

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

**Infekthäufigkeit bei nierentransplantierten Patienten
unter verschiedenen immunsuppressiven Regimen**

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

vorgelegt von

Pawlak, Benita Marta
aus Kattowitz (Polen)

2006

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Hohage

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R.M. Schaefer

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann J. Pavenstädt
und dem
Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. Dr. Helge Hohage
Referent: Prof. Dr. Dr. H. Hohage
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. R.M. Schaefer

Zusammenfassung

**Infekthäufigkeit bei nierentransplantierten Patienten
unter verschiedenen immunsuppressiven Regimen**

Benita Marta Pawlak

Je nach Medikation und individueller Disposition können bei immunsupprimierten Transplantatempfängern Steigerungen der Infektionsbereitschaft und Nebenwirkungen resultieren. Vorliegend sollte der Einfluss der Immunsuppressiva Cyclosporin A (CyA), Tacrolimus (TAC), Mycophenolat Mofetil (MMF) sowie des Corticosteroids Prednisolon (PRD) auf die Infektdisposition Nierentransplantierte überprüft werden.

Dazu wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie 39 nierentransplantierte Patienten über 35 Wochen untersucht. Gruppe A (n=20) erhielt durchgehend eine Tripletherapie (MMF+CyA/TAC sowie PRD). Gruppe B (n=19) unterlag nur in der 1.-3. Woche der Tripletherapie, von der 4.-10. Woche erfolgte eine Ausschleichung des zweiten Immunsuppressivums (CyA bzw. TAC) und die Umstellung auf eine Dualtherapie (MMF, PRD). Virologische und Blutbild-bestimmende Faktoren, Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie diabetogene Faktoren wurden über den gesamten Zeitraum erhoben und hinsichtlich möglicher Gruppenunterschiede inferenzstatistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Dualtherapie eine effiziente Immunsuppression bewirken kann, die hinsichtlich der CMV-Erregerbestimmung sogar besser ausfiel als die Tripletherapie. Zudem ließ sich für die Dualtherapie eine verbesserte Nierenfunktion nachweisen. Die MMF-PRD-Kombination stellt insofern ein praktikables immunsuppressives Regime für nierentransplantierte Patienten dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Vorbemerkung	8
1.2. Grundlagen der Nierentransplantation	10
1.2.1. Geschichtliche Entwicklung	10
1.2.2. Rahmenbedingungen der Nierentransplantation in der Gegenwart	11
1.3. Nierentransplantation, Immunsuppression und Infektproblematik	14
1.3.1. Grundsätzliche Hinweise	14
1.3.2. Nierentransplantationsassoziierte Erreger und Infektionsspektrum (Epidemiologie und Transmission)	15
1.3.2.1. Humanes Cytomegalievirus	15
1.3.2.2. Herpesviridien	18
1.3.2.3. Hepatnaviridien	21
1.3.2.4. Weitere transplantationsassoziierte Erreger	23
1.3.3. Anwendung immunsuppressiver Pharmaka nach Nierentransplantation	26
1.3.3.1. Grundprinzipien	26
1.3.3.2. Cyclosporin	27
1.3.3.3. Tacrolimus	29
1.3.3.4. Mycophenolat Mofetil	30
1.3.3.5. Weitere Präparate	31
1.3.3.6. Besonderheiten und Nebenwirkungen	33
1.4. Fragestellung und wissenschaftliches Erkenntnisinteresse	34
2. Patienten und Methoden	36
2.1. Patienten	36
2.1.1. Einschlusskriterien	36
2.1.2. Ausschlusskriterien	37
2.1.3. Patientenrekrutierung und Randomisierung	37
2.1.4. Medikation und Therapieplan	37
2.1.5. Änderung der Dosierung und des immunsuppressiven Protokolls	39
2.1.6. Begleitmedikation	40
2.1.7. Kontrazeption	40
2.1.8. Beendigung des Protokolls	40

2.1.9. Unerwünschte Ereignisse	41
2.2. Methoden	41
2.2.1. Datenmanagement	41
2.2.1.1. Messverfahren	41
2.2.1.2. Standardlaboruntersuchungen	42
2.2.1.3. Bestimmung der Nierenfunktion und der Proteinfunktion	42
2.2.1.4. Infektionsmonitoring	43
2.2.1.5. Messung der Immunsuppressiva-Plasmaspiegel	43
2.2.1.5.1. Cyclosporin A	43
2.2.1.5.2. Tacrolimus (FK 506)	44
2.2.1.5.3. Mycophenolat Mofetil	45
2.2.1.6. Pharmakokinetische Analysen	46
2.2.2. Statistik	47
3. Ergebnisse	49
3.1. Blutbild	49
3.1.1. Leukozyten	49
3.1.1.1. Neutrophile Granulozyten	50
3.1.1.2. Basophile Granulozyten	51
3.1.1.3. Eosinophile Granulozyten	52
3.1.1.4. Lymphozyten	53
3.1.1.5. Monozyten	54
3.1.2. Thrombozyten	55
3.1.3. Erythrozyten	56
3.1.4. Hämatokrit	57
3.1.5. Hämoglobin	58
3.2. Nierenfunktion	59
3.2.1. Kreatinin	59
3.2.2. Kreatinin-Clearance	61
3.2.3. Harnstoff	61
3.2.4. Harnsäure	62
3.3. Diabetes mellitus	63
3.3.1. Körpergewicht	63
3.3.2. Blutzucker	64

3.3.3. HbA1c (glykolisiertes Hämoglobin)	66
3.4. Leberfunktion	66
3.4.1. LDH (Laktatdehydrogenase)	66
3.4.2. GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase)	67
3.4.3. GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	68
3.4.4. GGT (γ-Glutamyl-Transferase)	69
3.4.5. AP (Alkalische Phosphatase)	70
3.5. Virusinfektionen	71
3.5.1. Cytomegalie-Virus (CMV)	71
3.5.1.1. CMV – IgG	72
3.5.1.2. CMV – IgM	72
3.5.1.3. CMV – pp 65	73
3.5.2. Epstein-Barr-Virus (EBV)	73
3.5.2.1. EBV – IgG	74
3.5.2.2. EBV – IgM	74
3.5.3. Herpes Simplex Virus (HSV)	75
3.5.3.1. HSV – IgG	75
3.5.3.2. HSV – IgM	76
3.5.4. Varizella Zoster Virus (VZV)	76
3.5.4.1. VZV – IgG	77
3.5.4.2. VZV – IgM	77
3.5.5. Sonstige Erreger (Hepatitis B + C Virus, Toxoplasmose)	78
4. Diskussion	79
5. Literaturverzeichnis	84
6. Anhang	102
Danksagung	103
Lebenslauf	104

1. Einleitung

1.1. Vorbemerkung

Die Nierentransplantation, die für viele Patienten im Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz eine bewährte Alternative zur Dialyse darstellt, bietet die Möglichkeit zum Erzielen einer höheren Lebensqualität und ist gleichzeitig eine lebensverlängernde Maßnahme [192]. Dabei konnte in den letzten Jahren die Eignung der Nierentransplantation auch bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter empirisch erhärtet werden [184]. Zudem zeigte sich im Vergleich zu den Dialyse-Patienten bei nierentransplantierten Patienten in der Gesamtbetrachtung eine kontinuierliche Reduzierung der Sterblichkeitsraten [170].

Während noch Mitte der 1970er Jahre die 1-Jahres-Transplantatüberlebensraten (NTX) nur um 50 % lagen, ließen sich ab etwa 1995 in den meisten Transplantationszentren entsprechende Überlebensraten von 85-90 % erzielen [12, 67, 112]. Die Transplantation von Nieren darf derzeit für Personen, die nicht von vornherein aufgrund von Kontraindikationen ausscheiden (etwa gravierende Herz-Kreislauf-Probleme, Tumore, Lungen- und Lebererkrankungen, allgemeiner körperlicher Verfall), als „Verfahren der Wahl zur Rehabilitation des chronisch nierenkranken Patienten“ [149] respektive „Königsweg der Behandlung bei chronischem Nierenversagen“ [16] betrachtet werden.

Was die langfristigen Erfolgsaussichten einer Nierentransplantation betrifft, so hängen diese neben der körperlichen Stabilität (u.a. Blutdruckparameter) im wesentlichen von einer suffizienten Immunsuppression sowie von einer nach Möglichkeit minimierten Infektrate des Patienten ab [56, 112, 175, 178]. Die Tatsache, dass die Abstoßung von Transplantaten von einer Reihe bestimmter Gene abhängt, zeigte als erster Georg Snell. Er verwies in diesem Zusammenhang auf den sog. ‚Major-Histocompatibility-Complex‘ (MHC) [114]. Humane Leukozyten-Antigene (HLA) stellen den MHC des Menschen dar und wurden erstmals in den 1950er Jahren beschrieben.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Nierentransplantatempfänger, ein HLA-identisches Organ zu erhalten, beträgt ca 5% [166]. Die Wahrscheinlichkeit der Fremderkennung

des Spenderorgans und ggf. einer Rejektion sinkt signifikant mit der steigenden Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger [100, 127].

Im Kontext der bislang berichteten Forschungsergebnisse fällt auf, dass nach einer Nierentransplantation der Immunstatus und die Infektbereitschaft sowie die Art der Immunsuppressiva in einem engen Zusammenhang mit der akuten Abstoßungsrate stehen [59, 118]. Beachtenswert ist dabei, dass die immunsuppressive Therapie und die dadurch erhöhte Infektdisposition primär die akuten Abstoßungsreaktionen, weniger jedoch die chronischen Abstoßungsreaktionen zu beeinflussen scheint [16, 52, 53, 73, 98].

Die Ursache einer akuten Abstoßung liegt eindeutig in der immunologischen Reaktion des Körpers auf das fremde Gewebe infolge einer allergischen Reaktion der Immunzellen auf Zellmerkmale des Transplantats, insbesondere auf die Einwirkung der T-Lymphozyten und des Interleukins 2 sowie anderer Zytokine, begründet [143]. Bei der sogenannten chronischen Abstoßungsreaktion spielen dagegen sehr unterschiedliche Faktoren und nicht-immunologische Parameter eine Rolle, deren Einfluss sich auch durch die sich aktuell auf dem Markt befindlichen bzw. bewährten Immunsuppressiva nicht immer entscheidend verringern lässt [8, 16, 52, 53, 103, 113, 165]. Mithin stellt diese chronische Abstoßungsreaktion zumeist die Folge einer generalisierten Hypertrophie der Tunica muskularis der versorgenden Gefäße des Transplantats sowie eines Fibrosierungsprozesses dar, was letztendlich zu einem Parenchymverlust und Funktionsverlust des Organs führt [23, 102].

Die therapeutischen Maßnahmen bei Abstoßungsreaktionen beinhalten den Versuch, ein höheres Immunsuppressionsniveau zu erzielen. Vor Anbruch der Cyclosporin-Ära in der Therapie (seit den 1980er Jahren) standen primär nur Steroide zur Verfügung.

Auch wenn der Zusammenhang zwischen Infektdisposition und akuter Abstoßungsrate evident ist, so ermöglichen im Hinblick auf die Ätiologie der Infektdisposition nach NTX die bisherigen Forschungsergebnisse aus klinischen Studien derzeit noch keine ausreichende aktuelle Datenanalyse, die zu einer Optimierung der therapeutischen Strategien beitragen könnte. Es gilt jedoch als wissenschaftlich untermauert, dass die

immunsuppressive Therapie als wesentlicher Faktor die natürliche Abwehrleistung des Körpers grundsätzlich beeinträchtigt, was – je nach Medikation in einem unterschiedlichen Ausmaß – eine individuelle Erhöhung der allgemeinen Infektionsbereitschaft des Körpers zur Folge hat [52, 62, 119, 130, 141].

Eine wichtige Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand vor dem Hintergrund dieses wissenschaftlichen Forschungsstandes darin, am konkreten Beispiel von gegenwärtig nutzbaren Medikationsbestandteilen deren Einfluss auf die natürliche Abwehrleistung nierentransplantierte Patienten in Korrelation zum Ausmaß der Infektdisposition zu untersuchen.

1.2. Grundlagen der Nierentransplantation

1.2.1. Geschichtliche Entwicklung

Ein endgültiger Verlust der Nierenfunktion erfordert eine Nierenersatztherapie. Wahlweise besteht die Möglichkeit einer Dialysetherapie (Haemodialyse, Peritonealdialyse) oder einer Nierentransplantation. Die erste längerfristig erfolgreiche, allogene NTX konnte im Jahre 1950 durch Richard H. Lawler durchgeführt werden. Im Jahre 1954 führte Josef Murray in Boston eine NTX durch, bei der Spender bzw. Empfänger zwei eineiige Zwillinge waren. Bis 1963 wurden weltweit 250 Nieren transplantiert, wobei jedoch nur geringe Überlebensraten der Transplantate erreicht werden konnten [23, 53, 108, 182].

Bereits in den 1960er Jahren stiegen die Erfolgchancen bei Nierentransplantationen durch den Einsatz von Azathioprin. Später wurde durch die Entdeckung von Cyclosporin A (die Substanz ist bereits seit 1971 bekannt), das spezifisch immunsuppressiv wirkte, den heutigen schonenden Therapiemöglichkeiten der modernen Transplantationsmedizin der Weg geebnet [23, 96]. Weltweit wurden bis zum Jahre 2004 insgesamt ca. 500.000 Nieren verpflanzt, davon ca. 40.000 in Deutschland [108].

1.2.2. Rahmenbedingungen der Nierentransplantation in der Gegenwart

Die Anzahl der jährlich in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen lag in den vergangenen Jahren um 2100, wobei der Anteil der Transplantierten an allen Patienten mit Anwendung eines Nierenersatzverfahrens rund ein Viertel ausmachte [149]. Durchgreifende Steigerungen dieses Anteils wären zwar medizinisch erstrebenswert, sind in Anbetracht der begrenzten Spenderzahl jedoch schwer erzielbar.

In der modernen Transplantationsmedizin wird zwischen Lebendspenden und Leichenspenden unterschieden, wobei die Anzahl der Lebendspenden noch gering ist, jedoch stetig ansteigt [108, 87]. Beispielsweise erstreckte sich deren Anteil an Nierentransplantaten in Deutschland im Jahre 1991 auf nur 2,6%, während er 2000 bereits 15,6 % erreicht hatte [90, 177]. Diese Entwicklung ist auch für die Folgejahre im Bereich der Spendernieren unverkennbar [177]. Das Ergebnis einer Lebendnierenspende ist in der Regel besser als die Transplantation von postmortal gespendeten Nieren. Die Vorteile der Lebendspende sind v.a. die HLA-Kompatibilität bei Verwandten, selektiver Zeitpunkt der Nephrektomie und der Transplantation und die Erlangung einer möglichst kurzen Ischämiezeit. Die zufrieden stellenden Resultate der Transplantation von Nieren lebender Spender führten, begleitet von kontroversen Diskussionen, seit den 1990er Jahren zu einem gesellschaftlichen Umdenken und zu verstärkter Akzeptanz dieses Modus [27, 33].

Die einjährige Überlebensrate transplantiertter Nieren liegt in Deutschland mittlerweile um 90%, nach 5 J. ‚funktionieren‘ immerhin noch rund drei Viertel und nach 8-10 Jahren noch etwa 50 % der Organe [52, 53, 112, 108]. Die langfristige Funktionsdauer eines Transplantats wie der Niere wird durch folgende Faktoren bestimmt [24, 52, 53, 70, 108, 112, 114, 115,127]:

- Grad der immunologischen Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.
- Form, Schweregrad, Häufigkeit und Behandelbarkeit von Rejektionskrisen.
- Grunderkrankung, die zur Dialysepflichtigkeit führte.
- Folgeschäden von Grund- und Zweiterkrankung (insbesondere gefäß- bzw. blutdruckassoziierte Parameter).
- Mögliche Schädigung des Transplantats infolge Vorerkrankung des Spenders.

Im Falle von Nierentransplantationen ist als zugrunde liegende Erkrankung meist das terminale Stadium einer Niereninsuffizienz gegeben. Die Niereninsuffizienz wiederum wird –neben Diabetes mellitus (dominierend mit schätzungsweise 30-40% der Fälle) – am häufigsten durch folgende Faktoren ausgelöst [5]:

- Glomerulonephritis (13-27% der Fälle).
- Zystennieren (4-7% der Fälle).
- Hypertonie (8-16% der Fälle).
- Chronische Pyelonephritis u.a.

Eine allogene Nierentransplantation stellt heute eine bewährte Therapie solch einer terminalen Niereninsuffizienz dar, da sie für die Betroffenen sowohl eine Steigerung der Lebensqualität, als auch eine Reduktion der Mortalität ermöglicht und im Vergleich zur herkömmlichen Dialyse bei den geeigneten Patienten eine geringere Sterblichkeitsrate mit sich bringt [108]. Überdies lassen sich nur nach einer erfolgreichen Organübertragung alle exokrinen, endokrinen und stoffwechselbezogenen Nierenfunktionen normalisieren.

Auf längere Sicht können nach Nierentransplantationen jedoch immer noch folgende Nebenwirkungen auftreten: eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen und ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen, insbesondere für Tumorerkrankungen der Haut und des Lymphknotensystems [120, 121, 122, 123, 124]. Als weitere Komplikationen sind u.a. zu nennen (siehe auch 1.3.3.6.): Abstoßungsreaktionen, Harnwegsinfekte, gastrointestinale Störungen wie Blutungen, spontane Perforationen oder Ulzera am Dünndarm und Colon, hämatologische Probleme, Störungen des Mineralienmetabolismus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Neuerkrankung des Organs mit der früheren Nierenkrankheit, die zur terminalen Insuffizienz führte, sowie pathogen-glomeruläre Transplantatveränderungen [16, 29, 51, 52, 53, 172, 173, 174, 186].

Derzeit sind im Bereich der ‚Eurotransplant International Foundation‘ (umfasst Deutschland, Österreich, Belgien, Luxemburg, Holland und Slowenien) zwischen 60.000 und 70.000 Menschen auf die Dialyse angewiesen. Im unmittelbaren

Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant befinden sich mehr als 12.000 Fälle mit geschädigten Nieren auf der Warteliste für eine Nierentransplantation [90]. In ganz Europa waren es in den letzten Jahren im Jahresdurchschnitt ca. 39.000 Menschen, die auf eine Nierentransplantation warteten [46, 177]. Ein gravierendes Problem für die (Nieren-)Transplantationsmedizin stellt vor diesem Hintergrund der Mangel an verfügbaren Organen dar. Erforderlich wären mehr als doppelt so viele Organspenden als derzeit bereit stehend, um den Behandlungsbedarf decken zu können [192].

Wartezeiten um 5 Jahre bis zur Durchführung einer als indiziert erachteten Nierentransplantation stellen hier zu Lande durchaus den Regelfall dar [109]. Die Auswahlkriterien für Nierentransplantationen müssen angesichts dieser Rahmenbedingungen – hohe Diskrepanz zwischen zur Verfügung stehenden Nierentransplantaten und indizierten Transplantationen – einer strengen Gesetzgebung unterliegen.

Grundsätzlich sind folgende NTX-Ausschlusskriterien zu beachten [37, 84, 90, 125, 126]:

- Erhöhtes Risiko peri/post OP im hohen Alter,
- Nicht kurativ behandelbare Tumorerkrankungen, Metastasen,
- Klinisch manifeste Infektionserkrankungen,
- Langjährige Komplikationen eines Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz als Folge einer Systemerkrankung wie z.B. Amyloidose, Plasmozytom,
- Aktive TB,
- Bekannte Steroidpsychose,
- Fortgeschrittene Angiosklerose, die den langfristigen Erfolg der TX in Frage stellt,
- Präformierte HLA Antikörper mit positivem Cross Match,
- Noch aktiver Verlauf einer entzündlichen Nierenerkrankung (systemische Lupus erythematodes, Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose, RPGN),
- AIDS (eine Entscheidung zur TX ist dabei abhängig vom Erkrankungsausmaß: CD4-Zellen > 200 μ für > 6 Monate, HIV RNA nicht nachweisbar, keine HIV-assoziierten Erkrankungen wie PCP).

Vor Mitte der 1990er Jahre bezog sich das einzige Kriterium für ein Spendeorgan oftmals nur auf die HLA-Antigen-Kompatibilität. Dies hatte zur Folge, dass seltene Phänotypen unverhältnismäßig lange auf eine Transplantation warten mussten. Seit

dem Jahre 1996 existiert mit der Eurotransplant International Foundation mit Sitz in den Niederlanden ein internationales System, mit dem sich die Allokation von Organspenden in den angeschlossenen europäischen Ländern koordinieren lässt. Bei der Allokation werden nunmehr nicht nur das HLA-Matching, sondern auch ein seltenes Vorkommen des Phänotyps und die bereits vergangene Wartezeit berücksichtigt. Die Zahl der Patienten mit sehr langen Wartezeiten konnte auf Basis dieses System wesentlich vermindert werden [192].

Die Mortalität nach einer Nierentransplantation wird entscheidend von den Vorerkrankungen des Empfängers mitdeterminiert. Wie bereits umrissen, spielt insbesondere das kardiovaskuläre Risikoprofil hierbei eine wichtige Rolle. Nierentransplantierte Patienten zeigen ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber der Normalbevölkerung: die Auftretenshäufigkeit entsprechender Erkrankungen ist für den nierentransplantierten Nichtdiabetiker 6,4-fach, für einen an Diabetes mellitus erkrankten Transplantat-Empfänger sogar 20,8-fach höher [95]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation beträgt ca. 80% [99], der höhere Blutdruck wird mit einem signifikant schlechterem Transplantatüberleben assoziiert [115]. Kardiovaskuläre Komplikationen sind die häufigste Todesursache Nierentransplantiertes bei funktionierendem Transplantat [7, 95].

1.3. Nierentransplantation, Immunsuppression und Infektproblematik

1.3.1. Grundsätzliche Hinweise

Inwieweit eine Nierentransplantation für den Betroffenen eine Lösung mit Perspektive darstellt, ist in entscheidendem Maße von einer hinreichenden Suppression der immunologischen Reagibilität und gleichzeitig von der Eindämmung infektiöser Prozesse abhängig.

Eine der häufigsten nach Nierentransplantationen auftretenden Infektionskrankheiten stellt dabei neben CMV-, HPV- und VZV-Infektionen die Tuberkulose dar [172, 173, 174]; die fraglichen Erreger werden im Folgekapitel noch eingehender erläutert. Die

übliche immunsuppressive Basistherapie beeinträchtigt in erster Linie die zellvermittelte Immunantwort [62]. Die für das Transplantatüberleben erforderliche suffiziente Immunsuppression birgt insofern für den Empfänger das Risiko einer toxischen Wirkung. Als ein ganz wesentlicher Faktor für das Risiko von wiederkehrenden Infektionen nach einer NTX ist - abgesehen von einer eventuell vorhandenen genetischen Disposition - die Dosierung der notwendigerweise zu verabreichenden Immunsuppressiva zu nennen. Zudem zeigt sich gemäß bisheriger Forschungsergebnisse ein Zusammenhang der Infektanfälligkeit mit der zeitlichen Dauer der Immunsupprimierung. Dabei ist in der Frühphase nach einer (Nieren-) Transplantation das Infektionsrisiko im allgemeinen am höchsten, der Patient wird hier einer intensiven Immunsuppression ausgesetzt. Im Verlauf der Behandlung kann dann die Immunsuppression reduziert werden [141, 119].

Generell ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Mortalität durch Infektionen bei Nierentransplantatempfängern im Laufe der Jahre sukzessive gesenkt werden konnte. Ein Grund hierfür ist darin zu erkennen, dass sich insbesondere die Applikation von unspezifischen und myelotoxischen Pharmaka reduzieren ließ.

1.3.2. Nierentransplantationsassoziierte Erreger und Infektionsspektrum (Epidemiologie und Transmission)

In der Folge seien jene Erreger, die insbesondere im Bereich von Organtransplantationen und in Sonderheit bei NTX eine Rolle spielen können, und das entsprechende Infektionsspektrum näher reflektiert.

1.3.2.1. Humanes Cytomegalievirus

Das Humane Cytomegalievirus (CMV, HHV-5, HCMV) gehört zur Gruppe der β -Herpesviridien und ist verwandt mit HSV 1/2, HHV-6, EBV und VZV. CMV ist weltweit verbreitet, die Prävalenz erreicht in den Populationen der Industriestaaten 40-70% und in den Entwicklungsländern 90% [134]. Klinisch zeigt sich beim Erwachsenen in 90

Prozent ein inapparenter Verlauf, eventuell tritt eine vorübergehende Schwächung mäßigen Grades des Immunsystems auf (Infektanfälligkeit). Die Manifestation vollzieht sich unter dem Bild einer infektiösen, sog. EBV-negativen Mononukleose. Dabei sind als Hauptsymptome zu nennen: Fieber, Cephalgie, Myalgie, Pharyngitis mit Lymphadenopathie, persistierende atypische Lymphozytose (15-30% atypische Lymphozyten). Die sekundäre Symptomatik lässt sich wie folgt beschreiben: Pneumonie, leichte Hepatitis (ohne Chronizität), hämolytische Anämie, Thrombozytopenie (generalisierte Purpura), ulzerative Colitis, Retinitis, makulopapulöse Exantheme, Vaskulitis [18, 19, 83]. Durch ihren immunsuppressiven Effekt prädisponieren CMV-Viren auch zu bakteriellen, viralen und mykotischen Superinfektionen [2, 28, 55, 167].

CMV-Infektionen weisen ein hohes Vorkommen auf; die Kontamination beim Virenträger Mensch kann intrauterin, perinatal, durch Transfusion und Sexualkontakte, möglicherweise infolge von Tröpfcheninfektionen, und natürlich bedingt durch Transplantate erfolgen. Im Kontext einer Organ-TX wird die CMV-Übertragung durch Blutübertragung und über transplantierte Organe vollzogen. Bei nierentransplantierten, AK-negativen Patienten sind in 53% der Fälle aktive CMV-Erstinfektionen zu konstatieren, bei AK-positiven Patienten treten zu 85% rekurrende Infektionen auf.

Ein gehäuftes Auftreten von CMV-Infektionen wurde nach dem Einsatz von Immunsuppressiva beobachtet, insbesondere bei Anwendung hochpotenter Pharmaka wie Cyclosporin A oder Anti-T-Zell-Antikörpern [189]. Letztere führen zur Freisetzung von Zytokinen, die eine gesteigerte Transkription des CMV-Gens provozieren können, sowie zur Tumor-Nekrose-Faktor-Bildung, die eine Reaktivierung von CMV auslösen kann [38, 74]. Ferner kann die CMV-Infektion selbst zu einer TNF-Gen-Induktion führen [57]. Beide Phänomene bilden Risikofaktoren einer CMV-Persistenz.

Die CMV-Inkubationszeit nach TX beträgt 1-4 Monate, die Manifestation bei rekurrenden Infekten stellt sich bei ca. 44% der Fälle (bei Erstinfektionen 83%) klinisch als fieberhafte Mononukleose, am zweithäufigsten als interstitielle CMV-Pneumonie (hohe Letalität), Hepatitis sowie Retinitis ein. Eine Begünstigung der Transplantatabstoßung durch CMV-Infektionen ist bis dato nicht gesichert und

umstritten. Zur Rejektion ist differenzialdiagnostisch eine Immunkomplexnephritis abzugrenzen. Die Transplantation einer Niere eines CMV-positiven Spenders in einen CMV-negativen Empfänger bedingt mithin ein erhebliches Übertragungsrisiko [145, 146].

Laborchemisch CMV-charakteristisch sind Leukopenie, Thrombozytopenie, sowie ein Transaminasenanstieg. Radiologisch konventionell zeigt sich das Bild einer interstitiellen Pneumonie; gegeben sind typische, symmetrische, bilaterale Lungeninfiltrate in der Peripherie, hilus-aufwärts wandernd (hohe Letalität).

Der Erreger lässt sich in Zellkulturen anzüchten. Nachweise sind über DNA Hybridisierung und PCR-Nachweis im Urin (Genom) sowie über virales Antigen (pp65 early antigen) in den zirkulierenden neutrophilen Granulozyten möglich [145, 146, 167]. Mittels ELISA lassen sich IgG-Antikörper zur Bestimmung des Trägerstatus nachweisen, ein 4-facher Titeranstieg weist auf eine akute Infektion hin (IgM-Nachweis ist relativ insensitiv, da auch bei 30% der Reaktivierungen eine Erhöhung zu messen ist).

Von Bedeutung ist ebenfalls der CD4 Status: bei positivem Nachweis von CD4/CD8-positiven Lymphozyten zeigen eine CD4- Verminderung und ein CD8-Anstieg eine CMV-Infektion an. Der serologische Infekt wird definiert als positives CMV von diagnostischer Relevanz (somit IgM und/oder Anstieg des IgG-AK um mindestens einen Faktor >2 oder >4, teils unterschiedliche Wertungen in der Literatur) oder als ein positives Ergebnis in der molekular-biologischen Untersuchungsmethode (Nachweis einer Virämie mittels Antigen oder DNA-Nachweis). Zu beachten ist, dass bei Patienten mit Immundefekten bzw. unter Immunsuppression infolge der beeinträchtigten AK-Bildung die Antikörper nicht signifikant erhöht sind; daher wird hier der Direktnachweis viraler Antigene (CMV pp65 AG-Test) oder viraler DNA (CMV-DNA-PCR) bevorzugt. Ergänzend ist auf die histopathologische Untersuchung bei Organbefall hinzuweisen (z.B. CMV-Ösophagitis, -Colitis, -Hepatitis) [145, 146].

Als Therapie bei CMV kommt insbesondere Ganciclovir (Cymeven) i.v. zum Einsatz. Die Konstellation hinsichtlich der Prophylaxe lässt sich wie folgt kennzeichnen: Valcyte

per os (Valganciclovir), bessere Bioverfügbarkeit als Ganciclovir oral. Gegebenenfalls Einsatz von Aciclovir oral, wobei diese Medikation offensichtlich keinen Effekt auf ein latent persistierendes Virus hat. Interferon befindet sich im CMV-Kontext in der Erprobung: In kontrollierten Studien mit NTX-Patienten wurde dabei bislang keine signifikante Senkung der posttransplantativen CMV-Syndromhäufigkeit vorgefunden, in hohen Dosen stellte sich eine Provokation von akuten cortisonresistenten Abstoßungsphasen ein [145, 146].

1.3.2.2. Herpesviridien

Das auch in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigte Herpes simplex Virus 1 und 2 (HSV 1/2, HHV-1 / HHV-2) ist als DNA-Virus wiederum der Familie der Herpesviridien zuzuordnen. Seine Verbreitung ist weltweit gegeben. Die Kontamination des Menschen als Vireenträger erfolgt oral (HSV1) oder genital (HSV2), es liegt eine sehr hohe Anzahl an Infektionen vor [185, 191]. Mithin findet sich zum Status post TX noch keine ausreichende Datenlage.

Im klinischen Bild zeigt sich Herpes labialis mit schmerzhaften Bläschen, teils sind auch Gingivostomatitis, Paryngitis und Lymphadenitis gegeben. Charakteristisch für Herpes genitalis sind Bläschen und Ulzerationen im Genitalbereich, ferner kann es zu Lymphadenopathie und Myalgie kommen. Eine beträchtliche Zahl an Rezidiven tritt bei Schwächung des Immunsystems auf. Als Komplikationen sind die HSV-Meningoenzephalitis, -Ösophagitis, -Hepatitis und -Pneumonitis zu nennen [185].

Der Nachweis des Erregers lässt sich über das Genom mittels PCR führen, ferner sind die Realisierung von Virenkulturen und entsprechende Antikörpernachweise möglich. Bei Rezidiven kann der Antigennachweis mittels IFT durchgeführt werden. Die Therapie erfolgt vorzugsweise mittels Aciclovir (Valaciclovir bei Rezidiv) [160].

Das Epstein Barr Virus (EBV, HHV-4) entstammt als DNA-Virus ebenfalls der Herpesfamilie und ist weltweit verbreitet. Die Kontamination des Vireenträgers Mensch wird vorrangig durch Speichel vollzogen, kann aber auch auf dem Wege einer

Bluttransfusion eintreten. EBV-charakteristisch ist die lebenslange Persistenz in den Lymphozyten. Ausreichende Studiendaten zur direkten Korrelation mit NTX liegen nicht vor, jedoch ist eine erhöhte Korrelation von EBV mit der Tumorinzidenz bei Transplantierten gegeben [88]. Eine erhöhte Induktionsrate eines EBV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms durch Donorlymphozyten nach einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation berichteten Klingel et al. [88].

Klinisch stellt sich in 50% der EBV-Fälle das Bild einer infektiösen Mononukleose ein (kurzes Prodromalstadium, Fieber, Tonsilopharyngitis, Lymphadenopathie, Splenomegalie, selten Hepatitis mit Hepatomegalie). Laborchemisch imponiert eine Lymphozytose (über 50% mononukleäre Zellen mit Atypien: >10% sog. Pfeifferzellen). Ferner können auftreten: EBV assoziierte NPL (nasopharyngeales Ca und Burkitt-Lymphom), Posttransplantationslymphome (B-Zell-Lymphome) [18].

Der Erregernachweis erfolgt anhand heterophiler Antikörper mit Paul-Bunell-Test; Titer >40 sind als Beleg für eine Infektion zu werten. Als EBV-spezifische Antikörper sind zudem zu nennen: VCA-Ak, IgM, IgG (virales Kapsid Ag), EA-Ak (early Ag), EBNA-Ak (EB-nuclear-antigen). Die Therapie gestaltet sich symptomatisch: antiphlogistisch, antipyretisch und gegebenenfalls antibiotisch zur Vermeidung einer Superinfektion; auf Aminopenicillin ist aufgrund des Risikos einer Exanthemprovokation zu verzichten [4, 6, 32].

Auch der Varizella-Zoster-Virus (VZV, HHV-3) ist als DNA-Virus der Familie der Herpesviren zuzurechnen. Als Virenträger fungiert wiederum der Mensch. VZV-bedingte Erkrankungen sind: 1. Varizellen (Windpocken), am häufigsten vom 2. bis zum 10. Lebensjahr. 2. Herpes zoster als endogenes Rezidiv (Gürtelrose, Z. ophthalmicus, Z. oticus je nach Lokalisation), am häufigsten im höheren Lebensalter [18, 26]. Einer Inkubationszeit von 14-16 Tagen unterliegend, stellt die durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragene und extrem ansteckende Gürtelrose (Zoster) eine Reaktivierung einer bereits durchlebten Primärinfektion mit dem VZV, den sog. Varizellen, dar. Gefürchtete Komplikationen sind vor allem bakterielle Superinfektionen (S. aureus, Streptokokkus pyogenes mit Erysipel, Impetigo, nekrotisierende Faszitis, Endocarditis) [20, 129, 181]. Ferner kann eine atypische

VZV-Pneumonie oder VZV-Meningoenzephalitis komplizierend auftreten [2, 3, 60]. Schwere Verläufe der Erkrankung wurden beobachtet bei Patienten mit T-Zell-Defekt und bei Patienten mit Immunschwäche aufgrund einer Hochdosis-Cortisontherapie, bei immunsupprimierten Patienten, bei Malignomen und nach Transplantationen, unabhängig vom Serostatus vor der Transplantation [97, 140, 147]. Ebenfalls erhöht eine prolongierte Steroidbehandlung die Häufigkeit eines endogenen VZV-Rezidivs [26,140].

Als VZV-Nachweise kommen der Direktnachweis sowie Genomnachweis mittels PCR, ELISA und indirekter Immunfluoreszenztest (IgG, IgM, IgA) in Betracht. Pränatal ist eine PCR der fetalen Serumproben, Chorionzotten oder des Fruchtwassers zum VZV-DNA-Nachweis möglich. Unspezifische Prophylaxemaßnahmen erstrecken sich u.a. auf Aciclovir (Zovirax) und Brivudin (Helpin) [71, 191]. Die spezifische Prophylaxe kann in passiver/aktiver Immunisierung bestehen (postexpositionelle VZV-Prophylaxe mit VZV-Hyperimmunglobulin, VZIG z.B. Varitect, bis 72 Stunden / Lebendimpfung mit attenuiertem Virus, Oka-Stamm, z.B. Varillix). Die spezifische Prophylaxe ist besonders für Patienten mit Immundefiziten, unabhängig von der Genese, von entscheidender Bedeutung. Die Therapie umfasst in der Regel wiederum Aciclovir, bei Immunsupprimierten kommt zudem Valaciclovir zur Anwendung [148].

Insbesondere bei Kindern mit TX kann die Varizellenproblematik gravierende Auswirkungen haben: v. Schnakenburg et al. [147] berichteten 1997 beispielsweise über letal verlaufende Varizelleninfekte nach einer Nierentransplantation bei einem 7-jährigen Mädchen trotz intensiver supportiver Therapie und einer hochdosierten Verabreichung von Aciclovir und von VZ-Immunglobulin (unaufhaltsames Leberversagen mit einer disseminierten Verbrauchskoagulopathie, mehrfaches Organversagen, Exitus am 18. postoperativen Tag). Zur Diskussion steht gemäß dieser Autoren die Forderung nach einer aktiven VZV-Impfung aller seronegativen Patienten, die sich einer Organ-TX unterziehen wollen. Vor dem Hintergrund dieser letalen Varizellen-Infektion wird von den Autoren ausdrücklich auf die Komplikationen und teilweise untypischen Verläufe von Windpocken bei Kindern mit einer (induzierten) Immunschwäche hingewiesen.

Von zunehmender Bedeutung für transplantierte Patienten ist schließlich auch das Humane Herpes Virus 8 (HHV-8, sog. Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus) [135]. Ein hoher Anteil von organtransplantierten Patienten erkrankt an kutanen Malignomen. Es handelt sich um 35-70 % der Betroffenen, wobei nach einer Herz-TX das Risiko signifikanter höher ist als nach einer Nieren-TX, was offenkundig mit der unterschiedlichen Cyclosporin-Dosierung zusammenhängt. Generell steigt die Auftretenswahrscheinlichkeit dieser Erkrankungen linear mit der Zeit nach Transplantation. Zu nennen sind hier vor allem das Kaposi-Sarkom, die aktinische Keratose und das maligne Melanom. Das Angiosarkom-Kaposi wird nach letzten Erkenntnissen durch das humane Herpesvirus ausgelöst, wobei ein Organtransplantiertes im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 50-100fach erhöhtes Erkrankungsrisiko trägt. Die höchste Prävalenz ist ca. 24 Monate nach der TX zu verzeichnen.

Aus aktinischer Keratose (Präkanzerose) entwickeln sich bei Nichtbehandlung (frühzeitige Laserabtragung möglich) epitheliale Tumore in Form von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen, wobei das Inzidenzrisiko für Immunsupprimierte im Vergleich zur Normalpopulation 65fach höher ist. Das Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, ist – wiederum mit Bezug zur Norm – bei Organtransplantierten 2-20fach erhöht [158].

1.3.2.3. Hepatnaviridien

Im Falle von Hepatitis B ist ein DNA-Virus aus der Familie der Hepatnaviridien ursächlich. Dessen Genom besteht aus einer doppelsträngigen DNA, die über ein RNA-Intermediat synthetisiert wird. Die Virushülle wiederum besteht aus einer Lipidhülle mit dem Hepatitis-B-Oberflächen AG (HbsAg), das für den serologischen Nachweis einer akuten bzw. chronisch-persistierenden Infektion von Bedeutung ist. Die Hülle umschließt das Viruskapsid, das aus dem Core-AG (HBc) aufgebaut ist. HBe ist eine sezernierte Form des HBc im Serum. Es sind sieben verschiedene Genotypen (A-G) und acht HbsAG-Subtypen bekannt. Praktikabel sind der Ag-Nachweis und AK-

Nachweis mittels ELISA, ferner der Genomnachweis durch DNA-Hybridisierung oder PCR [93].

Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes [136] stellt Hepatitis B eine der häufigsten Infektionen überhaupt dar, die Erkrankung ist weltweit verbreitet. Rund 2 Milliarden Menschen haben eine HBV-Infektion durchgemacht, etwa 7% davon sind chronisch infiziert. Mithin steht seit Anfang der 1980er Jahre ein Impfstoff zur Verfügung. Klinisch zeigt sich ein unspezifisches Prodromalstadium, ca. 6-10 Tage später tritt ein Ikterus auf, der nach 2-4 Wochen abklingt; bei weniger als 1% der Fälle kommt es zu einem gravierenden Leberversagen. In 5% der Hepatitis B-Fälle liegt ein chronischer Verlauf vor, welcher das Risiko für die Entwicklung eines Leberzell-Karzinoms bei diesen Patienten um den Faktor 100 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Ein kleiner Teil der Erkrankungen geht spontan in einen asymptomatischen HbsAG-Status über. Hinsichtlich der Therapie stellt das akute Stadium keine Indikation zur antiviralen Therapie dar, bei chronischen Infektionen ist die Indikation zur Interferon-Alpha-Therapie (Intron A) oder zur Therapie mit dem Nukleosid-Analogon Lamivudin (Zeffix) möglich [190].

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand kommt eine HBV-Erkrankung bei Patienten mit einer Immunschwäche (Transplantierte, an einem malignen Syndrom Erkrankte, Dialysepatienten) häufiger vor; die bereits Infizierten weisen eine sehr hohe Virämie bei gleichzeitigem Fehlen jeglicher klinischer Symptome auf. Zur NTX besteht noch keine ausreichende Datenlage; nach einer Lungentransplantation (LTX) von HBV-Infizierten kommt es regelmäßig zu einer HBV-Infektion des Transplantats, die meist einen schweren Verlauf nimmt. Durch die prophylaktische und lebenslange Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin, heute in der Regel in Kombination mit Lamivudin (Zeffix), kann die Rejektion des Transplantats jedoch meist verhindert werden [93, 136].

Hepatitis C, verursacht durch einen RNA-Virus (Flavivirus), ist ebenfalls eine weltweit verbreitete Erkrankung. Als Vireenträger fungiert der Mensch. Sechs Genotypen (bezeichnet mit den Ziffern 1-6) sind bekannt; diese lassen sich wiederum in etwa 30 Subtypen mit unterschiedlicher Therapie-Ansprechrates differenzieren. Gesichert

scheint, dass der Genotyp 1b schlechter auf eine Interferontherapie anspricht als die Genotypen 2 und 3. Generell sind Interferon alpha (neuerdings Peg-Interferon alpha) und Ribavirin geeignete Therapiebestandteile [69, 136, 194].

Die parenterale Übertragung des Erregers ist transfusionsassoziiert. Eine beträchtliche Rolle spielen Nadelstichverletzungen (insbesondere Drogenmilieu). Transplantationen kommen als Übertragungsweg ebenfalls in Frage; in 30% der Erkrankungsfälle ist mithin die Infektionsquelle unbekannt. Die akute Infektion ist meist latent, teils zeigen sich milde Allgemeinsymptome. In 25% der Fälle tritt Ikterus auf, in 60% stellen sich chronische Verläufe ein [40].

Nachweismöglichkeiten für den Erreger lassen sich wie folgt zusammenfassen: Anti-HCV-Suchtest mit ELISA, Bestätigung mit Westernblot. Ein IgM-Nachweis ist nicht etabliert. In der Inkubationszeit und in der Akutphase sind Antikörper nicht nachweisbar. Zu nennen sind schließlich noch der Genomnachweis (qualitative und quantitative HCV-RT-PCR), sowie die Genotypisierung und Sequenzierung, um die Therapie-Ansprechrates zu verifizieren [44, 193].

1.3.2.4. Weitere transplantationsassoziierte Erreger

Im Falle von *Toxoplasma gondii* handelt es sich bei den Erregern um Protozoen (Einzeller). Die Zoonose erstreckt sich auf Katzen. Eine Infektion mit dem intrazellulären Parasiten erfolgt beim Menschen oral, durch die Aufnahme von zystenhaltigem rohem Fleisch, oder von Oozysten, die im Katzendarm gebildet und mit dem Kot ausgeschieden werden. Auch eine diaplazentare Infektion ist möglich (pränatale Toxoplasmose: Gefahr des Aborts, einer Totgeburt oder schwerer Missbildungen).

Der Infektionsverlauf gestaltet sich in der Regel harmlos. Bei Immunsupprimierten (AIDS, Immunsuppressiva nach TX) zeigen sich jedoch u.U. schwere Verläufe, die Reaktivierung einer latenten Toxoplasmose ist möglich. Das *Toxoplasma* hat eine hohe Affinität zum ZNS, bei Gesunden überleben nach einer Infektion die Zysten des Erregers lebenslang, ohne Symptome hervorzurufen. Bei Immunsupprimierten

entstehen aus den Zysten hingegen große Entzündungsherde. Die Enzephalitis infolge dieser Abszessbildung manifestiert sich mit fokalen neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen sowie organischen Psychosyndromen [155].

Als Nachweis des Erregers kommen in Frage: Direktnachweis, serologisch (AK-Nachweis mittels Elisa, Sabin-Feldmann-Test), Genomnachweis mittels PCR aus Blut, Liquor, Urin, Amnionflüssigkeit [133]. Die Therapie umfasst die Verabreichung von Pyrimethamin und von Sulfonamiden. Im Zentrum einer Suppressionstherapie bei immunsupprimierten Patienten nach Reaktivierung stehen Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure [18, 155].

Die Tuberkulose wird durch den Befall der Lunge mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöst. Weitere für die Tuberkulose relevante Erregerarten sind *M. bovis*, *M. BCG*, *M. africanum*, *M. microti* und *M. canettii*. Untereinander weisen Tuberkelbakterien eine ausgeprägte Verwandtschaft auf: die DNA-DNA-Homologie beträgt über 90%, gegebene Unterschiede betreffen primär morphologische und molekularbiologische Eigenschaften [21, 117]. Der Erreger ist weltweit verbreitet. In Deutschland gibt es ca. 10.000 Neuinfektionen pro Jahr, davon 700 mit letalem Ausgang. Etwa ein Drittel dieser hiesigen Infektionen betrifft Erkrankte aus Hochprävalenzregionen wie Osteuropa, Afrika und Asien [15, 18, 154].

Die Übertragung erfolgt ausschließlich durch Tröpfcheninfektion. Ansteckungsgefahr besteht, solange säurefeste Stäbchen im Sputum nachweisbar sind; nach einer zweiwöchigen tuberkulostatischen Therapie ist der Patient in der Regel nicht mehr infektiös. Die Inkubationszeit beträgt 1-6 Monate. Kurze Zeit nach der Infektion entsteht die Primärtuberkulose, in 90% der Fälle resultiert die lokale pulmonale Tuberkulose (sog. Primärkomplex / Primärherd, infizierte Lymphbahn, regionaler Lymphknotenbefall). Meist ist der Verlauf symptomlos, gelegentlich tritt eine B-Symptomatik auf.

Die problematischen Verläufe äußern sich in einer Pleuritis exudativa, Miliartuberkulose oder in einer käsigen Bronchopneumonie. Bei einer inkompetenten Abwehrlage kann nach Jahren in Folge einer endogenen Reaktivierung, selten durch exogene Re- oder Superinfektion, eine Postprimärtuberkulose entstehen. Die

Diagnostik erfolgt mikroskopisch, kulturell sowie durch Genomnachweis. Die Behandlung besteht aus einer Kombination von folgenden Tuberkulostatika für 4 bis 6 Monate: Isoniazid, Rifampicin, Etambutol und Pyrazinamid, bei Kleinkindern Pyrazinamid oder Streptomycin statt Etambutol. [18].

Zu erwähnen ist im Kontext der vorliegenden Untersuchung die therapeutische Problematik der Tuberkulostatika bei nierentransplantierten Patienten. Die Prävalenz von Tuberkuloseerkrankungen unter (Nieren-)Transplantierten liegt höher als in der Normalbevölkerung [15]. Unter Behandlungsgesichtspunkten von Bedeutung ist die Hepatotoxizität von Isoniazid: hier kommt es im Rahmen der tuberkulostatischen Therapie häufiger als in der Normalpopulation zum Anstieg der Transaminasen, wobei eine Koinfektion mit Hepatitis C als Risikofaktor vermutet wird und Fälle von akutem Leberversagen beobachtet worden sind [144]. Im weiteren wurde eine Induktion der hepatischen mikrosomalen Enzyme (Cytochrom P450) durch Rifampicin beobachtet, mit der Folge, dass Prednisolon (Corticosteroid) und Cyclosporin A vermehrt abgebaut werden, was wiederum zu einer Dosiserhöhung dieser Medikamente führt [179].

Bei Salmonellen vom nicht-typhösen Typus handelt es sich um Gram-negative Stäbchen. Die Erreger sind weltweit verbreitet; als Virenträger fungieren Geflügel, Rinder und Schweine. Eine Kontamination erfolgt durch Nahrung, insbesondere Eier, auf fäkal-oralem Wege. Es sind die Salmonellen-Subgruppen I-VII bekannt. Die Subgruppe I (*S. enterica*) macht mehr als 99% aller humanen Isolate aus [63]. Der Nachweis wird auf Basis von Erregerkulturen ermöglicht.

Risikofaktoren einer systemischen Salmonellen-Infektion (septische Arthritiden, vor allem bei jüngeren Patienten, oder Weichteilabszesse) sind eine angeborene, erworbene oder aber eine – wie im Bereich der Transplantationsmedizin – induzierte Immunsuppression; daneben sind insbesondere noch hämolytische Anämien, Hämosiderose im Rahmen einer Antibiotika-Therapie, sowie diverse Dysfunktionen des GI-Traktes zu nennen. Im Gegensatz zur Normalpopulation verlaufen Salmonellosen bei immuninkompetenten Patienten schwerwiegender, in ca. 50% der Fälle tritt eine Bakteriämie auf. Die Inzidenz von Salmonellen-Septikämien wird gegenüber der Normalbevölkerung ca. 20 mal höher geschätzt [45, 76].

Die Therapie der Salmonellen-Infektion ist symptomatisch orientiert, bei kritischen Verläufen kommen Fluorchinolone, Trimetoprim/Sulfamethoxazol oder Ceftriaxon zum Einsatz. Trotz suffizienter Therapie werden Rezidive beobachtet, das infektfreie Intervall nach Absetzen der Antibiose beträgt zwischen einer Woche und 3 Jahren. Die Quelle der persistierenden Infektion ist unbekannt [36]. Eine Salmonellen-Infektion kann das Transplantatüberleben beeinträchtigen [36, 132].

Als weitere Erreger bzw. Infekte, die nach einer Nierentransplantation gehäuft auftreten können, wurden in der Literatur berichtet [62, 119, 141, 157, 158]:

- Lokale Soor-Infektionen im Mund- und Rachenraum,
- intestinale Candida-Mykosen und Onychomycose (die dauerhaft durchzuführende prophylaktische Therapie besteht aus Itraconazol),
- Pilzbefall durch *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Cryptokokkus*, *Pneumocystis carinii*, *Mucor*,
- bakterielle Erkrankungen in Form von diversen abszedierenden Weichteilinfektionen (muskuloskeletale Abszesse, septische Arthritiden),
- Staphylokokkenerkrankungen,
- Harnwegsinfekte und Pneumonien,
- virenssoziierte Warzen und Ekzeme,
- Infekte durch das humane Papilloma-Virus.

1.3.3. Anwendung immunsuppressiver Pharmaka nach Nierentransplantation

1.3.3.1. Grundprinzipien

Eine Gewebe- und Organtransplantation zwischen genetisch unterschiedlichen Individuen kann nur dann erfolgreich verlaufen, wenn sich die physiologische Abwehrfunktion des Immunsystems beim Transplantatempfänger abschwächen bzw. unterdrücken lässt. Hohe 1-Jahresüberlebensraten (JÜR) von 80 % und mehr sind - abgesehen von einer Verbesserung der Operationstechnik, der Organkonservierung und der Patientenselektion - vor allem auf die Einführung wirksamer und selektiver Immunsuppressiva seit den 1990er Jahren zurückzuführen [10].

Die sog. Basisimmunsuppression dient der Verhinderung einer akuten

Abstoßungsreaktion nach einer Nierentransplantation. Diese Medikation kommt bereits unmittelbar vor dem Eingriff zum Einsatz und begleitet dann den Patienten sein ganzes Leben lang. Im Laufe der Zeit nimmt die Anzahl der Immunsuppressiva ab, ebenfalls deren Dosierung. Als Immunsuppressoren kommen grundsätzlich in Frage:

- Corticosteroide (z.B. Prednisolon).
- Calcineurininhibitoren.
- DNA-Synthesehemmer.
- Proliferationshemmer.
- Migrationshemmer.
- Antikörper.

Die Basisimmunsuppression besteht in der Regel aus Cortison und Cyclosporin A; oft wird diese Kombination um ein weiteres Präparat erweitert (z.B. Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Basiliximab, Daclizumab) [35, 159]. Der Einsatz obliegt einer unterschiedlichen Präferenz. Man unterscheidet zwischen einer immunsuppressiven Basistherapie (Dual-Drug-Therapie mit Cyclosporin A oder Fk 506 und Steroiden oder Tripel mit zus. MMF) und der akuten Rejektionsbehandlung, die einer erweiterten Medikation bzw. der Medikationsumstellung (z.B. von Cyclosporin auf Tacrolimus, siehe auch Folgeerläuterungen) bedarf [91, 139].

Zusammen mit den Steroiden ist die Substanz Cyclosporin A auch in dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv Bestandteil der zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung durchgeführten Standardtherapie. Diese beiden Substanzen und alternative bzw. übliche Präparate seien einschließlich der jeweils zu berücksichtigenden Indikationsbegrenzungen und Nebenwirkungen in der Folge näher erläutert.

1.3.3.2. Cyclosporin

Cyclosporin A wurde im Jahre 1983 therapeutisch eingeführt (Produkte: Sandimmun Optoral oder Neoral, Hersteller: Novartis, die Einführung der oral verfügbaren Mikroemulsion erfolgte 1995). Die Substanz stellt mit Tacrolimus den Basiswirkstoff

praktisch jeder immunsuppressiven Posttransplantationsbehandlung dar [34, 70]. Cyclosporin A übt eine selektive Wirkung aus; sein aus einem Pilz (*Tolypocladium inflatum*) stammender Wirkstoff hat bedeutend das Transplantat- und Patientenüberleben beeinflusst [79, 107].

Das aus 11 Aminosäuren bestehende, lipophile Polypeptid bindet an das Immunophilin Cyclophilin und bildet so einen Calcineurininhibitor, der wie TAC eine verminderte Transkription von Zytokingenen bewirken kann, was zu einer Synthesehemmung von IL-2, IL-3, IL-4 und IL-5 führt, darüber hinaus von GCS-Faktor, TNF-Alfa und Interferon-Gamma.

Die Suppression dieser Zytokine hat eine Reduktion der T-Zellpopulation zur Folge, insbesondere der T-Helfer-Zellen, weniger der T-Suppressorzellen oder der zytotoxischen T-Zellen [78]. Bei fehlendem Interleukin 2 können T-Zellen (v.a. CD4-T-Zellen) nicht aktiviert werden und die schon aktivierten nicht proliferieren, was zu einer reversiblen Hemmung des Immunsystems führt [108]. Gleichzeitig fördert Cyclosporin A die Expression von TGF- β (transforming growth factor β) in mononukleären Zellen [94]. TGF- β vermag ebenfalls die IL2-induzierte T-Zell-Synthese und die Proliferation von zytotoxischen T-Zellen zu unterdrücken, was zum immunsuppressivem Effekt beiträgt [137]. Cyclosporin A wirkt nur auf die immunkompetenten Lymphozyten, d.h. es kommt zu einer selektiven Immunsuppression. Es tritt jedoch keine Zytostase auf. Infektabwehr, Knochenmarkproliferation und Wundheilungsprozesse bleiben gemäß der klinischen Studien vergleichsweise unbeeinträchtigt [49, 108].

Die Substanz ist fettlöslich; die enteral aufgenommene Menge ist vom Fettgehalt der Nahrung abhängig. Mit der Neuentwicklung der galenischen Formulierung, d.h. Darreichung als wasserlösliche Mikroemulsion, konnte dieses Problem allerdings beseitigt werden. Die Dosierung erfolgt nach Blutspiegel (initial täglich 16-12 mg pro kgKG, Erhaltungsdosis: 2-6 mg pro kgKG pro Tag). Die Cyclosporinspiegel im Blut müssen einer regelmäßigen Überwachung unterliegen. Der Normbereich variiert je nach posttransplantativem Zeitpunkt, das Messergebnis ist u.a. von der Labormethode abhängig und lässt keinen direkten Vergleich zu. Hinsichtlich der

Transplantatüberlebensquoten konnte für Cyclosporin in empirischen Studien eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen werden, die sich in etwa mit jener des nachfolgend geschilderten Präparates Tacrolimus deckt [1].

1.3.3.3. Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506, Produkt: Prograf, Hersteller: Fujisawa/Japan) wurde 1984 durch Goto (Osaka/Japan) entdeckt und im Jahre 1995 zur therapeutischen Verwendung eingeführt. Bei dem Wirkstoff, der aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen wird, handelt es sich ebenfalls um einen Calcineurininhibitor wie Cyclosporin A. Das Makrolid besitzt jedoch eine völlig andere chemische Struktur als das zyklische Peptid (Cyclosporin A) und bindet in den T-Zellen an das FK-Bindungsprotein (FKBP), das wie Cyclophilin eine cis-trans-Isomerase darstellt, sich jedoch von Cyclophilin strukturell unterscheidet [14, 72, 151].

Gleichwohl ist Tacrolimus ein Immunophyllin und der Wirkmechanismus gestaltet sich sehr ähnlich wie bei Cyclosporin, nämlich Hemmung der Interleukin 2-, 3- und 4-Transkription sowie Produktion von Gamma-Interferon. Von einer ähnlichen Struktur wie Tacrolimus ist Sirolimus (Produkt Rapamycin. Es ist ebenfalls ein Makrolid mit einer ähnlichen Struktur wie TAC und inhibiert die T-Zellen Aktivierung, indem es in deren Mitoseeinleitung eingreift [80]. Eine synergistische Wirkung von Sirolimus und Cyclosporin ist möglich, wobei Cyclosporin A die frühe und Sirolimus die späte Phase der T-Zell-Aktivierungshemmung beeinflusst.

Der Wirkstoff Tacrolimus ist als Konversionsmittel nach Cyclosporinabgabe geeignet, eine Kombination von Cyclosporin und Tacrolimus ist nicht möglich [49]. Die therapeutische Effizienz von Tacrolimus konnte empirisch untermauert werden, insbesondere auch in der Zusammenwirkung mit Basilixmab (siehe 1.3.3.5) [58, 89, 101, 180], allerdings birgt die Substanz auch eine Reihe potenzieller Nebenwirkungen, die in der Folge noch näher darzustellen sind. Eine Minimierung der Toxizität kann erreicht werden durch eine abnehmende Erhaltungsdosis von Tacrolimus mit

zusätzlicher Anwendung weniger nephrotoxischer Immunsuppressiva wie Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil [30, 31].

Es besteht eine Tacrolimus-Indikation bei Risikopatienten, die hochimmunisiert sind oder eine ungenügende Cyclosporin A-Resorption aufweisen, sowie teils bei Kindern mit einer Cyclosporin A-Toxizität. Aktueller Standard ist die Anwendung von Tacrolimus im Rahmen einer Rescue-Therapie (Gabe erst bei wiederholter Abstoßung unter Cyclosporin A-Applikation) [43]. Einige Transplantationszentren bevorzugen allerdings auch den Einsatz als primäre Immunsuppression an Stelle von Cyclosporin A [34].

1.3.3.4. Mycophenolat Mofetil

Das bereits weiter oben erwähnte Mycophenolat Mofetil (MMF, Produkt CellCept, Hersteller: Roche) kann in der Kombination mit Cyclosporin A eine deutliche Reduktion der akuten Abstoßungsreaktion bei Organtransplantierten bewirken. Seit 1996 verwendet, wird der Wirkstoff sehr häufig in Kombinationstherapien, insbesondere nach NTX, eingesetzt. Auch der Einsatz im Rahmen des Triple-Schemas mit Cyclosporin A und Glucocorticoiden oder mit Tacrolimus ist möglich.

Mycophenolat Mofetil ist ein reversibler Antimetabolit und wirkt als Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und damit der Purinsynthese mit der Folge einer relativ selektiven Lymphozytenproliferationshemmung. [128, 156]. Die Substanz verhindert die Synthese der zytotoxischen T-Zellen und hemmt die Antikörperbildung durch B-Zellen. Aus den unterschiedlichen Angriffspunkten von Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A oder Tacrolimus resultiert die synergistische, immunsuppressive Wirkung [31, 80]. MMF ist ein sehr wichtiges Immunsuppressivum, das insbesondere bei Patienten mit einem hohen immunologischen Transplantatverlustrisiko angewendet wird.

Es wurde berichtet, dass mit MMF akute, therapieresistente Rejektionsepisoden suffizient unter Kontrolle gebracht werden konnten [169]. Im Weiteren konnte belegt werden, dass die Inzidenz der akuten Abstoßungen nach NTX mit Mycophenolat

Mofetil im Vergleich zu einer Azathioprin- oder Placebo-Gabe um die Hälfte reduziert werden konnte [64, 156] und eine damit einher gehende Dosisreduktion der Steroid- und Antikörpergaben realisierbar war.

1.3.3.5. Weitere Präparate

Azathioprin (Produkt Imurek) stellt eines der ältesten Immunsuppressiva dar. Es handelt sich um ein Thioguaninderivat von 6-Merkaptopurin. Der hemmende Einfluss der Substanz auf die Antikörpersynthese im Kaninchen wurde bereits in den 1950er Jahren beschrieben [150] und die therapeutische Einführung zum Anfang der 1960er Jahre vollzogen. Als Antimetabolit stört das Agens die Proteinbiosynthese und hemmt auf diese Weise die Zellteilung, insbesondere aller schnell wachsenden Zellen. Der immunsuppressive Effekt ist unspezifisch, erstreckt sich auf alle Zellreihen des Knochenmarks und entsteht durch die Proliferationshemmung der Markvorstufen peripherer Monozyten und Lymphozyten [47].

Aufgrund der unspezifischen Wirkung wurde der Einsatz von Azathioprin primär auf die Initialphase begrenzt, zu Gunsten einer Zweierkombination mit Cortison und Cyclosporin A im weiteren Verlauf. In der modernen Transplantationsmedizin wird Azathioprin zunehmend durch andere Präparate, insbesondere Mycophenolat Mofetil, ersetzt [16, 42].

Vergleichsweise neue, für die Behandlung nierentransplantierte Patienten relevante Wirkstoffe sind das im Jahre 1999 in der EU zugelassene Daclizumab (Produkt Zenapax, Hersteller: Roche) und Basiliximab (Produkt Simulekt, Hersteller: Novartis). Es handelt sich hierbei um gentechnisch hergestellte Medikamente aus Mensch-Maus-Antikörpern, die sich gegen den IL2-Rezeptor richten. Basiliximab ist ein sog. chimärer Antikörper, bei dem die variablen Regionen der schwereren und der leichten Kette von der Maus stammen, das übrige Immunglobulin ist humanen Ursprungs. Im Falle von Daclizumab handelt es sich um einen sog. humanisierten Antikörper, bei dem nur seine Antigenbindungsstelle von der Maus herrührt [49, 50]. Gegenüber reinen

Mausantikörpern verfügen die humanisierten Antikörper über eine längere Halbwertszeit und lösen weniger allergische Reaktionen aus, da sie nicht mehr immunogen sind. Einen weiteren Vorteil bildet die fehlende Cytokin-Freisetzungs-Reaktion [31].

Die Verabreichung von Basiliximab und Daclizumab erfolgt insbesondere in der Frühphase nach der Organtransplantation, in der sog. Induktionsphase (d.h. während der ersten postoperativen Wochen. Zu einer Dauertherapie sind beide Präparate nicht geeignet. Mithin konnte empirisch gezeigt werden, dass Basiliximab als Bestandteil eines immunsuppressiven Regimes das Risiko akuter Abstoßungsrisiken deutlich reduzieren kann [86].

Abschließend sei noch auf die im Kontext der Transplantationsmedizin relevanten Antikörper gegen eine Reihe von T-Zellmarkern hingewiesen, die aus Seren immunisierter Tiere (u.a. Kaninchen, Pferd) gewonnen werden. Unterschieden lässt sich hier zwischen den antilymphozytären Antikörpern (polyklonale Anti-Lymphozytenserum: ALS, polyklonale Anti-Lymphozyten-Globuline: ATG, ALG) und den monoklonalen Anti-CD3-Antikörpern (OKT3, Präparat: Ortoclone, Wirkstoff: Muromonab-CD3).

Diese Antikörper zerstören bzw. inaktivieren unspezifisch körpereigene Lymphozytenpopulationen, was zu einer starken Immunsuppression führt [116]. Das monoklonale OKT3 ist dem polyklonalen ALS klinisch überlegen. Die Ursache dafür liegt in der Zusammensetzung: das ALS besteht aus Seren verschiedener Tiere, was Schwankungen der Antikörpertiter zu Folge hat; im Gegensatz dazu lässt sich das OKT3 auf einen definierten Antikörper einstellen und reagiert nur mit einem T-Zell-Antigen. Der Einsatz der vorgenannten Präparate ist insbesondere in Fällen mit gravierenden Abstoßungsreaktionen und bei immunologischen Risikopatienten indiziert [171, 183].

1.3.3.6. Besonderheiten und Nebenwirkungen

Die spezifische unerwünschte Wirkung von Immunsuppressiva, nämlich die Beeinträchtigung der natürlichen Abwehrleistung des Körpers, insbesondere der Abwehr gegen Viren, Bakterien und andere Mikroorganismen, kann – wie zuvor bereits detailliert ausgeführt – schwere generalisierte Infektionen zur Folge haben. Außerdem können Tumore entstehen, insbesondere maligne Lymphome und Hauttumore [113, 120, 121, 122, 123]. Es besteht ein erhöhtes Risiko für immunsupprimierte Organtransplantierte, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, wobei bei diesem Patientenkollektiv die Disposition für Hauterkrankungen generell erhöht ist. Zu berücksichtigen sind auch die möglichen nephrotoxischen und Hypertonie begünstigenden Einflüsse eines immunsuppressiven Regimes, wie etwa mittels Cyclosporin A [11, 65, 66, 106,]. Mithin sind akut-funktionelle Nephropathien, die nach Dosisreduktion oder Absetzen voll reversibel sind, von chronischen Verlaufsformen, die strukturell und irreversibel sind, zu unterscheiden [104, 105].

Einen kardiovaskulären Risikofaktor stellt die durch Immunsuppressiva bzw. Steroide induzierte Hyperlipidämie dar [9, 131]. Bei Anwendung von Corticosteroiden als Bestandteil einer immunsuppressiven Kombinationstherapie sind als mögliche Komplikationen neben einer erhöhten Rate an diversen Infektionen eine deutlich erhöhte Inzidenz an peptischen Ulzera, Diabetes, Katarakt, Hirsutismus sowie Skelettkomplikationen zu nennen, insbesondere Osteoporose und aseptische Knochennekrosen [17, 61].

Im Einzelnen wurde für Tacrolimus neben nephrotoxischen Effekten häufiger ein erhöhter Insulinbedarf berichtet [180]. Zu erwähnen sind auch die benignen sowie malignen Veränderungen, die sich unter der TAC-Gabe manifestieren können (lymphoproliferative Erkrankungen einschließlich maligner Lymphome, ferner Kaposi-Sarkome, Hauttumore und maligne Erkrankungen des myeloischen Systems [48]. Hinsichtlich der Entwicklung eines hämolytisch-urämischen Syndroms, das als NTX-assoziierte Nebenwirkung berichtet wurde, scheint das TAC-ähnliche Sirolimus weniger problematisch als andere Immunsuppressiva zu sein [92].

Als mögliche Nebenwirkung von Mycophenolat Mofetil tritt v.a. eine gastrointestinale Toxizität auf mit Übelkeit, Diarrhöen, gastrointestinalen Blutungen. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen von CMV-Infekten und gewebsinvasiven CMV-Erkrankungen geschildert [13, 50].

Monoklonale chimäre Mensch-Maus-Anti-CD 25AK bieten zwar eine gute Ergänzung zu Cyclosporin und beinhalten im Vergleich zu klassischen Antikörpertherapien eine bessere Wirksamkeit und ein höheres Sicherheitsprofil, jedoch ist zu beachten, dass es zu Fieber, zu bedrohlichen allergischen Sofortreaktionen und zu einer raschen Antikörperbildung gegen diese Seren (=Wirkungsverlust) kommen kann. Zudem ist während der Therapie eine stark erhöhte Infektanfälligkeit möglich. Es können gehäuft virale Infekte mit dem CMV- und dem Herpes-simplex-Virus auftreten; ferner fand man höhere Inzidenzen von B-Zell-Lymphomen [164].

Zur Prävention von Erkrankungen bei transplantierten Patienten existieren heute auch gezielte Prophylaxemöglichkeiten mit verschiedenen Virostatika und Impfungen, die als dauerhafte Zusatzmedikation eingesetzt werden können. Es gilt jedoch als wahrscheinlich, dass die langfristige Verabreichung gerade der Virostatika eine Bildung von resistenten und damit schwer behandelbaren Virusstämmen induzieren und verstärken kann. Insofern ist auch hier die Verordnung nach genauer Prüfung des Einzelfalles (Disposition, Verlauf und immunosuppressive Nebenwirkungen nach TX) vorzunehmen.

1.4. Fragestellung und wissenschaftliches Erkenntnisinteresse

Insgesamt bedürfen nach einer NTX der Immunstatus, die zur Anwendung stehenden und Abstoßungsreaktionen verhindernden Immunsuppressiva sowie die allgemeine und spezifische Infektbereitschaft des Patienten einer genauen und fortlaufenden Kontrolle. Angesichts der vorausgehend bereits thematisierten Organknappheit auf der einen und einer stetig zunehmenden Zahl auf eine NTX hoffender Patienten auf der anderen Seite ist es nachvollziehbar und wünschenswert, dass die Forschung zur

Diagnose und zu den Therapiemöglichkeiten NTX-assoziiierter Infekte forciert wird. Mithin verlangt hinsichtlich der Ätiologie der Infektdisposition nach NTX die Forschung nach einer Erweiterung des Datenmaterials.

In Anbetracht dieser Grundsatzkonstellation lag der Fokus der vorliegenden Arbeit darauf, einen empirischen Beitrag zur Infektdisposition und natürlichen Abwehrleistung von NTX-Patienten unter der Anfangsbedingung einer NTX-„typischen“ Kombinations-Medikation (Tripletherapie: zwei Immunsuppressiva, Mycophenolatmofetil MMF und Cyclosporin A/CyA bzw. Tacrolimus/TAC Fk 506, plus Corticosteroid Prednisolon) mit und ohne späterer Ausschleichung des zweiten Immunsuppressivums (CyA/TAC) im Therapieverlauf zu leisten. Erhoben wurden in diesem Zusammenhang unterschiedliche virologische Faktoren, Blutbild- und Nierenfunktionsparameter, sowie auch mit Diabetes mellitus verknüpfte Faktoren und Leberfunktionsparameter.

Es liegt nahe, dass eine solche Untersuchung Datenmaterial liefern sollte, das weitere Rückschlüsse auf die Ätiologie der Infektdisposition von NTX-Fällen ermöglichen kann. Insofern knüpft die vorliegende Arbeit zum einen an multiparametrische Diagnostikprogramme der Transplantationsmedizin an [39, 188], zum anderen soll zur therapeutischen Effizienzbeurteilung moderner Immunsuppressiva bei NTX-Patienten beigetragen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie wurden 39 nieren-transplantierte Patienten untersucht, die über einen Zeitraum von 35 Wochen mit zwei unterschiedlichen Therapieansätzen behandelt worden sind. Die Patienten unterlagen der Betreuung durch das UKM und nahmen dort ihre regelmäßigen Termine wahr. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden nach erfolgter Aufklärung und erteilter schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen. Entsprechend der Randomisierungsliste wurden sie der Patientengruppe A bzw. B zugeordnet (siehe auch 2.1.3. und 3.).

Die Transplantatbiopsie wurde im Mittel 34 ± 6 Monate nach der Nierentransplantation (NTX) durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 46 ± 5 Monate nach PE. Die immunsuppressive Medikation blieb in diesem Zeitraum unverändert (Mycophenolatmofetil und Cyclosporin A bzw. Tacrolimus plus Corticosteroid Prednisolon).

2.1.1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- schriftliche Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
- Transplantatbiopsie innerhalb der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Studie
- Histologisch gesicherte CTN (chronische Rejektion, mesangiale Matrixvermehrung, Transplantatglomerulopathie, fibröse Intima Expansion, interstitielle Fibrose, vaskuläre Hyalinose)
- ≥ 1 Jahr nach NTX
- Corticosteroid-Mindestdosis von 5 mg/Tag Prednisolon (oder Äquivalentdosis)

2.1.2. Ausschlusskriterien

Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führten, waren:

- Teilnahme an anderen Studien
- Therapie mit Mycophenolat Mofetil in den letzten 6 Monaten
- akute Abstoßungsreaktionen in den letzten 6 Monaten
- Alter < 18 Jahre oder > 70 Jahre
- Schwangerschaft / Stillzeit
- therapiebedürftige Infektionen
- florides gastrointestinales Ulcus
- Malignome
- Leukopenie mit < 3000/ μ l, Anämie Hb < 9 g/dL

2.1.3. Patientenrekrutierung und Randomisierung

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten und die schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung erteilt hatten, wurden zur Studie zugelassen. Die Randomisierung wurde anhand einer Liste vorgenommen, die vor Studienbeginn mittels eines Zufallsgenerators durch einen Statistiker (Dr. Axel Hinke, WISP Langenfeld) erstellt worden war. Dabei wurde eine Blockbildung à vier Patienten verwendet.

2.1.4. Medikation und Therapieplan

Phase I: Therapieumstellung - Addition von Mycophenolat Mofetil

1.-3. Woche: Umstellung auf eine Triple-Drug-Therapie bestehend aus Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A oder Tacrolimus und Corticosteroiden/Prednisolon

1. Mycophenolatmofetil (MMF) wird der bisherigen Medikation Cyclosporin A (CyA) oder Tacrolimus (TAC) und Corticosteroiden / Prednisolon (P) hinzugefügt. Falls Azathioprin (AZA) gegeben wurde, so wird es gegen MMF ausgetauscht. Die Therapie mit MMF beginnt 3 Tage nach Absetzen von AZA.

MMF wird über 3 Wochen einschleichend in der Dosis gesteigert hinzugenommen.

Die MMF-Zieldosis ist, falls toleriert, in der

1. Woche: 1 g/Tag,
in der 2. Woche: 1,5 g/Tag,
in der 3. Woche: 2 g/Tag.

1. Cyclosporin A bzw. Tacrolimus:

Therapeutischer Bereich bei Blutspiegelbestimmungen:

CyA: 80-120 ng/ml (HPLC MS),

TAC: 4-8 ng/ml (IMX).

2. Corticosteroide / Prednisolon:

Die bisherige Dosierung wird i.d.R. beibehalten, soll aber mindestens 5 mg Prednisolon/Tag oder Äquivalentdosis betragen.

Phase II: Randomisierung - Fortführen der Tripletherapie in Gruppe A oder Ausschleichen von CyA/TAC in Gruppe B

4.-10. Woche: Nach Ablauf von 3 Wochen werden alle Patienten in folgende Gruppen randomisiert:

Gruppe A: Fortführung der bisherigen Tripletherapie.

Gruppe B: Ausschleichen von CyA bzw. TAC.

Die CyA bzw. TAC-Dosis wird jeweils alle 2 Wochen um ein Drittel reduziert, so dass CyA bzw. TAC nach insgesamt 6 Wochen vollständig ausgeschlichen sein sollte.

Phase III: Erhaltungstherapie

>10.-35. Woche: Gruppe A: Tripletherapie MMF/CyA bzw. /TAC und Corticosteroid.
Gruppe B: Dualtherapie MMF/Corticosteroid.

2.1.5. Änderung der Dosierung und des immunsuppressiven Protokolls

Bei Auftreten von Nebenwirkungen konnten die Dosierungen der im Rahmen des immunsuppressiven Protokolls gegebenen Substanzen nach klinischem Bedarf reduziert werden. Zum Beispiel konnte bei gastrointestinalen Beschwerden die MMF-Tagesdosis auf 3-4 Gaben verteilt oder nach folgendem Schema reduziert werden:

Mögliche Dosisreduktionen oder Pausieren von MMF in Gruppe A:

	CyA/TAC Dosis	MMF- Zieldosis	MMF-Reduktion auf < 1,0 g/Tag	MMF-Pause (= 0 Dosis)
Phase I	Normal	1-2 g/Tag	max. 3 Tage	keine
Phase II/III	Normal	1,5-2g/Tag	max. 7 Tage	max. 5 Tage

Mögliche Dosisreduktionen oder Pausieren von MMF in Gruppe B:

	CyA/TAC Dosis	MMF- Zieldosis	MMF-Reduktion auf < 1,0 g/Tag	MMF-Pause (= 0 Dosis)
Phase I	Normal	1-2 g/Tag	max. 3 Tage	keine
Phase II	Ausschleichen	1,5-2 g/Tag	max. 5 Tage	max. 3 Tage
Phase III	Ohne CyA/TAC	1,5-2 g/Tag	max. 5 Tage	max. 3 Tage

Falls stärkere Abweichungen vom vorgegebenen immunsuppressiven Protokoll erforderlich waren, so wurden diese Patienten als *drop outs* gewertet. Jede Veränderung des immunsuppressiven Protokolls wurde im Dokumentations-Bogen aufgezeichnet. Bei jedem Termin wurden die Patienten hinsichtlich der vorschriftsmäßigen Einnahme der Medikation befragt. Die Einnahme von < 80% der Medikation wurde als *Non-Compliance* eingestuft.

2.1.6. Begleitmedikation

Als Begleitmedikation wurden alle nicht immunsuppressiven Medikamente definiert. Substanzen, deren Gabe im Rahmen dieses Projektes untersagt war, sind im Anhang aufgeführt. Patienten, die ein oder mehrere Medikamente gemäß Anhang erhielten, schieden aus. Sie wurden dennoch entsprechend des Zeitplanes für vorzeitig ausgeschiedene Patienten weiter beobachtet.

2.1.7. Kontrazeption

Im Tierversuch wurde eine teratogene Wirkung für MMF nachgewiesen. Daher sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Kontrazeption betrieben werden. Eine bestehende Schwangerschaft war ein Ausschlusskriterium und musste vor Therapiebeginn mit MMF ausgeschlossen werden.

2.1.8. Beendigung des Protokolls

Ein Patient konnte aus folgenden Gründen aus dem Protokoll ausscheiden:

- Rücktritt des Patienten aus persönlichen Gründen
- Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das einen Ausschluss des Patienten erforderlich machte
- Sepsis

- Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen
- Transplantatverlust
- unerlaubte Abweichung vom vorgesehenen immunsuppressiven Therapieregime

2.1.9. Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse wurden bewertet und dokumentiert.

2.2. Methoden

2.2.1. Datenmanagement

Die Untersuchungsergebnisse und unerwünschten Ereignisse wurden auf entsprechenden vorbereiteten Datenerfassungsbögen dokumentiert und danach in einer Excel-Datei im PC erfasst und ausgewertet. Die Patienten wurden informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert werden.

2.2.1.1. Messverfahren

In der prospektiven Studie wurden zu Beginn der definierten Zeitpunkte die Anamnese, eine körperliche Untersuchung des Patienten, sowie regelmäßige Blutdruckmessungen, Blut- und Urinuntersuchungen einschließlich eines serologischen und mikrobiologischen Infektionsmonitorings sowie Ultraschalluntersuchungen des Nierentransplantates durchgeführt, wie sie in der Nierentransplantationsnachsorge üblich sind.

2.2.1.2. Standardlaboruntersuchungen

Die Standard Blutuntersuchungen (Na^+ , K^+ , alkalische Phosphatase, Bilirubin, Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Eiweiß, LDH, GOT, GPT, GGT, Harnstoff-N, Harnsäure, Glukose, Eisen, Ferritin) wurden mit den gängigen Methoden (Roche Diagnostics, Roche, Basel), mit dem BM/ Hitachi747- Analyser, und das Blutbild mit dem Bayer Technicon H*RTX im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin-Zentrallaboratorium des UKM (Prof. Dr. G. Assmann) durchgeführt. Ebenso wurde hier auch das HbA1c (L/9100 Merck/Hitachi) mittels HPLC bestimmt.

2.2.1.3. Bestimmung der Nierenfunktion und der Proteinfunktion

Die Serumkreatinin-(S-Krea)-Bestimmung erfolgte bei jedem Termin nach der enzymatischen Kreatinin PAP Methode (Reagenz Greiner Bio-One GmbH), einem enzymatischen Farbttest und kinetischer Bestimmung nach dem *fixed-time* Verfahren mit dem BM/ Hitachi 747 Analyser.

Es folgte die Berechnung der reziproken Kreatininwerte (1/S-Krea) sowie die Berechnung der Steigung der Regressionsgeraden der reziproken S-Kreatininwerte pro Patient und Gruppe im Verlauf der Studie.

Ferner wurde die mittels der Formel von Cockcroft und Gault errechnete Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen:

$$\begin{aligned} \text{Kreatinin Clearance} &= (140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg}) \times 0.85 \text{ für Frauen} \\ &= 72 \times \text{Serum Kreatinin in mg/kg} \end{aligned}$$

Die semiquantitative Bestimmung der Proteinurie mit dem nach der Eiweißfehlermethode arbeitenden Streifentest (Combur 10 Test -M ®) erfolgte automatisch im Miditron Junior II (Roche Diagnostics, Mannheim).

Für die qualitativen Urinuntersuchungen wurde frischer Morgenurin (Mittelstrahl) verwendet.

Für die quantitative Bestimmung des Gesamtproteins im 24-Stunden-Sammelurin sollte am Morgen des Sammeltages zunächst die Blase entleert und diese erste Portion des Urins verworfen werden. Danach wurde der gesamte Urin gesammelt. Am Ende der 24-stündigen Sammelperiode wurde die Blase wieder entleert, der Urin gesammelt und anschließend gut gemischt. Ein Teil wurde unter Angabe der Sammelmenge und Zeit ins Labor zur Analyse geschickt (10 ml Kunststoffröhrchen, spitz). Die Proteinbestimmung (g/24h) mit Benzethoniumchlorid (Roche Diagnostics, Mannheim) erfolgte turbidimetrisch (BM/ Hitachi 747).

2.2.1.4. Infektionsmonitoring

Es wurden serologische IgG und IgM-Antikörperuntersuchungen gegen Cytomegalie (CMV), Epstein Barr (EB), Varizella zoster (VZ), Herpes Viren (HV) und Toxoplasmose (TOX), wie im Rahmen der routinemäßigen Transplantatnachsorge üblich, mit ELISA-Technik im Institut für Mikrobiologie (Prof. Dr. Peters) durchgeführt. Zusätzlich wurde das pp65 Antigen in Leukozyten mittels Immunfluoreszenztest bestimmt, um die Aktivität der CMV Infektion und Replikation zu beurteilen.

2.2.1.5. Messung der Immunsuppressiva-Plasmaspiegel

2.2.1.5.1. Cyclosporin A

Die Bestimmung von Cyclosporin A (CyA) erfolgte aus EDTA-Blut nach Zusatz von Cyclosporin D (CyD) als internem Standard und Aufarbeitung durch Festphasenextraktion. Zu 250 µl Blut wurden 10 µl CyD (5 µg/ml) und 500 µl Präzipitationslösung (Methanol/0,2 M ZnSO₄ in Wasser pH 3 (titriert mit Essigsäure), 50/50) gegeben. Nach gründlichem Mischen wurde 10 min bei 5000 g zentrifugiert. Der Überstand wird über eine mit Methanol (1 Säulenvolumen) und Wasser pH 3 (3 Säulenvolumen) äquilibrierte C18ec (500 mg) SPE-Kartusche (Phenomenex, Aschaffenburg) gegeben. Anschließend wurde mit 2 Säulenvolumen Waschlösung

(Methanol/Wasser pH 3, 20/80) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert. Das Eluat wurde in Probengefäße überführt.

Die Quantifizierung von CyA erfolgte in einem Massenspektrometer (HP 1100 MSD Model G1946 mass spectrometer, Hewlett Packard, Camas, WA, USA), das über ein *API-electrospray interface* (Model G1948A, Hewlett Packard, Camas, WA, USA) mit einer HPLC-Anlage (HP 1100 series liquid chromatograph, Hewlett Packard, Camas, WA, USA) verbunden war. Die Chromatographie wurde nach Injektion von 10 µl des Eluats isokratisch mit einem Laufmittelgemisch aus Methanol und Wasser (81/19), Fluss 0,3 ml/min bei einer Säulentemperatur von 50°C über eine LiChroCART 55-2 HPLC-Cartridge, Purospher STAR RP-18 endcapped (3µ) (Merck, Darmstadt), ausgestattet mit einer C18-Vorsäulenkartusche (Phenomenex, Aschaffenburg), durchgeführt. CyA und CyD wurden bei Elektronenspray-Ionisation im positiven Modus durch Detektion der Massen m/z 1224,8 (CyA) und m/z 1238,8 (CyD) quantifiziert. Die Parameter Temperatur und Fluss des Trocknungsgases (Stickstoff) waren auf 350°C bzw. 6 L/min, *Nebulizer pressure* auf 15 psig, *Capillary voltage* auf 4000 V und Fragmentor auf 220 V festgesetzt.

Zur Kalibrierung und Überprüfung der Analysenmethode wurden Kalibratoren und Kontrollen der Firma Abbott GmbH Diagnostika (Wiesbaden) verwendet, die parallel zu den Patientenproben mit aufgearbeitet wurden.

2.2.1.5.2. Tacrolimus (FK 506)

Die TAC-Konzentration in humanem Vollblut (EDTA) wurde mit dem IMx-Tacrolimus II Assay und dem IMx System (IMx automated Benchtop Immunochemistry Analyser Systems) der Firma Abbott Laboratories (Abbott Park/IL., USA) bestimmt.

Das Testprinzip beruht auf einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA). TAC aus der Blutprobe und zugesetztes TAC-Alkalische Phosphatase-Konjugat konkurrieren um die Bindungsstellen von mit anti-Tac-Antikörpern (Maus, monoklonal) beschichteten Mikropartikeln. Die Mikropartikel werden zusammen mit dem an sie gebundenen TAC durch Bindung an eine Glasfaser-Matrix im MEIA-Reaktionseinsatz vom

Reaktionsgemisch getrennt. Die Quantifizierung des gebundenen TAC-Enzymkonjugats erfolgte durch Messung der Fluoreszenz nach Zugabe eines Substrats der Alkalischen Phosphatase, das zu einem fluoreszierenden Produkt umgesetzt wird.

Vor dem Beginn der automatischen IMx-Sequenz musste die Blutprobe mit einem Präzipitationsreagenz extrahiert und zentrifugiert werden. Das Präzipitationsreagenz für die Tacrolimus II Vollblut-Bestimmung (No. 3C10-55) enthielt Zinksulfatlösung in Methanol und Ethylenglykol. Der Überstand wurde in die Probenkammer des Reaktionseinsatzes dekantiert. Während des vollautomatischen IMx Testdurchlaufs wurden die Probe, die mit Anti-Tacrolimus überzogenen Mikropartikel und das Tacrolimus-Alkalische Phosphatase-Konjugat (IMx Tacrolimus II-reagent pack nu. 3 C10/20) in den Inkubationsbereich der Reaktionszelle gebracht. TAC und Konjugat binden kompetitiv an die Anti-Tacrolimus-Mikropartikel und bilden Antikörper-Antigen und „Antikörper-Antigen-Alkalische Phosphatase“-Komplexe. Ein Aliquot der Reaktionsmischung, die die „Antikörper-Antigen“ und „Antikörper-Antigen-Alkalische Phosphatase“-Komplexe gebunden an die Mikropartikel enthielt, wurde auf die Glasfibrermatrix transferiert. Die Mikropartikel banden jetzt irreversibel an die Glasfibrermatrix. Die Matrix wurde gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen. Das Substrat, 4-Methyl-Umbelliphenyl-Phosphat, wurde auf die Matrix gegeben und das nach enzymatischer Umsetzung entstandene fluoreszierende Produkt wurde mit der MEIA optical-Einrichtung gemessen. Die IMx-Systemsoftware-Module Version 6.0 und IMx-TDM/Transplantatassay-Module Version 4.0 wurden als Instrumentensoftware genutzt.

2.2.1.5.3. Mycophenolat Mofetil

MMF, der 2-Morpholino-Ethyl-Ester der Mycophenolsäure (MPA) ist ein *Prodrug*. MMF wird rasch und komplett durch Plasmaesterasen in seinen aktiven Metaboliten (MPA) hydrolysiert. MMF ist im Plasma nicht messbar. MPA ist im Plasma > 90 % an

Plasmaalbumin gebunden, daher ist Plasma die Matrix der Wahl, um MPA-Konzentrationen im EDTA-Blut zu messen.

Zur Probenvorbereitung wurde zu 300 µl Plasma in einem Glasröhrchen 1 ml Präzipitationsreagenz (Methanol/0,1 M Natriumacetat pH 4,4, 80/20) gegeben, kräftig gemischt und anschließend 10 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde in Probengläschen überführt und konnte direkt zur Messung eingesetzt werden. Die Bestimmung der Mycophenolsäure-Plasmaspiegel erfolgt per HPLC der Proben über eine Li ChroCart 100 RP 18 Säule, 125 x 4 mm, 5 µm (Merck, Darmstadt) und anschließendem UV-spektroskopischem Nachweis. Nach Injektion von 60 µl Probe wurde isokratisch mit einem Laufmittelgemisch aus Acetonitril/0,05% H₃PO₄ in Wasser (40/60) bei einem Fluss von 0,9 ml/ min, einer Säulentemperatur von 25°C und einer Laufzeit von 10 Minuten chromatographiert. Der Nachweis erfolgte bei einer Wellenlänge von 215 nm.

2.2.1.6. Pharmakokinetische Analysen

Neben der MPA-Talspiegelbestimmung, 12 Stunden nach der letzten, abendlichen MMF-Einnahme, wurden zu bestimmten Zeitpunkten der Studie pharmakokinetische Kurzprofile durchgeführt. Es erfolgten folgende Abnahmezeitpunkte: 4. Woche (bei Randomisierung), 10. Woche (Ende der Ausschleichphase/Beginn der Dualtherapie in B) und 35. Woche (Ende der Studie). Pro Untersuchungstermin erfolgten jeweils 3 Blutabnahmen à 1 ml: morgens vor der Einnahme (0), 75 Minuten (75') und 4 Stunden (4) nach der Einnahme von MMF. Die Area Under the Curve (AUC) der Konzentrationszeitkurve für die gegebenen Blutentnahmezeiten wurden mit der Integrationsmethode errechnet. Die AUC wurde nach der folgenden Formel berechnet: $AUC = 11,8 + (3,71 \times \text{MPA-0}) + (1,33 \times \text{MPA-75}') + (3,9 \times \text{MPA-4}) \text{ ng} \times \text{h} / \text{L}$ (persönliche Mitteilungen: Prof. Dr. V. W. Armstrong, Institut für Klinische Chemie, Universität Göttingen).

2.2.2. Statistik

Die auf Intervallskalenniveau erfassten Variablen (Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Lymphozyten usw.) wurden mittels eines varianzanalytischen Designs mit Gruppierungsfaktor (Gruppe A versus B) und Berücksichtigung des Zeitfaktors (Messungen von Woche 0 bis 35) inferenzstatistisch überprüft. Der Fokus lag hierbei auf möglichen (signifikanten) Gruppenunterschieden (Gruppe A versus Gruppe B). Die auf Nominalskalenniveau vorliegenden Daten (insbes. positive Virentestung/Nachweis gegenüber nicht positiver Virentestung) konnten anhand der üblichen χ -Quadrat-Tests ausgewertet werden.

Zunächst erfolgte die statistische Analyse für die auf Intervallskalenniveau erfassten Variablen (Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Lymphozyten usw.). Hierbei kam ein varianzanalytisches Design mit Gruppierungsfaktor (Gruppe A versus B) und Berücksichtigung des Zeitfaktors (Messungen von Woche 0 bis 35) zur Anwendung. Dieses Design ermöglichte auch die Identifizierung etwaiger Wechselwirkungen zwischen Gruppierung und Zeitverlauf, etwa über die Messungen für beide Gruppen überzufällig konträr verlaufender Variablenausprägungen.

Eine detaillierte Darstellung des gewählten statistischen Ansatzes findet sich bei Rochel [138]. Der Autor setzt sich auch differenziert mit den für die Umsetzung solch eines Analysedesigns erforderlichen messtheoretischen Voraussetzungen auseinander.

Die dort erörterten Voraussetzungen, darunter neben der Intervallskalennäherung der Kriteriumsvariablen auch Verteilungsvoraussetzungen und die sog. „Varianzhomogenität der Residuen“ (Prüfung via Kolmogorov-Smirnov- und Bartlett-Test), waren im vorliegenden Falle überwiegend erfüllt. Gleichwohl wurden möglicherweise überzufällige Gruppeneffekte noch zusätzlich mit dem methodischen Inventar der nonparametrischen Inferenzstatistik abgesichert; eine ausführliche Darstellung dieses statistischen Ansatzes und der in der Folge benannten Verfahren findet sich bei Siegel [152]. Hierzu erfolgte für jede Variable und für jeden

Messzeitpunkt (Wochen 0 bis 35) mittels Mann-Whitney-U-Test die Überprüfung auf Gruppenunterschiede (Gruppe A, B). Alle Berechnungen wurden im Rahmen des Statistikprogrammes SPSS 11 vorgenommen.

Bei allen durchgeführten statistischen Prüfungen lag ein Signifikanzkriterium (so genannter α -Fehler bzw. Irrtumswahrscheinlichkeit) von $p(\alpha) < 0,05$ zugrunde; ein Unterschreiten des 0,01- bzw. 0,001-Kriteriums (1 % bzw. 0,1 %) wurde im Auftretensfalle angegeben. Die den Prüfungen immanenten Nullhypothesen (H_0 , z.B. Gleichstand Gruppe A und B etc.) wurden nicht gesondert ausgewiesen. Weiterführende Hinweise zu diesen statistischen Konventionen einschließlich der H_0 finden sich bei Harms [68].

3. Ergebnisse

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie wurden 39 Nierentransplantierte Patienten untersucht, die – wie unter Abschnitt 2 bereits detailliert erläutert – über einen Zeitraum von 35 Wochen mit zwei unterschiedlichen Therapieansätzen behandelt worden sind. Gruppe A (n=20) wurde einer Tripletherapie unterzogen. Hierbei handelt es sich um die Kombinationsgabe zweier Immunsuppressiva (Mycophenolatmofetil und Cyclosporin A bzw. Tacrolimus) und einem Corticosteroid (Prednisolon). Bei der Gruppe B (n=19) wurde nur in der 1. bis zur 3. Woche die Tripletherapie durchgeführt. Von der 4. bis zur 10. Woche erfolgte eine Ausschleichen des zweiten Immunsuppressivums (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus) zur Umstellung auf eine Dualtherapie mit Mycophenolatmofetil und Prednisolon. Ab der 11. Woche wurden die Patienten der Gruppe B ausschließlich mit der Dualtherapie behandelt.

Um die Auswirkungen der Triple- bzw. Dualtherapie auf die Infektionsanfälligkeit unter der Gabe von Immunsuppressiva bestimmen zu können, wurden verschiedene Blutbild-bestimmende Faktoren, Nierenfunktionsparameter, Diabetes mellitus-relevante Faktoren und Leberfunktionsparameter überwacht.

3.1. Blutbild

3.1.1. Leukozyten

Hauptaufgabe der Leukozyten ist die unspezifische und spezifische Abwehr von Krankheitserregern. Sie unterteilen sich in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Die Anzahl der gesamten weißen Blutkörperchen lag mit ca. $9 \cdot 10^9/l$ im oberen Normbereich für beide Patientengruppen. Die Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 1).

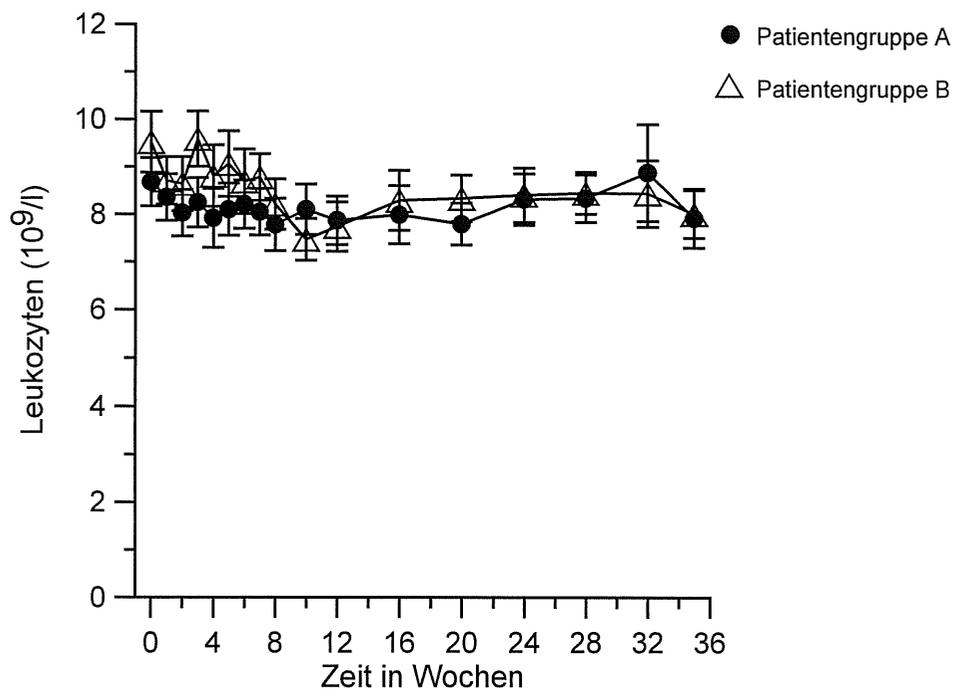


Abb. 1: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Leukozytenanzahl in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.1.1. Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten zählen mit 50-80% der Leukozyten zu den wichtigsten Funktionsträgern der unspezifischen Immunabwehr. Bei Beginn von Infektionen nehmen die neutrophilen Granulozyten besonders schnell zu und phagozytieren Fremdkörper. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten lag sowohl bei der Patientengruppe A als auch bei der Patientengruppe B mit 66 bzw. 72% im Normbereich. Beide Kurvenverläufe waren – abgesehen von einer überzufälligen Diskrepanz in der 8. Woche (U-Test) – nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 2).

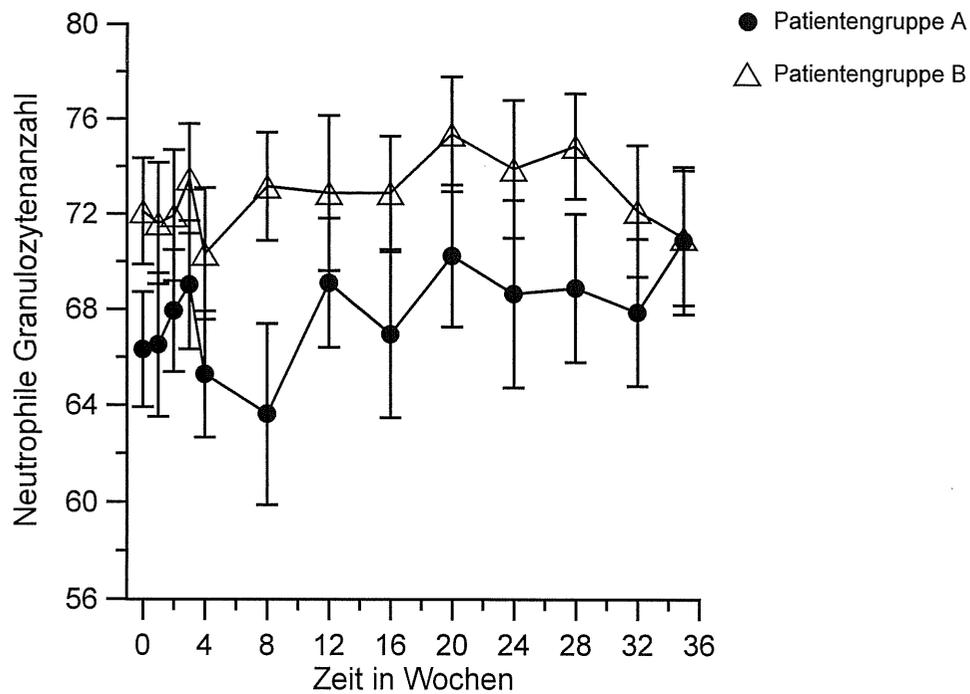


Abb. 2: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die neutrophile Granulozytenanzahl (in % zur Leukozytenzahl) in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=12-20 Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.1.2. Basophile Granulozyten

Die Anzahl der basophilen Granulozyten, die die zahlenmäßig schwächste Fraktion der Leukozyten darstellen, lag sowohl bei der Patientengruppe A als auch bei der Patientengruppe B mit 0,5% im Normbereich. Beide Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 3).

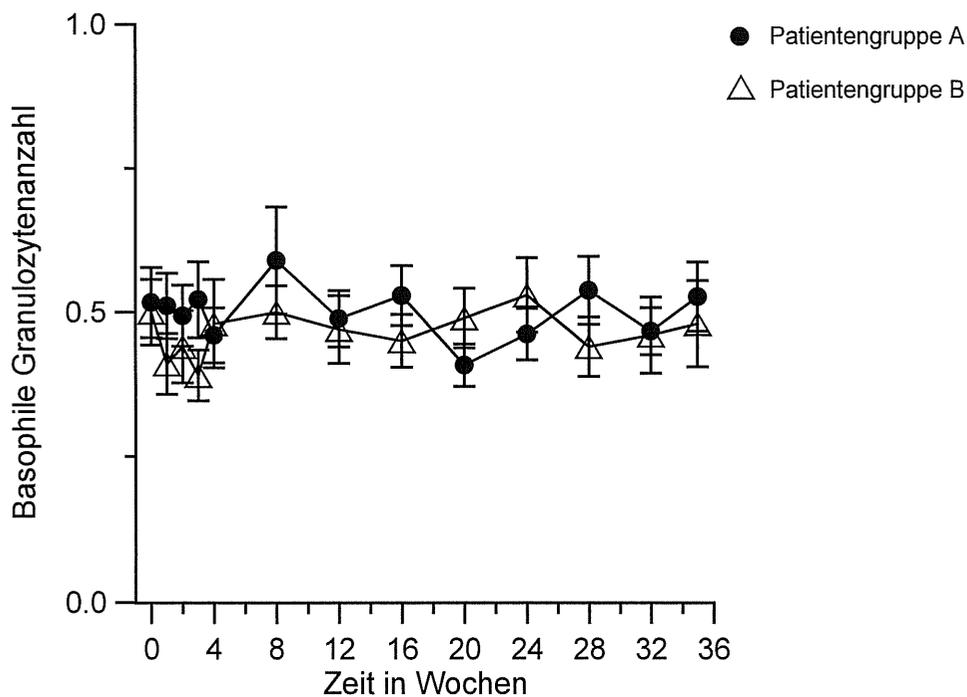


Abb. 3: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die basophile Granulozytenanzahl (in % zur Leukozytenzahl) in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=11-20 Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 13-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.1.3. Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten phagozytieren Fremdkeime und ihre Anzahl kann vor allem bei einer abklingenden Infektion erhöht sein. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten, die nach den basophilen Granulozyten die zahlenmäßig nächst schwächste Fraktion der Leukozyten darstellen, lag sowohl bei der Patientengruppe A als auch bei der Patientengruppe B mit 1-1,5% im Normbereich. Beide Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 4).

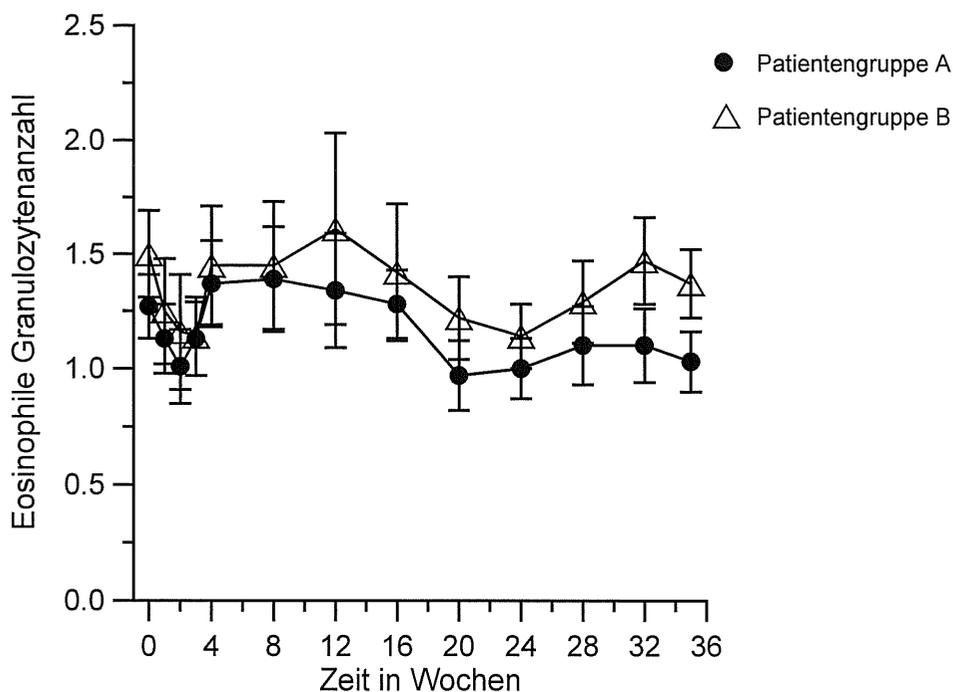


Abb. 4: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die eosinophile Granulozytenanzahl (in % zur Leukozytenzahl) in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=12-20 Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.1.4. Lymphozyten

Die B- und T-Lymphozyten gehören zu den wichtigsten Abwehrkräften des menschlichen Immunsystems. Beide werden an unterschiedlichen Orten gebildet und teilen sich unterschiedliche Aufgaben. Lymphozyten machen 25-45% der Leukozyten aus. Während die Patienten der Gruppe A mit durchschnittlich 24% noch im unteren Normbereich lagen, waren die Werte der Patientengruppe B mit durchschnittlich 18% niedriger als der Normbereich (überzufällige Diskrepanz in der 16. Woche, U-Test). Jedoch war der Verlauf der Kurven für die Patientengruppen A und B insgesamt nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 5).

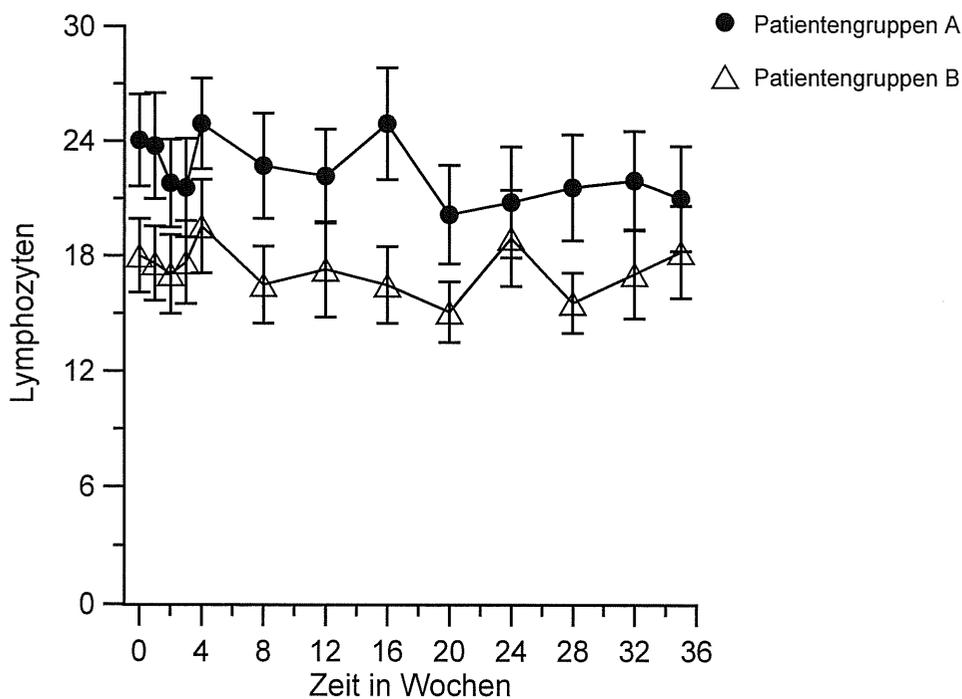


Abb. 5: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Lymphozytenanzahl (in % zur Leukozytenzahl) in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=12-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.1.5. Monozyten

Monozyten sind spezialisierte "Fresszellen" und ein wichtiger Bestandteil der unspezifischen Antwort auf eindringende Fremdkeime, wie z.B. Bakterien und Gewebstrümmer. Eine Erhöhung der Monozytenzahl findet sich immer am Höhepunkt einer Infektion. Monozyten zählen zu den größten Vertretern der Leukozyten und machen 2-8% aller weißen Blutkörperchen aus. Beide Patientengruppen weisen mit 6-7% einen normalen Monozytengehalt auf. Auch sind beide Kurvenverläufe nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 6).

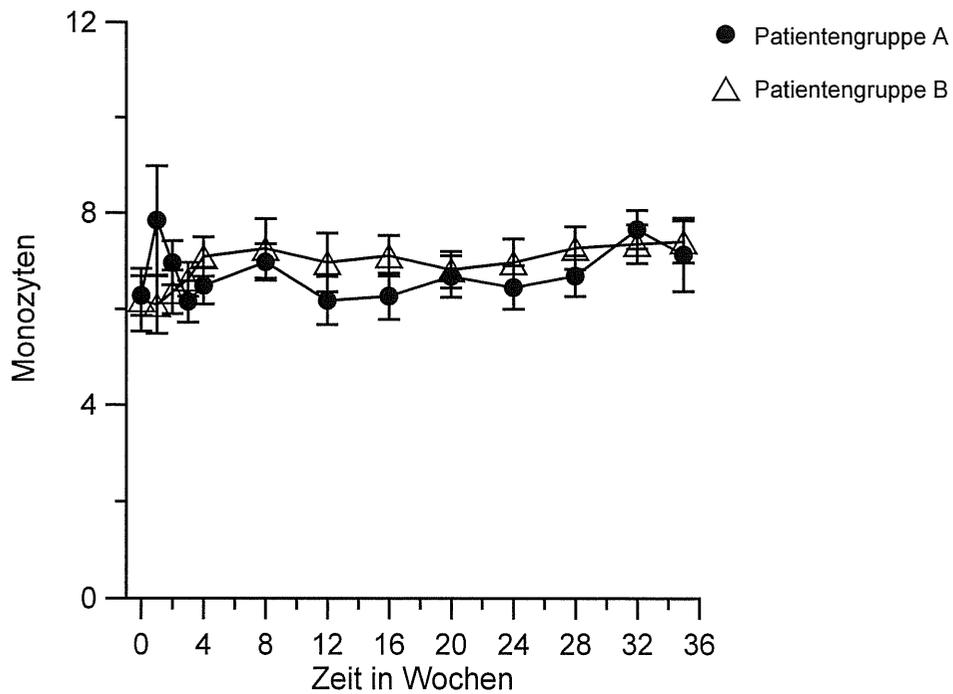


Abb. 6: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Monozytenanzahl (in % zur Leukozytenzahl) in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=12-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.2. Thrombozyten

Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet und sind kernlose, scheibenförmige Blutkörperchen. Die Thrombozytenanzahl, essentiell für die Blutgerinnung, lag mit ca. $240 \cdot 10^9/l$ in beiden Patientengruppen im Normbereich. Die Kurvenverläufe für die Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 7).

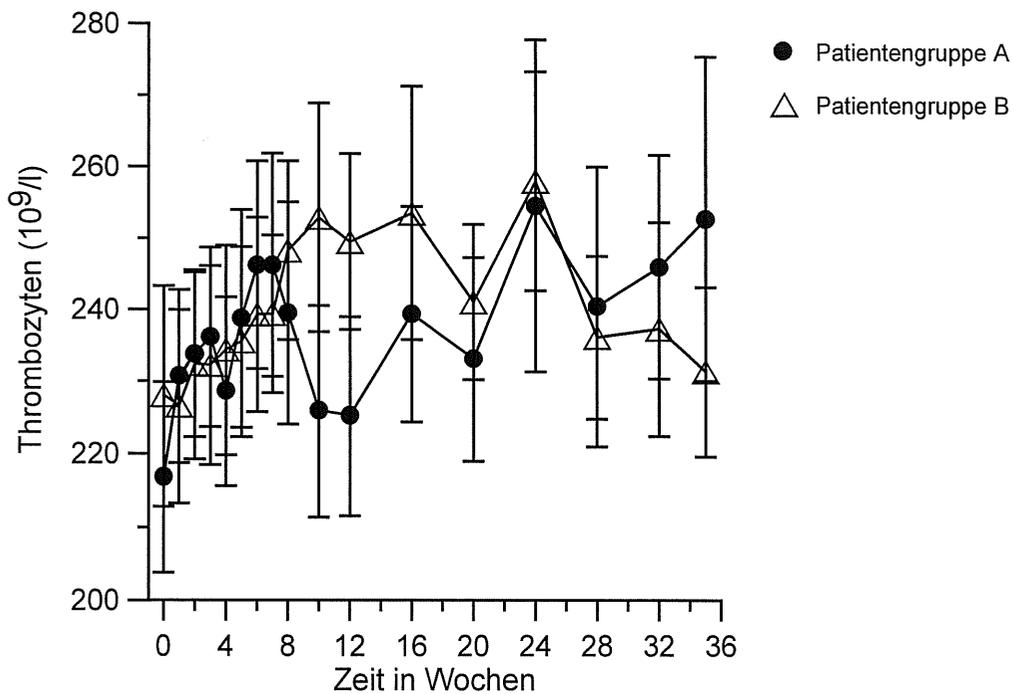


Abb. 7: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Thrombozytenanzahl in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.3. Erythrozyten

Die roten Blutkörperchen sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich, den sie mit Hilfe des Hämoglobins bewerkstelligen. Mit ca. $4 \cdot 10^{12}/l$ liegt die Erythrozytenanzahl bei beiden Patientengruppen im Normbereich ($3,5 - 6 \cdot 10^{12}/l$). Die Kurvenverläufe beider Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 8).

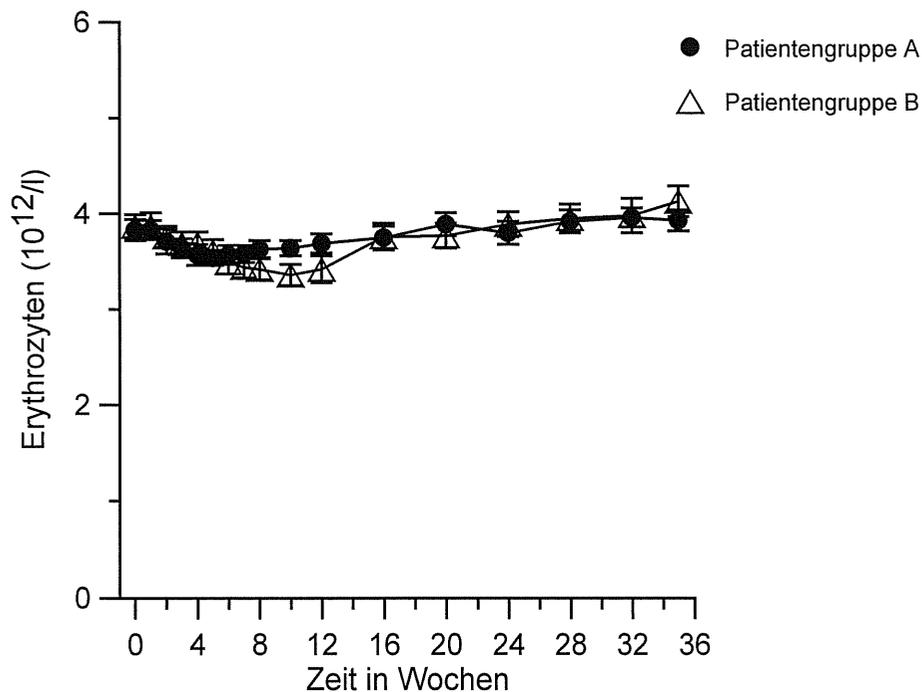


Abb. 8: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Erythrozytenanzahl in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.4. Hämatokrit

Der Hämatokrit, der den Anteil der zellulären Bestandteile am Blutvolumen angibt, ist ein Maß für die Zähigkeit des Blutes. Steigt der Hämatokrit, nimmt die Zähigkeit des Blutes zu und der Strömungswiderstand in den Blutgefäßen erhöht sich, was zu einer Mehrbelastung des Herzens und zu einer geringeren Durchblutung der Organe führt. Der Normwert für den Hämatokrit liegt zwischen 37% und 54%, wobei die niedrigeren Werte von Frauen, die höheren von Männern erreicht werden. Beide Patientengruppen zeigen leicht erniedrigte Hämatokrit-Werte gegenüber der Norm. Vor allem die Patientengruppe B hat in der Woche 4 bis zur Woche 12 deutlich erniedrigte Hämatokrit-Werte (überzufällige Diskrepanz zur Gruppe A in Woche 9, U-Test). Die Kurvenverläufe der beiden Patientengruppen sind jedoch insgesamt nicht signifikant

unterschiedlich (Abb. 9).

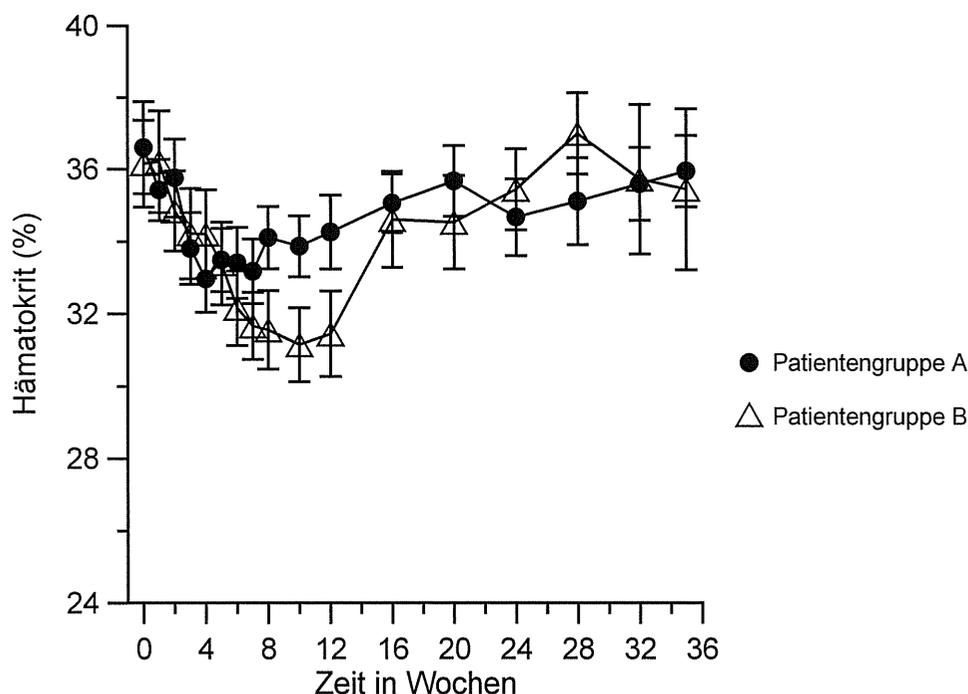


Abb. 9: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Hämatokrit in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.1.5. Hämoglobin

Hämoglobin (Hb) ist ein wichtiger Bestandteil der roten Blutkörperchen und hat vor allem die Aufgabe, Sauerstoff in der Lunge zu binden und in die Blutkapillaren zu transportieren. Der Normwert liegt bei 12-18 g/100 ml, wobei die niedrigeren Werte von Frauen, die höheren von Männern erreicht werden. Beide Patientengruppen zeigen wiederum leicht erniedrigte Hämoglobin-Werte gegenüber der Norm. Vor allem die Patientengruppe B hat in der Woche 4 bis zur Woche 12 erniedrigte Hämoglobin-Werte. Die Kurvenverläufe der beiden Patientengruppen sind insgesamt nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 10).

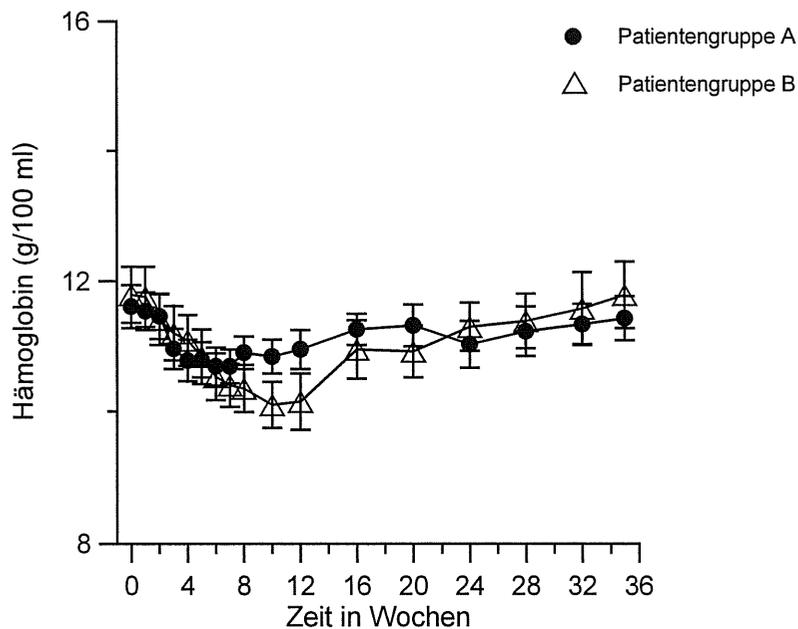


Abb. 10: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Hämoglobin-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 14-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.2. Nierenfunktion

3.2.1. Kreatinin

Kreatinin ist die Ausscheidungsform von Kreatin, das sich als Energiereserve im Muskel befindet. Kreatinin wird mit dem Urin über die Nieren ausgeschieden. Da es fast vollständig filtriert wird, lassen sich über die Bestimmung der Kreatinin-Clearance Rückschlüsse auf die Nierenfunktion und deren Filtrationsrate (GFR) gewinnen. Allerdings steigen die Kreatininspiegel erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von über 50% an. Bei akutem Nierenversagen steigt der Spiegel erst nach mehreren Stunden an.

Die Kreatininwerte der Patientengruppen A und B lagen bei den meisten Patienten innerhalb der Norm und waren nicht signifikant voneinander unterschiedlich (überzufällige Diskrepanz in Woche 16, U-Test, Abb. 11). Die Kreatinin-Clearance berechnet sich aus der Urinkonzentration von Kreatinin \cdot Harnvolumen / Plasmakonzentration von Kreatinin \cdot Zeit. Hier lagen die gemessenen Werte von 50 ml/min bei den Patientengruppen A und B gerade noch im Normbereich. Die beiden Verlaufskurven der Patientengruppen waren auch diesbezüglich nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 12, Punkt 3.2.2).

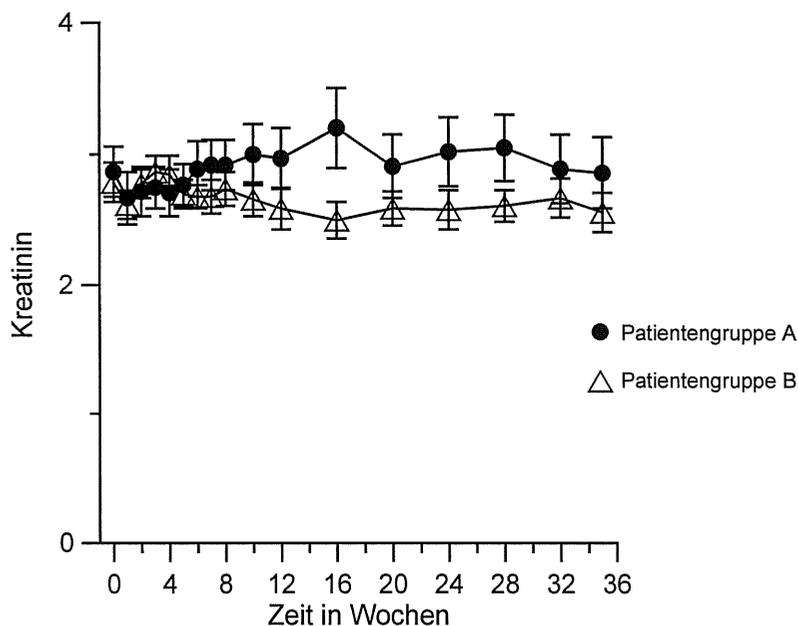


Abb. 11: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Kreatinin-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=14-20 Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 16-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. – Hinweis: durch vereinzelte Extremwerte („Ausreißer“) kam es hier in beiden Gruppen zu den auf deskriptiver Ebene erhöhten Durchschnittswerten.

3.2.2. Kreatinin-Clearance

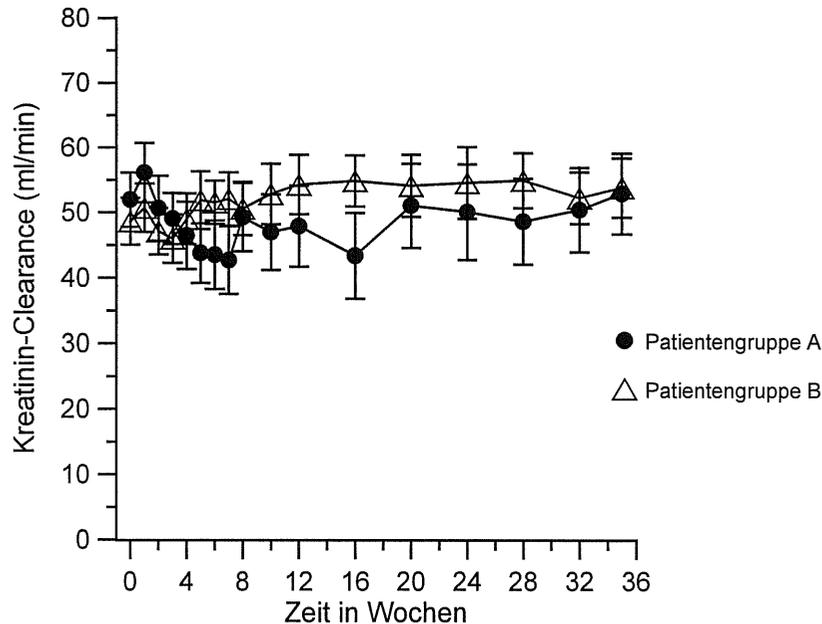


Abb. 12: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf die Kreatinin-Clearance in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 13-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.2.3. Harnstoff

Harnstoff ist das Hauptendprodukt aus dem Proteinstoffwechsel. Harnstoff wird über die Nieren filtriert und zu 90% über sie ausgeschieden. Bei einer Nierenfunktionseinschränkung von mehr als 60% kann ein Anstieg von Harnstoff im Blut festgestellt werden. Jedoch kann es auch bei gesteigertem Eiweißabbau zu einem erhöhten Harnstoffspiegel kommen. Die Messwerte für die Patientengruppen A und B lagen im oberen Normbereich und waren, abgesehen von einer überzufälligen Diskrepanz in Woche 20 (U-Test), insgesamt nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 13).

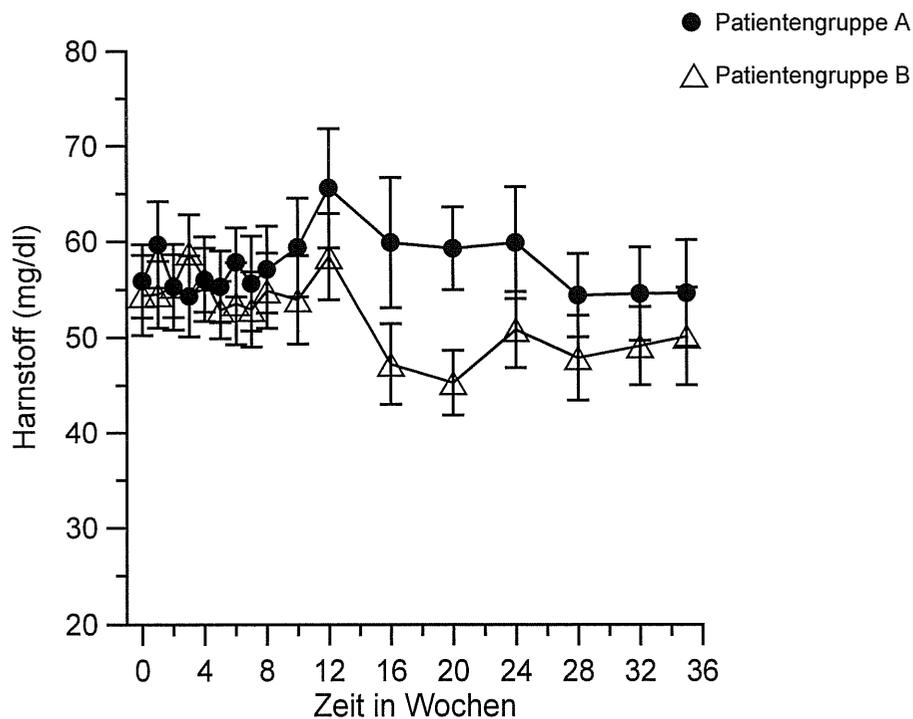


Abb. 13: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Harnstoff-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.2.4. Harnsäure

Harnsäure entsteht als Endprodukt im Purinstoffwechsel. Harnsäure wird sowohl mit dem Urin als auch über den Darm ausgeschieden. In höheren Konzentrationen lagert sich Harnsäure in den Gelenken in kristalliner Form ab und ruft schwere Entzündungsreaktionen und Gicht hervor. Die Messwerte für die Patientengruppen A und B lagen im oberen Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 14).

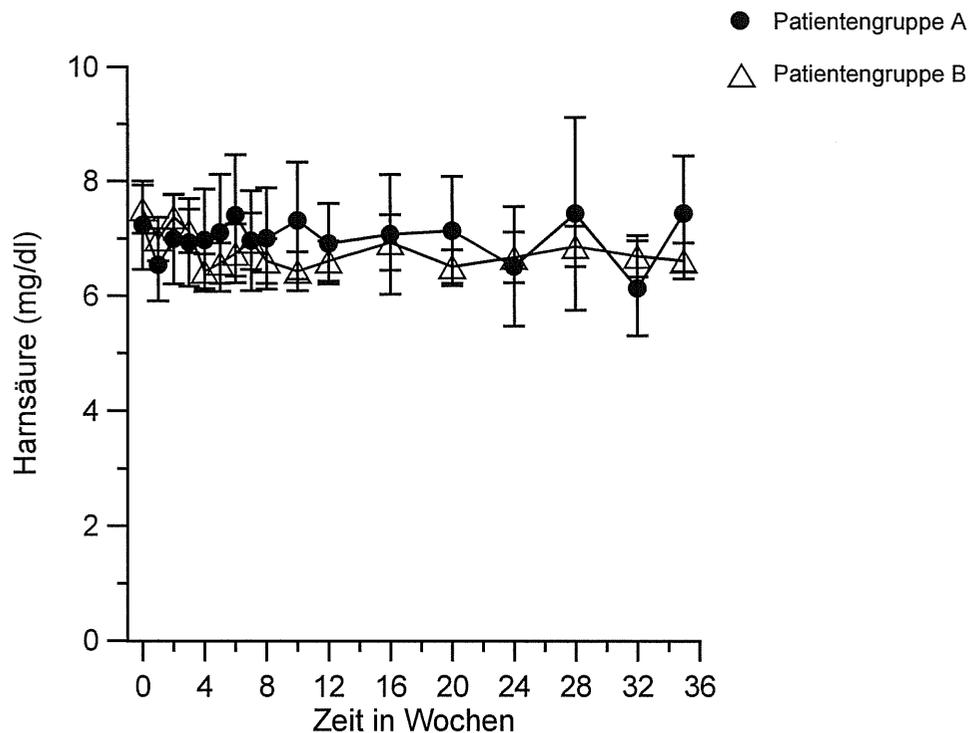


Abb. 14: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Harnsäure-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.3. Diabetes mellitus

3.3.1. Körpergewicht

Das mittlere Körpergewicht lag über den Messzeitraum von 36 Wochen bei der Patientengruppe A bei 76 Kg, bei der Patientengruppe B bei 70 Kg. Die Verlaufskurven der beiden Gruppen waren, bei mithin beträchtlicher Variabilität der Messwerte, insgesamt nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 15).

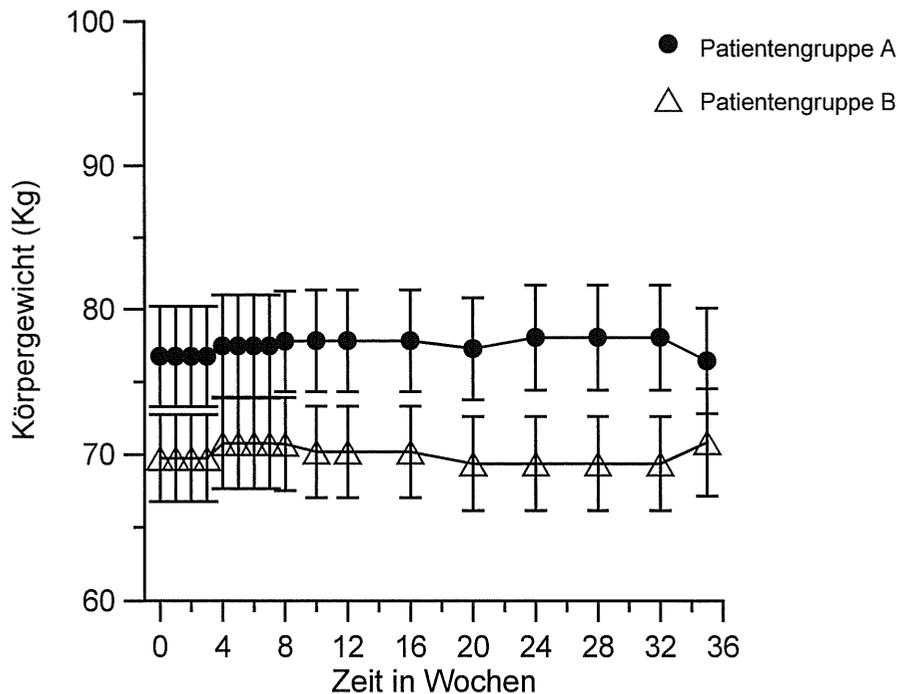


Abb. 15: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) das Körpergewicht in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=14-20 Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.3.2. Blutzucker

Bei der Blutzuckermessung wird der Glukosegehalt im Blut, der Blutzuckerspiegel, bestimmt. Dies ist ein Indikator für die Fähigkeit von Zellen, Glukose aufzunehmen. Liegt ein Insulinmangel vor, erhöht sich der Zuckergehalt im Blut und es kommt zu einer diabetogenen Stoffwechsellage mit möglichen Komplikationen wie Bluthochdruck, Nieren- und Augenerkrankungen, Polyneuropathie und Atherosklerose. Die ermittelten Werte für beide Patientengruppen lagen mit ca. 100 mg/dl im Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 16).

Eine Untersuchungsmethode, die Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf des Glukosespiegels ermöglicht, ist die Bestimmung des glykolisierten Hämoglobins HbA1c im Blutserum.

Bei beiden Patientengruppen lag dieser Wert unter 6% und damit im Normbereich. Die beiden Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 17, Punkt 3.3.3.).

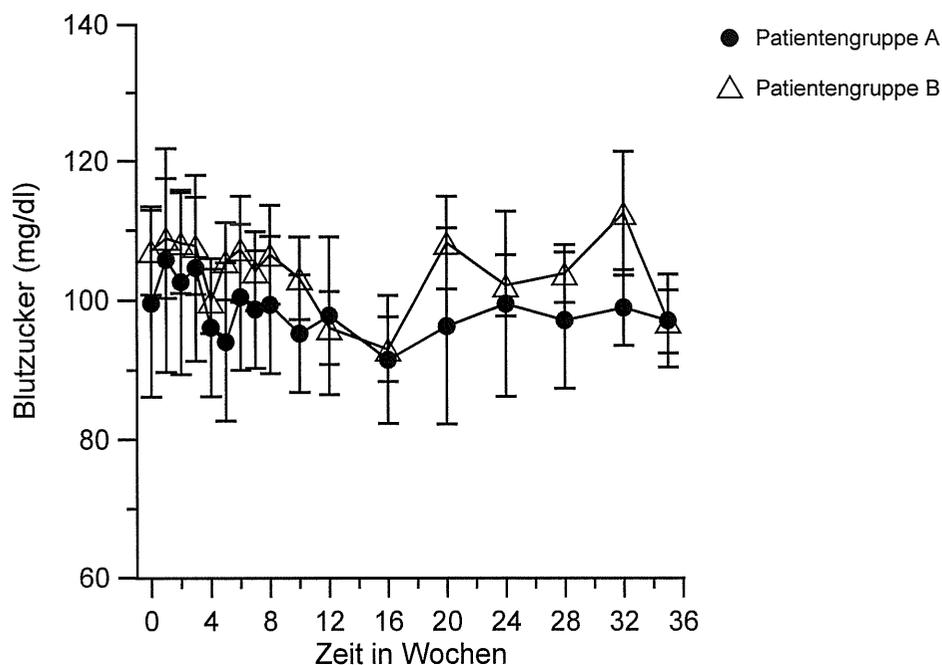


Abb. 16: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den Blutzucker in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.3.3. HbA1c (glykolisiertes Hämoglobin)

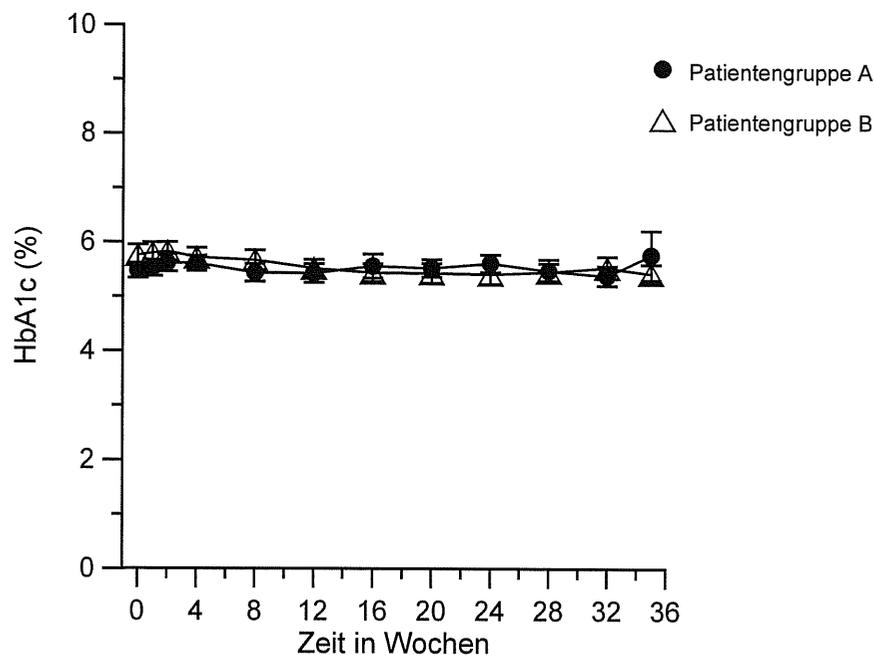


Abb. 17: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den HbA1c-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=13-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 13-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4. Leberfunktion

3.4.1. LDH (Laktatdehydrogenase)

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist in diversen Geweben lokalisiert und kann bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht sein. Es gibt 5 bekannte Isoenzyme (LDH1-5), die in unterschiedlichen Geweben spezifisch exprimiert werden. Der Gesamt-LDH-Wert wird im Blutserum bestimmt. Der Normwert liegt zwischen 135 und 225 U/l. Die ermittelten Werte für beide Patientengruppen lagen im Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 18).

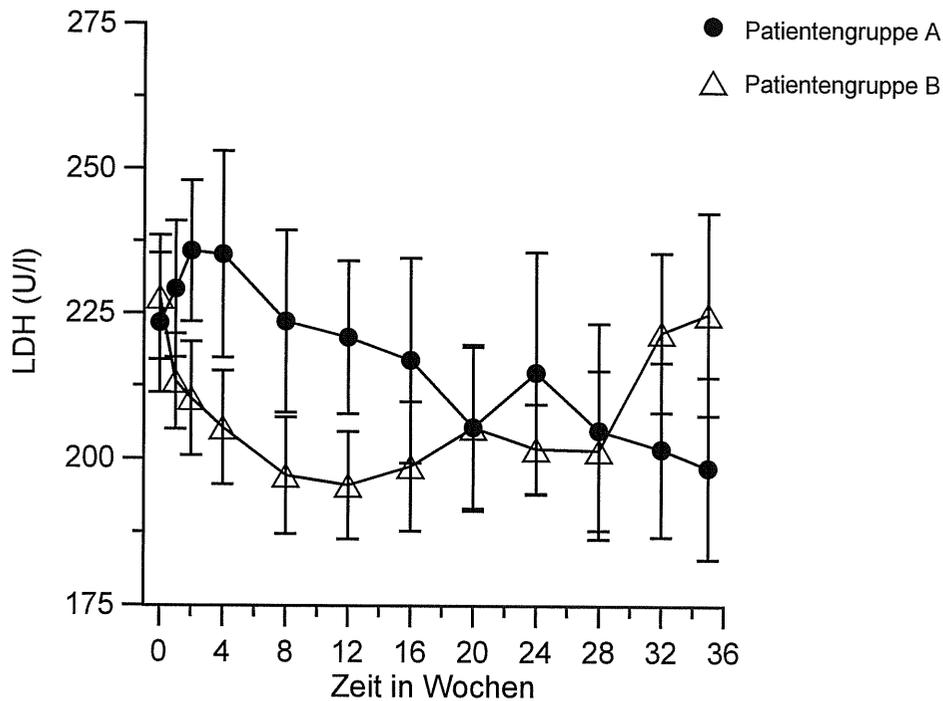


Abb. 18: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den LDH-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=13-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.2. GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase)

Die Glutamat-Oxalat-Transaminase, GOT, auch als Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) bekannt, ist ein Leberenzym, das auch im Herz- und im Skelettmuskel lokalisiert ist. Leicht erhöhte Werte ergeben sich auch schon bei körperlicher Arbeit und sportlichem Training. Ist der GOT-Wert zusammen mit dem GPT-Wert (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) erhöht, weist dies auf einen Leberschaden hin. Der GOT-Wert kann jedoch auch bei einem Niereninfarkt ansteigen. Die ermittelten Werte für beide Patientengruppen lagen im Normbereich (<18 U/l) und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 19).

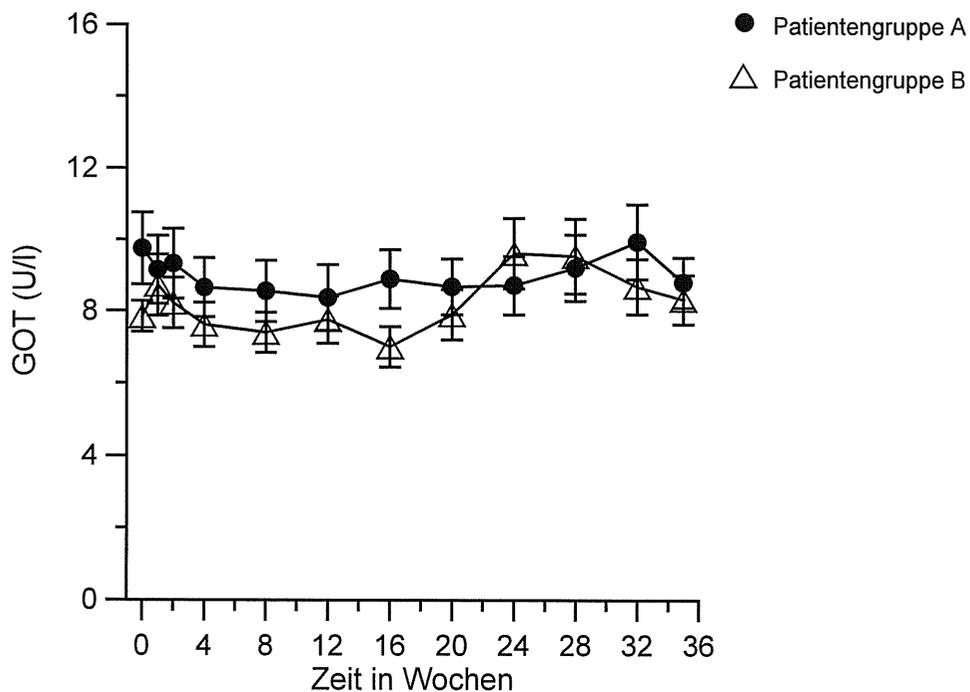


Abb. 19: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den GOT-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-19 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.3. GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT, auch als Alanin-Amino-Transferase (ALAT) bekannt, ist ein spezifisches Leberenzym, das auch bei Gallenwegserkrankungen zu finden ist. In geringen Konzentrationen tritt es auch in Herz- und Skelettmuskulatur auf. Bereits geringfügige Zellschädigungen können zu einem Anstieg der GPT-Werte im Blutserum führen. Die ermittelten Werte für beide Patientengruppen lagen im Normbereich (<22 U/l) und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 20).

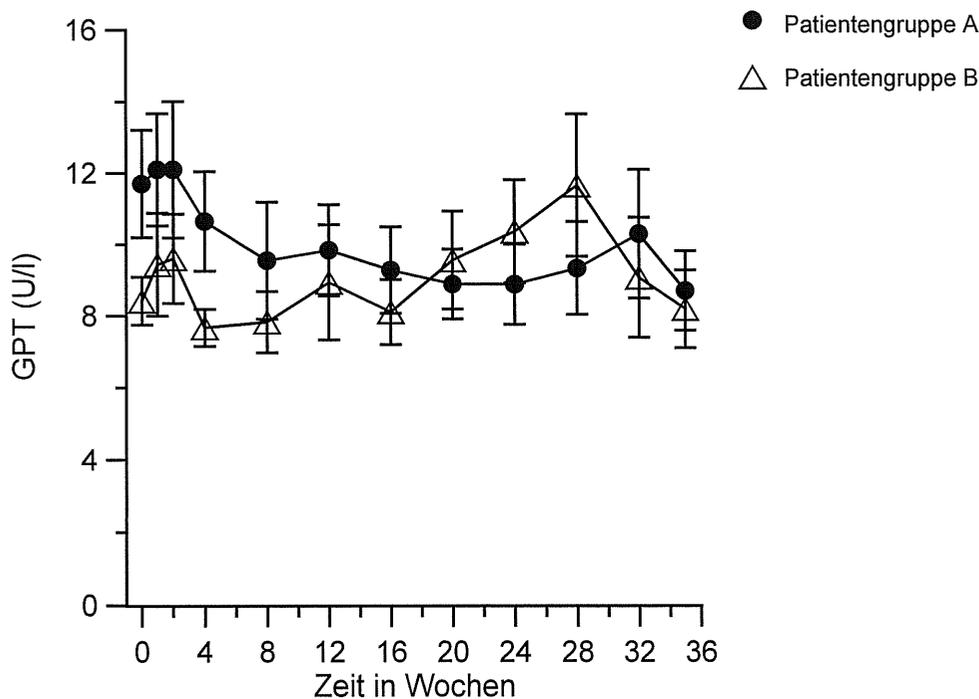


Abb. 20: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den GPT-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.4. GGT (γ -Glutamyl-Transferase)

Die γ -Glutamyl-Transferase ist ein ubiquitäres Enzym. Eine Erhöhung der GGT-Werte im Blutserum weist trotzdem fast immer auf eine Leberzellschädigung oder eine Erkrankung der Gallenwege hin. Der GGT-Wert ist ein empfindlicher Parameter zur Bestimmung von Leberschäden. Der Normwert kann bis zu 28 U/l bei Männern und 18 U/l bei Frauen erreichen. Die ermittelten Werte (ca. 20 U/l) für beide Patientengruppen lagen im Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 21).

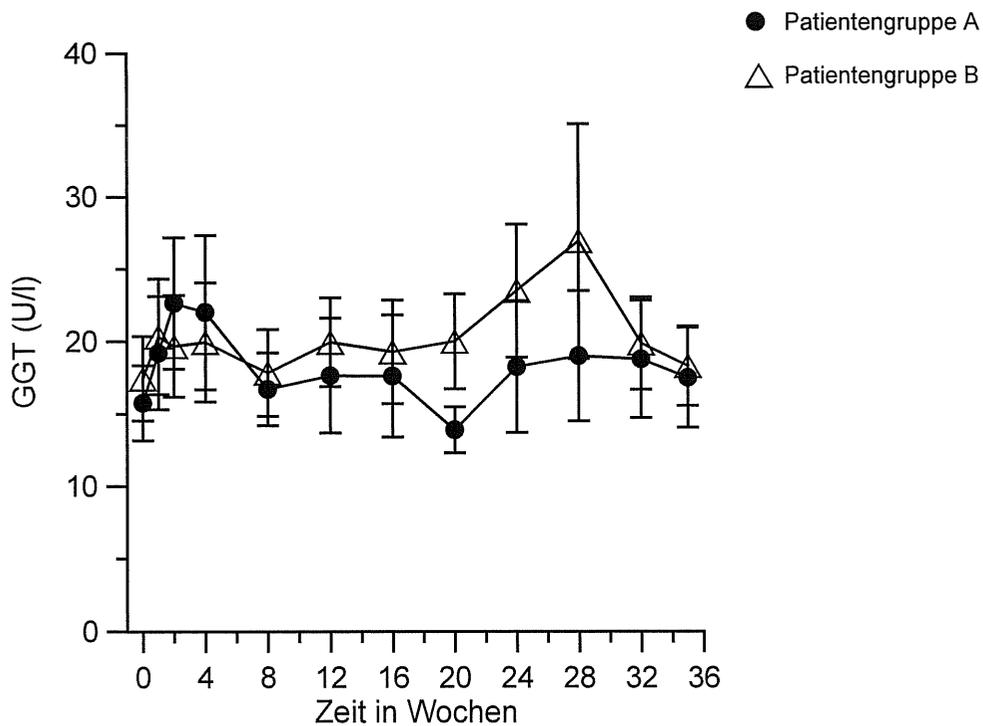


Abb. 21: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den GGT-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=13-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.5. AP (Alkalische Phosphatase)

Die Alkalische Phosphatase besitzt viele Isoenzyme, die in Leber, Knochen, Niere, Darm und Plazenta gefunden werden können. Die Isoenzyme der Leber, des Knochens und der Niere unterscheiden sich nur im Kohlenhydrat- und Sialinsäureanteil. Die ermittelten Werte (ca. 100 U/l) für beide Patientengruppen lagen im Normbereich (55-175 U/l) und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 22).

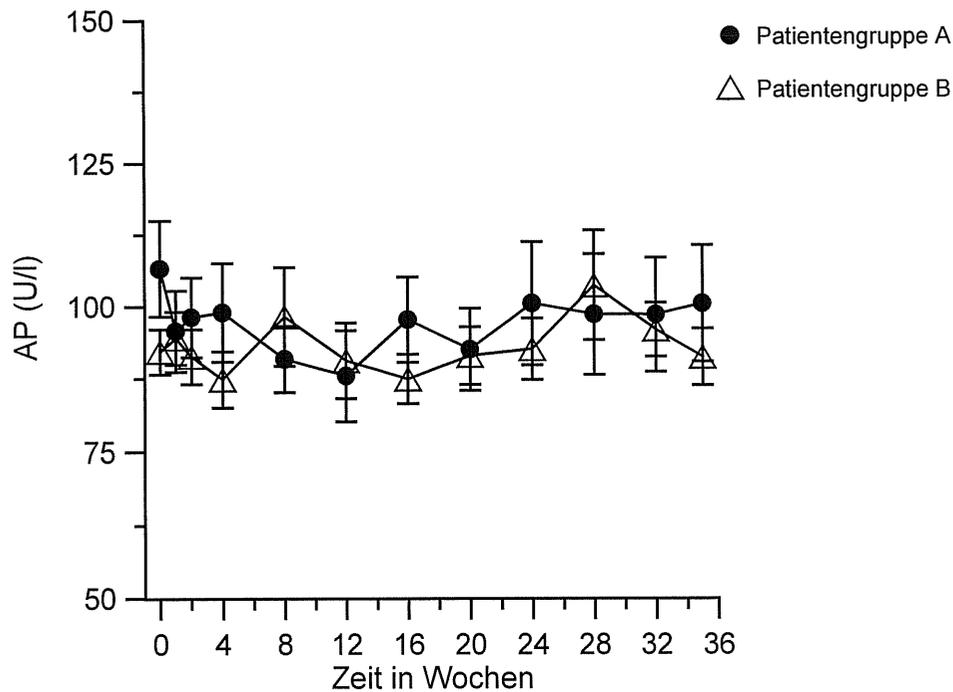


Abb. 22: Untersuchung der Triple- (Patientengruppe A) bzw. Dualtherapie (Patientengruppe B) auf den AP-Wert in einem Zeitverlauf von 36 Wochen. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=14-20$ Nierentransplantierten (Gruppe A) bzw. 15-18 (Gruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

3.5. Virusinfektionen

3.5.1. Cytomegalie-Virus (CMV)

Das CMV ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, das zur Gruppe der Herpes-Viren zählt. Nach der Erstinfektion, die zumeist wie ein grippaler Infekt verläuft, stellt sich im Infizierten mit gesundem Immunsystem ein Gleichgewicht mit dem Virus ohne Symptome ein. Organtransplantierte haben ein erhöhtes Risiko für symptomatische Cytomegalie-Infektionen (s. detaillierte Hinweise unter 1.3.2.1.). Vorliegend ergaben sich bei einigen Messzeitpunkten überzufällige Unterschiede in Form reduzierter CMV-Positivbestimmungen für Gruppe B mit MMF-Prednisolon-Dualtherapie (s. 3.5.1.1., 3.5.1.2., Tab. 1-3).

3.5.1.1. CMV - IgG

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	17-20	12-19	85,00	63,16
1*	19-20	12-18	95,00	66,67
2*	19-20	12-18	95,00	66,67
3*	19-20	12-18	95,00	66,67
4	18-20	12-18	90,00	66,67
5	14-20	10-18	70,00	55,56
6	16-19	10-18	84,21	66,67
12	17-18	12-17	94,44	70,59
24	14-17	8-14	82,35	57,14
35	12-14	11-15	85,71	73,33

Tab. 1: Resultate CMV-Häufigkeit nach IgG-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.1.2. CMV - IgM

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	6-20	2-19	30,00	10,53
1*	6-15	1-16	40,00	6,25
2*	6-16	1-18	37,50	5,56
3	4-16	1-18	25,00	5,56
4*	6-9	2-18	66,67	11,11
5	9-20	3-18	45,00	16,67
6	3-18	2-17	16,67	11,76
12	6-18	1-16	33,33	6,25
24*	6-15	1-14	40,00	7,14
35	5-14	2-15	35,71	13,33

Tab. 2: Resultate CMV-Häufigkeit nach IgM-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.1.3. CMV - pp 65

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)
	A	B	A	B
0	1-20	0-19	5,00	0,00
1	2-17	1-17	11,76	5,88
2	2-16	1-18	12,50	5,56
3	1-16	0-18	6,25	0,00
4	2-20	1-18	10,00	5,56
5	1-20	0-18	5,00	0,00
6	2-18	0-18	11,11	0,00
12	1-18	2-18	5,56	11,11
24	0-17	1-13	0,00	7,69
35	1-14	0-15	7,14	0,00

Tab. 3: Resultate CMV-Häufigkeit nach pp65-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.2. Epstein-Barr-Virus (EBV)

Das Epstein-Barr-Virus ist ein weltweit verbreitetes, humanpathogenes Virus aus der Familie der Herpesviren. Die Übertragung erfolgt meist über Speichel, aber auch durch Transplantation und Bluttransfusion. Im Kindesalter verläuft eine Infektion in der Regel asymptomatisch, während es bei Jugendlichen und Erwachsenen in 30-60% der Fälle zur Ausbildung einer Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) kommen kann (s. detaillierte Hinweise unter 1.3.2.2.). In Bezug auf die EBV-Bestimmungen bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede (3.5.2.1., 3.5.2.2., Tab. 4-5).

3.5.2.1. EBV - IgG

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	12-13	13-13	92,31	100,00
1	16-17	15-16	94,12	93,75
2	16-16	16-16	100,00	100,00
3	17-17	14-14	100,00	100,00
4	16-17	17-17	94,12	100,00
5	17-19	18-18	89,47	100,00
6	17-19	18-18	89,47	100,00
12	17-17	15-16	100,00	93,75
24	14-15	12-12	93,33	100,00
35	12-13	13-13	92,31	100,00

Tab. 4: Resultate EBV-Häufigkeit nach IgG-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.2.2. EBV - IgM

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	0-14	0-13	0,00	0,00
1	0-17	0-16	0,00	0,00
2	1-16	0-16	6,25	0,00
3	0-17	0-15	0,00	0,00
4	2-18	0-17	11,11	0,00
5	1-19	0-18	5,26	0,00
6	0-19	0-18	0,00	0,00
12	0-17	0-16	0,00	0,00
24	0-15	0-12	0,00	0,00
35	0-13	0-14	0,00	0,00

Tab. 5: Resultate EBV-Häufigkeit nach IgM-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.3. Herpes Simplex Virus (HSV)

Das Herpes Simplex Virus gehört zu der Familie der Herpesviren und ist u.a. Verursacher der Krankheitsformen Herpes labialis (HSV Typ 1) und Herpes genitalis (HSV Typ 2). Der weltweite Durchseuchungsgrad liegt bei >90% (s. detaillierte Erörterungen unter 1.3.2.2. Eine Eliminierung des HSV ist zur Zeit nicht möglich. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der HSV-Bestimmungen bestanden vorliegend fast ausnahmslos nicht (3.5.3.1., s. 3.5.3.2. mit lediglich einer überzufälligen Diskrepanz, Tab. 6-7).

3.5.3.1. HSV - IgG

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)
	A	B	A	B
0	15-17	12-14	88,24	85,71
1	17-17	15-16	100,00	93,75
2	16-16	15-16	100,00	93,75
3	17-17	14-15	100,00	93,33
4	16-19	16-18	84,21	88,89
5	16-18	16-18	88,89	88,89
6	18-19	17-18	94,74	94,44
12	16-17	15-16	94,12	93,75
24	14-15	11-12	93,33	91,67
35	12-13	13-14	92,31	92,86

Tab. 6: Resultate HSV-Häufigkeit nach IgG-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.3.2. HSV - IgM

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamt- fällen, %)
	A	B	A	B
0	5-16	1-14	31,25	7,14
1	4-13	1-16	30,77	6,25
2	2-16	1-16	12,50	6,25
3	2-17	1-15	11,76	6,67
4	3-18	1-16	16,67	6,25
5*	4-18	0-18	22,22	0,00
6	1-19	0-18	5,26	0,00
12	3-17	0-16	17,65	0,00
24	2-15	1-12	13,33	8,33
35	1-13	0-14	7,69	0,00

Tab. 7: Resultate HSV-Häufigkeit nach IgM-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.4. Varizella Zoster Virus (VZV)

Das VZV ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, das zur Gruppe der Herpes-Viren zählt und für die Kinderkrankheit Windpocken, die Zoster-Meningitis und Zoster-Enzephalitis als auch die Gürtelrose (Zoster) verantwortlich ist (s. detaillierte Hinweise unter 1.3.2.2.). Hinsichtlich der VZV-Bestimmungen bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede (3.5.4.1., 3.5.4.2., Tab. 8-9).

3.5.4.1. VZV - IgG

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	16-16	11-13	100,00	84,62
1	16-16	15-16	100,00	93,75
2	14-14	15-16	100,00	93,75
3	16-16	14-15	100,00	93,33
4	14-16	17-17	87,50	100,00
5	18-19	18-18	94,74	100,00
6	19-19	18-18	100,00	100,00
12	17-18	16-16	94,44	100,00
24	13-15	12-13	86,67	92,31
35	13-14	13-14	92,86	92,86

Tab. 8: Resultate VZV-Häufigkeit nach IgG-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.4.2. VZV - IgM

Messzeitpunkt (Woche)	Gruppe A, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe B, absolute Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen)	Gruppe A, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)	Gruppe B, relative Fallzahlen (positive Fälle von Gesamtfällen, %)
	A	B	A	B
0	1-16	0-14	6,25	0,00
1	2-16	0-16	12,50	0,00
2	1-15	0-16	6,67	0,00
3	1-16	0-15	6,25	0,00
4	1-18	0-17	5,56	0,00
5	1-19	0-18	5,26	0,00
6	1-19	0-18	5,26	0,00
12	2-18	0-16	11,11	0,00
24	0-15	0-12	0,00	0,00
35	1-13	0-14	7,69	0,00

Tab. 9: Resultate VZV-Häufigkeit nach IgM-Bestimmung in den Patientengruppen A und B. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver Fälle an den pro Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Gesamtfällen. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * gekennzeichnet.

3.5.5. Sonstige Erreger (Hepatitis B + C Virus, Toxoplasmose)

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf die weiteren Erregerbestimmungen waren nicht gegeben (Tab. 10).

<i>Erreger (Nachweis)</i>	<i>Gruppe A</i>	<i>Gruppe B</i>
Hepatitis B (HBS Antigen)	0-17 (0,00 %)	0-18 (0,00 %)
Hepatitis C (AK)	1-16 (6,25 %)	2-18 (11,11 %)
Toxoplasmose (AK)	8-15 (53,33 %)	6-14 (42,86 %)

Tab. 10: Einmalerhebungen (keine wiederholten Messungen über die Zeit). Alle Nachweise zwischen den Gruppen A und B waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (χ^2 -Test).

4. Diskussion

Für viele Patienten mit chronischem Nierenversagen stellt das Verfahren der Nierentransplantation die Optimallösung dar, da im Unterschied zur fortlaufenden Hämodialyse eine in psychologischer bzw. psychosozialer Hinsicht zumeist befriedigendere Situation resultiert [16, 149].

Um die langfristigen Perspektiven nach einer Nierentransplantation zu sichern, bedarf der Patient gleichwohl einer dauerhaften Kontrolle. Hierbei muss sicher gestellt werden, dass zur Unterbindung von Abstoßungsreaktionen auf das Transplantat eine ausreichende Immunsuppression vorliegt. Für die akuten Abstoßungsprozesse sind immunologische Reaktionen des Körpers auf das fremde Gewebe infolge einer allergischen Reaktion der Immunzellen auf Zellmerkmale des Transplantats ursächlich. Im Falle von chronischen Abstoßungsprozessen kommen weitere Faktoren und dabei insbesondere auch nicht-immunologische Parameter hinzu [16, 52, 53, 103, 143, 165].

Die Grundproblematik bei Nierentransplantierten beinhaltet vor einem solchen Hintergrund einen ‚Spannungsbogen‘ zwischen der Notwendigkeit der Immunsuppression und der Inzidenz der Infektionen. In diesem Zusammenhang kann es als wissenschaftlich abgesicherte Tatsache gelten, dass eine immunsuppressive Medikation die natürliche Abwehrleistung des Körpers grundsätzlich einschränkt, was – in Abhängigkeit von den genutzten Immunsuppressiva in unterschiedlichem Maße – eine individuelle Steigerung der Infektionsbereitschaft mit allen negativen Konsequenzen bis hin zur rejektionsbedingten Mortalität nach sich zieht.

Die infektionsbedingte Sterblichkeit bei Nierentransplantatempfängern ließ sich allerdings im Verlaufe der letzten Dekaden bzw. Jahre, wesentlich mitbedingt durch die Einführung des Cyclosporins in die Behandlungspraxis, senken. Heutzutage wird zur Basisimmunsuppression bei nierentransplantierten Patienten vor allem auf Cyclosporin A / Tacrolimus sowie verstärkt auf Mycophenolat Mofetil zurückgegriffen.

Cyclosporin A, ein lipophiles Polypeptid, bindet an das Immunophilin Cyclophilin an und bildet auf diese Weise einen Calcineurininhibitor. Dieser kann eine verminderte Transkription von Zytokingenen herbei führen, was wiederum eine Synthesehemmung insbesondere von IL-2, IL-3, IL-4 und IL-5 bewirkt. Der suppressive Effekt auf die Zytokine führt zu einer Verminderung der T-Zellpopulation, vor allem der T-Helfer-Zellen. Unter der Bedingung reduzierten Interleukins 2 können T-Zellen nicht aktiviert werden bzw. die bereits aktivierten T-Zellen können nicht proliferieren, wodurch sich in Gesamtheit die reversible Unterdrückung des Immunsystems der einer solchen Medikation unterliegenden Patienten erklären lässt [78].

Das im Jahre 1995 in die Therapie von (Nieren)Transplantierten eingeführte Tacrolimus stellt, wie Cyclosporin A, ebenfalls einen Calcineurininhibitor dar. Trotz chemisch-struktureller Unterschiede zu Cyclosporin A bindet auch Tacrolimus an Immunophilin an und entfaltet mit einer Hemmung der Interleukin 2-, 3- und 4-Transkription sowie der Produktion von Gamma-Interferon ein zu Cyclosporin ähnliches Wirkprinzip [14, 72, 151].

Von Cyclosporin / Tacrolimus ist Mycophenolat Mofetil, ein Präparat, das sich insbesondere für Patienten mit hohem immunologischen Transplantatrisiko als nutzbar erwies, abzugrenzen: dieser Wirkstoff repräsentiert einen reversiblen Antimetaboliten und wirkt hemmend auf die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und damit die Purinsynthese mit dem Effekt einer vergleichsweise selektiven Lymphozytenproliferationshemmung ein. Mycophenolat Mofetil unterbindet die Synthese der zytotoxischen T-Zellen und inhibiert die Antikörperbildung durch B-Zellen.

Da Mycophenolat Mofetil versus Cyclosporin A oder Tacrolimus unterschiedliche Wirkungen zeigen, ist zunächst einmal die Annahme durchaus berechtigt, dass bei paralleler Einnahme grundsätzlich auch Synergieeffekte in der Immunsuppression des Patienten gehoben werden werden [80, 128, 156].

Die modernen Präparate zur Immunsuppression können, sich an dieser Annahme orientierend, in der Transplantations-Medizin im Rahmen einer Triple-Therapie (zwei Immunsuppressiva, ein Corticosteroid), verwendet werden. Als Alternative stellt sich die Durchführung einer Dual-Therapie (nur ein Immunsuppressivum / MMF, ergänzt durch Corticosteroid). Bei der Behandlung akuter Rejektionen ist zudem meist eine über die Basisimmunsuppression hinaus erweiterte bzw. umgestellte Medikation unumgänglich [139].

Im 'Idealfall' einer immunsuppressiven Behandlung würde der Transplantatempfänger eine weitestgehend nebenwirkungsfreie Toleranz für das eingepflanzte Organ und, trotz notwendiger Weise durchgeführter Immunsuppression, eine lediglich marginale Erhöhung der Infektionsbereitschaft aufweisen.

Von diesem Ziel ist die moderne Transplantationsmedizin trotz aller erzielten Fortschritte noch weit entfernt. Daher wird zum einen an der Entwicklung neuer Immunsuppressiva intensiv geforscht, auf der anderen Seite versucht man, die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Präparate durch Charakterisierung und Vergleich ihres Wirkungsspektrums und ihrer Nebenwirkungen in der Therapie möglichst effizient zu nutzen [82].

Eine Stoßrichtung der modernen Forschung, realisiert insbesondere im Bereich der kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantationsmedizin, besteht darin, unter Konzentration auf die modernen Immunsuppressiva die Möglichkeit weitestgehender Reduktion der Steroidtherapie zu untersuchen.

Neuere Befunde deuten darauf hin, dass eine solche Reduktion oder sogar Beendigung ohne Komplikationen beim Patienten unter der Bedingung einer Anwendung von Mycophenolat Mofetil oder Sirolimus realisierbar ist [82]; allerdings werden die entsprechenden Möglichkeiten in Fachkreisen kontrovers diskutiert [75, 85, 111, 153]. Bis zu einem faktengedeckten Konsens dürfte hier also noch einige Zeit verstreichen.

Eine andere moderne Stoßrichtung verfolgt die Arbeitsgruppe um Suwelack, Gerhardt und Hohage an der Universität Münster [162, 163]. Diese Wissenschaftler untersuchen die – auch vorliegend fokussierte – Möglichkeit, die auf Calcineurin-Inhibitoren basierende immunsuppressive Triple-Therapie bei Nierentransplantierten (MMF, CyA / TAC, Corticosteroid) durch eine Dualtherapie (MMF, Corticosteroid) zu ersetzen und führten diesbezüglich die erste prospektive empirische Studie durch [163].

Der Schwerpunkt ihrer Studie lag auf Daten zur Entwicklung der Nierenfunktion bei nierentransplantierten Patienten. Es ließen sich für die Dual- im Vergleich zur Triple-Therapie sowohl eine signifikant bessere Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) als auch eine erhöhte Kreislaufstabilität, operationalisiert anhand der Blutdruckwerte, feststellen. Diese im Jahre 2004 veröffentlichten Forschungsergebnisse vermögen die bereits in vorausgegangenen Studien [115, 168, 169] auffindbaren Hinweise zur Effizienz von Mycophenolat Mofetil in der Versorgung Nierentransplantiertes zu stützen.

Auch die vorliegende Arbeit kann solch eine Schlussfolgerung untermauern: Bei keinem der über den Untersuchungszeitraum erhobenen virologischen Faktoren, Blutbild- und Nierenfunktionsparameter, sowie auch mit Diabetes mellitus verknüpften Faktoren und Leberfunktionsparameter war unter den Bedingungen der Dual-Therapie (MMF, Corticoide) eine Verschlechterung im Vergleich zur Triple-Therapie (MMF, CyA / TAC, Corticoide) gegeben.

Im Gegenteil – sofern Erregerbeurteilungen überhaupt in einer signifikanten Weise gruppendifferenzial-positiv ausfielen, lag dies ausschließlich ‚zum Nachteil‘ der Triple-Therapie vor (CMV betreffend). Gemessen an Kreatininspiegel/-clearance sowie der Harnstoffausprägung stellte sich, übereinstimmend mit den weiter oben geschilderten Befunden von Suwelack et al. [163], die Konstellation für die nur mit MMF und Corticosteroiden behandelten Patienten ebenfalls vorteilhafter dar (Rückschluss auf eine bessere Nierenfunktion). Gleiches galt für die Bewertung des Parameters ‚Hämatokrit‘.

Das immunsuppressive Regime der Dual-Therapie unter MMF-Verwendung scheint im Vergleich zur Triple-Therapie eine stärkere Verminderung der Lymphozyten zu bewirken, was sich ebenfalls mit der bisherigen Forschungslage deckt, da MMF ja aufgrund seines weiter oben beschriebenen Wirkmechanismus selektiv auf eine Lymphozytenproliferationshemmung hinwirken kann [128, 156]. Mithin stellte sich die Konstellation im Falle der neutrophilen Granulozyten umgekehrt dar, hier war eine Erhöhung neutrophiler Granulozyten unter der Dual-Therapie zu verzeichnen.

In der Gesamtbetrachtung lässt sich der Schluss ziehen, dass eine Dual-Therapie mit MMF und Corticosteroiden eine effiziente Immunsuppression bewirkt und im Vergleich zur Triple-Therapie (Cya, TAC, Corticosteroide) sogar eine verbesserte Nierenfunktion erreicht werden kann. Es wäre auf jeden Fall erstrebenswert, die Befunde zum Einsatz einer Dual-Therapie bei nierentransplantierten Patienten durch weitere Studien zu verdichten bzw. gegenzuprüfen, und dies – sofern forschungsökonomisch realisierbar – auch unter Heranziehung größerer Fallzahlen.

5. Literaturverzeichnis

1. Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY: Tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in a microemulsion (neoral) maintenance immunosuppression: Effects on graft survival and function, infection and metabolic profile following kidney transplantation (KT). *Mol Immunol* 2003; 39: 1095-1100.
2. Arend SM, Westendorp RGJ, Kron FP: Rejection treatment and cytomegalovirus infection as risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Clin Infekt Dis* 1996; 22: 920-925.
3. Asano Y, Yoshikawa T, Shuga S: Postexposure prophylaxis of varizella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92 :219-222.
4. Auwärter PG: Infectious mononukleosis in middle age. *JAMA* 1999; 281:454-459.
5. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (=AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/023, 'Nierentransplantation'). Web-Standort: [www.uni-duesseldorf.de/WWW\(AWMF/II/043-023/htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW(AWMF/II/043-023/htm) (Stand: 2003), letzter Zugriff am 8.7.2005.
6. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Web-Standort: [www.uni-duesseldorf.de/WWW\(AWMF/II/043-023/htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW(AWMF/II/043-023/htm) (Stand: 2003), letzter Zugriff am 9.7.2005.
7. Baigent C, Burbury K, Wheeler D: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152.
8. Baldwin III WM, Halloran PF: Clinical syndromes associated with antibody in allografts. In: Racusen LC, Solez K, Gburdick JF (eds.): *Kidney transplant rejection*. New York: Marcel Dekker, 1998, 127-147.
9. Ballatyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM, Young JB: Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989; 262: 53.
10. Beckurts KTE: Immunsystem und Immunsuppressiva. Vortrag auf dem 1. Pflegesymposium des AKTX-Pflege e.V. in Köln, 16.11.1998, Vortragspaper.

11. Benigni A, Bruzzi I, Mister M, Azollini N, Gaspari F, Perico N, Gotti E, Bertani T, Remuzzi G: Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant patients given ciclosporine for more than one year. *Kidney Int* 1999; 55: 345-351.
12. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM: Chronic ciclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50:1089-1100.
13. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Gonzalez-Roncero FJ, de Alarcon A, Canas E, Gentil MA, Algarra P, Pereira P, Pochon J: Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 173-180.
14. Bierer BE, Schreiber SL, Burakoff SJ: Mechanisms of immunosuppression by FK506. Preservation of T cell transmembrane signal transduction. *Transplantation* 1990; 49: 1168-1170.
15. Biz E, Pereira CAP, De Moura LAR, Sesso R, Vaz MLDS, Silva-Filho AP, Pestana JOM: The use of ciclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2000; 42: 225-230.
16. Böhler J: Nierentransplantation. In: Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg.): *Nephrologie. Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren*. Stuttgart: Thieme, 2003, S. 588-638.
17. Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega AC, Pols HA, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrame SM: Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 502-506.
18. Braveny I, Maschmeyer G: *Infektionskrankheiten: Diagnostik – Klinik – Therapie*. München: medco Verlag, 2002.
19. Britt WJ: Vaccines against human cytomegalovirus: time to test. *Trends in Microbiol* 1996; 4: 34-38.
20. Brogan T, Nizet V, Waldhausen JHT, Rubens GE, Clarke WR: Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: A series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 588-594.
21. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Cole S: A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Proc Natl Acad Sci USA; 2002; 99: 3684-3689.

22. Broyer M, Mitsioni A, Gagnadoux MF, Fischer AM, Beurton D, Niaudet P, Habib R: Early failures of kidney transplantation: A study of 70 cases from 801 consecutive grafts performed in children adolescents. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993; 22: 169-191.
23. Brüggemann M: Parameter des Gerinnungs-, Fibrolyse- und Kallikrein-Kinin-Systems in der Verlaufskontrolle bei Patienten nach Nierentransplantation unter Immunsuppression mit Cyclosporin A. *Mediz. Diss., Georg-August-Universität Göttingen*, 1988.
24. Burg M, Kliem V: Einfluss der Immunsuppression auf kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Nierentransplantation. In: Frei U, Klempnauer UJ, Ringe B, Sperschneider H (Hrsg.): *Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern. Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2002, 131-139.
25. Bustos DA, Grenon MS, Benitez M, de Boccardo G, Pavan JV, Gendelman H: Human papillomavirus infection in cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J of Periodont* 2001; 72: 741-744.
26. CDC Prevention of Varizella. *MMWR* 1996; 45: 1-32.
27. Cecka JM, Terasaki PI: Living donor kidney transplants: superior success rates despite histoin compatibilities. *Transplant Proc* 1997; 29: 203.
28. Chlebowski H, Westhoff A, Bach D, Grabensee B. Die Pneumozystis-carini-Pneumonie: eine lebensbedrohliche Komplikation nach Nierentransplantation. *Med Klinik* 1992; 87: 49-52.
29. Church JM, Braun WE, Novick AC, Fazio VW, Steinmüller DR. Perforation of the colon in renal homograaft recipients. *Ann Surg* 1986; 203: 69-76.
30. Ciancio G, Burge GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruitz P, Rosen A, Miller J: A randomized long-term trial of tacrolimus / sirolimus versus tacrolimus / mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) / sirolimus in renal transplantation. II.: Survival, function and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004; 77: 252-258.
31. Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Roth D, Rupin W, Rosen A, Olson L, Esquenazi V, Miller J: Daclizumab induction, tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids

as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 1100-1106.

32. Cohen JI: Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
33. D'Alessandro AM, Sollinger HW; Knechtle SJ, Kalayoglu M, Kicken WA, Uehling DT, Moon TD, Messing ED, Bruskewitz RC, Pirsch JD, Belzer OF: Living related and unrelated donors for kidney transplantation. A 28-year experience. *Ann Surg* 1995; 222 353-354.
34. Del Castillo-Caba D (European Tacrolimus vs. Ciclosporin-ME Renal Transplantation Study Group): Analysis of primary and recurrent rejection following renal transplantation in a large comparative study. *Transplant Proc* 2001; 33: 1259-1261.
35. deMaar, Verschuuren EA, Homan VD, Heide JJ, Kas-Deelen DM, Jagernath D, The TH, Ploeg RJ, van Son WJ: Effects of changing immunosuppressive regimen on the incidence, duration and viral load of cytomegalovirus infection in renal transplantation: A single center report. *Transpl Infect Dis* 2002, 4:17-24.
36. Dhar JM, Al-Sulaiman M, Al-Hasani MK: Non-typhoid salmonella in renal transplantant recipients: A report of twenty cases and review of the literature. *QJM* 1991; 78 : 235-50.
37. Dickenmann L, Gürke L: Nierentransplantation. *Therap Umsch* 2005; 62: 443-447.
38. Döcke WD, Prosch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, Syrte U, Krüger DH, v. Baehr R, Volk HD: Cytomegalovirus reactivation and tumor necrosis factor. *Lancet* 1994; 343: 268-269.
39. Döcke WD, Reinke P, Syrbe U, Platzer C, Asadullah K, Krausch D, Zuckermann H, Volk HD: Immunoparalysis in sepsis – from phenomenon to treatment strategies. *Transplantationsmedizin* 1997; 9: 55-65.
40. Drazan KE: Molecular biology of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2000; 6: 369-406.
41. Dreikorn K: Dialyse oder Nierentransplantation. In: Dreikorn K (Hrsg.): *Leben mit neuer Niere*. Lenegrich: Pabst, 1994, 84-88.
42. Ducloux D, Motte G, Billerey C, Bresson-Vautrin C, Vautrin P, Rebibou J-M, Saint-Hillier Y, Chalopin J-M: Cyclosporine withdrawal with concomitant

conversion from azathioprin to mycophenolate mofetil in renal transplantant recipients with chronic allograft nephropathy: A 2-year follow-up. *Transplant International* 2002; 15: 387-392.

43. Dudley CRK: European Tacrolimus Renal Rejection Study Group. Conversion at first rejection: A prospective trial comparing tacrolimus with cyclosporine-microemulsion in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1034-1035.
44. Duverlie G, Khossi H, Castelein S, Lunel F: Evaluation of the Amplicor HCV RNA qualitative assay in seropositive, indeterminate and seronegative HCV patients. Madrid: Sixth Int Symp on Viral Hepatitis, 3-5.2.1994 (Paper).
45. Ejlertsen T, Aunsholt NA: Salmonella bacteremia in renal transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 1989, 21 :241-244.
46. Eurotransplant International Foundation: Informationen (Stand: 2005). Web-Standort: www.eurotransplant.nl (Stand: 2005), letzter Zugriff am 19.7.2005.
47. Fachinformation (Imurek) GlaxoSmithKline Deutschland, München, Stand: 2003.
48. Fachinformation (TAC) Fujisawa Deutschland, München, Stand: 1998.
49. Fachinformation Novartis Pharma Deutschland, Nürnberg, Stand: 2003.
50. Fachinformation Roche Registration Ltd. (MMF), Welwyn Garden City (Großbrit.), Stand: 2002.
51. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 30-36.
52. Frei U, Schindler R: Langzeitbetreuung von Patienten mit chronischer Nierenersatztherapie. In: Koch K.-M (Hrsg.): *Klinische Nephrologie*. München: Urban & Fischer, 2002a, 764-778.
53. Frei U, Schindler R: Nierentransplantation. In: Koch K.-M (Hrsg.): *Klinische Nephrologie*. München: Urban & Fischer, 2002b, 779-808.
54. Frei U: Resümee zum Themenbereich "Abstoßung und Nephrotoxizität". In: Frei U, Klempnauer UJ, Ringe B, Sperschneider H (Hrsg.): *Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern. Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2002, 93-94.
55. Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, Simmons RL, Balfour H, Najarian JS:

- Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 1980; 30: 436-439.
56. Gaston RS: Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 25-35.
 57. Geist LJ, Monick MM, Stinski MF, Hunninghake GW: The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate tumor necrosis factor-alpha gene expression. *J Clin Invest* 1994; 93 474-478.
 58. Ghasemian SR, Light JA, Currier C, Sasaki TM, Aquino A: Tacrolimus vs Neoral in renal and renal / pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 123-125.
 59. Gregoor PJ, Kramer P, Weimar W, van Saase JL: Infections after renal allograft failure in patients with or without low-dose maintenance immunosuppression. *Transplantation* 1997; 63: 1528-1530.
 60. Groll AH, Sehrt P, Ahrens P: Differentialdiagnose pulmonaler Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145: 1197-1207.
 61. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer P: Bone mineral density and kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982-986.
 62. Grüter E, Romero J, Grüssner R, Binswanger U: Extraintestinale Salmonellen-Infektion bei nierentransplantierten Patienten. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 186-189.
 63. Guerrant RL, van Gilder T, Steiner TS, Thielmann NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, duPont H, Bradley Sack R, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Barth Reller L, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-351.
 64. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled efficiency analysis of the randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997; 63: 39-47.
 65. Hamar P, Liu S, Viklicky O, Szabo A, Müller V, Heeman U: Cyclosporine A and Azathioprine are equipotent in chronic kidney allograft rejection. *Transplantation*

2000; 69:1290-1295.

66. Hamar P, Peti-Peterdi J, Razga Z, Kovacs G, Heeman U, Rosivall L: Co-inhibition of immune and renin-angiotensin systems reduces the pace of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 234-238.
67. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-612.
68. Harms V: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 6. Aufl. Kiel: Verlag Harms, 1992.
69. Heathcote JE, Stuffman ML, Cooksley WGE: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.
70. Heemann U, Witzke O: Abstoßungsprophylaxe vs. Nephrotoxizität – rationeller Einsatz von Calciuminhibitoren. In: In: Frei U, Klempnauer UJ, Ringe B, Sperschneider H (Hrsg.): *Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern. Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2002, 85-92.
71. Heidl M, Scholz H, Dorffl W, Hermann J: Antiviral therapy of varizella-zoster virus infection in immunocompromised children - a prospective randomized study of acyclovir vs. brivudin. *Infection* 1991; 19: 401-405.
72. Heitmann J, Mowa NR, Hall MN: Proline isomerases at the crossroads of protein folding, signal transduction and immunosuppression. *New Biol* 1992; 4: 448-460.
73. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, van Dorp WT, von Bockel HJ, van Es LA: Beneficial effects of conversion from ciclosporine to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet* 1995; 345: 610-614.
74. Hornef MV, Bein G, Fricke L, Steinhoff J, Wagner HJ, Hinderer W, Sonneborn HH, Kirchner H: Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 474-480.
75. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J: Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-1305.

76. Hyang JY, Lai MK, Chu SH, Chuang CK: Salmonella infection in renal transplantant recipients. *Transplant Proc* 1994, 26: 2147-2151.
77. International Society of Hypertension (WHO) guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
78. Johnson RJ, Feehally J (eds.): *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby, 2000.
79. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725-1738.
80. Kahan BD: Sirolimus: A new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 48-50.
81. Kahana L, Narvarte J, Ackerman J: OKT3 prophylaxis versus conventional drug therapy: Single center perspective, part of a multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 5-9.
82. Kahl A: *Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation*. Med. Habil.-schrift, Humboldt-Univ. Berlin, 2004.
83. Kalejta RF, Shenk T: *Frontiers in Bioscience* 2002; 7: 295-306.
84. Kasiske BL: The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1-34.
85. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1910-1917.
86. Keown PA, Balshaw R, Korasheh S, Chony M, Marra C, Kalo Z, Korn A: Meta-analysis of basiliximab for prophylaxis of acute rejection in renal transplantation. *BioDrugs* 2003; 17: 271-279.
87. Kirste G, Donauer J, Schwertfeger E, Drognitz O, Pisarski P, Walz G: AB0-inkompatible Lebend-Nieren-Transplantation. *MedReport* 2004; 51: 2-3.
88. Klingel K, Zell R, Selinka HC, Hopt UT, Becker HD, Bültmann B, Kandolf R: Induktion eines EBV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphoms durch Donor-Lymphozyten nach Pankreas-Nieren-Transplantation. *Verh Dtsch Ges Path* 1996; 80: 350.

89. Knoll GA, Bell RC: Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318: 1104-1107.
90. Krämer BK: Vorbereitung für die Nierentransplantation. Vortrag auf dem 1. Regensburger Nephrologie Pflorgetag "Nephrologie – eine Herausforderung an die Pflege" am 18.9.2001, Vortragspaper.
91. Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg.): Lehrbuch der Nephrologie, Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2003.
92. Langer RM, van Buren CT, Katz SM, Kahan BD: De novo hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine-sirolimus combination. *Transplantation* 2002; 73: 756-760.
93. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
94. Li B, Sehajpal PK, Khanna A, Vlassura H, Cerami A, Stenzel KH, Suthantiran M: Differential regulation of transforming growth factor beta and interleucine 2 genes in human T cells: Demonstration by usage of novel competitor DNA constructs in the quantitative polymerase chain reaction. *J Exp Med* 1991; 174: 1259-1262.
95. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G: Ischemic heart disease – major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-457.
96. Loertscher R, Abbud-Filho M, Strom TB: Cyclosporine in renal transplantation. In: Robinson RR (ed.): *Nephrology. Proceedings of the IX. International Congress of Nephrology (Vol. II: Transplantation)*. Berlin u.a.: Springer, 1984, 1662-1673.
97. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH: Varicella in renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992; 90: 216-220.
98. MacPherson SG, McMillan MA, Rodger RS, Watson MA: Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1186-1192.
99. Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 120-141.
100. Makowka L (Hrsg.): *Handbook of Transplantation Management*. Austin/Georgetown: RG Landes Corp., 1991.

101. Martin Garcia D, Martin Gago J, Mendiluce A, Gordillo R, Bustamente J: Tacrolimus-basiliximab versus cyclosporine-basiliximab in renal transplantation "de novo": Acute rejection and complications. *Transplant Proc* 2003; 35: 1694-1696.
102. Matas AJ, Burke JF jr, deVault GA jr, Monaco A, Pirsch JD: Chronic rejection. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:23-29.
103. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Pusch DJ, Leichtmann JD, Kaplan B: Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70: 1098-1100.
104. Mihatsch MJ, Morozumi-Strom EH, Ryffel B, Gudat F, Thiel G: Renal transplant morphology after long-term therapy with ciclosporine. *Transplant Proc* 1995; 27: 39-42.
105. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F: Morphological criteria of chronic rejection: differential diagnosis, including ciclosporine nephropathy. *Transplant Proc* 1993; 25: 2031-2037.
106. Mourad G, Vela C, Ribstein J, Mimran A: Long-term improvement in renal function after ciclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic ciclosporine nephropathy. *Transplantation* 1998; 65: 661-667.
107. Nelson PW: Cyclosporine. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 297-308.
108. Novartis: Allgemeine Informationen (Organtransplantation / Nierentransplantation). Web-Standort: www.novartistransplantation.de (Stand: 2004), letzter Zugriff am 4.7.2005.
109. NZE (Nierentransplantationszentrum Emsland): Informationen. Web-Standort: www.nze-lingen.de/Textversion/html/nierentransplantation.html (Stand: 2005), letzter Zugriff am 21.7.2005.
110. Oezcan F, Hollenbeck M, Heering P, Hetzel GR, Grabensee B: Reduktion der Immunsuppression nach Nierentransplantation von einer Triple- (CyA+Pred+MMF) auf eine Dual-Therapie: Vergleich zweier Strategien (CyA+Pred versus CyA+MMF). Beitrag auf der 9. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft in Regensburg, 26.10.2000, Paper.

111. Opelz G: Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994; 58: 443-446.
112. Opelz G (für die 'Collaborative Transplant Study'): Faktoren, die das Langzeit-Patienten- und Transplantatüberleben beeinflussen. In: Frei U, Klempnauer UJ, Ringe B, Sperschneider H (Hrsg.): *Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern. Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2002, 3-8.
113. Opelz G, Henderson R: Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *The Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
114. Opelz G, Schwartz V, Engelmann A, Back D, Wilk M, Keppel E: Long-term impact of HLA matching of kidney graft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 373-375.
115. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53: 217-22.
116. Ortho Multicenter Study Group: A randomized clinical trial of OKT3, monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *New Engl J Med* 1985; 313: 337-342.
117. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, Somoskövi A, Loder A, Bretzel G, van Soolingen D, Hale YM, Salfinger M: Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2339-2345.
118. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *New Engl J Med* 2002; 346: 580-590.
119. Patel R, Paya CV: Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
120. Penn I (Israel Penn International Transplant Tumor Registry): Kaposi sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669-673.
121. Penn I (Israel Penn International Transplant Tumor Registry): Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2000; 69: 705-706.

122. Penn I (Israel Penn International Transplant Tumor Registry): Spontaneous and transplanted malignancy, 2nd edition. In: Stuart F (ed.): Organ transplantation. Georgetown/Tx.: Landes bioscience, 2000.
123. Penn I. Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2000; 69:705-706.
124. Penn I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23:1101-1103.
125. Perryman JP, Stillerman PU. Kidney transplantation. In: Smith SL (ed.). *Tissue and Organ Transplantation*. St. Louis/Mo.: Mosby Year Book, 1990, 176-209.
126. Peters TG: Indications and contraindications for renal transplantation. *Contemp Dial Nephrol* 1990; 11:43-54.
127. Pichlmayr R, Bunzendahl H, Lauchart W: Der Verlauf nach Nierentransplantation. In: Pichlmayr R (Hrsg): *Allgemeine und spezielle Operationslehre, Bd. 3: Transplantationschirurgie*. Berlin u.a.: Springer, 1981, 595-686.
128. Pirsch JD: Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal recipients: Results of the U.S. multicenter FK506 Kidney transplant Study Group. *Transplantation* 1999, 68: 1203-1205.
129. Podbielski A, Rodzinski E, Wiedeck H, Lütticken RT: Gruppe A Streptokokken und die nekrotisierende Fasziitis. *Dt Ärzteblatt* 1998; 95: A414-A420.
130. Racusen LC, Solez K, Burdick JF (eds.): *Kidney transplant rejection*. New York: Dekker, 1998.
131. Raine AE: Cardiovascular complications after renal transplantation. In: Morris PJ (ed.): *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1988, 575-601.
132. Ramos JM, Garcia-Corbeira P, Aguado JM, Plaza JJ, Soriano F: Nontyphoid salmonella extraintestinal infections in renal transplant recipients. *Nephron* 1995; 71: 489-90.
133. Rautenstrauch RFJ: Die serologischen Nachweisverfahren bei der Diagnose der Toxoplasmose bis zur Entwicklung des Sabin-Feldman-Tests. Marburg: Tectum-Verlag, 1998.
134. Reddehase, MJ: Cytomegalievirus-Infektion. *Die gelben Hefte* 1995; 35: 95-103.

135. Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, Erb P: Transmission of Human Herpesvirus 8 Infection from Renal-Transplant Donors to Recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-1363.
136. Robert-Koch-Institut (RKI): RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten. Berlin: RKI, 2002.
137. Roberts AB, Sporn MB: Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta. *Growth factors* 1993; 8: 1-9.
138. Rochel H: Planung und Auswertung von Untersuchungen im Rahmen des allgemeinen linearen Modells. Berlin u.a: Springer, 1983.
139. Rocher LL, Hodgson RJ, Merion RM, Swartz RD, Keavey S, Turcotte JG, Campbell DA: Amelioration of chronic renal allograft dysfunction in ciclosporine-treated patients by addition of azathioprine. *Transplantation* 1989; 47: 249-254.
140. Rössig C, Ritter J, Jürgens H.: Prophylaxe und Therapie von Varizella-zoster-Virus-Infektion bei immunsupprimierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 200-207.
141. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE: Infection in the renal transplant patient. *Am J Med* 1981; 70: 405-411.
142. Sauer IM, Pascher A, Langrehr JM, Rau H, Radke C, Müller AR, Bechstein WO, Neuhaus P: Immunsuppression mit Tacrolimus (Prograf) und Kortikosteroiden versus Tacrolimus, Kortikosteroiden sowie Basiliximab (Simulect) nach de novo Lebertransplantation: Eine matched-pair Analyse. Beitrag auf der 9. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft am 26.10.2000, Regensburg, Paper (P67).
143. Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *New Engl J Med* 1998; 25: 1813-1821.
144. Sayiner A, Ece T, Duman S, Yildiz A, Özkahya M, Kilicaslan Z, Tokat Y: Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1268-1271.
145. Schäfer P, Laufs R: Experience with quantitative PCR for the management of HCMV disease. *Intervirolog.* 1996; 39: 204-212.
146. Schäfer P, Tenschert W, Gutensohn K, Laufs R: Minimal effect of delayed sample processing on results of quantitative PCR for cytomegalovirus DNA in leukocytes compared to results of an antigenemia assay. *J Clin Microbiol* 1997;

- 35: 741-744.
147. Schnakenburg C von, Hoyer PF, Latta K, Schlitt HJ, Offner G: Letal verlaufende Varizellen nach Nierentransplantation. *Monatschr Kinderheilkd* 1997; 145: 114-116.
 148. Scholz H: Varizellen-Zoster. In: DGPI Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektologie (Hrsg.): *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 2. Aufl. München: Futuramed Verlag, 1997, 592-597.
 149. Schönitz-Krause K: Linksventrikuläre Herzfunktion bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Patienten nach Nierentransplantation. *Mediz. Diss., Halle-Wittenberg, Martin-Luther-Universität, 2002.*
 150. Schwartz R, Damashek W: Drug induced tolerance. *Nature* 1959; 183: 1682-1684.
 151. Siekierka J, Hung S, Poe M, Lin CS, Sigal NH: A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-propyl-isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989; 341: 755-757.
 152. Siegel S: *Nichtparametrische statistische Methoden*. Eschborn: Verlag Klotz, 2001.
 153. Sinclair NR: Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts (The Canadian Transplant Study Group). *CMAJ* 1992; 147: 645-657.
 154. Singh N, Paterson DL: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1266-77.
 155. Smith J: *Toxoplasmosis*. Berlin u.a: Springer, 1993.
 156. Sollinger HW (US Renal Transplant MMF Study Group): Renal transplant mycophenolate mofetil study group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.
 157. Stabellini G, Calastrini C, Gilli P, Bedani PL: Urinary glycosaminoglycans in recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 274-277.

158. Stadler R: Vortrag 'Transplantation, Immunsuppression und Haut' am 13.10.2001, Klinikum Minden (Hautklinik), Vortragspaper.
159. Staskewitz A, Kirste G, Tonshoff B, Weber LT, Boswald M, Burghard R, Helmchen U, Brandis M, Zimmerhackl LB: Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: Results after 12 months of treatment. *Transplantation* 2001; 71: 638-644.
160. Stranska R, van Loon AM, Polman M, Schuurman R: Antimicrobial agents and chemotherapie. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2943-2947.
161. Suttorp N, Mielke M, Kiehl W, Stück B (Hrsg.): *Infektionskrankheiten verstehen, erkennen, behandeln*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2004.
162. Suwelack B, Gerhardt U, Hillebrandt U, Hohage H: Impact of calcineurin inhibitor withdrawal on carotid intima media thickness in longterm renal transplant recipients. 36. Annual Scientific Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 646-.
163. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H: Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 655-612.
164. Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heraux AL: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *New Engl J Med* 1990; 323: 1723-1728.
165. Szczech LA, Feldmann HI: Effect of anti-lymphocyte antibody induction therapy on renal allograft survival. *Transpl Proc* 1999; 31: 9-11.
166. Takemoto S, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM: Equitable allocation of HLA-compatible kidneys for local pools and for minorities. *New Engl J Med* 1994; 331: 760-764.
167. Tenschert W, Hulan H: Zytomegalievirus-(CMV-)Erkrankungen nach allogener Nierentransplantation. *Med Klinik* 1992; 87: 43-48.
168. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for the prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325.

169. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil (MMF) Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029-1037.
170. Thiel H: Excuses of nephrologists not to transplant. In: Land W, Dossetor JB (Hrsg.): *Organ replacement therapy: Ethics, justice and commerce*. Berlin u.a: Springer, 1991, 353-363
171. Thistlewaite JR, Cosimi AB, Delmonico FL: Evolving use of OKT3 monoclonal antibody for treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 1984; 38: 695-701.
172. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Opportunistic fungal and bacteria infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 1992; 2 264-269.
173. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 117-130
174. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Viral infection in the renal transplant recipient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992; 1: 1243-248.
175. Toogood GJ, Roake JA, Morris PJ: The relationship between fever and acute rejection or infection following renal transplantation in the cyclosporine era. *Clin Transplant* 1994; 8: 373-377.
176. Transplantationszentrum Düsseldorf (TZD an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf): *Jahresbericht 1998*. Düsseldorf: TZD, 1999.
177. Transplantationszentrum Stuttgart (TZS, Katharinenhospital): *Jahresberichte*. Stuttgart: TZS, 2000-2005.
178. Tsai MK, Lee PH, Hu RH, Lee CJ: Infectious complications in renal transplant recipients: A 10-year review of cyclosporine-based immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30: 3125-3126
179. Turk AJ, Möddel M, Kronauer CHM, Tinguely M, Keusch G: Fieber, Gewichtsverlust und Infiltration des peritonealen Fettgewebes bei Status nach Nierentransplantation. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 235-236.
180. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-782.

181. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Schlievert PM, Kaplan EL, Werner SB, Mascola L: Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 146-150.
182. Wagner E: Geschichtlicher Abriß der Organtransplantation. In: Zenker R, Heberer G, Pichlmayr R (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Operationslehre, Band III: Transplantationschirurgie*. Berlin/Heidelberg: Springer, 1981, 10-16.
183. Waid TH, Lucas BA, Thompson JS, Brown S, Munch L, Prebeck RJ, Jerek D: Treatment of acute cellular rejection with T10B9, 1A-31 or OCT3 in renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53: 80-86.
184. Waiser J, Budde K, Böhler T, Neumayer HH: The influence of age on outcome after renal transplantation. *Geriatr Nephrol Urol* 1997; 7: 137-146.
185. Wald A: New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 4-13.
186. Weinreich T, Binswanger U: Rekuriert die Grundkrankheit im Nierentransplantat? *Therap Umsch* 1995; 52: 566.
187. Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro B, Bartlett ST, Fink JC: Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 1567-1573.
188. Werner M, Otto U, Schreiber D, Lamesch P, Kohlhaus K, Witzigmann H, Hauss J, Fiedler M, Thiery J: Der immunologische Risikopatient bei Sepsis und Transplantation. *Transplantationsmedizin* 2003; 15: 1-15.
189. Will A: Cytomegalievirus-Infektion nach Nierentransplantation – eine prospektive Untersuchung an 48 Organempfängern. *Med. Diss., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2000*.
190. Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, Vossen ACT, Niesters HGM, Zondervan PE, Schalm SW: Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat* 2000; 7: 428-434.
191. Wutzler P, de Clerq E, Wutke K, Färber I: Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromized patients: A randomized double-blind trial. *J Med Virol* 1995; 46: 252-257.

192. Wuyts G: Einfluß einer Calcineurin Inhibitor freien Immunsuppression auf kardiovaskuläre Risikofaktoren nach einer Nierentransplantation. Mediz. Diss., Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2004.
193. Zaaijer HL, Cuypers HTM, Reesink HW, Winkel IN, Gerken G, Lelie PN: Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 341:722-724.
194. Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.

6. Anhang

Aufstellung der auszuschließenden Begleitmedikationen. Untersagt war die Verwendung der folgenden Medikamente:

- 1) Rapamycin,
- 2) Desoxyspergualin,
- 3) Cyclophosphamid,
- 4) Methotrexat,
- 5) Vincristin,
- 6) Prostaglandin E1 oder I2,
- 7) Brequinar sodium,
- 8) Leflunomide,
- 9) sowie andere in der Entwicklung befindliche Substanzen.

Danksagung

Für die mir eingeräumte Möglichkeit, die Infekthäufigkeit bei nierentransplantierten Patienten unter verschiedenen immunsuppressiven Regimen empirisch untersuchen zu dürfen, bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage. Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle auch für seine intensive und motivierende Betreuung aussprechen.

Benita Marta Pawlak

Verwendete Abkürzungen

AG Antigen	HbA1c glykolisiertes Hämoglobin	n Anzahl
AK Antikörper	HCV Hepatitis C Virus	Na ⁺ Natrium
AP Alkalische Phosphatase	HHV Humanes Herpesvirus	ng/dl Nanogramm pro Deziliter
AZA Azathioprin	HIV Menschliches Immunschwäche Virus (human immunodeficiency virus)	ng/ml Nanogramm pro Milliliter
Ca Karzinom	HLA Humane Leukozyten-Antigene	NTX Nierentransplantation
Ca ²⁺ Kalzium	HPLC Hochleistungsflüssigkeits-Chromatografie (high performance liquid chromatography)	p(α) Statistisches Signifikanzniveau
CD4/CD8 Helfer-/Suppressorzellen	HPV Herpesviridien	PCP Pneumocystis-Pneumonie
CMV Humanes Cytomegalie-Virus	HSV Herpes Simplex Virus	PCR Polymerase-Kettenreaktion (polymer chain reaction)
CTN Chronische Transplantatnephropathie	IFT Immunfluoreszenztest	PO ₄ ³⁻ Phosphat
CyA/CyD Cyclosporin A und D	IG Immunglobuline	pp65 Virales Antigen
EBV Epstein Barr Virus	IL Interleukine	RNA Ribonukleinsäure
ELISA Nachweisverfahren mit enzymatischer Farb-reaktion (enzyme linked immunosorbent assay)	JÜR Jahresüberlebensrate	RPGN Rapid-progressive Glomerulonephritis
Fk506 Tacrolimus	K ⁺ Kalium	SEM Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
g/24h Gramm/24 Stunden	LDH Laktatdehydrogenase	TAC Tacrolimus
g/dl Gramm pro Deziliter	LTX Lungentransplantation	TB Tuberkulose
GCS Glucocorticoide	MEIA Mikropartikel-Enzymimmunoassay	TNF Tumor Nekrose Faktor
GGT γ-Glutamyl-Transferase	mg/dl Milligramm pro Deziliter	TX Organtransplantation (allgemein)
GOT Glutamat-Oxalat-Transaminase	mg/KgKG Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht	U/l Einheiten pro Liter (units per liter)
GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase	MMF Mycophenolat Mofetil	UKM Universitätsklinikum Münster
Hb Hämoglobin	MPA Mycophenolsäure	VZV Varizella Zoster Virus

