 Entlassungstag aus der Klinik

Es wurden folgende Parameter untersucht:

- Studienmedikation und Begleitmedikation
- Dokumentation von unerwünschten Nebenwirkungen
- Körperliche Untersuchung incl. Vitalzeichen (RR, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) und Körpergewicht
- Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Serologie)
- Dokumentation von perioperativen Komplikationen im Rahmen der Transplantation

- Dokumentation der initialen Nierenfunktion
- Kontrolle des Sirolimus®-Spiegels im Serum

2.6.4 Monate 1-6 nach Transplantation

Es wurden ein Mal pro Monat folgende Parameter untersucht:

- Studienmedikation und Begleitmedikation
- Dokumentation von unerwünschten Nebenwirkungen
- Körperliche Untersuchung incl. Vitalzeichen (RR, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) und Körpergewicht
- Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Serologie)
- CMV-Status
- Kontrolle des Sirolimus®-Spiegels im Serum

Zusätzlich wurden Kontrollen des Sirolimus®-Spiegels im Serum vor und 2 Wochen nach jeder Änderung der Dosierung durchgeführt.

Im Falle einer klinisch vermuteten cardiopulmonalen Komplikation erfolgte eine Kontrolle des EKG und der Röntgen-Untersuchung des Thorax.

2.7 Übersicht der Untersuchungen

	Screening/ Baseline (2)	Tag 1 - innerhalb 48h nach TX	Tag 2-5 des stat. Aufenthalts	Tag vor der Entlassung	Monate 1,2,3,4,5 nach TX	Monat 6 der Behandl. oder Abbruch	Monat 9,12 Nachsorge
Sirolimus®-Gabe (1)		-----	-----	-----X-----	-----	-----	-----X (5)-----
CsA- und Steroidgabe(3)		-----	-----	-----X-----	-----	-----	-----X-----
Anamnese	X						
körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	
Vitalzeichen	X	X	X	X	X	X	
Adverse Event Monitoring		X	X	X	X	X	
12-Kanal-EKG	X	EKG-Kontrolle bei medizinischer Notwendigkeit					
Röntgen-Thorax	X	Rö-Thorax-Kontrolle bei medizinischer Notwendigkeit					
Differentialblutbild	X	X	X	X	X	X	
Serumchemie	X	X	X	X	X	X	
CMV-Test (IgG)	X				Monat 1,3 (6)	X (6)	
Schwangerschaftstest (4)	X	Schwangerschaftstest bei gegebener Indikation					
Studienmedikation-Kontr.		X	X	X	X	X (5)	X (5)
Sirolimus®-Spiegel		(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)

Tabelle 1: Flow-Chart der Studie

- (1) Beginn der Sirolimus®-Therapie innerhalb von 48 Stunden nach der Transplantation. (-----) zeigt die kontinuierliche Einnahme
- (2) Innerhalb von 1 Woche vor Transplantation
- (3) Beginn der CsA-Therapie innerhalb von 24 Stunden nach der Transplantation. (-----) zeigt die kontinuierliche Einnahme
- (4) Für Frauen im gebärfähigen Alter
- (5) Für Patienten, die Sirolimus®-Einnahme nach Ende der Studiendauer fortsetzen.
- (6) Nur für CMV-negative Patienten.
- (7) Blutspiegelbestimmungen zusätzlich vor und zwei Wochen nach Dosisänderung

2.8 Akute Abstoßung

Für den Fall einer akuten Abstoßungsreaktion wurde diese durch eine Nierenbiopsie gesichert. Hierbei wurden die entnommenen Gewebeproben nach den Banff-Kriterien (1997) (siehe Anhang 7.3) ausgewertet und interpretiert.

Die Häufigkeit und Ausprägung unter der Studienmedikation aufgetretener Rejektonen wird in einer gesonderten Arbeit ausführlich untersucht und diskutiert.

2.9 Unerwünschte Nebenwirkungen (Adverse Events)

Alle während der Studiendauer auftretenden unerwarteten oder unerwünschten Zeichen, Symptome, Erkrankungen oder sonstige Befunde werden als unerwünschte Nebeneffekte (Adverse Events) bezeichnet, wenn sie in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe eines medizinischen Produktes stehen. Dabei ist es nicht in erster Linie von Bedeutung, ob ein kausaler Zusammenhang zur Gabe des Produktes besteht.

In diese Gruppe gehören:

- Verschlechterungen vorbestehender Erkrankungen
- Ereignisse im Zusammenhang mit Überdosierungen
- Ereignisse im Zusammenhang mit einer missbräuchlichen Einnahme
- Ereignisse im Zusammenhang mit dem Absetzen einer Substanz
- Ausbleiben eines erwarteten Therapieerfolges

Diese Zwischenfälle wurden in den Studienunterlagen dokumentiert, wobei insbesondere der Beginn und das Ende sowie die Art der Veränderung und die Beziehung zur Studienmedikation (gesichert, wahrscheinlich, möglich oder ausgeschlossen) erfasst wurde. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung der Art der eingeleiteten Therapie oder anderer Maßnahmen und deren Erfolg.

2.10 Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (Serious Adverse Events)

Unter diesem Oberbegriff wurden die unten aufgelisteten Zwischenfälle unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammengefasst:

- Tod
- Lebensgefahr
- Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts oder Notwendigkeit zur Aufnahme
- Signifikante Behinderung jedweder Art
- Auftreten einer malignen Erkrankung
- Auftreten kongenitaler Anomalien

Solche Zwischenfälle mussten innerhalb von 48 Stunden dem Supervisor des Sponsors der Studie gemeldet werden.

3 Ergebnisse

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie „An Open Label, Phase IIIb-, Multi-center Study To Further Characterize The Clinical Utility And Safety Of Sirolimus And Cyclosporin Combination Treatment In De Novo Renal Allograft Recipients“ wurde an acht deutschen Transplantationszentren durchgeführt.

Es wurden hierfür insgesamt 81 Patienten rekrutiert, von denen schließlich 78 in die Auswertung einbezogen werden konnten. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von März 2001 bis zum November 2001.

Im Einzelnen wurden an den Kliniken untersucht:

1.)	Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Universitätsklinikum Münster	20 Patienten
2.)	Medizinische Klinik IV, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen	15 Patienten
3.)	Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung Urologie Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg	10 Patienten
4.)	Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke, Universität Essen	10 Patienten
5.)	Medizinische Klinik und Poliklinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen	9 Patienten
6.)	Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Mannheim	6 Patienten
7.)	Medizinische Klinik III, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern	6 Patienten
8.)	Zentrum Innere Medizin – Nephrologie Klinikum der J.-W.-Goethe Universität, Frankfurt/M.	5 Patienten

In einem Fall konnten die erhobenen Daten nur bis zum Studienmonat eins, in zwei Fällen bis zum Studienmonat vier verwendet werden. Die näheren Erklärungen hierzu folgen unter 3.3.

3.1 Screening failure

In zwei Fällen mussten die Daten der teilnehmenden Patienten als Screening failure gewertet werden. Darüber hinaus verstarb ein Patient vor Einnahme der ersten Studienmedikation.

Sämtliche, diese drei Patienten betreffenden Daten gingen in die weitere Auswertung nicht ein.

3.2 Demographische Daten

Die Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten zeigt einen deutlichen Überhang der männlichen Probanden (50, entspricht 64,1 %). Dagegen beteiligten sich 28 Frauen (entspricht 35,1 %) an der Studie.

Das Lebensalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Studieneintritts im Durchschnitt 46,7 Jahre, wobei der jüngste Patient 18 Jahre, der älteste 66 Jahre alt war.

74 der transplantierten Nieren waren Leichenorgane, in vier Fällen war eine Lebendspende erfolgt.

3.3 Patientenüberleben

Nach Abschluss des 6-monatigen Überwachungszeitraums im Rahmen der Studie überlebten 75 Patienten (entspricht 96,15 %). Dagegen verstarben drei der Patienten während der Studiendauer. In einem Fall trat am achten postoperativen Tag eine plötzliche Somnolenz und die Entwicklung von Hirndrucksymptomatik ein. Der Patient verstarb an einer mit der Studienmedikation nicht ursächlich zusammenhängenden subarachnoidalen Blutung.

Ein weiterer Patient erlitt im Monat zwei ein Herzversagen bei prothraierter Non-Funktion des Transplantats und gleichzeitig vorbestehender KHK. Er verstarb im Studienmonat vier, nachdem bereits ab dem 32sten Behandlungstag die Sirolimus®-Gabe ausgesetzt wurde. Ein ursächlicher Zusammenhang der Studienmedikation mit der cardialen Dekompensation konnte auch hier nicht hergestellt werden.

Der dritte Patient verstarb am Behandlungstag 95 an den Folgen einer Pneumonie.

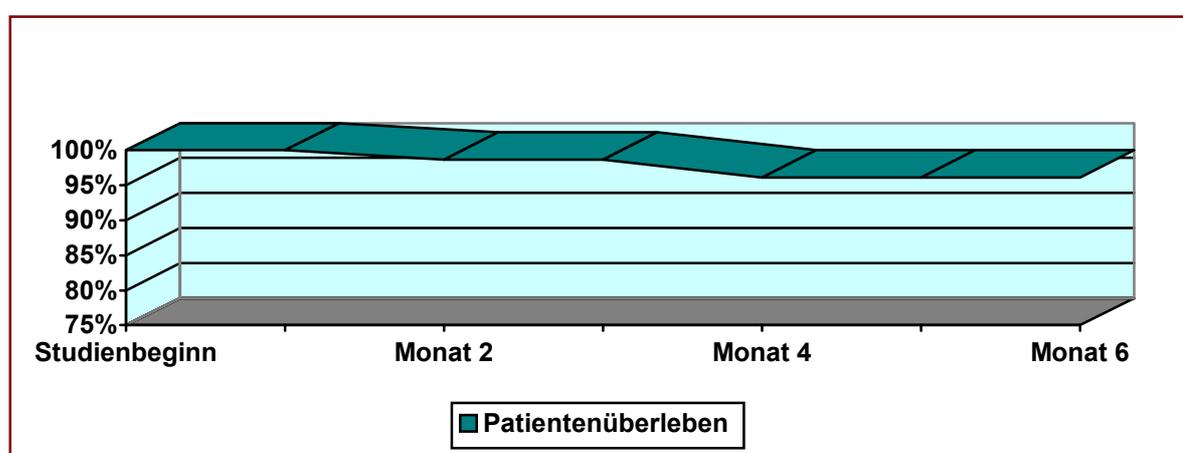


Abb. 3: Darstellung Patientenüberleben

3.4 Transplantatüberleben

In dem durch die Studie verfolgten Zeitraum überlebten 75 der Transplantate (entspricht 96,15 %). In drei Fällen konnte ein Transplantationsverlust unter der Studienmedikation mit Sirolimus in Folge einer akuten Abstoßungsreaktion beobachtet werden. In einem weiteren der Fälle bestand unter der Sirolimusgabe eine fortgesetzte Dialysepflicht über einen Zeitraum von 8 Wochen, so dass nach der Definition der Studie in diesem Fall von einem graft-loss ausgegangen wurde. Nach Umstellen der immunsuppressiven Medikation entwickelte sich schließlich eine stabile Transplantatfunktion.

3.5 Patientenausschluss (drop-out)

In 16 Fällen (entspricht 20,5 %) mussten die Patienten auf Grund eines vorzeitigen Umstellens der immunsuppressiven Therapie vor Ablauf der 6-monatigen Studiendauer aus der Studie ausgeschlossen werden. Die bis zum Ausschluss gewonnenen Daten dagegen wurden gemäß der intention-to-treat-Analyse in die Auswertung mit einbezogen.

Im Einzelnen waren die Gründe für den Studienausschluss sehr unterschiedlich.

In drei Fällen führten protrahierte Wundheilungsstörungen im Bereich der Transplantationswunde zur Umstellung der immunsuppressiven Medikation.

Bei ebenfalls drei Patienten musste aufgrund der Beendigung der Cyclosporin A-Gabe wegen einer vermuteten CsA-Toxizität ein Ausschluss erfolgen.

Zweimal machte eine erforderliche rejektionsverhindernde Therapie den Einsatz von Medikamenten erforderlich, der nach den Vorgaben des Studienprotokolls zum Ausschluss zwang.

Wegen protrahierter depressiver Verstimmungen zweier Transplantierter, welche nicht ursächlich auf die Studienmedikation zurückgeführt werden konnten, war eine weitere Behandlung innerhalb des Studienprotokolls nicht möglich. Auf Wunsch der behandelnden Ärzte ist hier ein Studienausschluss erfolgt.

In Einzelfällen führten die im Folgenden aufgeführten Gründe zum Studienausschluss:

- erhöhte Leberwerte in der Laborkontrolle
- deutlich eingeschränkte Transplantatfunktion
- Leukopenie
- Diarrhoe
- Pneumonie
- aseptische Knochennekrose

3.6 Akute Abstoßungen

Während 66 Patienten im Verlauf der 6 Monate keine Probleme mit ihrer Transplantatfunktion zu beklagen hatten (84,62 %), stellten sich in 12 Fällen akute Abstoßungsreaktionen ein (15,38 %), von denen sich 9 nach Einleitung einer entsprechenden Therapie erholten (11,53 %).

Dreimal (3,85 %) war die Rejektion nicht reversibel und führte zum Transplantatverlust.

3.7 Immunsuppressive Medikation

3.7.1 Sirolimus®

3.7.1.1 Dosierung

Die Einnahme von Sirolimus® wurde gemäß dem Studienplan vorgenommen. So erfolgte die erste Gabe in Form einer loading dose in Höhe von 6 mg per os und wurde dann als Therapie in einer täglichen Dosierung von 2 mg - ebenfalls als einmalige orale Medikation - fortgeführt.

Anschließend wurde, um dem angestrebten Talblutspiegel zwischen 8 und 12 ng/ml zu erreichen, die tägliche Dosis entsprechend der regelmäßig im Serum bestimmten Konzentrationen angepasst. Hierbei war erkennbar, dass ausgesprochene interindividuelle Unterschiede bezüglich der notwendigen Erhaltungsdosen bestanden. So waren Gaben von 0,5 bis 6 mg/d erforderlich.

Die Anfangsspiegelwerte wurden im Verlauf des ersten Monats nach Nierentransplantation bemessen, frühestens jedoch nach 10-14 Tagen.

Am Ende der Studie zeigte sich eine mediane tägliche Dosierung von 2,24 mg/d.

	Anf.spiegel	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Dosierung (mg/d)	2,05	2,23	2,2	2,18	2,19	2,26	2,24

Tabelle 2: mittlere Tagesdosis Sirolimus®

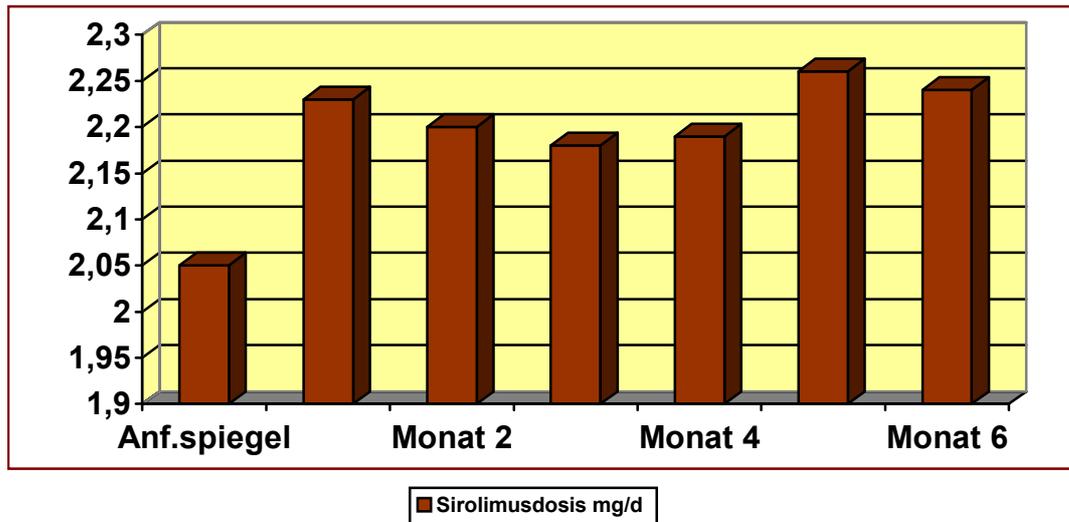


Abb. 4: mittlere Sirolimus®-Dosis

3.7.1.2 Blutspiegel

Bei der oben genannten Dosierung von Sirolimus® wurde ein mittlerer Talblutspiegel von 10,29 ng/ml nach Ablauf der 6 Monate bestimmt. Die zwischenzeitlichen Blutspiegelwerte waren für die weitere Sirolimus®-Dosierung ausschlaggebend (s.o.).

	Anf.spiegel	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Talspiegel (ng/ml)	5,95	7,37	8,79	8,52	10,06	9,25	10,29

Tabelle 3: mittlerer Talblutspiegelwerte Sirolimus®

Die individuellen Unterschiede lagen hier zwischen 5 und 20 ng/ml.

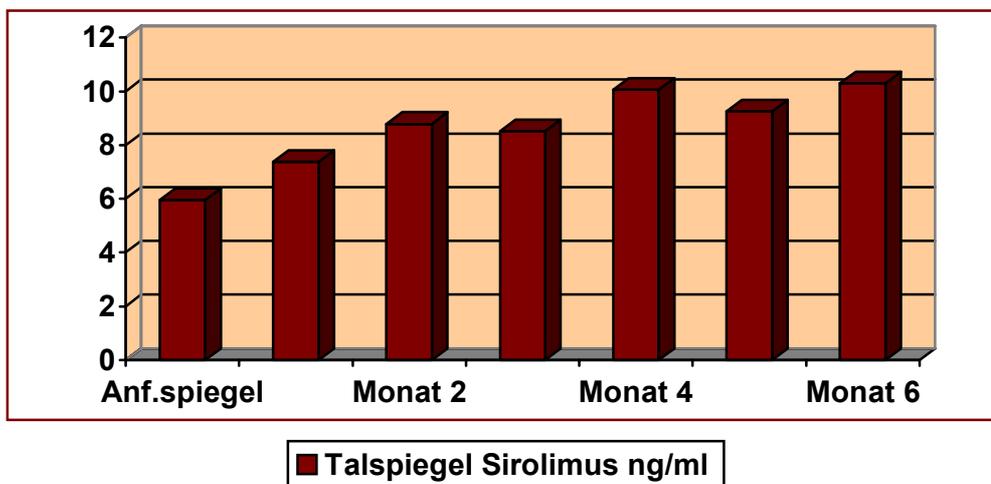


Abb. 5: mittlerer Talblutspiegel Sirolimus®

3.7.2 Cyclosporin A

3.7.2.1 Dosierung

Die Cyclosporin A-Gabe sollte gemäß den in einzelnen Zentren üblichen Dosierungen entsprechend deren Standardprotokollen weiter eingesetzt werden. Hierbei waren beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Transplantationszentren erkennbar.

3.7.2.2 Blutspiegel

Erwartungsgemäß war auch hier eine erhebliche Differenz zwischen den erreichten Zielspiegeln der acht teilnehmenden Kliniken aufgetreten. Der mittlere Talspiegel aller Zentren lag zunächst bei nahezu 220 Ng/ml, reduzierte sich im Verlauf der Studiendauer aber auf ca. 140 ng/ml.

	Anf.spiegel	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Talspiegel (ng/ml)	219,4	200,5	181,7	156,7	149,2	142,9	138,8

Tabelle 4: mittlerer Talblutspiegel Cyclosporin A

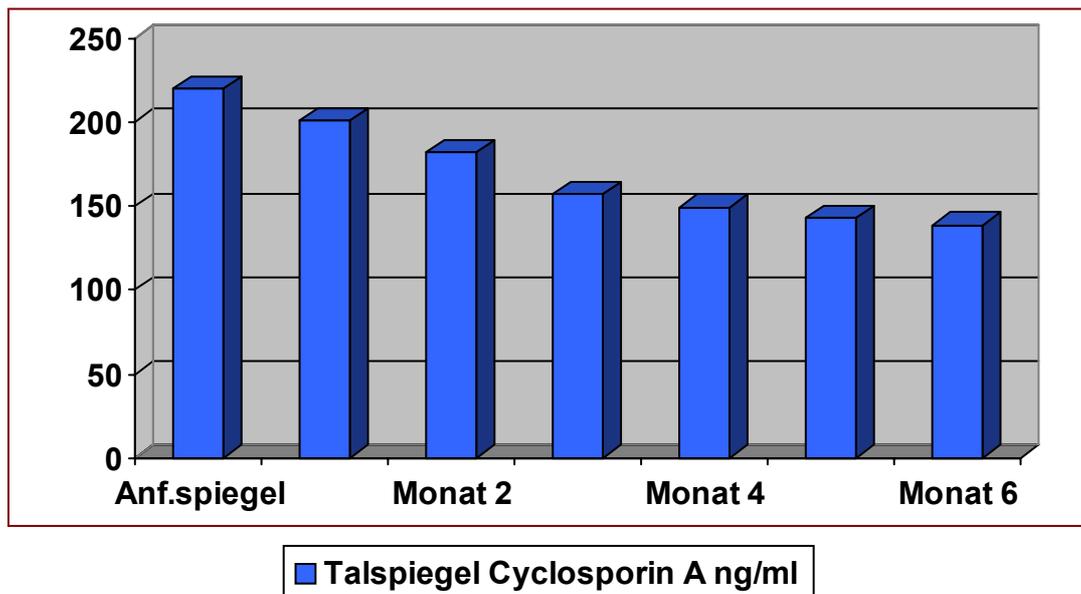


Abb. 6: mittlerer Talspiegel Cyclosporin A

Im Folgenden werden die mittleren Talblutspiegel für Cyclosporin A der einzelnen Zentren aufgeschlüsselt.

	Anf.spiegel	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Münster	132,55	196,63	157,94	138,06	118,93	123,65	116,86
Standardabweichung	61,47	52,59	49,31	78,41	37,34	37,71	58,66
Erlangen	420,57	213,21	230,00	195,00	176,83	151,70	155,60
Standardabweichung	207,89	51,74	100,71	73,11	59,80	39,41	47,33
Heidelberg	178,00	190,63	190,00	171,63	176,00	159,29	120,43
Standardabweichung	56,63	57,76	46,90	64,14	67,84	52,60	22,28
Frankfurt	157,20	229,20	236,60	222,50	197,50	177,50	183,75
Standardabweichung	71,35	71,43	68,65	65,81	26,44	34,09	23,63
Essen	75,00	219,63	163,29	152,17	158,40	167,83	173,00
Standardabweichung	0,00	52,60	50,01	40,23	47,89	33,56	48,76
Gießen		204,88	153,75	101,88	104,29	84,00	67,00
Standardabweichung		32,13	71,42	64,61	83,35	31,38	27,00
Mannheim	155,00	145,00	131,40	127,00	133,50	105,75	120,00
Standardabweichung	48,21	73,48	44,03	30,15	39,35	17,60	55,12
Kaiserslautern	142,25	180,75	176,50	170,75	155,33	197,33	177,23
Standardabweichung	55,27	27,56	29,11	42,99	38,98	74,09	33,81

Tabelle 5: Cyclosporin A Talblutspiegel (zentrumsspezifisch)

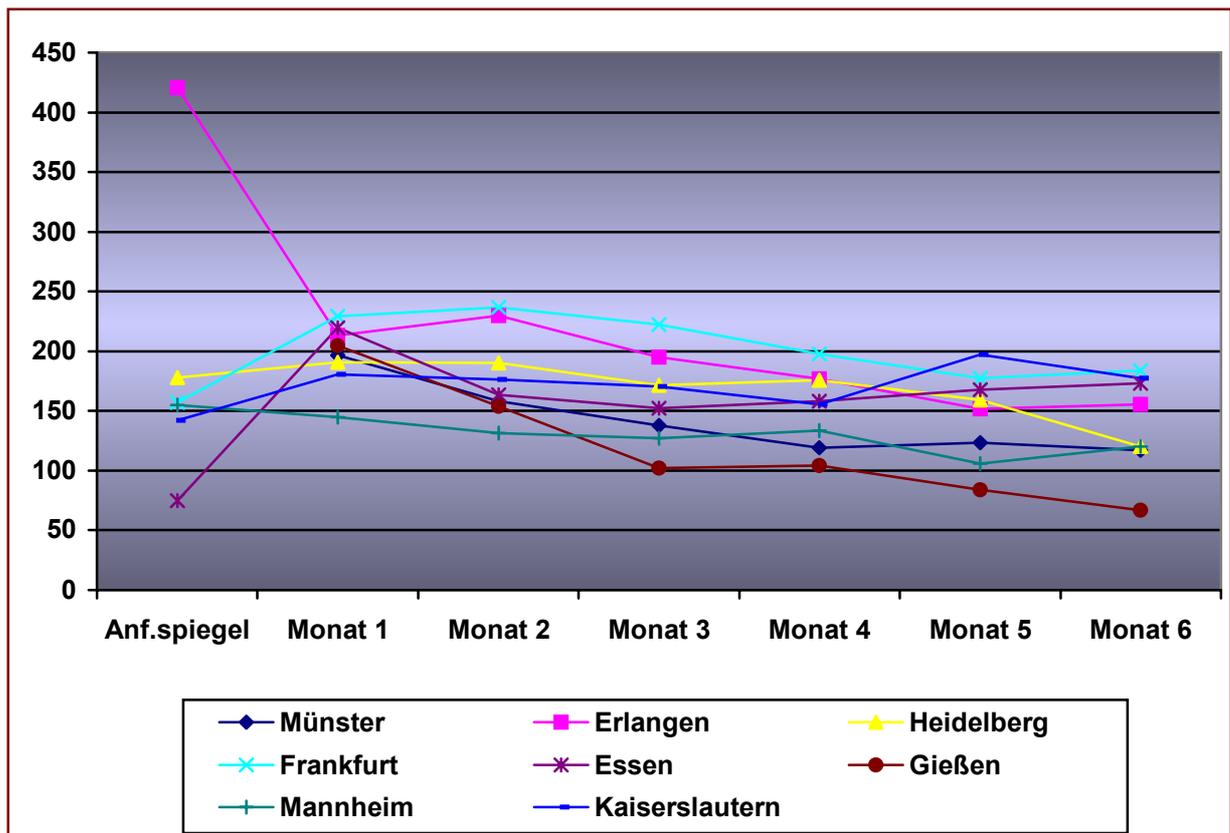


Abb. 7: Cyclosporin A Talblutspiegel (zentrumspezifisch)

3.8 Spezifische Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die während der Studiendauer beobachteten Nebenwirkungen einzeln aufgeführt und gewertet. Diese sind nun detaillierter als unter 2.5.6 genannt und werden getrennt betrachtet.

3.8.1 Infektionen

Zu den häufigsten „Unerwünschten Ereignissen“ zählen die unter der Immunsuppression immer gehäuft zu erwartenden Infektionen.

Ein solches Ereignis musste bei 37 Patienten (47,44 %) registriert werden.

Im Folgenden ist eine Auflistung der beobachteten und behandelten Infektionen mit der Häufigkeit ihres Auftretens erstellt:

- Harnwegsinfektionen (n = 17 entspricht 21,79 %)
- Bronchopulmonale Infektionen (n = 9 entspricht 11,54 %)
- Virusinfektionen (n = 10 entspricht 12,82 %)
 - CMV (n = 7)
 - Herpes (n = 3)
- Mykose (n = 1 entspricht 1,28 %)

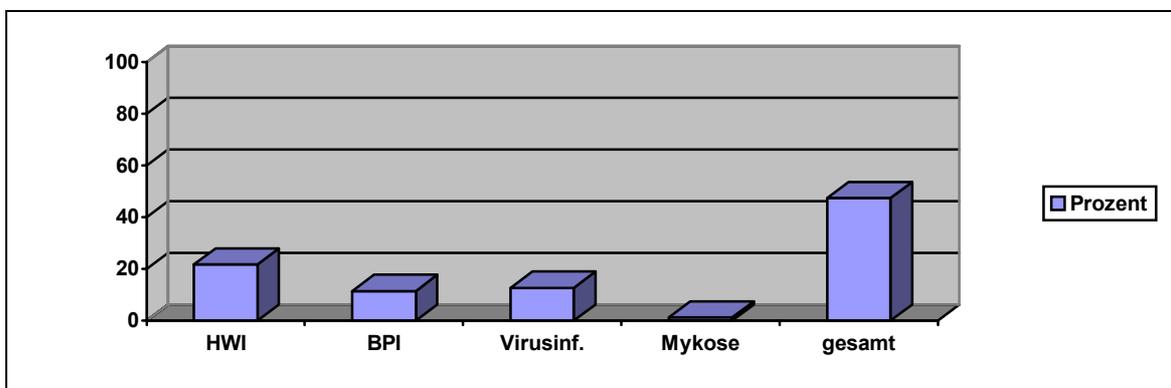


Abb. 8: Infektionen während Studiendauer

3.8.2 Lipidstoffwechselstörungen

Die Serumlipidwerte wurden im Zusammenhang mit den geplanten regelmäßigen Staging-Untersuchungen ebenfalls mitbestimmt.

Dabei war sowohl für den Serumcholesterin- als auch für den Serumtriglyceridspiegel ein Anstieg im Verlauf der Studie zu verzeichnen.

Bei der Anfangsuntersuchung vor der Transplantation war ein mittlerer Cholesterinwert von 196,46 mg/dl bestimmbar, im Verlauf der ersten zwei postoperativen Beobachtungsmonate stieg dieser Wert jedoch auf maximal 290,65 mg/dl an. Im weiteren Verlauf stellte sich dann allerdings eine kontinuierliche Reduktion des Serumcholesterinspiegels auf 260,29 mg/dl im sechsten Monat ein.

Die Kontrolle des Serumtriglycerids zeigte eine ähnliche Tendenz. So war hier ein mittlerer Wert von 169,84 mg/dl in der Ausgangsuntersuchung bestimmt, der sich im weiteren Verlauf auf ein Maximum von 330,91 mg/dl im fünften Monat erhöhte. Danach war jedoch ein Abfall auf zuletzt 264,89 mg/dl zum Studienteende festzustellen.

Bei insgesamt 49 Patienten (62,82 %) wurde daher mit einer antihyperlipidämischen Therapie gearbeitet, welche im Mittel im zweiten Monat begonnen wurde.

	Baseline	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Cholesterin	196,46	278,45	290,65	284,38	285,91	281,67	260,29
Triglyceride	169,84	254,87	294,65	315,47	308,53	330,91	264,89

Tabelle 6: mittlere Blutlipidspiegel

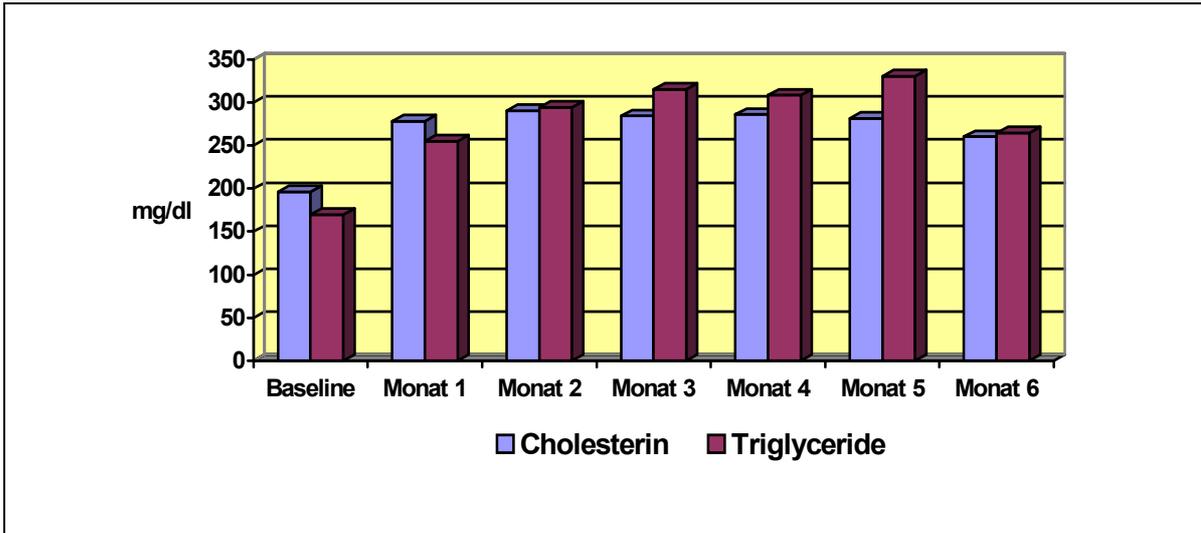


Abb. 9: mittlere Blutlipidspiegel

3.8.3 Wundheilungsstörungen

Bei einem beträchtlichen Teil der beobachteten Patienten waren während des Studienzeitraums Wundheilungsstörungen aufgetreten.

Insgesamt 25 der 78 Nierentransplantierten waren hierdurch betroffen (32,05 %), in elf Fällen (14,10 %) korrelierte die sekundäre Wundheilung mit einer Lymphozele mit der Entwicklung eines protrahierten Lymphflusses. Auf die Entstehung dieses Problems und Überlegung zur Behebung wird in der Diskussion näher einzugehen sein.

3.8.4 Elektrolytveränderungen

Bei einer großen Anzahl von Patienten war im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein Abfall der Serummagnesiumwerte im Sinne einer Hypomagnesiämie festzustellen. In 37 Fällen (47,44 %) sank der bestimmte Magnesiumwert unter die untere Grenze des Referenzbereichs. Über alle Patienten betrug der mittlere

re Mg-Abfall 28,76 %. Diese Hypomagnesiämien blieben allesamt klinisch allerdings unwirksam und konnten durch die perorale Verabreichung von Magnesium normalisiert werden.

Dagegen war eine signifikante Verschiebung der restlichen Elektrolyte, insbesondere des Serumkaliums, nicht bestimmbar.

3.8.5 Zytopenien

Während eine Auswirkung auf die rote Blutbildreihe nicht auffiel, waren Veränderungen sowohl in der Leukozytenzahl als auch in der Thrombozytengense bemerkbar. So zeigten im peripheren Blutbild fünf Patienten eine signifikante Thrombopenie, bei ebenfalls fünf Patienten bestand eine Leukopenie. Dies entspricht jeweils einem Prozentsatz von 6,41 %.

3.8.6 Diabetes mellitus

Darüber hinaus stellten sich Veränderungen im Glucosestoffwechsel im Sinne einer Hyperglykämie ein. Bei sieben Patienten (8,97 %) entwickelte sich unter der Behandlung ein bis dahin nicht diagnostizierter Diabetes mellitus. Zur Behebung der erhöhten Glucosespiegel ist hier die Verabreichung von Insulin erforderlich geworden.

3.8.7 Sonstige

Darüber hinaus waren in begrenzter Anzahl weitere unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten.

In vier Fällen wurde nach Einnahme der Studienmedikation das Auftreten von Diarrhoen beklagt, welche jedoch nicht so ausgeprägt und schwer behandelbar waren, dass ein Aussetzen der Behandlung erforderlich wurde.

Bei zwei Patienten konnte eine Ureterobstruktion beobachtet werden, welche jedoch am ehesten auf postoperative oder operationstechnische Probleme zurückzuführen sind.

Zweimal wurden darüber hinaus hartnäckige Depressionen auffällig, die auch jeweils auf Veranlassung der behandelnden Ärzte zum Studienausschluss führten.

Je einmal traten eine Tachykardie mit Beklemmungszuständen sowie eine aseptische Knochenekrose auf, welche jedoch nicht ein Ausscheiden aus der Studienpopulation nach sich zogen.

Weitere vermutete Nebenwirkungen wie der in anderen Untersuchungen beschriebene Hirsutismus oder Arthralgien wurden in der untersuchten Patientengruppe ebenso wenig beobachtet wie das vermehrte Auftreten von Neoplasien.

Zusammenfassung von 3.8.1 bis 3.8.7

•	Infektionen	n = 37	47,44 %
•	Hyperlipidämien (therapiebed.)	n = 49	62,82 %
•	Wundheilungsstörungen	n = 25	32,05 %
	davon Lymphozelen	n = 11	14,10 %
•	Hypomagnesiämien	n = 37	47,44 %
	mittlere Reduktion: 28,6 %		
•	Zytopenien	n = 10	12,82 %
	davon Leukopenie	n = 5	6,41 %
	Thrombopenie	n = 5	6,41 %
•	Diabetes mellitus	n = 7	8,97 %
•	Diarrhoe	n = 4	5,13 %
•	aseptische Knochenekrose	n = 1	1,28 %
•	Ureterobstruktion	n = 2	2,56 %
•	Depression	n = 2	2,56 %
•	Tachykardie	n = 1	1,28 %

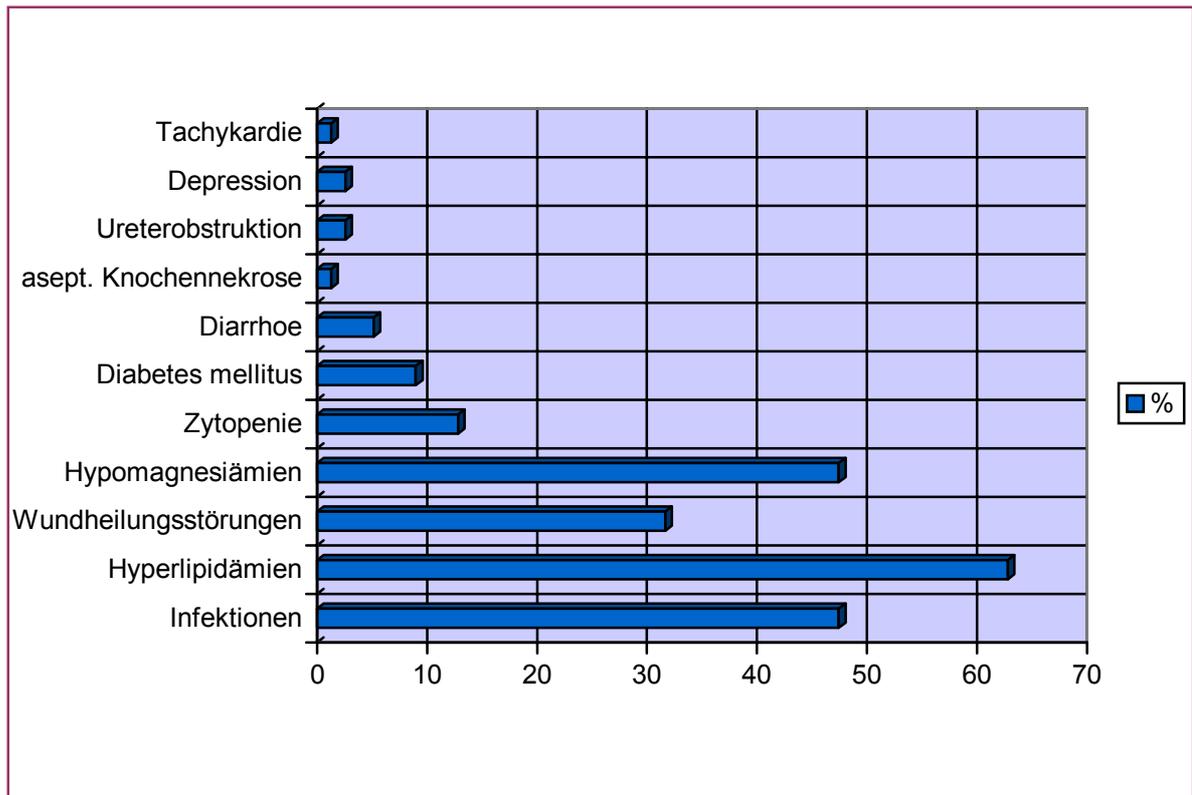


Abb. 10: Balkendiagramm Nebenwirkungen

4 Diskussion

Eine alternative Therapie zu etablierten Behandlungsmethoden wird in erster Linie an seiner Zuverlässigkeit bezüglich der gewünschten Wirkung gemessen. Darüber hinaus ist jedoch auch das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen ein maßgeblicher Faktor für die Durchsetzung eines neuen Behandlungsregimes.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, an einem möglichst breitem Patientenkollektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immunsuppression unter Verwendung des im europäischen Raums noch wenig verwendeten Alkaloids Rapamycin zu überprüfen. Dazu sollte eine Kombinationsbehandlung mit den etablierten und validierten Substanzen Cyclosporin A und Kortison durchgeführt und hierdurch mit der bisher in Deutschland verbreiteten triple-drug-Therapie (Azathioprin, CsA, Steroide) vergleichbar werden.

In den insgesamt acht Studienzentren konnten zusammen 81 Patienten rekrutiert werden, von denen allerdings drei auf Grund von Screening failures aus der Beobachtung wieder ausgeschlossen wurden. Die für diese drei Patienten erhobenen Daten gehen in die ausgewerteten Zahlen nicht ein.

Die Anzahl der in den einzelnen Studienzentren überwachten Patienten differiert zwischen 5 und 20, wobei die Gesamtzahl der Probanden den Studienvorgaben entspricht.

Die Daten, welche im Weiteren diskutiert werden, wurden gemäß dem unter 2.7 gezeigten Flow-Chart erhoben und werden nun verglichen mit den Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer triple-drug-Therapie auftraten, wie sie insbesondere in Deutschland weit verbreitet ist. Hier wurden als Immunsuppressiva Azathioprin als Alkylans, Cyclosporin A als Calcineurininhibitor und Kortikosteroide verwendet [44].

4.1 Demographie

Der Studienvorgabe zu Folge sollte das Patientengut einen möglichst repräsentativen Querschnitt der in Deutschland durchgeführten Nierentransplantation darstellen. Dies wurde durch eine breite Auswahl des Kollektivs mit Übereinstimmung der wesentlichen demographischen Daten mit den hierzulande durchgeführten Nierentransplantationen erreicht.

Lediglich Angehörige des Old-For-Old Programms und Kinder unter 18 Jahren waren von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen.

Aus dem Rahmen fiel allerdings das Verhältnis von Leichennieren- zu Lebendnierenspenden. So ist die Gruppe der Patienten, die eine Lebendnierenspende erhielten mit 5,12 % (4 Patienten) im Vergleich zur deutschen Transplantationsgesamtheit, in der etwa 20 % der Patienten ein Organ geplant von Lebendspendern erhalten, deutlich unterrepräsentiert.

Dies ist wahrscheinlich auf die restriktive Einbindung der Lebendnierenempfänger in festgelegte immunsuppressive Therapieschemata durch die einzelnen Transplantationszentren zurückzuführen, so dass insgesamt nur relativ wenige Patienten aus der Transplantationsgesamtheit zu rekrutieren waren.

Es wäre mit noch positiveren Ergebnissen für die Wirksamkeit der Studienmedikation bei einer repräsentativen Beteiligung von Lebendnierenspenden an dem Studienkollektiv zu rechnen, da einige Studien insgesamt ein besseres Outcome der Lebendnierenspenden sowohl der kurz- aber auch der langfristigen Transplantatfunktion belegen [15,48,88].

4.2 Patienten- und Transplantatüberleben

Die diesbezüglichen Zahlen sind in dem Ergebnisteil aufgeführt, werden aber hier nicht näher diskutiert, da dies in einer gesonderten Arbeit ausführlich untersucht und kommentiert wird.

4.3 Vergleich der Nebenwirkungen mit der Triple-Drug-Therapie

Hier werden jetzt die in der Studie beobachteten Nebenwirkungen mit denen einer Azathioprin-Cyclosporin A-Kortikosteroid-Therapie (Kahan und Camardo) [44] gegenübergestellt und verglichen.

4.3.1 Infektionen

Das Spektrum der beobachteten Entzündungen weist Parallelen, aber auch Unterschiede auf.

Die beobachteten Virusinfektionen finden sich in beiden der verglichenen Gruppen wieder. Während jedoch unter der Behandlung mit Sirolimus®-gestützter Immunsuppression immerhin 9 % CMV-Infektionen gezählt werden mussten, zeigte sich dieses Virus in der Azathioprin-Therapie in 6,8 % der Fälle.

Eine Herpes zoster-Infektion durch Reaktivierung der Varizellenviren fiel unter Rapamycin in 3,8 % der Fälle auf versus 5,0 % unter Azathioprin auf.

Eine Infektion der Atemwege trat unter Rapamycin in 11,5 % der Fälle in Erscheinung, die mit Azathioprin behandelte Patientenzahl erkrankte jedoch nur in 1,9 % an einer Pneumonie.

Hier ist jedoch nicht eindeutig zu klären, ob die Definition der bronchopulmonalen Infektion in beiden Fällen gleich gefasst war oder im zweiten Fall das Vorliegen einer Bronchitis oder Bronchopneumonie nicht mit in die Statistik einging. Darüber hinaus ist nicht klar, ob eine postoperative Pneumonie als Infektion unter Immunsuppression gewürdigt wurde oder noch als reine OP-Folge.

Bei insgesamt 21,8 % der Patienten ist während der Rapamycin-Einnahme ein Infekt des Urogenitaltrakts aufgetreten, dieses war bei 28,5 % der Azathioprin-Gruppe zu beobachten.

4.3.2 Wundheilungsstörungen

In der durch die Studie beobachteten Population traten Wundheilungsstörungen mit Häufigkeit von 32,1 % auf. In nahezu der Hälfte der Fälle (14,1 %) war eine Lymphozele als ursächlich anzuschuldigen.

Die Vergleichsgruppe zeigte Lymphozelen nur in 3 % der Fälle, bei insgesamt sehr wenig Problemen in der Wundheilung (5,0 %). Unterstellt man eine vergleichbare Qualität der chirurgischen Versorgung mit identischen Operationsprozeduren im Bezug auf Sterilität, Implantationsregion und Operationstechnik, so muss angenommen werden, dass ein Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie besteht.

Dies ist durch den antiproliferativen Effekt des Rapamycin zu erklären, welcher besonders auch am mesenchymalen Gewebe zum Tragen kommt. Hier wird durch ein Eingreifen in die Entwicklung der Wachstumsfaktoren eine Reduktion der Proliferation von Muskelzellverbänden aber auch intimalen Gewebes bewirkt. Auch die Entwicklung fibroblastischen Gewebes wird deutlich eingeschränkt [2,12,56,57,59,77].

Neben dem unerwünschten Effekt der Wundheilungsstörung hat diese Wirkung durch eine deutliche Verminderung der intimalen Verdickung sowohl am transplantierten Organ, als auch systemisch einen transplantat- und kardiovaskulären Benefit.

4.3.3 Hyperlipidämien

Die Studie zeigte in einer großen Zahl der Patienten einen Anstieg der Blutfette, welcher besonders bis zum zweiten Studienmonat eintrat. So waren Triglyceridspiegel mit einem Mittelwert von 294 mg/dl und Hypercholesterinämien (im Mittel 290 mg/dl) am Untersuchungszeitpunkt nach zwei Monaten bestimmbar. Von da stiegen die Werte leichtgradig weiter an, bis sich zum Studienende hin

eine rückläufige Tendenz einstellte. Diese Beobachtung führte zu einer lipid-senkenden Therapie und betraf 62,8 % des Kollektivs.

Die Azathioprin-Vergleichsgruppe zeigte zwar einen ebensolchen Anstieg der Lipide, welcher jedoch bedeutend milder ausfiel und nur zu einer unwesentlichen Überschreitung des Normbereiches führte. So war hier im zweiten Studienmonat ein Triglyceridwert von ca. 150 mg/dl, im Dritten von 190 mg/dl feststellbar, der dann rückläufig war. Für das Serumcholesterin traten Werte von ca. 210 mg/dl im Mittel auf, welche ebenfalls anschließend in den Normbereich zurückfielen. Auffällig blieb jedoch für alle Gruppen, dass die Blutfette sich im Vergleich zu den Ausgangswerten (baseline) sämtlich erhöhten.

Dies ist sicherlich auch auf das Wirkungsprofil der begleitend eingesetzten Immunsuppressiva zurückzuführen, da von der Kortikosteroiden aber auch von Cyclosporin A eine lipidsteigernde Wirkung bekannt ist [7].

Gleichwohl ist von Rapamycin ein blutlipiderhöhender Effekt sowohl in Anwesenheit von CsA [42,58] als auch in Abwesenheit von CsA [11] bekannt. Metabolische Studien zeigen den Anstieg von intermediären, low und very-low-density-Fractionen, wohl verursacht durch eine verzögerte Clearance dieser Lipoproteinbestandteile [33].

Wenngleich häufig beobachtet, so war die Hyperlipidämie in keinem Fall ein Grund zum Abbruch der Medikation oder mit gravierenden klinischen Ereignissen (wie zum Beispiel Pankreatitis, kardiovaskulären Zwischenfällen oder sogar Patiententod) vergesellschaftet.

Blum [10] schätzt das zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko durch die Cholesterinerhöhung unter der Rapamycin/CsA/Steroid-Behandlung auf ca. 0,1 %/Behandlungsjahr, und damit als geringfügig ein.

4.3.4 Diabetes mellitus

Neben der bereits oben beschriebenen Stoffwechseleränderungen mit Hyperlipidämien stellten sich in nicht unbeträchtlichem Umfang Hyperglykämien im

Sinne eines bis dahin nicht bekannten Diabetes mellitus (post transplant diabetes mellitus (PTDM)) ein. So musste bei 7 der untersuchten Patienten eine Insulintherapie zur Regulierung der erhöhten Blutzuckerspiegel initiiert werden. Dies entspricht 9,0 % des Kollektivs.

Über die Diabetogenität der triple-drug-Therapie mit Azathioprin, Cyclosporin A und Kortikosteroiden ist in der Studie von Kahan und Camardo nur dahingehend eine Aussage getroffen, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Rapamycin und Azathioprin behandelten Gruppen bestehen. Eine präzisere Aussage über die Inzidenz neu aufgetretenen Diabetes mellitus (mit Angabe von Prozentzahlen) wird jedoch nicht gemacht.

Für die Calcineurininhibitoren (Tacrolimus mehr als Cyclosporin A) und Kortikosteroide ist eine deutliche Diabetogenität bekannt [31,67], während die Potenz von Rapamycin dahingehend geringer erscheint. Somit ist erklärlich, dass in der Kombinationsbehandlung von Sirolimus® mit diesen Substanzen in einigen Fällen ein PTDM in Erscheinung tritt, dies aber im Vergleich zu der Kombination des nicht als diabetogen wirkenden Azathioprin mit denselben Stoffen nicht statistisch signifikant ist.

4.3.5 Hypomagnesiämie

In einem bedeutenden Prozentsatz der untersuchten Patienten war (37 von 78, d.h. 47,44 %) eine signifikante Erniedrigung des Serummagnesiumspiegels zu erkennen. So betrug die mittlere Reduktion des Magnesiumwertes 28,6 % im Vergleich zum Studienbeginn.

Über Veränderungen dieser Art wird in der U.S.-Studie vor Zulassung von Rapamycin nicht berichtet, aber es ist in einer kleineren Untersuchung von Schnepf, Koell et al aus Halle/Saale zu entnehmen, dass eine solche Verschiebung des Serummagnesiums auch unter anderen Therapieschemata auffällt [76].

Eine Ursache hierfür ist nicht bekannt, zumal die niedrigen Magnesiumwerte nicht mit einer erhöhten Magnesiurie korrelieren. Die niedrigsten Serumwerte wurden hier sogar für die Gruppe mit der am wenigsten ausgeprägten Magnesiumkonzentration im Urin bestimmt.

Da ebenfalls erkennbar ist, dass diese Erniedrigung insbesondere mit dem Einsatz von CsA zusammenzuhängen scheint [76], ist das Rapamycin hier wohl allenfalls durch die synergistische Steigerung der Cyclosporin A-Wirkung (und Nebenwirkung?) anzuschuldigen.

Die beobachtete Hypomagnesiämie war jedoch in keinem Fall klinisch wirksam und durch die perorale Gabe von Magnesium problemlos substituierbar.

4.3.6 Zytopenien

Das in die Studie eingezogene Patientenkollektiv zeigte in je 5 Fällen eine Leukopenie oder Thrombopenie (je 6,41 %) als Ausdruck einer Myelosuppression. Diese wurde jedoch in keinem der Fälle klinisch so wirksam, dass ein Abbruch der Medikation notwendig wurde.

In der Azathioprin-Vergleichsgruppe traten diese Veränderungen ebenfalls und zwar mit einer höheren Inzidenz für die Leukopenien (16 %) und ähnlicher Häufigkeit der Thrombopenien (8 %) auf.

Diese Wirkung beruht wohl auf der Hemmung der Signalübertragung der hämatologischen Wachstumsfaktoren, die homologe Sequenzanteile mit den durch Rapamycin inhibierten Interleukinrezeptoren haben [23,64].

So entsteht ein Effekt auf die Proliferation der Knochenmarkszellreihen, der analog zu dem auf die T-Lymphozyten ist, jedoch in einer geringeren Potenz die Zellteilung der Leukozyten und Megakaryozyten hemmt [43]. Diese Suppression ist dosisabhängig und reversibel [32] und zudem nicht in einem klinisch wirksamen Umfang aufgetreten.

Eine auffällige Anämie als Ausdruck einer supprimierten Zellteilung in der erythrozytären Zellreihe fiel weder in dem Studienkollektiv noch in der Vergleichsgruppe auf, andere Autoren berichten jedoch von einer verzögerten Er-

holung des postoperativ erniedrigten Hb-Wertes unter der Behandlung mit Rapamycin [73].

Somit zeigt sich, dass die Myelosuppression kein für die Mehrzahl der Patienten klinisch bedeutsames Problem hervorruft, im Einzelfall jedoch bei Erniedrigung einzelner korpuskulärer Blutbestandteile eine Dosisanpassung erfolgen muss.

4.3.7 Mutagenität

In den eigenen Untersuchungen fanden sich – bei zugegebenermaßen kurzen Überwachungszeitraum – keine Hinweise auf das vermehrte Auftreten von Neoplasien malignen Charakters oder Fälle einer post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD).

Dieses Ergebnis deutet jedoch in dieselbe Richtung wie die in der USA gemachte Feststellung, dass der Einsatz von mTOR-Hemmern mit der gleichzeitigen Reduktion von Calcineurininhibitoren offensichtlich mit einer geringeren Mutagenität verbunden ist als die höherdosierte CsA-Gabe.

Von 36.000 Patienten, über die Datenmaterial verfügbar war (UNOS), erkrankten demnach 1,84 % der CsA-behandelten Gruppe innerhalb der ersten zwei Jahren nach Nierentransplantation an einer malignen Erkrankung, jedoch nur 0,78 % der Sirolimusbehandelten.

So erscheint das relative Risiko, eine maligne Erkrankung zu bekommen in der Gruppe der mTOR-Immunsupprimierten um 47 % niedriger als in der Kontrollgruppe mit CsA-Therapie [47].

Die Zahl an PTLD-erkrankter Transplantatträger ist in dieser großen Zahl von nachuntersuchten Patienten nicht unterschiedlich.

Eine weitestgehende Reduktion oder Elimination der CsA-Gabe scheint auch aus diesem Grund wünschenswert.

4.4 Allgemeine Überlegungen

Das Transplantatüberleben hängt von etlichen Faktoren ab, welche alle bedeutsam für das Langzeitergebnis nach durchgeführter Organübertragung sind.

Diese sind im Einzelnen:

- Histokompatibilität von Empfänger- und Spendergewebe mit nachfolgender Rejektion bei unzureichender Übereinstimmung
- Infektion (insbesondere CMV) mit der Notwendigkeit zum Unterbrechen der Immunsuppression
- chirurgische Komplikationen (Ureterstenose, Nierenarterienstenose)
- systemische Erkrankungen mit Schädigung des Organparenchyms oder der Organfunktion (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonus, Atherosklerose)
- Wiederauftreten der Nierengrunderkrankung
- Nephrotoxizität der Immunsuppressiva

Insbesondere für die Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, FK 506) ist ein solcher nephrotoxischer Effekt belegt, welcher nach deutlicher Verbesserung des Transplantatüberlebens in den ersten Jahren nach erfolgter Implantation langfristig durch die interstielle Fibrose und Obliteration der Arteriolen die glomeruläre Filtrationsrate irreversibel beeinträchtigt und so das Organ unwiderruflich schädigt [8,71].

Daher erscheint sehr wünschenswert, die Dosis der Calcineurininhibitoren so weit wie möglich zu reduzieren oder im Idealfall auf die Verabreichung dieser Wirkstoffe ganz verzichten zu können.

4.5 Bewertung der Ergebnisse

Die der Studie zugrundeliegende Überlegung besagt, dass ein besseres Langzeitüberleben der implantierten Organe durch eine Immunsuppression mit Rapamycin zu erreichen ist, da durch die Kombination mit Calcineurininhibitoren

eine Reduktion der erforderlichen Dosen sowie eine Verringerung der nephrotoxischen Auswirkungen zu erwarten sind.

Eine verbindliche Aussage über den Langzeiteffekt ist allerdings auf Grund der Kürze der Studiendauer nicht möglich.

Jede neue Therapie muss sich jedoch außer an ihrer Wirksamkeit auch an ihrer Verträglichkeit messen lassen. Hier zeigt sich in den oben angeführten Ergebnissen insbesondere eine Zunahme der Wundheilungsstörungen mit Entwicklung von Lymphozelen. Dies ist auf den Wirkmechanismus von Rapamycin als Proliferationshemmer zurückzuführen, welcher selbstverständlich nicht nur in der Immunreaktion sondern auch in allen anderen Zellarten wirksam wird. So wird insbesondere die wachstumsfaktorinduzierte Proliferation von Bindegewebszellverbänden nachhaltig beeinträchtigt (siehe auch 4.3.2).

Als Ansatz zur Behebung oder Verhinderung dieser Probleme kann die simultane Verabreichung von Wachstumsfaktoren diskutiert werden, deren Wirksamkeit allerdings noch einer genaueren Prüfung unterzogen werden muss.

Dagegen ist eine deutliche Verbesserung der Prognose des Transplantats sowie der Komorbidität durch eine Reihe von positiven Effekten gegeben, die Rapamycin im Vergleich zu den etablierten Immunsuppressiva hat.

So zeigt Sirolimus in mancher Hinsicht positive Einflüsse auf das kardiovaskuläre Risiko des Transplantierten. Zunächst ist eine Diabetogenität nicht in dem Maß erkennbar, wie es für die Calcineurininhibitoren und Kortikoide nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus konnte keine Einflussnahme des Medikaments auf den Blutdruck im Sinne einer Hypertension nachgewiesen werden. Sowohl Tacrolimus als auch in noch deutlicherem Ausmaß Cyclosporin A waren mit einer signifikanten Steigerung des Blutdrucks vergesellschaftet.

Einzig die in der Studie nachgewiesene Hyperlipidämie steigert bei Einsatz von Rapamycin das kardiovaskuläre Risiko. Die Entwicklung ischämischer Herzprobleme ist allerdings mit 2-3 Fällen pro 1000 Patienten nur gering [10].

Einige Studien untersuchen daher, ob eine Kombination des weniger lipogenen Tacrolimus mit Rapamycin seltener und weniger ausgeprägt diese unerwünschten Hyperlipidämien auslöst. [51]

Weder von Mycophenolat mofetil noch von dem in dieser Arbeit dem Sirolimus® gegenübergestellten Azathioprin sind nachteilige Auswirkungen auf diese Faktoren bekannt.

Dafür haben diese Medikamente einen gegenüber dem Rapamycin gesteigerten Einfluss auf die Leukopoese.

Zusätzlich ist eine höhere Mutagenität von Azathioprin zu erwarten, da Rapamycin durch seine antiproliferative Potenz tumorhemmend wirkt. Inwieweit diese Wirkung von Rapamycin seine auf Grund der Immunsuppression neoplasie-disponierende überwiegt, wird in Langzeituntersuchungen zu klären sein.

5 Zusammenfassung

Mit dem aus einem Bodenpilz gewonnenen Alkaloid Rapamycin steht der Medizin ein potentes Immunsuppressivum zur Verfügung, welches an etlichen Stellen in die Mechanismen der T-Zellaktivierung im Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen eingreift. So wird insbesondere das zweite Signal unterdrückt und die T-Zelle vor der Proliferation arretiert. Auch die körpereigene Antikörperentwicklung gegen das übertragene Organ wird in gewissem Umfang unterdrückt.

Neben seinen erwünschten Effekten in der T-Zellvermehrung wirkt Rapamycin verglichen mit den Calcineurininhibitoren auch positiv am Transplantat, da seine Nephrotoxizität deutlich geringer ausfällt. Zudem ist durch eine fehlende intimale Proliferation, wie sie dagegen bei Cyclosporin auffällt, eine antiatherosklerotische Wirkung zu erwarten, wie sich in Tierversuchen bereits bestätigt hat.

Während weder eine gesteigerte Diabetogenität noch hypertensive Potenz auffällt, ist doch die vermehrte Entwicklung von Hyperlipidämien als kardiovaskulärer Risikofaktor bemerkenswert.

Dagegen ist die Inzidenz von Leukopenie und malignen Neoplasien nicht erhöht, sondern es ist besonders für Letzteres eine niedrigere Rate zu erwarten.

Da ein synergistisches Wirken der Calcineurininhibitoren mit Rapamycin besteht, ist eine Reduktion der nephrotoxisch wirkenden Substanzen möglich.

Es erscheint auch ein vollständiges Ausschleichen von Cyclosporin A denkbar, um die Nierenfunktion zu verbessern und Hypertonie zu vermeiden [38].

Erkauft wird der Vorteil der antiproliferativen Wirkung allerdings mit dem vermehrten Auftreten von Wundheilungsstörungen durch die eingeschränkte Entwicklung von fibrösem Gewebe.

6 Literaturverzeichnis:

1. Aagaard-Tillery, K.M., Jelrich, D. (1994): Inhibition Of Human B-Lymphocytes Cell Cycle Progression And Differentiation By Rapamycin; *CellImmun* 154: 493-507
2. Abraham, R.T., Wiederrecht, G.J. (1996): Immunopharmacology Of Rapamycin; *AnnuRevImmunol* 14: 483-510
3. Andok, T.F., Burbmann, E.A., Fransechini, N. et al. (1996): Comparison Of Acute Rapamycin Nephrotoxicity With Cyclosporin And FK506; *KidneyInt* 50: 1110-1117
4. Aw, M.M., Samaroo, B., Baker, A.J., Verma, A., Rela, M., Heaton, N.D., Miele-Vergani, G., Dhawan, A. (2001): Calcineurin-Inhibitor Related Nephrotoxicity – Reversibility In Paediatric Liver Transplant Recipients, *Transplantation* 72(4): 746-749
5. Allison, A.C., Eugui, E.M. (1993): Immunosuppressive And Other Effects Of Mycophenol Acid And Ester Prodrug Mycophenolate Mofetil; *ImmunolRev* 136: 5-28
6. Allison, A.C., Eugui, E.M. (1996): Purine Metabolism And Immunosuppressive Effects Of Mycophenolate Mofetil (MMF); *ClinTransplant* 10: 77
7. Ballantyne, C.M., Podet, E.F., Patsch, W.P. et al (1989): Effects Of Cyclosporine Therapy On Plasma Lipoprotein Levels; *JAMA* 262: 53
8. Bennett, W.M., DeMattos, A., Meyer, M.M. et al (1996): Chronic Cyclosporine Nephropathy: The Achilles` Heel Of Immunosuppressive Therapy; *KidneyInt* 50 1089-1100

9. Bischof, F., Melms, A. (1998): Glucocorticoids Inhibits CD40-Expression Of Peripheral CD4+-Lymphocyt; *CellImmunol* 187: 38-44
10. Blum, C.B: Analysis Of Cholesterol And Triglyceride Levels In Sirolimus-Treated Renal Transplant Recipients [Abstrct]; XVIII. International Congress Of The Transplantation Society 2000, Abstract P0502W 83
11. Brattström, C., Wilczek, H., Tyden, G., Bottiger, Y., Sawe, J., Groth, C.G. (1998): Hyperlipidemia In Renal Transplant Recipients Treated With Sirolimus (Rapamycin); *Transplantation* 65 : 1272-1274
12. Cao, W., Mohacsi, P., Shorthouse, R., Pratt, R., Morris, R. (1995): Effects Of Rapamycin On Growth Factor-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cell DNA-Synthesis. Inhibition Of Basic Fibroblast Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Action and Antagonism Of Rapamycin By FK506; *Transplantation* 59: 390-395
13. Cardenas, M.E., Hemenway, C., Muir, R.S. et al (1994): Immunophilins Interact With Calcineurin In The Absence Of Exogenous Immunosuppressive Ligands; *EMBOJ* 13: 5944-5957
14. Cavaille, M.V., Elashoff, M.R. (1998): A Comparison Of Tacrolimus And Cyclosporin For Immunosuppression After Cadaveric Renal Transplantation; *Transplantation* 65: 142-145
15. Cecka, J.M., Terasaki, P.I. (1997): Living Donor Kidney Transplants: Superior Success Rates Despite Histo incompatibilities; *TransplantProc* 29(1-2): 203
16. Chan, B.L.C., Canafax, D.M., Hohnson, C.A. (1987): The Therapeutic Use Of Azathioprine In Renal Transplantation; *Pharmacotherapy* 7: 165-177

17. Chavco, R., Cantarell, C., Vargas, V., Capdevila, L., Lazaro, J.L., Hidalgo, E., Murio, E., Margaut, C. (1999): Serum Cholesterol Changes in Longterm Survivors Of Liver Transplantation: A Comparison Between Cyclosporin And Tacrolimus Therapy; *LiverTranspSurg* 5(3): 204-108
18. Chiu, M.I., Katz, H., Berlin, V. (1994): RAPT 1: A Mammalian Homologue Of Yeast TOR Interact With Rapamycin-FK8P12-Complex; *ProcNatlAcad Sci USA* 91: 12574-12578
19. Copley, J.B., Stoffield, C., Lindberg, J. et al. (1998): Cyclosporin To Tacrolimus: Effects On Hypertension And Lipid Profiles In Renal Allografts; *TransplantProc* 30: 1254-1256
20. Cosimi, A.B. (1987): Clinical Development Of Orthoclone OKT3; *TransplantProc* 14(Suppl. 1): 7-16
21. Crowe, A., Bruelisauer, A., Duerr, L., Guentz, P., Lemaire, M. (1999): Absorption And Intestinal Metabolism Of SDZ-RAD And Rapamycin In Rats; *DrugMetabDisp* 27: 627-632
22. di Josef, F.J., Sharma, R.N., Chang, J.Y. (1992): The Effect Of Rapamycin On Kidney Function In The Sprague-Dawley Rat; *Transplantation* 53: 507-513
23. Du, X.X., Williams, D. (1994): Interleukin-11: A Multifunctional Growth Factor Derived From The Haematopoietic Microenvironment; *Blood* 83: 2023-2030
24. Fessler, B.J., Palioganni, F., Hama, N. et al (1996): Glucocorticoids Modulate CD28-Mediated Pathways For Interleukin 2-Production In Human T-Cells; *Transplantation* 62: 1113-1118

25. Geddes, C.C., Woo, Y.M., Jardine, A.G. (2002): The Impact Of Delayed Graft Function On The Longterm Outcome Of Renal Transplantation; *JNephrol* 15(1): 17-21
26. Golbaekdal, K., Nielsen, C.B., Djurhuus, J.C. et al. (1998): Effects Of Rapamycin On Renal Haemodynamics, Water And Sodium Excretion And Plasma Levels Of Angiotensin II, Aldosterone, Artrial Natriuretic Peptides And Vasopressin In Pigs; *Transplantation* 58: 1153-1157
27. Gouwa, T.A., Mai, M.L., Smith, L.B., Levy, M.F., Goldstein, R.M., Klintmalm, G.B. (2002): Immunosuppression For Delayed Or Slow Graft Function In Primary Cadaveric Renal Transplantation: Use Of Low Dose Tacrolimus With Postoperative Administration Of Anti-CD25-Monoclonal Antibodies; *ClinTransplant* 16(2): 144-149
28. Groth, C.G., Backmann, L., Morales, J. et al (1999): Sirolimus (Rapamycin) Based Therapy In Human Renal Transplantation; *Transplantation* 67: 1036-1042
29. Hedrich, P.W., Whittam, T.S., Parham, P. (1991): Heterozygosity At Individual Aminoacide Sites, Extremely High Levels For HLA-A And B-Genes; *ProcNatlAcadSciUSA* 88: 5897-5901
30. Henry, M.L., Rajab, A. (2002): The Use Of Basiliximab In Solid Organ Transplantation; *ExpertOpinPharmacotherapy* 3(11): 1657-1663
31. Hjelmesaeth, J., Hartmann, A., Kofstad, J. et al (1997): Glucose Intolerance After Renal Transplantation Depends Upon Prednisolone And Recipient Age; *Transplantation* 64: 979-983

32. Hong, J.C., Kahan, B.D. (2000): Sirolimus-Induced Thrombocytopenia And Leukopenia In Renal Transplant Recipients: Risk Factors, Incidence, Progression And Management; *Transplantation* 69: 2085
33. Hoogeveen, R.C., Ballantyne, C.M., Pownall, H.J. et al (2001): Effect Of Sirolimus On The Metabolism Of ApoB-100 Containing Lipoproteins In Renal Transplant Patients; *Transplantation* 72(7): 1244-1250
34. Houde, I., Isenring, P., Brucker, D., Noel, R., Lachanche, J.G. (2000): Mycophenolate Mofetil, An Alternative To Cyclosporin A For Long-Term Immunosuppression In Kidney Transplantation; *Transplantation* 70(8): 1251-1253
35. Hourmant, M., le Mauff, B., Cantavorich, D., Dantal, J., Baatard, R., Benis, M., Jaques, Y., Karam, G., Soeillou, J.P. (1994): Prevention Of Acute Rejection Episodes With An Anti-Interleukin2-Receptor Monoclonal Antibody; Results After Second Kidney Transplantation; *Transplantation* 57(2): 204-207
36. Hueso, M., Vover, J., Seron, D., Gil-Vernet, S., Sabate, I., Fulladosa, X., Ramos, R., Coll, O., Alsina, J., Grinyo, J.M. (1998); Low-Dose Cyclosporine And Mycophenolate Mofetil In Renal Allograft Recipients With Suboptimal Renal Function; *Transplantation* 66(12): 1727-1731
37. Johnson, E., Zimmerman, J., Duderstadt, K., Chambers, J., Sorenson, A., Granger, D. et al (1996): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Safety, Tolerance And Preliminary Pharmacokinetics Of Ascending Single Dose Of Orally Administrated Sirolimus (Rapamycin) In Stable Renal Transplant Recipients; *TransplantProc* 28: 987
38. Johnson, R.W.G., Kreis, H., Oberbauer, R., Brattström, C., Claesson, K., Eris, J. (2001): Sirolimus Allows Early Cyclosporine Withdrawal In Renal

Transplantation Resulting In Improved Renal Function And Lower Blood Pressure; *Transplantation* 72: 777-786

39. Kahan, B.D. (1988): Pien Ch`iao, The Legendary Exchange Of Hearts, Traditional Chinese Medicine And The Modern Era Of Cyclosporine; *TransplProc* 20: 2
40. Kahan, B.D., Gibbons, S., Chou, T.C. (1991): Synergistic Interactions Of Cyclosporin And Rapamycin Inhibit Immune Performances Of Normal Human Peripheral Blood Leukocytes In Vitro; *Transplantation* 51: 232-239
41. Kahan, B.D. (1998): Rapamycin: Personal Algorithms For Use Based On 250 Treated Renal Allograft Recipients; *TransplantProc* 30: 2185-2188
42. Kahan, B.D., Podbielski, J., Napoli, K.L., Katz, S.M., Meier-Kriesche, H.-U, van Buren, C.T. (1998): Immunosuppressive Effects And Safety Of A Sirolimus/Cyclosporine Combination Regimen For Renal Transplantation; *Transplantation* 66: 1040
43. Kahan, B.D., Podbielski, J. Kimberley, L. et al (1998): Immunosuppressive Effects And Safety Of A Sirolimus/Cyclosporin Combination Regimen For Renal Transplantation; *Transplantation* 66: 1040-1046
44. Kahan, B.D., Camardo, J.S. (2001): Rapamycin: Clinical Results And Future Opportunities; *Transplantation* 72(7): 1181-1193
45. Kaplan, B., Meier-Kriesche, H., Napoli, K., Kahan, B.D. (1998): The Effect Of Relative Timing Of Sirolimus And Cyclosporin Microemulsion Formulation Coadministration On The Pharmacokinetics Of Each Agent; *ClinPharmacol/Ther* 63: 48-53

46. Kasishi, B.L., Guijarro, C., Massy, Z.A., Wiederkehr, M.R., Ma, J.Z. (1996): Cardiovascular Disease After Renal Transplantation; *JAmSocNephrol* 7(1): 158-165
47. Kauffman, H.M. et al: UNOS-Results; berichtet auf dem XXII. International Congress Of the Transplantation Society; Vienna, Austria Sept. 2004
48. Knight, R.J., Burrows, L., Bodian, C. (2001): The Influence Of Acute Rejection On Long-Term Renal Allograft Survival: A Comparison Of Living And Cadaveric Donor Transplantation; *Transplantation* 72(1): 69-76
49. Kreis, H., Cisterne, J.M., Land, W. et al (2000): Sirolimus In Association With Mycophenolate Mofetil Induction For The Prevention Of Acute Graft Rejection In Renal Allograft Recipients; *Transplantation* 69: 1252-1260
50. Light, J.A., Sasaki, T.M., Ghasemian, R., Barhyte, D.Y., Fowlkes, D.L. (2002): Daziclumab Induction/Tacrolimus Sparing: A Randomized Prospective Trial In Renal Transplantation; *ClinTransplant* 16 (Suppl. 7): 30-33
51. McAllister, V.C., Gao, Z., Peltekian, K. et al. (2000): Sirolimus - Tacrolimus Combination Immunosuppression: *Lancet* 355: 376-377
52. Mathew, T.H. (1998): A Blinded Long-Term, Randomized Multicenter Study Of Mycophenolate Mofetil In Cadaveric Renal Transplantation: Results At Three Years Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group; *Transplantation* 65(11): 1450-1454
53. Mayer, A.D., Dmitrewski, J., Squifflet, J.P., Beese, T., Grabensee, B., Klein, B., Eigler, F.W., Heemann, U., Pichlmayr, R., Behrend, M., Vanrenterghem, Y., Donck, J., van Hooff, J., Christiaans, M., Morales, J.M., Andres, A., Johnson, R.W., Short, C., Buchholz, B., Rehmert, N., Land, W., Schleichner, S., Forsythe, J.L., Talbot, D., Pohanka, E. et al (1997): A Multicenter Ran-

domized Trial Comparing Tacrolimus (FK 506) And Cyclosporin In The Prevention Of Renal Allograft Rejection: A Report Of The European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group; *Transplantation* 64(3): 436-443

54. Meier-Kreische, H.U., Steffen, B.J., Hodeberg, A.M., Gordon, R.D., Lieberman, M.N., Morris, J.A., Kaplan, B. (2003): Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine Therapy Is Associated With A Significant Protection Against Long-Term Renal Allograft Function Deterioration; *Transplantation* 75(8): 1341-1346

55. Mele, T.S., Halloran, P.F. (2000): The Use Of Mycophenolate Mofetil In Transplant Recipients; *Immunopharmacology* 47(2-3): 215-245

56. Morris, R., Huang, X., Gregory, C., Billingham, M., Rowan, A., Shorthouse, R. et al (1995): Studies In Experimental Models Of Chronic Rejection: Use Of Rapamycin (Sirolimus) And Isoxazole Derivatives (Leflunomide And Its Analogue) For The Suppression Of Graft Vascular Disease And Obliterative Bronchiolitis; *TransplantProc* 27: 2068-2069

57. Morris, R., Cao, W., Huang, X., Gregory, C., Billingham, M., Rowan, A. et al (1995): Rapamycin (Sirolimus) Inhibits Vascular Smooth Muscle DNA-Synthesis In Vitro And Suppresses Narrowing In Arterial Allografts And In Balloon-Injured Carotid Arteries: Evidence That Rapamycin Antagonizes Growth Factor Action On Immune And Nonimmune Cells; *TransplantProc* 27: 430-431

58. Murgia, M.G., Jordan, D., Kahan, B.D. (1996): The Side Effect Profile Of Sirolimus: A Phase I Study In Quiescent Cyclosporin-Prednisolon Treated Renal Transplant Patients; *KidneyInt* 49: 209-216

59. Nair, R., Huang, X., Shorthouse, R., Adams, B., Brazelton, T., Braundlaeus, R. et al (1997): Antiproliferative Effect Of Rapamycin On Growth

Factor-Stimulated Human Adult Lung Fibroblasts In Vitro May Explain Its Superior Efficacy For Prevention And Treatment Of Allograft Obliterative Airway Disease In Vivo; *TransplantProc* 29: 614-615

60. Natsumede, Y., Carr, S.F. (1993): Human Type I And II IMP-Dehydrogenase As Targets; *AnnNYAcadSci* 696: 88-93
61. Ochiai, T., Gunji, J., Nagata, M. et al (1995): Effects Of Rapamycin In Experimental Organ Allografting; *Transplantation* 56: 15-19
62. Olyaie, A.J., Thi, K., de Mattos, A.M., Bennett, W.M (2001): Use Of Basiliximab And Daclizumab In Kidney Transplantation; *ProgTransplant* 11(1): 33-37
63. Pascual, J., Marcen, R., Ortuno, J. (2001): Anti-Interleukin2-Receptor Antibodies: Basiliximab And Daclizumab; *NephrolDialTransplant* 16(9): 1756-1760
64. Paul, S.R., Bennett, F., Calvetti, J.A. et al. (1990): Molecular Cloning Of A C-DNA Encoding Interleukin-11: A Stromal Cell Derived Haematopoetic And Lymphopoetic Cytokine; *ProcNatAcadSci USA* 87: 7512-7516
65. Pilmore, H.L., Dittmer, I.D. (2002): Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Reduction In Dose Results In Marked Improvement In Renal Function In Patients With Coexisting Chronic Allografts Nephropathy; *ClinTransplant* 16(3): 191-195
66. Pirsch, J.D., Miller, J., Deirhoi, M.H., Vicenti, F., Filo, R.S. (1997): A Comparison Of Tacrolimus (FK 506) And Cyclosporin For Immunosuppression After Cadaveric Renal Transplantation (FK 506 Kidney Transplant Study Group); *Transplantation* 63(7): 977-983

67. Pirsch, J.D., Miller, J., Deirhoi, M.H. et al (1997): A Comparison Of Tacrolimus (FK506) And Cyclosporine For Immunosuppression After Cadaveric Renal Transplantation; *Transplantation* 63: 977-983
68. Platz, K.P., Sollinger, H.W., Hullett, D.A. et al (1991): RS 61143 – A New Potent Immunosuppressive Agent; *Transplantation* 51: 27-31
69. Powis, S.M., Troisdale, J.: Major And Minor Histocompatibility Antigens; In Thomson, A.W., Catto, G.R.D. (eds), *Immunology Of Renal Transplantation*; London: Edward Arnold, pp 3-26
70. Quesniaux, V.F.J., Wehrli, S., Steiner, C. et al. (1994): The Immunosuppressant Rapamycin Blocks In Vitro Responses To Haematopoietic Cytokines And Inhibits Recovering But Not Steady State Haematopoiesis In Vitro; *Blood* 84: 1543-1552
71. Randhawa, P.S., Shapiro, R., Jordan, M.L. et al (1993): The Histopathological Changes Associated With Allograft Rejection And Drug Toxicity In Renal Transplant Recipients Maintained On FK 506; *AmJSurgPathol* 17: 60-68
72. Ryffel, b. Weber, E., Mikatsch, M.J. (1994): Nephrotoxicity Of Immunosuppressants In Rats: A Comparison Of Makrolids With Cyclosporin; *ExpNephrol* 2: 324-333
73. Saunders, R.N., Metsalfe, M.S., Nicholson, M.L. (2001): Rapamycin In Transplantation: A Review Of The Evidence; *KidneyInt* 59: 3-16
74. Satterthwaithe, R., Aswad, S., Sunga, V. et al. (1998): Incidence Of New Onset Hypercholesterolemia In Renal Transplant Patients Treated With FK506 And Cyclosporin; *Transplantation* 65: 446-449

75. Schlitt, H.J., Barkmann, A., Boker, K.H., Schmidt, H.H., Emmanouilidis, N., Rosenau, J., Bahr, M.J., Tusch, G., Manns, M.P., Naskan, B., Klempnauer, J. (2001): Replacement Of Calcineurin Inhibitors With Mycophenolate Mofetil In Liver Transplantation Patients With Renal Dysfunction: A Randomized Controlled Study; *Lancet* 357 (9256): 587-591
76. Schnepf, M., Koell, W., Deuber, H.J., Osten, B. (2001): Hypomagnesiämie Bei Immunsupprimierten Patienten Nach Nierentransplantation; einzusehen bei <http://www.dialyse-online.de>
77. Schuler, W., Sedrani, R., Cottens, S., Haberlin, B., Schulz, M., Schuurman, H.J. et al (1997): SDZ RAD, A New Rapamycin Derivative: Pharmacological Properties In Vitro And In Vivo; *Transplantation* 64: 36-42
78. Schuurman, H.J., Cottens, S., Fuchs, S. et al (1997): SDZ RAD: A New Rapamycin Derivat: Synergism With CsA; *Transplantation* 64: 32-35
79. Sehgal, S.N., Baker, H., Vecina, C. (1975): Rapamycin (AY-22,989): A New Antifungal Antibiotic: Fermentation, Isolation And Characterization; *JAntibiot* (Tokyo) 28: 727-732
80. Sehgal, S.N., Molner-Kimber, K., Ocain, T. et al. (1994): Rapamune: A Novel Immuno- suppressive Macrolid; *MedResRev* 14: 1-22
81. Sehgal, S.N. (1998): Rapamune: Mechanism Of Action Immunosuppressive Effect Results From Blockade Of Signal-Transduction And Inhibition Of Cell Cycle Progression; *ClinBiochem* 31: 335-340
82. Sollinger, H.W. (1995): Mycophenolate Mofetil For The Prevention Of Acute Rejection In Primary Cadaveric Renal Allograft Recipients (Results Of The US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Group); *Transplantation* 60(3): 225-232

83. Stepkowski, S.M., Tian, L., Wang, M.E., Qu, X., Napoli, K., Kahan, B.D. (1997): Sirolimus In Transplantation; *ArchImmunolTherExp (Warz.)* 45: 383-390
84. St.J. Collier, D., Calne, R., Thiru, S. et al (1990): Rapamycin In Experimental Renal Allografts In Dogs And Pigs; *TransplantProc* 55: 947-949
85. Suzuki, N., Sakane, T., Tsunematsu, T. (1990): Effect Of A Noval Immunosuppressive Agent, FK 506, On Human B-Cell Activation; *ChirExplImmunol* 79(2): 240-245
86. Takaki, S., Murata, Y., Kitamura, T. et al. (1993): Reconstitution Of Functional Receptors For Murine And Human Interleukins; *JExpMed* 177: 1423-1429
87. Terada, N., Lucas, J.J., Szepes, A. et al (1993): Rapamycin Blocks Cell Cycle Progression Of Activated T-Cells Prior To Events Characteristic Of The Middle To Late G1-Phase Of The Cell Cycle; *JCellPhysiol* 268: 22825-22829
88. Terasaki, P.I., Cecka, J.M., Gjertson, D.W., Takemoto, S. (1995): High Survival Rates Of Kidney Transplants From Sprusal And Living Unrelated Donors; *NEnglJMed* 333(6): 333-336
89. van Gelder, T., Zietse, R., Mulder, A.H., Ysermans, J.N., Hesse, C.J., Vaessen, L.M., Weimar, W. (1995): A Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Monoclonal Anti-Interleukin2-Receptor Antibody (BT 563) Administration To Prevent Acute Rejection After Kidney Transplantation; *Transplantation* 60(3): 248-252
90. van Gelder, T., Hilbrands, L.B., Vanrenterghem, Y., Weimar, W., de Fijter, J.W., Squifflet, J.P., Hene, R.J., Verpooten, G.A., Navarro, M.T., Hale, M.D.,

- Nicholls, A.J. (1998): A Randomized, Double-Blind, Multicenter Plasma Concentration Controlled Study Of The Safety And Efficacy Of Oral Mycophenolate Mofetil For The Prevention Of Acute Rejection After Kidney Transplantation; *Transplantation* 68(2): 261-266
91. Weir, M.R., Ward, M.T., Blakut, S.A., Wassen, D.K., Cangro, C.B, Bartlett, S.T., Fink, J.C. (2001): Long-Term Impact Of Discontinued Or Reduced Calcineurin Inhibitor In Patients With Chronic Allograft Nephropathy; *KidneyInt* 59(4): 1567-1573
92. Whiting, P.H., Woo, J., Adam, B.J. et al (1991): Toxicity Of Rapamycin: A Comparative And Combination Study With Cyclosporin At Immunotherapeutic Dosage In Rats; *Transplantation* 52: 203-208
93. Zimmerman, J., Kahan, B.D. (1997): Pharmacokinetics Of Sirolimus In Stable Renal Transplant Patients After Multiple Oral Dose Administration; *JClinPharmacol* 37: 405-415
94. Food And Drug Administration (FDA) Center For Drug Evaluation And Research (CDER): Rapamune (Sirolimus) Oral Solution: Medical Officers Review And Clinical Pharmacology And Biopharmaceutics Review(s) Available At: <http://www.fda.gov/cder/foi/uda/99/21083A.htm>. Accessed 28.12.2000
95. Randomized Trial Comparing Tacrolimus (FK 506) And Cyclosporin In Prevention Of Liver Allograft Rejection, European FK 506 Multicenter Liver Study Group (1994); *Lancet* 344 (8920): 423-428

7 Anhang

7.1 Liste der Tabellen

Tabelle 1: Flow-Chart der Untersuchungen	44
Tabelle 2: mittlere Tagesdosis Sirolimus	53
Tabelle 3: Mittlere Talblutspiegel Sirolimus	54
Tabelle 4: mittlere Talblutspiegel Cyclosporin A	55
Tabelle 5: Cyclosporin A-Talblutspiegel (zentumspezifisch)	56
Tabelle 6: mittlere Blutlipidspiegel	59

7.2 Liste der Abbildungen

Abb. 1: Hauptwirkungsweise der Immunsuppressiva	26
Abb. 2: Strukturformel Sirolimus	32
Abb. 3: Darstellung Patientenüberleben	49
Abb. 4: mittlere Sirolimusdosis	53
Abb. 5: mittlere Talblutspiegel Sirolimus	54
Abb. 6: Talspiegel Cyclosporin A (Mittelwerte)	55
Abb. 7: Cyclosporin A-Talblutspiegel (zentrumsspezifisch)	57
Abb. 8: Infektionen während Studiendauer	58
Abb. 9: mittlere Blutlipidspiegel	60
Abb. 10: Balkendiagramm Nebenwirkungen	63

7.3 Banff-Kriterien

Diagnostische Kategorien für Nierentransplantatbiopsien

1. Normal
2. Hyperakute Rejektion
3. Borderline-Veränderungen („very mild acute rejection“). Diese Kategorisierung wird benutzt, wenn keine intimale Arteriitis vorliegt sondern lediglich eine milde oder moderate fokale mononukleäre Zellinfiltration mit Zeichen einer milden Tubulitis (1 bis 4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt)
4. Akute Rejektion
Grad I: Milde akute Rejektion – signifikante interstitielle Infiltration (>25% des Parenchyms sind betroffen) und Foki mit moderater Tubulitis (>4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt oder Gruppen von 10 Tubuluszellen)
Grad II: Moderate akute Rejektion – (A) signifikante interstitielle Infiltration und Foki mit schwerer Tubulitis (>10 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt) und/oder (B) milde oder moderate intimale Arteriitis
Grad III: schwere akute Rejektion – schwere intimale Arteriitis und/oder „transmurale“ Arteriitis mit fibrinösen Veränderungen und Nekrose von glatten Muskelzellen. Bestehende fokale Infarzierung und interstitielle Hämorrhagien ohne anderen offensichtlichen Grund werden ebenfalls als Grad III-Rejektionen betrachtet.
5. Chronische Nierentransplantatabstoßung
Glomeruläre und vaskuläre Läsionen helfen die chronische Nephropathie zu definieren, darüber hinaus bedeutet eine neu aufgetretene arterielle intimale fibröse Verdickung eine chronische Rejektion

Grad I: milde chronische Transplantatnephropathie; milde interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie

Grad II: moderate chronische Transplantatnephropathie; moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie

Grad III: schwere chronische Transplantatnephropathie; schwere interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und Tubulusverlust

8 Lebenslauf

Name: Andreas Koch

Geburtsdatum: 01. November 1963

Geburtsort: Erwitte/Nordrhein-Westfalen

Eltern: Dr. med. Franz F. Koch, Facharzt für Chirurgie
Jutta Koch, Krankenschwester

Schulbildung: 1. Halbjahr Schuljahr 1969/70
Grundsule Stapenhorststr. Bielefeld
2. HJ 1969/70 - 1973
Emstor-Schule Rheda-Wiedenbrück
1973 - 1982
Einstein-Gymnasium
Abschluß (26. Juni 1982):
Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife

Studium: WS 1982/83 – SS 1989
Humanmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Abschluß (23. Mai 1989):
Ärztliche Prüfung

Approbation: 12. Juni 1989 (vorläufig)
01. Januar 1991 (endgültig)

- Beruflicher Werdegang: 01. Juli 1989 – 01. März 1991
Kooperative orthopädische Belegabteilung
(Dres. med. Ammenwerth, Frisch, Schnurbus,
Wieneke/Paderborn)
04. März 1991 – 30. November 1991
Ableistung Grundwehrdienst als Stabsarzt in
Seeth/Schleswig-Holstein
01. Dezember 1991 – 31. Oktober 1994
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungs-
chirurgie der Raphaelsklinik/Münster
(Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Häring)
01. November 1994 – 30. September 1995
Abteilung für Allgemein Chirurgie der Raphaels-
klinik/Münster
(Chefarzt: Dr. med. Cl. Wissing)
01. Oktober 1995 – 31. Januar 1997
Abteilung für Koloproktologie der Raphaelskli-
nik/Münster
(Chefarzt: Dr. med. F. Raulf)
- seit 01. Februar 1997
Abteilung für Allgemein Chirurgie der Raphaels-
klinik/Münster
(Chefarzt bis 05/02: Dr. med. Cl. Wissing
seit 06/02: Priv.-Doz. Dr. med. K.-H. Dietl)
- Facharztprüfung: 19. Juni 1999
- Derzeitige Tätigkeit: seit 01. Oktober 2003 Funktionsoberarzt

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Ehefrau Nicole bedanken, die mich insbesondere in der letzten Monaten immer wieder ermutigt und angespornt hat, die Promotion trotz des großen Drucks, den ein arbeits-, zeit- und energieaufwendiger Beruf wie der meine mit sich bringt, fertigzustellen und mir den Rücken von anderen Aufgaben freigehalten hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir nach Ermöglichung meiner Berufsausbildung immer wieder mit Rat und Tat zur Seite standen und mich besonders motiviert haben, es nach vergeblichen Bearbeitung mehrerer Promotionsthemen wieder anzugehen.

Auch meinem Chefarzt Herrn Dr. Karl-Heinz Dietl bin ich dankbar für die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung bei der Suche nach Hintergrundinformation und den aktuellen Veröffentlichungen sowie jederzeitige Möglichkeit zum Gespräch.

Nicht vergessen möchte ich meinen Kollegen Bert Staiger, der mich mehr als einmal in Situationen der verzweifelten Auseinandersetzung mit den datenverarbeitenden Hilfsmitteln gerettet hat.

Ebenso unverzichtbar war die Hilfe von Frau Katrin Krüger, die in besserer Kenntnis der deutschen Rechtschreibung (insbesondere nach der Reform) die gesamte Arbeit korrekturgelesen und etliche Fehler gefunden hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Thomas Vogel, der den Großteil der in Münster im Rahmen der Studie angefallenen Untersuchungen durchgeführt hat.

Zuletzt danke ich Herrn Martin Kösters, meinem Verwaltungsdirektor, der durch seine besondere Art der Motivation geholfen hat, die Promotion zu einem Abschluß zu bringen.