

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

**Einfluß des Cyclosporinspiegels
im ersten Jahr nach der Transplantation
auf das Transplantatüberleben**

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

vorgelegt von Schöll, Johann Michael
aus Mainburg

2007

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

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. D. Lang

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

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

ZUSAMMENFASSUNG

Einfluß des Cyclosporinspiegels im ersten Jahr nach der Transplantation auf das
Transplantatüberleben
Schöll Johann Michael

Seit der Einführung von Cyclosporin zu Beginn der 80er Jahre werden 1-Jahres-Transplantatüberlebensraten von über 90% erreicht. Entsprechend wird das Medikament an vielen Zentren als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Durch die Nebenwirkungen des Präparats kann die Dosis jedoch nicht unbegrenzt gesteigert werden.

Die vorliegende Arbeit stellt die Auswirkung der Cyclosporindosierung im ersten Jahr nach der Transplantation auf die Nierenfunktion und das Organüberleben dar. Dazu wurden die an der Universitätsklinik Münster durchgeführten Operationen retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden anhand des Cyclosporinspiegels in die Patientengruppe A (≤ 195 ng/ml) bzw. B (> 195 ng/ml) eingeteilt. Es zeigte sich ein insgesamt positiver Effekt der höheren Cyclosporindosierung. Die Nierenfunktionsparameter waren durchgehend in der Patientengruppe B besser oder gleich als in der Patientengruppe A, ohne daß sich die negativen Auswirkungen der Behandlung mit Cyclosporin A (z.B. Erhöhung des Blutdrucks) auffällig steigerten. Insbesondere bei der Proteinurie im 24h Sammelurin konnte eine umgekehrte Korrelation zur Cyclosporindosis dargestellt werden ($R = -0,24$, $p = 0,0014$, $n = 114$). In Bezug auf die Kreatininkonzentration profitierten Frauen deutlich mehr als Männer von einer höheren Cyclosporin A-Dosierung.

Insgesamt zeigte die bessere Nierenfunktion deutliche Auswirkungen auf das langfristige Transplantatüberleben. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war in der Patientengruppe B mit 78,1% gegenüber 73,7% in Patientengruppe A signifikant höher ($p = 0,0139$). Unter Beachtung der therapeutischen Grenzen verspricht eine maximale Dosierung in den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation dementsprechend Vorteile für die Organfunktion und das Transplantatüberleben weit über das erste Jahr hinaus.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Problematik der Abstoßungsreaktion nach der Nierentransplantation	1
1.2 Die Rolle der Immunsuppressiva am Beispiel von Cyclosporin A	2
1.3 Die Bedeutung des ersten Jahres für den Behandlungserfolg	4
1.4 Ziel der Arbeit	8
2. Patienten und Methoden	9
2.1 Patienten	9
2.1.1 Rekrutierung und Datenerhebung	9
2.1.2 Ausschlußkriterien	9
2.1.3 Gruppenbildung	9
2.1.4 Auswertung	10
2.2 Meßmethoden	10
2.2.1 Cyclosporin	10
2.2.2 Blut-Messungen	11
2.2.3 Urin-Messungen	11
2.2.4 Blutdruck	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Patienten	13
3.1.1 Geschlechtsverteilung	13
3.1.2 Altersverteilung	13
3.1.3 Grunderkrankung	15
3.1.4 Dialysedauer	15
3.1.5 Spenderalter	17
3.1.6 Ischämiezeit	18
3.1.7 Cyclosporinspiegel	20
3.1.8 Blutdruck	20
3.1.9 Transplantatüberleben	23
3.2 Blutmeßwerte	23
3.2.1 Kreatinin (Serum)	23
3.2.2 Harnstoff	24

3.2.3 Glomeruläre Filtrationsrate	25
3.2.4 Harnsäure	26
3.2.5 Kalium	29
3.2.6 Phosphat	29
3.3 Urin-Untersuchungen	31
3.3.1 Proteinurie (Stix)	31
3.3.2 Proteinurie (24h Sammelurin)	33
3.3.3 Erythrozyten im Urin	34
3.3.4 Leukozyten im Urin	36
3.3.5 Kreatinin im Urin	37
3.3.6 Glukose im Urin	39
3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede	41
3.4.1 Cyclosporin	41
3.4.2 Kreatinin	41
3.4.3 Harnsäure	44
3.4.4 Phosphat	46
3.4.5 Proteinurie (24h Sammelurin)	47
3.4.6 Erythrozyten im Urin	47
3.4.7 Leukozyten im Urin	49
3.5 Korrelationsanalyse zwischen CyA und den gemessenen Parametern	51
4. Diskussion	53
4.1 Kreatinin	53
4.2 Harnsäure	55
4.3 Kalium	56
4.4 Phosphat	57
4.5 Proteinurie	57
4.6 Erythrozyten im Urin	59
4.7 Glukose im Urin	59
4.8 systolischer und diastolischer Blutdruck	60
4.9 CyA Galenik und Monitoring	61
4.10 Zusammenfassung	62
4.11 Ausblick	63

5. Literaturverzeichnis	65
6. Lebenslauf	78

1. Einleitung

1.1 Die Problematik der Abstoßungsreaktion nach der Nierentransplantation

Mit der Organverpflanzung wird fremdes Gewebe in den Körper des Empfängers eingebracht. Dies führt unbehandelt zur Aktivierung der Immunabwehr mit akuten Rejektionen (AR) und in der Folge zur Zerstörung des Spenderorgans. Die kontrollierte Unterdrückung dieser unerwünschten Immunantwort stellt die Grundlage jeder erfolgreichen Nierentransplantation (NTx) dar. Das Spenderorgan muß von Anfang an vor einer Abstoßung geschützt werden (10,34,46). Schulz et al empfehlen sogar mit der Immunsuppression (IS) bereits vor der Operation zu starten (63).

Man unterscheidet zwischen nicht-immunologischen und immunologischen Faktoren, die zur Abstoßungsreaktion führen. Zu der ersten Gruppe zählen zum Beispiel Spender- und Empfängeralter, Ischämiezeit, Grunderkrankung und die Operationstechnik. Jedoch sind diese Faktoren entweder nicht beeinflussbar oder aber die Möglichkeiten (z.B. Chirurgie) sind weitgehend ausgeschöpft (7, 24, 49).

Zu den immunologischen Faktoren gehören neben der Präimmunisierung (Pannelreaktive Antikörper (PRA) als Maß des immunologischen Risikos, Zweittransplantation (Zweit-Tx), vorangegangene Bluttransfusion), Blutgruppenverträglichkeit und dem HLA-Status (12,67) auch die medikamentöse Immunsuppression. Man versucht zwar über einen internationalen Organaustausch eine möglichst optimale Spender-Empfängerpassung zu erreichen, jedoch ist auch dadurch eine optimale Übereinstimmung (außer bei eineiigen Zwillingen) im allgemeinen nicht zu erreichen. Ebenso müssen bei der Versorgung von Empfängern mit seltenen Phänotypen unter Umständen größere Kompromisse in Kauf genommen werden. Eine Herabsetzung des körpereigenen Abwehrsystems bleibt deshalb unumgänglich.

1.2 Die Rolle der Immunsuppressiva am Beispiel von Cyclosporin A

Die Einführung von Cyclosporin A (CyA) anfangs der 80er Jahre war ein Meilenstein in der Transplantationsmedizin. Es werden seitdem 1-Jahres-Transplantatüberlebensraten von über 90% erreicht (1,31,60,61). Opelz konnte bereits 1985 den sprunghaften Anstieg der Transplantatüberlebensrate in den ersten 12 Monaten nach der Transplantation nachweisen (48, Abb. 1.1).

Eigler et al bestätigten die Überlegenheit der CyA basierten Therapie gegenüber der konventionellen Immunsuppression im Langzeitvergleich (12). Sie werteten insgesamt 987 erwachsene Nierentransplantatempfänger aus dem Transplantationszentrum Essen von 1972 bis 1991 aus und zeigten dabei, daß über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Tx die Erfolgsrate sowohl bei Patienten- als auch Transplantatüberleben eindrucksvoll verbessert wurde (Abb. 1.2). Ebenso konnten sie darstellen, daß Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren noch stärker von der CyA Einführung profitierten (Abb. 1.2). Es zeigt sich jedoch auch hier, daß der Behandlungserfolg durch den chronischen Transplantatverlust limitiert bleibt.

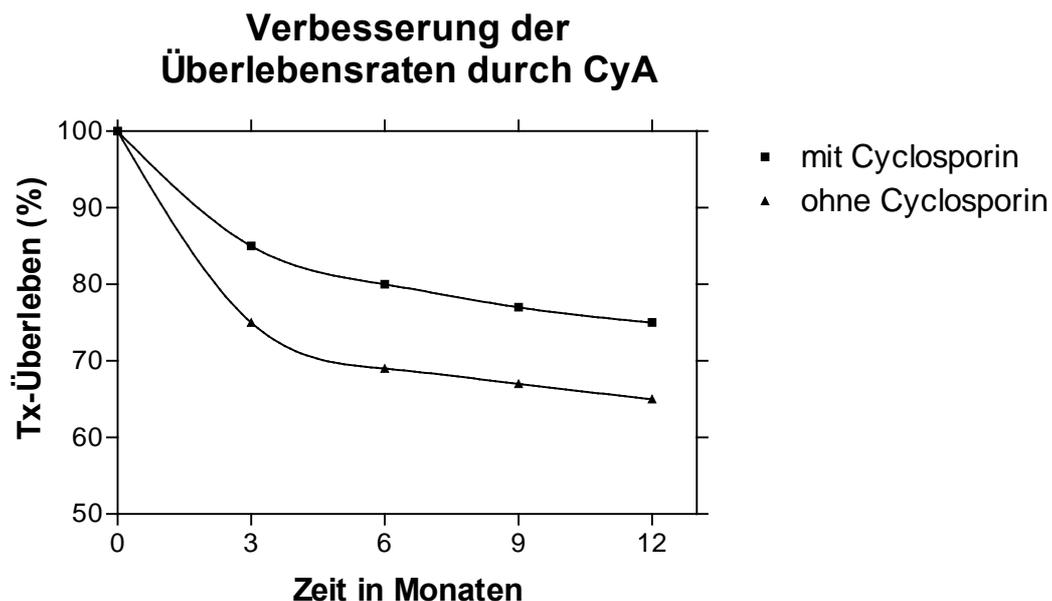


Abb. 1.1 zeigt die Transplantatüberlebensraten mit bzw. ohne Behandlung mit Cyclosporin, verändert nach Opelz, *Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. 1985 (48)*. Es zeigt sich bei insgesamt $n=2198$ Patienten mit CyA basierter IS eine deutlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei den $n=6392$ Nierentransplantierten mit konventioneller IS ($p<0,0001$).

Tx-Überlebensraten bei Kindern und Erwachsenen

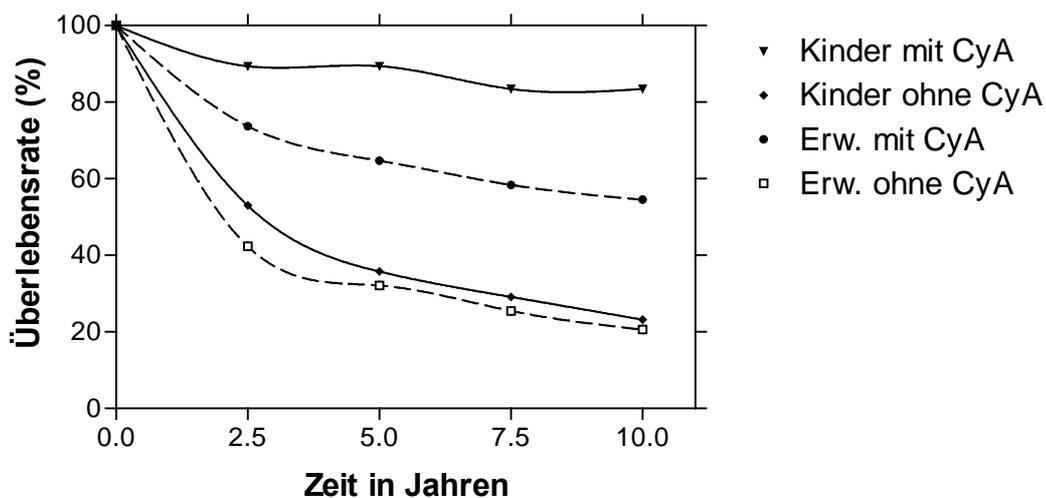


Abb. 1.2 zeigt die unterschiedlichen Nierenfunktionsraten bei sogenannter konventioneller und Cyclosporin A (CyA)-Behandlung bei Kindern unter 18 Jahren verglichen mit Erwachsenen, verändert nach Eigler et al: Fortschritte in der Nierentransplantation. 1992 (12). Es wurden n=39 Kinder und n=577 Erwachsene mit CyA basierter IS und n=57 Kinder und n=410 Erwachsene mit konventioneller IS aus dem Transplantationszentrum Essen im Zeitraum 1972 bis 1991 ausgewertet.

Trotz des mittlerweile über 20-jährigen Einsatzes von CyA gibt es bisher keine gültige Dosisempfehlung. In den amerikanischen Ländern werden auch heute noch sehr viel höhere CyA-Blutspiegel angestrebt als in Europa (46), im asiatischen Raum wird dagegen mit niedrigeren Werten gearbeitet (57).

Um eine AR sicher zu vermeiden, wurden vor allem in den ersten Jahren nach Einführung sehr hohe Cyclosporindosen verabreicht. Es stellte sich aber bald heraus, daß CyA selbst nephrotoxisch wirkt (23,39,66). Dementsprechend wurden die Blutspiegel wieder zurückgefahren. Dieses Medikationsverhalten ist auch in dieser Studie nachvollziehbar.

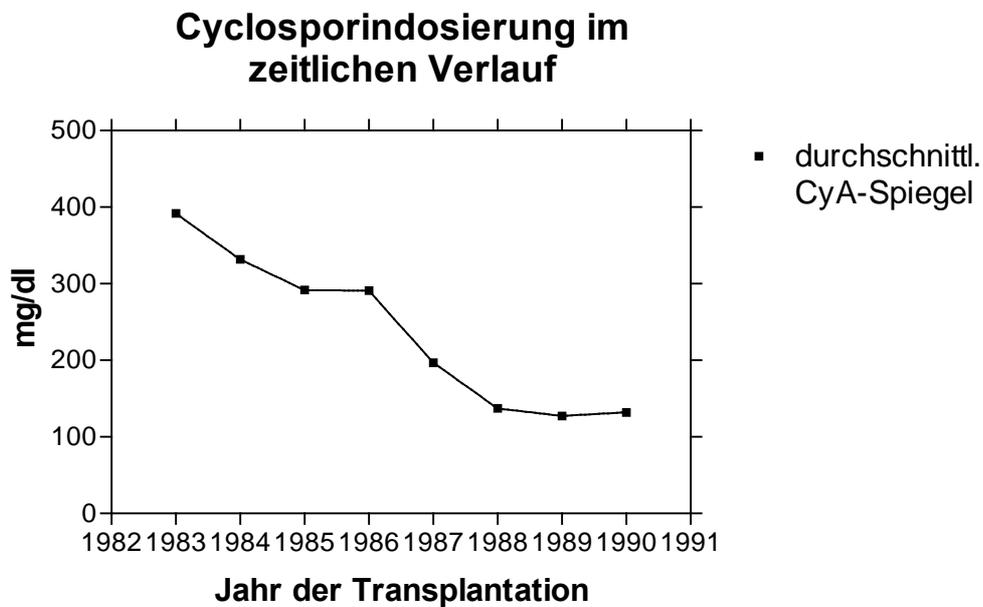


Abb. 1.3 zeigt den durchschnittlichen Cyclosporin Blutspiegel in den ersten 12 Monaten nach Tx in Abhängigkeit zum Transplantationsjahr bei den Patienten der vorliegenden Studie.

1.3 Die Bedeutung des ersten Jahres für den Behandlungserfolg

Besonders im ersten Jahr nach der Operation müssen akute Abstoßungsreaktionen durch eine eng kontrollierte, ausreichend hohe Immunsuppression verhindert werden. (49). Es ist nicht nur das Überleben des Spenderorgans selbst gefährdet, sondern es werden im Falle eines Mißerfolgs auch die Chancen einer weiteren Organverpflanzung negativ beeinflusst (12). Wie von Eigler et al dargestellt, verschlechtert sich die Prognose einer Retransplantation deutlich, wenn die vorhergehende Niere weniger als 12 Monate gearbeitet hatte.

Prognose bei Retransplantation

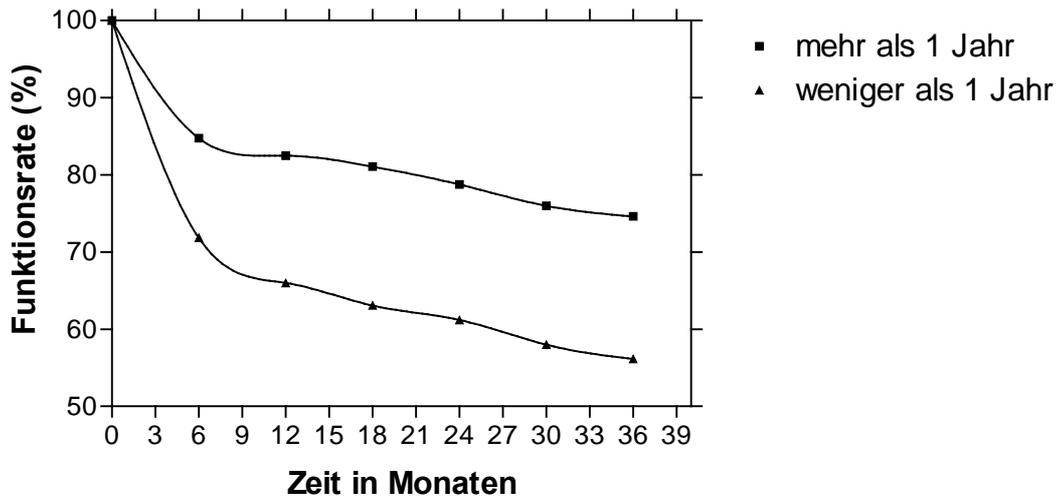


Abb. 1.4 zeigt die unterschiedliche Erfolgswahrscheinlichkeit bei einer erneuten Tx in Abhängigkeit der Überlebensdauer des primären Transplantats, abgeändert nach Eigler et al, Fortschritte in der Nierentransplantation. 1992 (12). Dargestellt sind die Funktionsraten von n=446 Patienten mit einer Funktionsdauer des Primärorgans über 1 Jahr und n=535 Empfängern mit einer Funktionsdauer unter 1 Jahr. Es zeigt sich eine deutlich schlechtere Prognose, wenn das erste Tx weniger als 1 Jahr in Funktion war.

Jede Abstoßungsreaktion schädigt das Spenderorgan, und zwar auch dann, wenn die Transplantatfunktion (wie in den meisten Fällen) durch eine erweiterte medikamentöse Therapie erhalten werden kann. Aufgrund der Zusatzmedikation meist mit Steroiden werden neue Nebenwirkungen provoziert und der Behandlungserfolg dadurch gefährdet. Die Vermeidung von Abstoßungskrisen verspricht dementsprechend deutlich verbesserte Behandlungsergebnisse und stellt einen wichtigen Schlüssel zum Behandlungserfolg dar. Bereits bei einmaligem Vorfall und trotz vollständiger Ausheilung verschlechtert sich die langfristige Prognose. Sowohl Anzahl, als auch Schweregrad der Abstoßungsepisoden beeinflussen das Langzeitüberleben (2). Die Transplantatthalbwertszeit reduzierte sich bei Verstorbene Spenden von 12,5 Jahren ohne auf 6,6 Jahre mit Abstoßungsreaktion (2). Bei Lebendspenden war der Unterschied mit 39,2 bzw. 9 Jahren noch deutlicher. Humar et al untersuchten insgesamt 1793 Transplantatempfänger und stellten fest, daß

die Anzahl der Abstoßungskrisen einen signifikanten Einfluß auf das Transplantatüberleben hat (2). Von diesen Patienten hatten 354 eine AR und 307 zwei oder mehr AR. Sie stellten dar, daß jene Nierenempfänger mit mehreren AR eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Transplantatüberlebenschance hatten, als jene mit einer AR (52,5% gegenüber 85,1%).

Ebenso spielt der Zeitpunkt der ersten Abstoßungsphase eine wichtige Rolle. Joseph et al konnten darstellen, daß das Risiko des Transplantatverlusts bei Patienten mit AR um das 3,5-fache erhöht war (37). Besonders gefährdet waren dabei jene Fälle, wo die erste Abstoßungsphase mehr als drei Monate nach der Transplantation auftrat. Hier lag das Risiko sogar beim 5,3-fachen. Laut Plank et al sollte deshalb die Cyclosporindosis nicht zu früh reduziert werden, um nicht durch eine unzureichende immunsuppressive Medikation eine verspätete AR zu provozieren (55). Ein Jahr nach Tx scheint dagegen eine Reduktion möglich, ohne daß die Rejektionsgefahr wesentlich erhöht wird (55). Jedoch liegen für eine endgültige Beurteilung des Langzeitverlaufs bisher noch zu wenig Daten vor.

Eine große Gefahr für das Transplantat beherbergen aber auch subklinische Abstoßungsphasen. Aufgrund fehlender Symptome werden sie oftmals nicht erkannt und bleiben unbehandelt. Durch den schleichenden Funktionsverlust wird letztendlich der Behandlungserfolg limitiert.

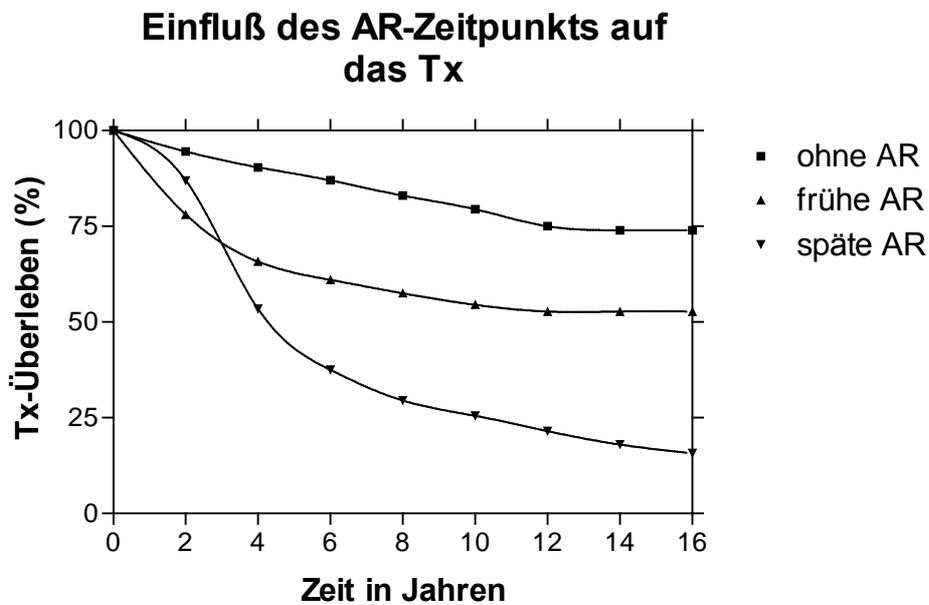


Abb. 1.5 zeigt den Einfluß des Zeitpunkts einer AR auf die langfristige Transplantatprognose, abgeändert nach Joseph et al, *The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation*. 2001 (37). Dargestellt sind die Meßwerte von $n=338$ Patienten ohne AR, $n=271$ Patienten mit früher AR und $n=78$ Patienten mit später AR. Es zeigt sich, daß die Transplantatprognose besonders bei später AR stark reduziert ist.

In zahlreichen Studien wurde dargestellt, daß eine ausreichende Immunsuppression bereits frühzeitig nach der Transplantation die Erfolgsaussichten deutlich positiv beeinflusst. Clase et al zeigten auf, daß Patienten, die am 3. Tag nach Tx eine genügende Cyclosporinkonzentration nicht erreichten, mit einer erhöhten Inzidenz akute Abstoßungsreaktionen hatten. Sie verwendeten zur Konzentrationsbestimmung die Dosis der ersten 4 Stunden nach Medikation (AUC_{0-4}) und stellten fest, daß über 4400 ng/h/ml signifikant niedrigere Abstoßungsraten auftraten (10). Andere Autoren bevorzugen die Messung des Blutspiegels 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme (C_2), betonen aber ebenfalls die Wichtigkeit eines frühzeitigen Erreichens der Zieldosis (46,51). Dosisschwankungen sind scheinbar ebenso riskant, wie eine unzureichende Medikation (33,34,37).

Problematisch ist das enge Fenster bei der Behandlung mit Cyclosporin (22,30,51). Mahalati et al gaben als Zielkorridor (AUC_{0-4}) zwischen 4400 und 5500 ng/h/ml an (43). Erst oberhalb dieser Schwelle traten nierentoxische Nebenwirkungen in

Erscheinung, die aber nach Dosisreduktion reversibel waren. Nur 1 von 33 Patienten (3%) innerhalb des angestrebten Bereichs hatte eine AR, während 10 von 22 (45%) Empfängern mit einer $AUC_{0-4} < 4400$ ng/h/ml davon betroffen waren.

Das entscheidende Kriterium für den Transplantationserfolg ist eine suffiziente Immunsuppression. Der Verlauf im ersten Jahr nach Transplantation hat sich als ein wichtiger Prediktor für den dauerhaften Erfolg erwiesen. First et al zeigten den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion im ersten Jahr nach der Transplantation und dem langfristigen Transplantatüberleben (16). Sie konnten nachweisen, daß Patienten mit einer Serumkreatininkonzentration über 1,5 mg/dl im 6. Monat nach der Operation bzw. jene mit einem Anstieg der Konzentration zwischen dem 6. und 12. Monat um mehr als 0,3 mg/dl eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebenschance des Organs hatten.

1.4 Ziel der Arbeit

Trotz aller Widrigkeiten durch die Nebenwirkungen von Cyclosporin A wird das Medikament an vielen Zentren als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Während in zahlreichen Studien die Organschädigung bei Überdosierung oder das vermehrte Abstoßungsrisiko bei Untermedikation dargestellt wurden, fehlen bis heute noch Daten, wie sich die Blutkonzentration innerhalb des therapeutischen Fensters auswirkt. Die gegenwärtige Arbeit will aufzeigen, inwieweit die Nierenfunktionsparameter im ersten Jahr nach Transplantation durch den Cyclosporinspiegel beeinflusst werden. Dazu wurden die an der Universitätsklinik Münster durchgeführten Nierentransplantationen retrospektiv ausgewertet. Die Meßreihen wurden in zwei gleich starke Gruppen aufgeteilt und der Verlauf der einzelnen nierenrelevanten Meßwerte in Abhängigkeit zur Cyclosporindosis untersucht.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Rekrutierung und Datenerhebung

Grundlage für die Untersuchung sind alle vom 29.05.1979 bis 09.12.1994 an der Universität Münster durchgeführten Nierentransplantationen.

Im Rahmen der Nachsorge wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen an der Transplantationsambulanz der Poliklinik der Universität Münster nachuntersucht. Die Meßwerte wurden nach standardisierten Methoden erhoben und in einer Tabelle über einen Zeitraum von fünf Jahren zusammengefaßt. Zur Dokumentation wurde das Programm Microsoft Excel[®] verwendet. Die Patienten wurden über die Aufzeichnung der Untersuchungsergebnisse aufgeklärt.

2.1.2 Ausschlußkriterien

In dieser Studie wird der Einfluß des Cyclosporinspiegels auf die Transplantatfunktion im ersten Jahr nach Transplantation retrospektiv beurteilt. Es wurden nur die Patienten aufgenommen, bei denen mindestens 80% der Untersuchungsdaten vorliegen. Weitere Ausschlüsse fanden nicht statt.

2.1.3 Gruppenbildung

Die Daten wurden anonym ausgewertet. Grundlage für die Gruppenbildung war allein die Cyclosporinkonzentration (Talblutspiegel). Nach Ermittlung des Medians (195 ng/ml) wurden die Meßreihen in zwei gleichstarke Gruppen mit hohem bzw. niedrigem Cyclosporinspiegel eingeteilt. Die Fälle mit einem CyA-Spiegel bis einschließlich 195 ng/ml wurden der Patientengruppe A zugewiesen, die Patienten mit einer Konzentration über 195 ng/ml bildeten die Patientengruppe B.

2.1.4 Auswertung

Die im Ergebnisteil dargestellten Kurvenverläufe und Balkendiagramme mit mehr als 2 Werten wurden mit einem zweiseitigen ANOVA-Testverfahren überprüft, wobei das Signifikanzniveau (P-Wert) auf $p < 0,05$ festgelegt wurde. Für die dargestellten Balkendiagramme mit zwei Werten jeweils bestehend aus Mittelwert, SEM, und n wurde ein ungepaarter t-Test mit Welch-Korrektur verwendet. Grundsätzlich wurde ein 95%iges Konfidenzintervall ($p < 0,05$) zugrunde gelegt. Für die Berechnung wurde die Software Lotus 1-2-3 97[®], White Plains, NY, USA, GraphPad Prism 3.02[®] und GraphPad InStat 3.05[®], San Diego, CA, USA verwendet.

2.2 Meßmethoden

Die Blut- und Urinuntersuchungen wurden im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik Münster (Prof. Dr. G. Assmann) durchgeführt.

2.2.1 Cyclosporin

Die Messung der Cyclosporinplasmakonzentration erfolgte mit einer HPLC- (High Performance Liquid Chromatography) Anlage der Firma Hewlett Packard (HP 1100 series chromatograph, Hewlett Packard, Camas, WA, USA).

Hierbei wurden zunächst 250 µl EDTA-Blut mit 10 µl Cyclosporin D-Lösung bekannter Konzentration ($[CyD_{Referenz}]$) präzipitiert und zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand über eine C18ec (500mg) SPE-Kartusche (Phenomex, Aschaffenburg) gegeben und mit einer Methanol/Wasser pH 3 Waschlösung (20/80) gewaschen.

Schließlich wurde das Eluat in die HPLC-Anlage injiziert. Hier erfolgte die quantitative Bestimmung mit einem Massenspektrometer (HP 1100 Modell G 1946 mass spectrometer, Hewlett Packard, Camas, WA, USA).

Die Cyclosporin A Blutkonzentration errechnet sich aus der Formel:

$$[\text{CyA}_{\text{Blut}}] = [\text{CyD}_{\text{Referenz}}] \times \frac{[\text{CyA}_{\text{Eluat}}]}{[\text{CyD}_{\text{Eluat}}]}$$

Der Vorteil bei dieser Methode ist, daß Metaboliten des Cyclosporin A nicht mitgemessen werden, was bei anderen Verfahren durchaus der Fall sein kann.

2.2.2 Blut-Messungen

Die Konzentrationen der einzelnen Parameter (Harnsäure, Harnstoff, K^+ , PO_4^{3-}) wurden nach gängiger Methode (Roche Diagnostics, Mannheim) mit dem BM/Hitachi 747 Analyser ermittelt.

Die Ermittlung der Kreatininkonzentration im Serum erfolgte nach der enzymatischen Kreatinin PAP Methode (Reagenz Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen) ebenfalls mit dem BM/Hitachi 747 Analyser.

2.2.3 Urin-Messungen

Für die qualitativen Urinuntersuchungen wurde frischer Morgenurin (Mittelstrahl) verwendet. Eine Probe wurde mikroskopisch auf das Vorkommen von Zellen untersucht.

Die Messung der Proteinurie im Stix erfolgte im automatisch arbeitenden Miditron Junior II (Roche Diagnostics, Mannheim). Als Teststreifen wurde der Combur 10 Test-M[®] verwendet.

Zur quantitativen Urinbestimmung wurde zunächst die Blase vollständig entleert und dann der gesamte Urin über 24 Stunden gesammelt. Abschließend wurde wiederum die Blase vollständig entleert und die Gesamtmenge notiert. Der Sammelurin wurde gut gemischt und eine Probe entnommen. Die Messung der Proteinkonzentration

erfolgte im BM/Hitachi 747 Analyser. Die Proteinausscheidung errechnet sich aus Konzentration x Urinmenge/24h.

Die Bestimmung der Kreatinin- und Glukoseausscheidung erfolgte in entsprechender Weise.

2.2.4 Blutdruck

Der Blutdruck wurde mit einem selbständig arbeitenden Gerät (Dynamap[®], Critikon Inc., Tampa, FL, USA) am Arm ohne Dialysehunt ermittelt.

Entsprechend den Richtlinien der Deutschen Hochdruckliga wurde die Messung in einem ruhigen Raum bei sitzendem Patienten durchgeführt. Die untersuchten Personen hatten eine mindestens 10-minütige Ruhepause eingelegt. Die Staumanschette wurde in Herzhöhe angebracht, die Abblaugeschwindigkeit war ca. 2-3 mm Hg pro Sekunde.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 259 Nierentransplantierte in die Studie aufgenommen. Männer waren mit n=153 Patienten stärker vertreten als Frauen mit n=106. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 59% zu 41%.

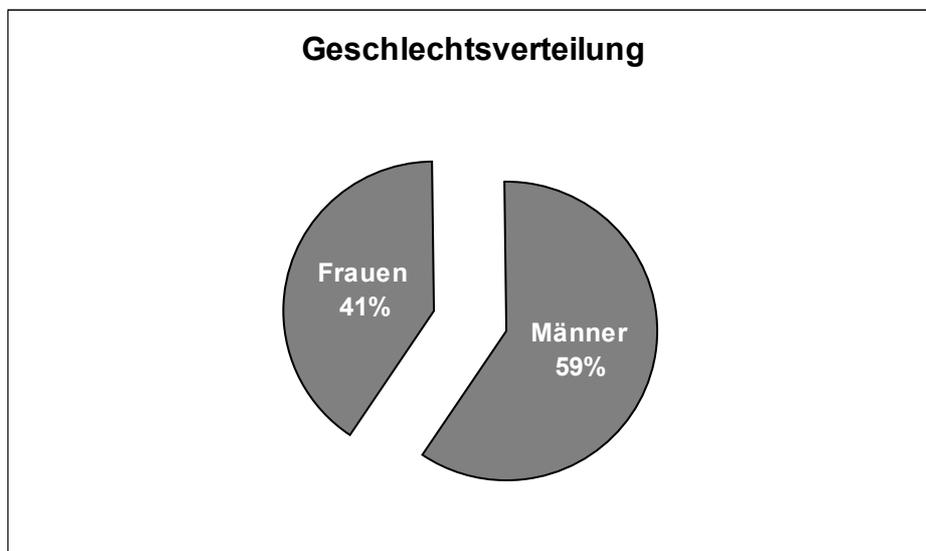


Abb. 3.1 zeigt die prozentuale Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv.

3.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter betrug 41,23 Jahre; der jüngste Patient war 0,24 Jahre und der älteste 68,33 Jahre alt. Das Maximum bildete die Gruppe der 40 bis 50-jährigen mit n=69 Nierentransplantierten.

Der Vergleich zwischen den Patienten mit einem CyA-Blutspiegel bis einschließlich 195 ng/ml (Patientengruppe A) und der Patienten mit einem CyA-Blutspiegel höher als 195 ng/ml (Patientengruppe B) ergab nur geringe Unterschiede (Abb.3.3).

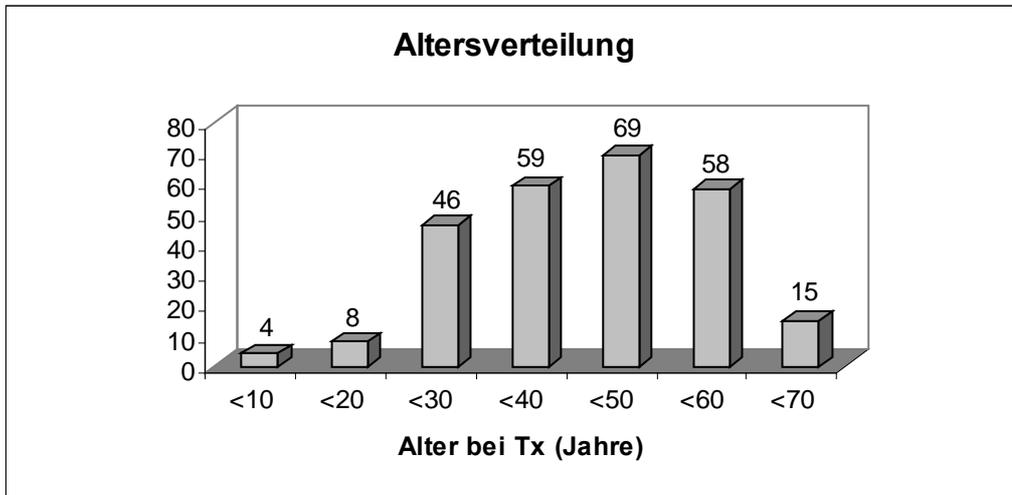


Abb. 3.2 zeigt die Altersstruktur im Patientenkollektiv. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen. Die Patienten wurden in 10-Jahres Gruppen zusammengefasst.

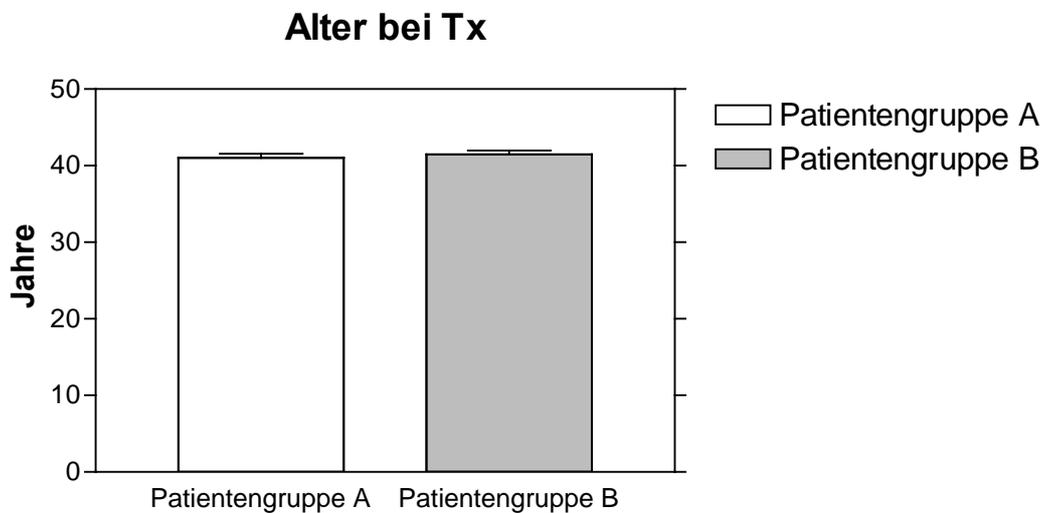


Abb. 3.3 zeigt das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=624$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=618$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.3 Grunderkrankung

In Tabelle 3.4 sind die Grunderkrankungen, die zur Transplantation führten, aufgeführt.

Glomerulonephritis	107
Pyelonephritis	38
Zystennieren	23
Chronisch interstitielle Nephritis	20
Nierenversagen infolge Diabetes, Analgetika	14
Schrumpfnieren	11
Nephropathien	8
Nephrosklerose	6
Hereditäre Nephropathien, Allport-Syndrom	3
systemischer Lupus erythematodes	3
Sonstiges	10
unklar	16

3.1.4 Dialysedauer

Die durchschnittliche Dialysedauer vor Tx betrug 4,18 Jahre (Minimum 0,02 Jahre, Maximum 15,48 Jahre). Die zahlenstärksten Gruppen bildeten mit n=50 und n=48 die 2-3 bzw. 1-2 Jahre Dialysepflichtigen.

In der Patientengruppe A war die vorangegangene Dialysedauer etwas länger als in der Patientengruppe B, ohne daß sich signifikante Unterschiede darstellten.

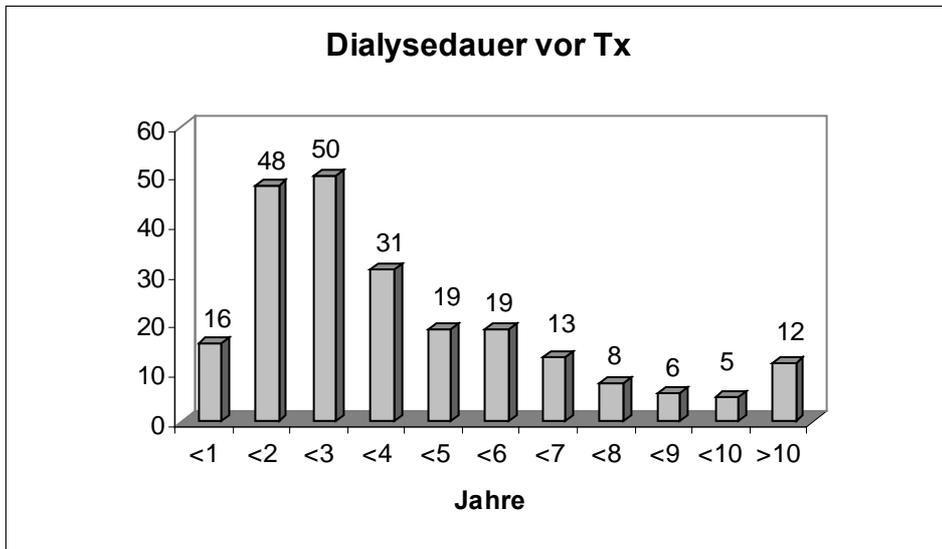


Abb. 3.5 zeigt die Dialysedauer vor der Transplantation. Dargestellt ist die Fallzahl pro Patientengruppe. Die Gruppen wurden in 1-Jahres-Schritten unterteilt.

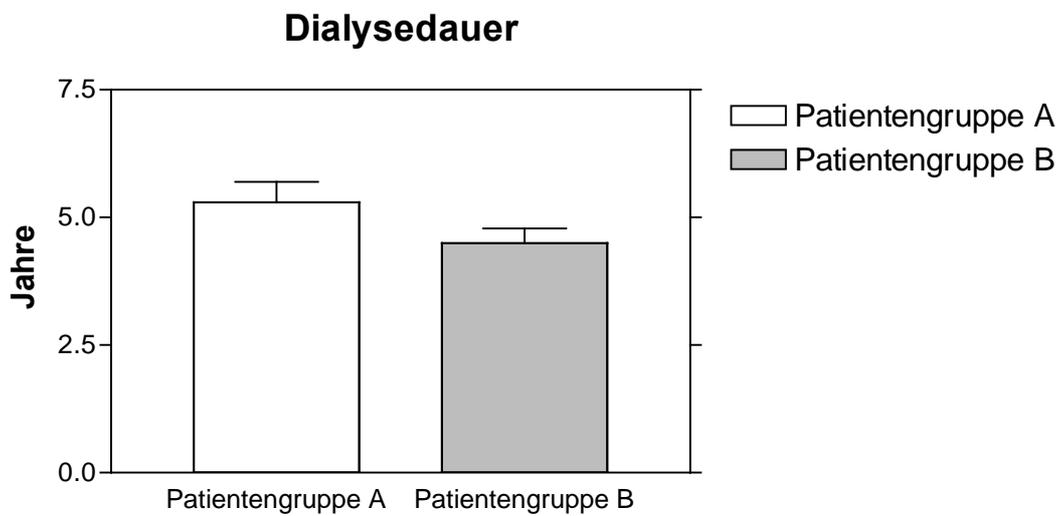


Abb.3.6 zeigt die durchschnittliche Dialysedauer vor der Transplantation \pm SEM mit $n=576$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=559$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.5 Spenderalter

Die Nierenspender waren durchschnittlich 31,65 Jahre alt; der jüngste Spender war 1,5 Jahre, der älteste 62 Jahre alt. Den größten Anteil hatte mit n=43 die Gruppe der zehn- bis zwanzigjährigen.

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab signifikante Unterschiede. Die Spender der Patientengruppe A waren im Durchschnitt mit 33,5 Jahren gegenüber 29,3 Jahren in der Patientengruppe B um 4,2 Jahre älter ($p=0,0001$). Lediglich im ersten Monat nach Tx war dieser Altersunterschied mit 1,6 Jahren etwas geringer.

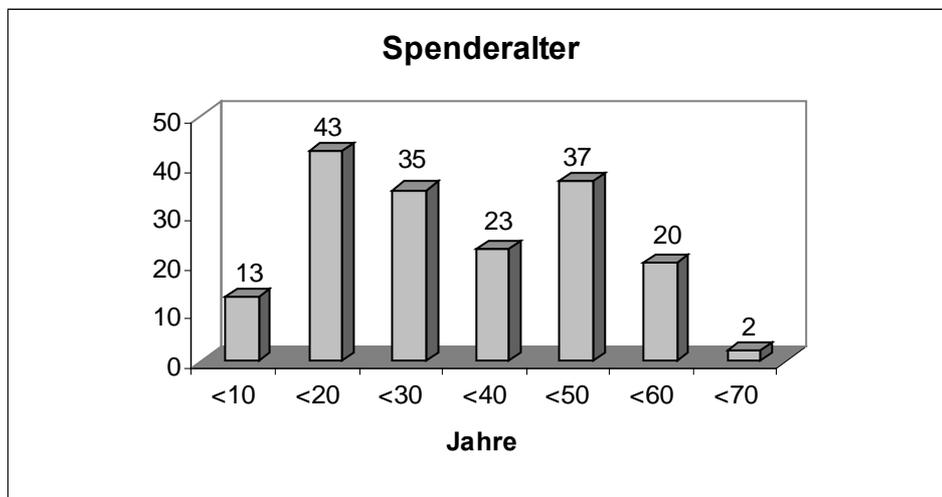


Abb. 3.7 zeigt die Altersstruktur der Nierenspender, jeweils in 10-Jahres Gruppen zusammengefasst. Dargestellt ist die Anzahl der Spender pro Altersgruppe.

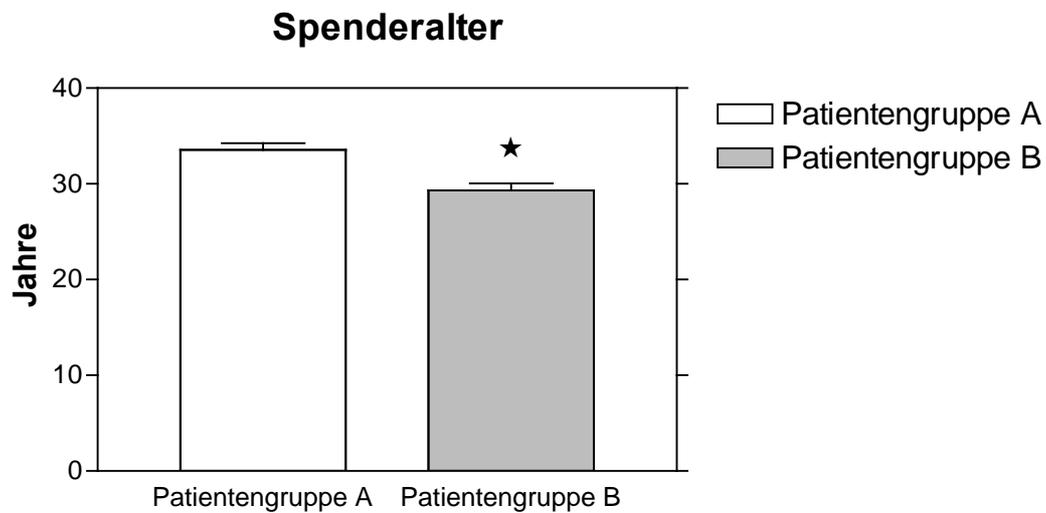


Abb.3.8 zeigt das durchschnittliche Spenderalter \pm SEM mit $n=454$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=370$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.6 Ischämiezeit

Die Transplantate waren durchschnittlich 18,86 Stunden von der Blutversorgung abgeschnitten. Die längste Unterbrechung betrug dabei 34, die kürzeste 0 Stunden. Rund 2/3 der Transplantate waren zwischen 15 und 25 Stunden unversorgt.

Der Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,6094$). Die durchschnittliche Ischämiezeit war in der Patientengruppe A mit 18,98 Stunden marginal höher als in der Patientengruppe B mit 18,77 Stunden.

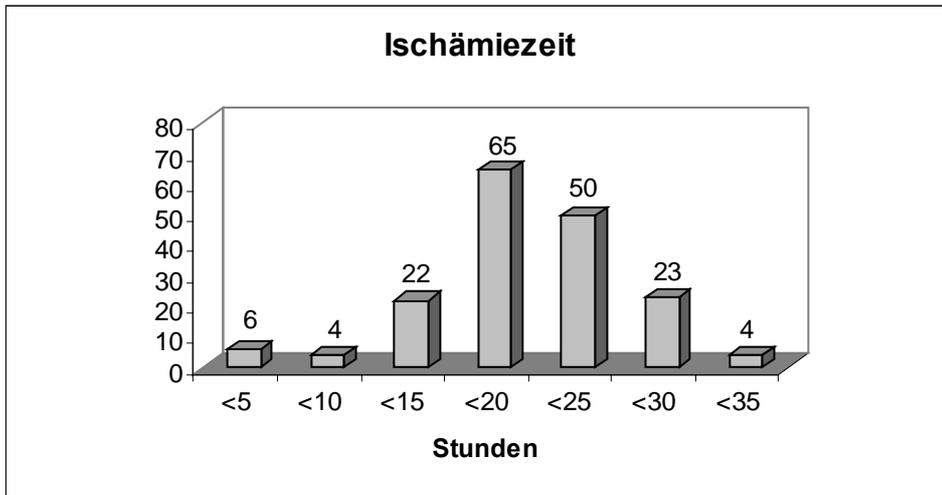


Abb. 3.9 zeigt die Dauer der Transplantatischämie. Es wurde jeweils zu Gruppen von 5 Stunden zusammengefasst. Dargestellt ist die jeweilige Fallzahl in den Gruppen.

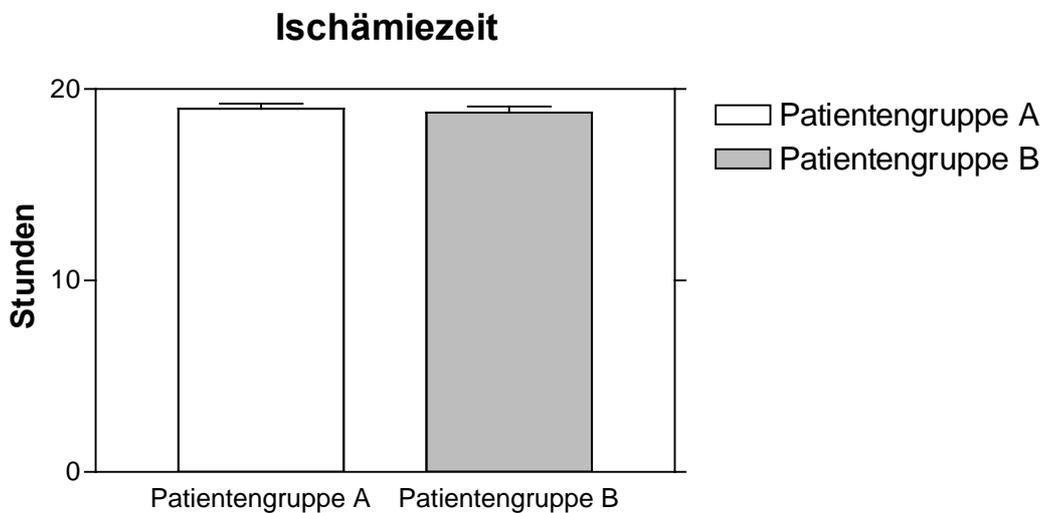


Abb.3.10 zeigt die durchschnittliche Ischämiezeit des Nierentransplantats \pm SEM mit $n=457$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=367$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.7 Cyclosporinspiegel

Definitionsgemäß erhielten die Patienten unterschiedliche Cyclosporindosen.

In der Patientengruppe B betrug die Plasmakonzentration durchschnittlich 359,1 +/- 6,6 mg/dl. Der Spiegel wurde von 440,8 mg/dl im ersten Monat auf 326,4 mg/dl im 12. Monat kontinuierlich reduziert.

In der Patientengruppe A betrug der Wert durchschnittlich 115,5 +/- 1,6 mg/dl und war über den gesamten Zeitraum in etwa konstant (Maximum 122,0 mg/dl im 3. Monat nach Tx, Minimum 110,8 im 9. Monat nach Tx). Die beiden Verlaufskurven sind in Abb. 3.11 dargestellt.

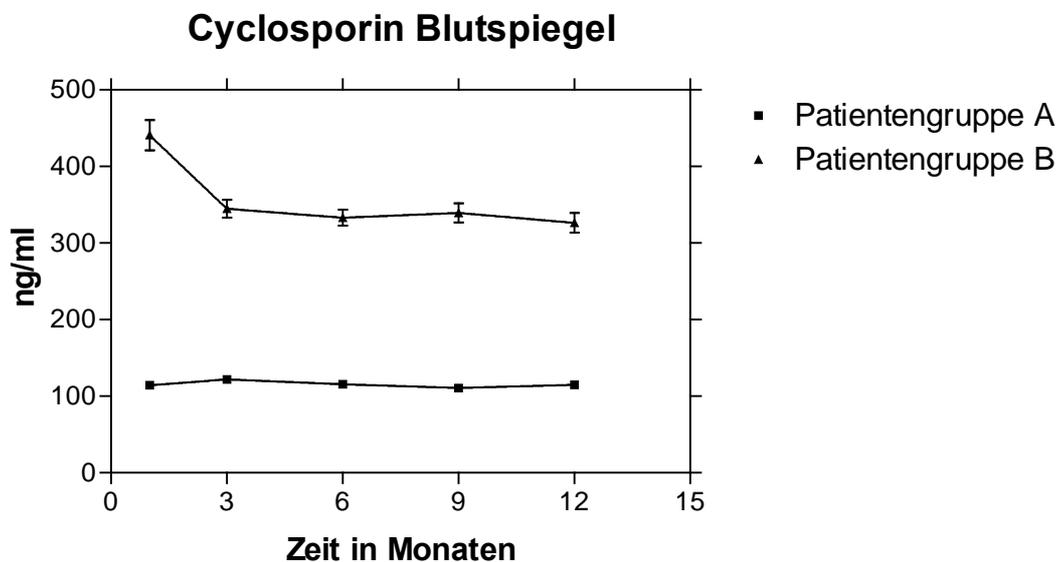


Abb. 3.11 zeigt den Cyclosporin-Blutspiegel im zeitlichen Verlauf. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM mit $n=112-138$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=105-135$ Meßwerten der Patientengruppe B. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.8 Blutdruck

Insgesamt war in beiden Gruppen der systolische Blutdruck etwas erhöht. In der Patientengruppe A reduzierte sich der Mittelwert von 138,5 mm Hg im ersten Monat auf 133,0 mm Hg im 12. Monat, in der Patientengruppe B war die Verbesserung von 141 auf 135 mm Hg etwas stärker. Dieser vermeintliche Vorteil ist durch die Tatsache begründet, daß in der Patientengruppe B die Cyclosporindosierung im zeitlichen

Verlauf reduziert wurde, während sie in der Patientengruppe A weitestgehend konstant blieb (vgl. 3.1.7). Dementsprechend fiel die blutdrucksteigernde Wirkung der Cyclosporinmedikation weniger stark ins Gewicht.

Insgesamt konnte kein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen der Cyclosporindosis und systolischem Blutdruck dargestellt werden ($p=0,8443$).

Auch der diastolische Blutdruck war in beiden Gruppen fallend, ohne daß sich signifikante Unterschiede ergaben ($p=0,3988$). In der Patientengruppe A verbesserten sich die Werte von 84,5 auf 82,8 mm Hg, in der Patientengruppe B von 86,6 auf 83,6 mm Hg.

Auffallend ist, daß mit Ausnahme des sechsten Monats nach Tx der Mittelwert in der Patientengruppe B immer etwas höher war als in der Patientengruppe A.

Die antihypertensive Medikation war in beiden Gruppen ähnlich.

Anzahl Antihypertensiva	0	1	2	3	4	5	6
Patientengruppe A	229	139	101	91	52	11	1
Patientengruppe B	261	132	128	65	31	1	0

Abb. 3.12 zeigt die Anzahl der benötigten antihypertensiven Medikamente. Dargestellt ist die jeweilige Fallzahl in Patientengruppe A (CyA bis 195 ng/ml) und Patientengruppe B (CyA höher als 195 ng/ml).

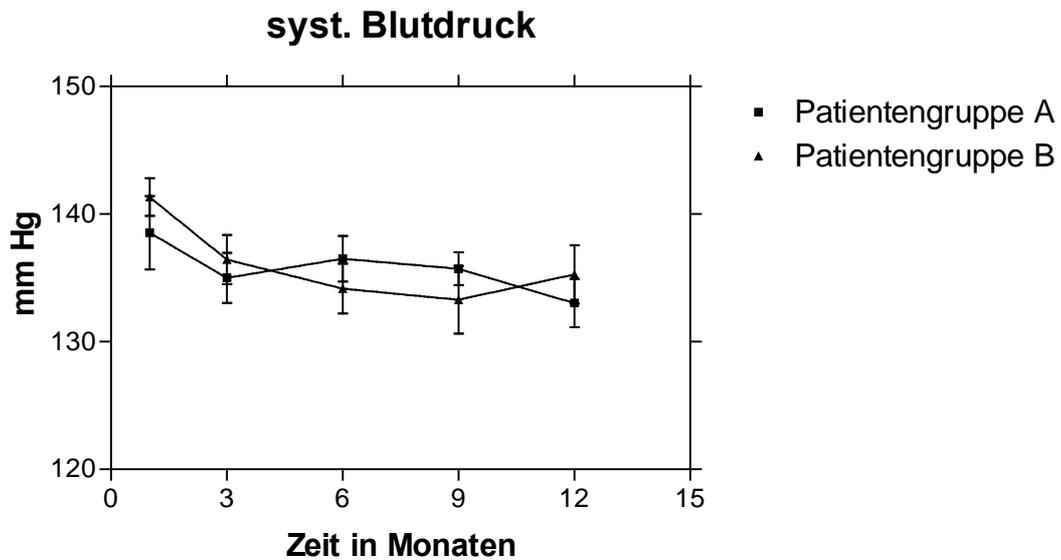


Abb. 3.13 zeigt den zeitlichen Verlauf des systolischen Blutdrucks in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=96-114$ Patienten mit niedrigem und $n=92-124$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

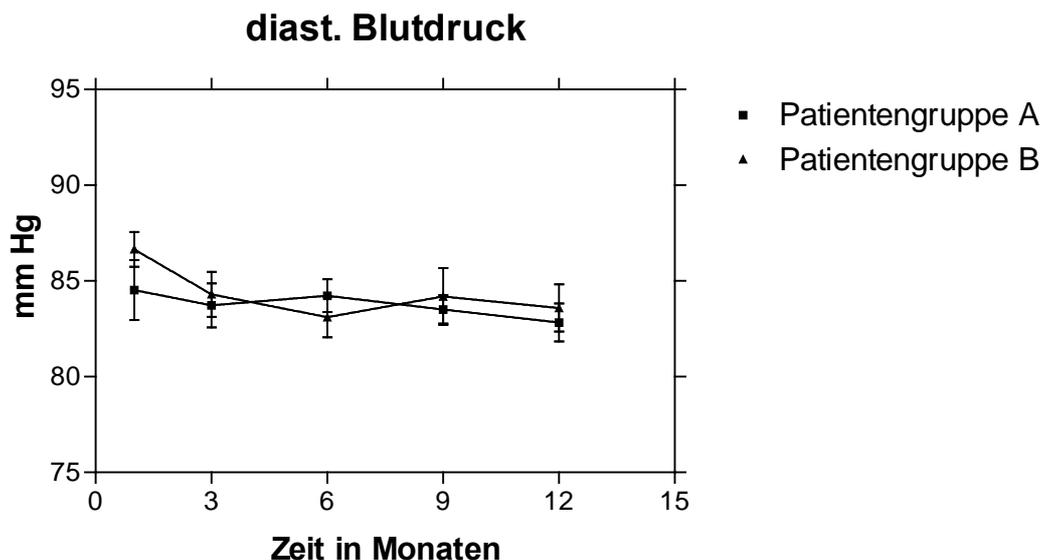


Abb. 3.14 zeigt den zeitlichen Verlauf des diastolischen Blutdrucks in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=95-113$ Patienten mit niedrigem und $n=92-124$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.1.9 Transplantatüberleben

Die Überlebensraten der Spenderorgane 36 Monate nach der Transplantation lagen bei 73,7% in der Patientengruppe A und bei 78,1% in der Patientengruppe B. Die Unterschiede waren signifikant ($p=0,0139$).

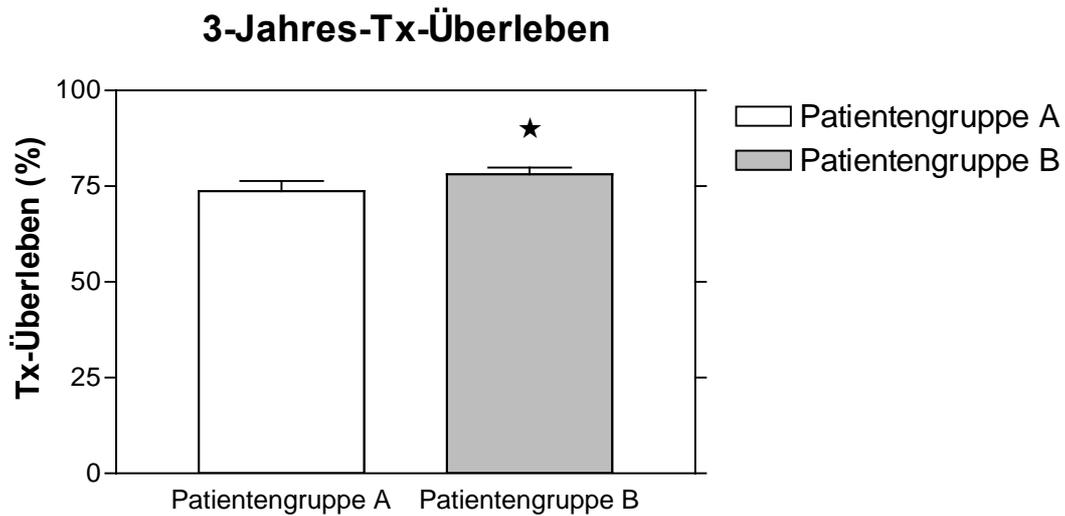


Abb. 3.15 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung im ersten Jahr nach Transplantation auf das Organüberleben 3 Jahre nach der Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=638$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=624$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2 Blutmeßwerte

3.2.1 Kreatinin (Serum)

Der Kreatinin-Plasmaspiegel ist ein klassischer Indikator für die Beurteilung der Nierenfunktion. Der individuelle Wert ist unter anderem von der Muskelmasse und dem Lebensalter abhängig.

Im ersten Monat nach Tx zeigten sich deutliche Unterschiede. Während in der Patientengruppe A ein Blutspiegel von 1,98 mg/dl erreicht wurde, lag der Wert in der

Patientengruppe B mit 1,70 mg/dl entscheidend tiefer. Dieser Effekt deutet auf eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats hin.

In der Folgezeit entwickelten sich die beiden Kurven in etwa gleich. In der Patientengruppe B lag die Kreatininkonzentration über den gesamten Beobachtungszeitraum nahezu konstant bei 1,70mg/dl (Tiefstwert 1,63mg/dl im 6. Monat nach Tx), in der Patientengruppe A ergab sich eine Erhöhung von 1,68mg/dl im 3. Monat nach Tx auf 1,73 mg/dl im 12. Monat nach Tx. (Höchstwert 1,76 mg/dl im 9. Monat nach Tx). Auffallend ist, daß die Konzentration in der Patientengruppe A mit Ausnahme des 6. Monats nach Tx immer höher als in der Patientengruppe B war. Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,2425$).

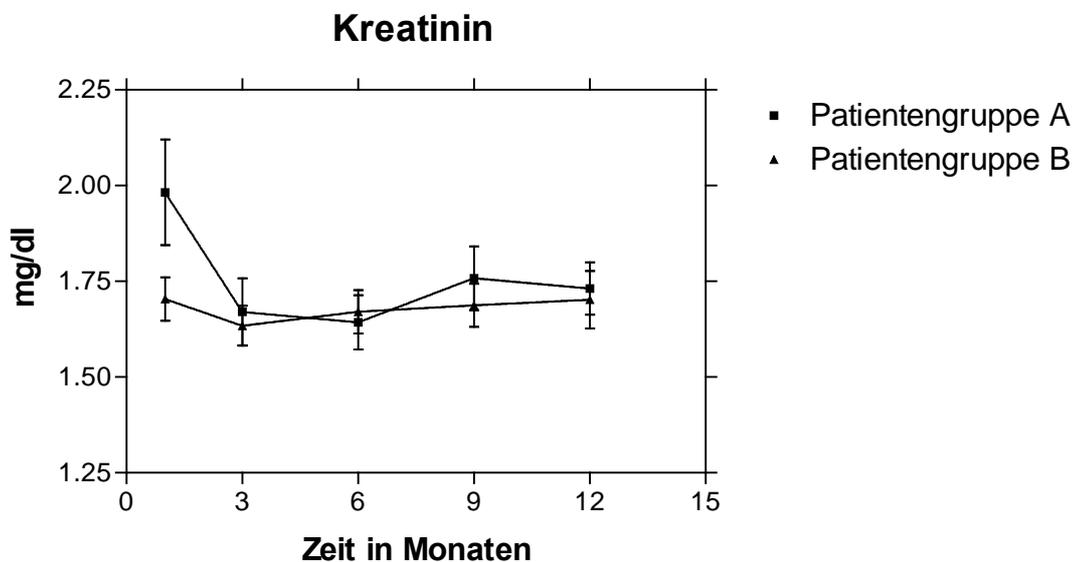


Abb. 3.16 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kreatininkonzentration in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=112-138$ Patienten mit niedrigem und $n=105-135$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2.2 Harnstoff

Die Harnstoffkonzentration steigt erst ab einem Funktionsverlust von 50-70% an. Sie dient deshalb als Indikator für ein Nierenversagen. Weitere nierenbedingte Ursachen für eine Konzentrationserhöhung sind u.a. Glomerulonephritiden, Pyelonephritis, Nephrosklerose und Vergiftungen (Schwermetalle). Zu den nierenunabhängigen

Faktoren erhöhter Harnstoffwerte zählen z.B. vermehrte eiweißreiche Nahrung, Flüssigkeitsverluste (Schwitzen, Durchfall), verminderte Nierendurchblutung sowie erhöhter Proteinabbau.

In den Untersuchungen konnten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Meßwerte lagen zwischen 30,5 und 33,4 mg/dl in der Patientengruppe B bzw. 29,9 und 32,4 mg/dl in der Patientengruppe A. Über den gesamten Zeitraum waren die beiden Kurvenverläufe innerhalb des Normbereichs von 10-50 mg/dl. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Cyclosporinspiegel und Harnstoffkonzentration hergestellt werden ($p=0,4840$).

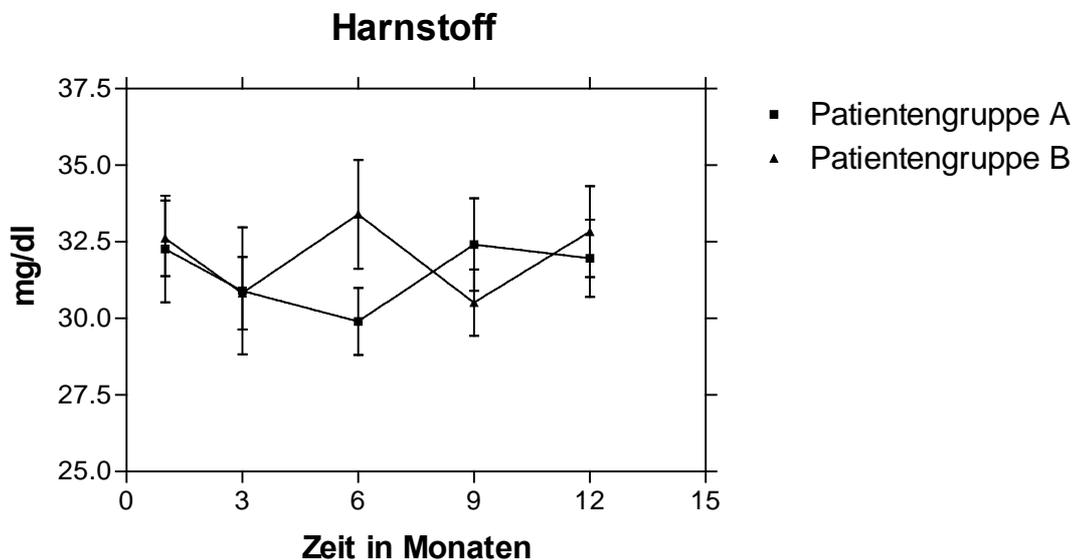


Abb. 3.17 zeigt den zeitlichen Verlauf der Harnstoffkonzentration in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=109-132$ Patienten mit niedrigem und $n=100-133$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2.3 Glomeruläre Filtrationsrate

Die exakte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist sehr aufwendig und wird deshalb üblicherweise nicht routinemäßig durchgeführt.

Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bietet eine einfache Möglichkeit zur Abschätzung. Hierbei wird der Wert aus der

Kreatininblutkonzentration, dem Patientenalter und dem Patientengeschlecht berechnet. Die Formel für die geschätzte (estimated) GFR (eGFR) lautet:

$$eGFR = [\text{Serum-Kreatinin}]^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$

Bei Frauen muß der Wert noch mit dem Faktor 0,742 multipliziert werden und bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wird zusätzlich noch mit dem Faktor 1,212 multipliziert.

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektel ergaben sich mit 51,98 ml/min/1,73m² in der Patientengruppe A und 49,88 ml/min/1,73m² in der Patientengruppe B ähnliche Werte. Die Unterschiede waren nicht signifikant (p=0,0863).

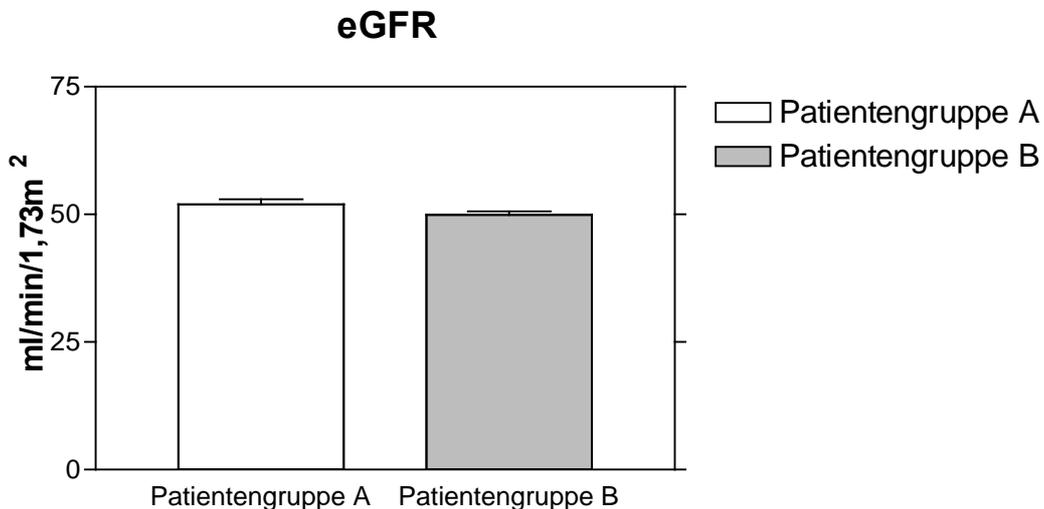


Abb. 3.18 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die eGFR im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit n=624 Meßwerten der Patientengruppe A und n=618 Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2.4 Harnsäure

Im Gegensatz zu Kreatinin und Harnstoff steigt der Harnsäurewert bereits im Anfangsstadium einer Nierenfunktionsstörung an.

In beiden Gruppen erhöhte sich die Harnsäurekonzentration kontinuierlich. Vor allem in den ersten drei Monaten nach Tx stiegen die Meßwerte stark an. Im weiteren

Verlauf entwickelten sich die Kurven auseinander. Während die Patientengruppe B zwischen 3. und 12. Monat nach Tx nur noch eine leichte Steigerung von 6,56 mg/dl auf 6,65 mg/dl aufwies, fiel in der Patientengruppe A die Erhöhung von 6,59 mg/dl auf 6,89 mg/dl stärker aus.

Insgesamt war somit in der Patientengruppe A der Anstieg von 5,65 mg/dl auf 6,88 mg/dl (Höchstwert 7,06 mg/dl im 9. Monat nach Tx) merklich stärker als in der Patientengruppe B mit einem Anstieg von 5,75 mg/dl auf 6,65 mg/dl (Höchstwert 6,65 mg/dl im 12. Monat nach Tx). Die Harnsäurekonzentration war dadurch in der Patientengruppe A immer höher als in der Patientengruppe B (Ausnahme erstes Monat nach Tx). Trotz des niedrigeren Kurvenverlaufs der Patientengruppe B konnten signifikante Unterschiede nicht festgestellt werden ($p=0,4326$).

Ab dem 6. Monat nach Tx lag die Harnsäurekonzentration in der Patientengruppe A oberhalb des Normbereichs von 2-6,7 mg/dl, während sich die Meßwerte der Patientengruppe B über den gesamten Zeitraum innerhalb des Normbereichs bewegten.

Über den gesamten Zeitraum betrachtet ergaben die Untersuchungen dagegen signifikant niedrigere Werte ($p=0,0062$) in der Patientengruppe B, so daß insgesamt von einem positiven Effekt der hohen Cyclosporindosierung ausgegangen werden kann (Abb.3.20).

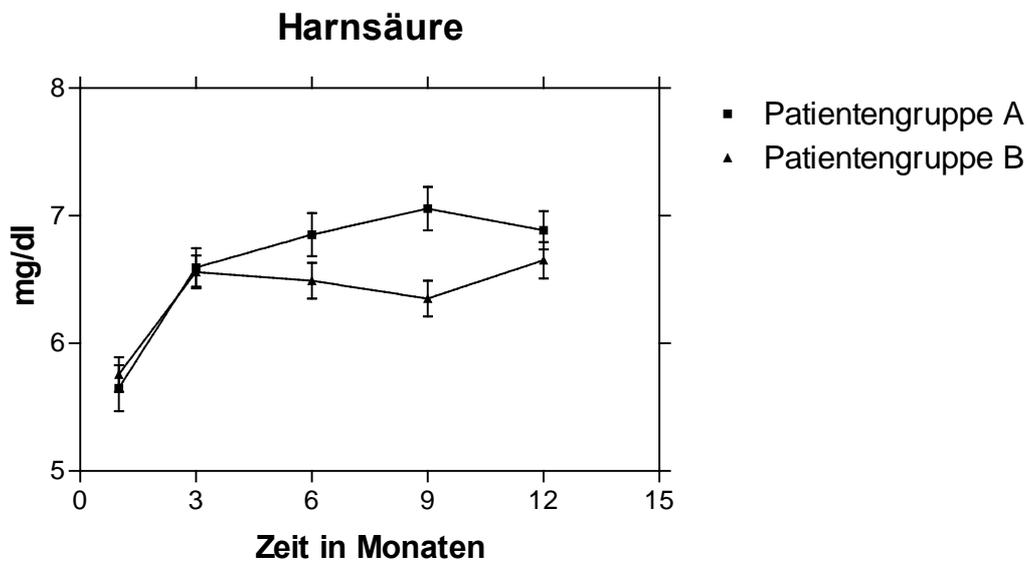


Abb. 3.19 zeigt den zeitlichen Verlauf Harnsäurekonzentration in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=109-132$ Patienten mit niedrigem und $n=101-131$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

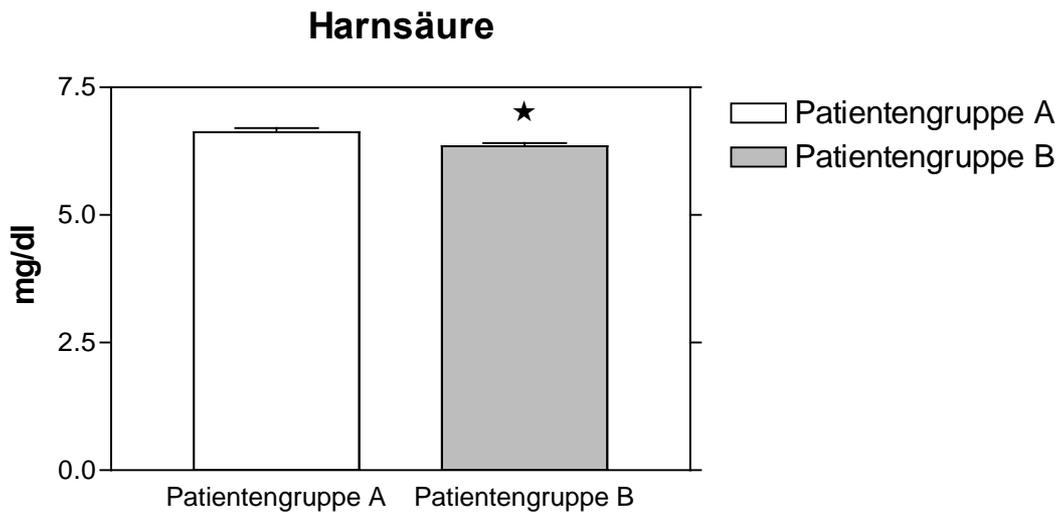


Abb. 3.20 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Harnsäurekonzentration im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=593$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=592$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2.5 Kalium

Die Kaliumionenkonzentration war in beiden Gruppen nahezu identisch. Ausgehend von leicht unterschiedlichen Meßwerten im ersten Monat (4,64 mmol/l in der Patientengruppe A bzw. 4,73 mmol/l in der Patientengruppe B) verbesserte sich der Wert auf 4,51 mmol bzw. 4,50 mmol/l (Patientengruppe A, Patientengruppe B) im 12. Monat nach Tx. Die Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander ($p=0,4498$).

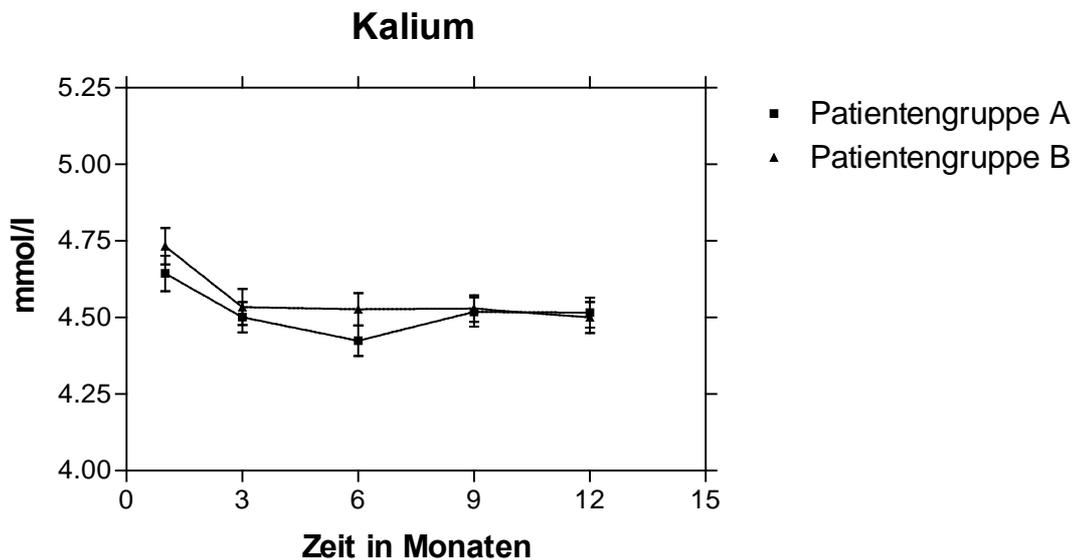


Abb. 3.21 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kaliumionenkonzentration in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=111-137$ Patienten mit niedrigem und $n=104-135$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.2.6 Phosphat

Die Phosphatkonzentration steigt bei verminderter Nierenfunktion an.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wobei allerdings ein kausaler Zusammenhang zur Cyclosporindosierung nicht bewiesen werden kann. Der Mittelwert war in der Patientengruppe B mit 2,63 mg/dl signifikant niedriger als in der Patientengruppe A mit 2,84 mg/dl ($p=0.0028$).

Im zeitlichen Verlauf stiegen die Meßwerte in beiden Gruppen an, ohne daß sich signifikante Unterschiede ergaben ($p=0,4523$). Jedoch war in der Patientengruppe A die Phosphatkonzentration jederzeit höher als in der Patientengruppe B.

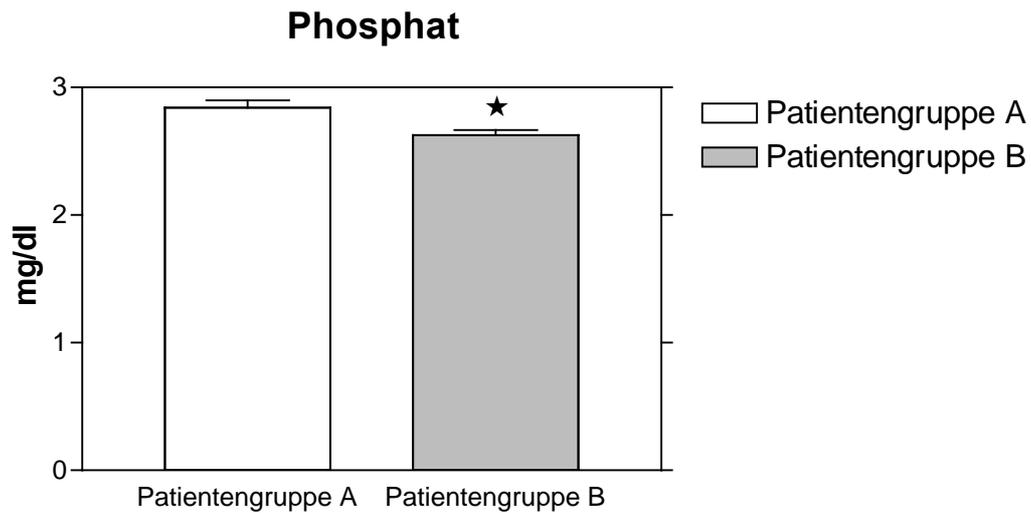


Abb. 3.22 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Phosphatkonzentration im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=597$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=591$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

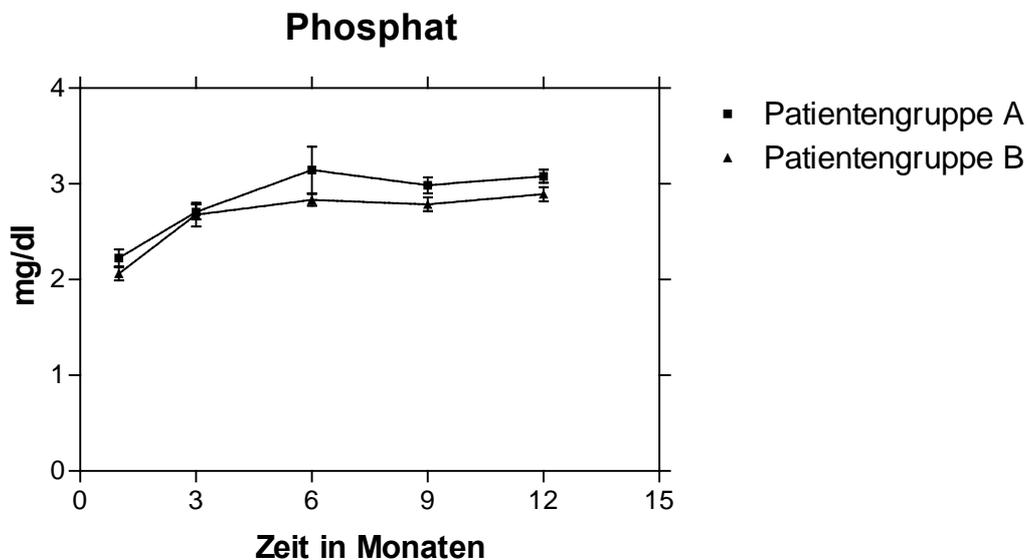


Abb. 3.23 zeigt den zeitlichen Verlauf der Phosphatkonzentration in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=110-133$ Patienten mit niedrigem und $n=99-133$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3 Urin-Untersuchungen

Die regelmäßige Urinuntersuchung ist essentieller Bestandteil der Transplantationsnachsorge. Neben der Bestimmung von Urinmenge und pH-Wert wird auf Proteingehalt, Glukosemenge und auf das Vorkommen von Zellen (Erythrozyten, Leukozyten) untersucht. Die Ergebnisse geben Aufschluß über den Verlauf der Transplantatfunktion sowie eventuelle Abstoßungsreaktionen.

3.3.1 Proteinurie (Stix)

Generell sollte Urin immer eiweißfrei sein.

Mittels Streifentest kann eine Messung schnell durchgeführt werden. Hierbei konnten keine signifikanten Zusammenhänge zur Cyclosporindosierung aufgezeigt werden ($p=0,9455$). Auffällig war jedoch der steile Anstieg in der Patientengruppe B im 12. Monat nach Tx.

Über den Gesamtzeitraum ergaben sich etwas niedrigere Werte in der Patientengruppe B, wobei sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ergab ($p=0,7167$).

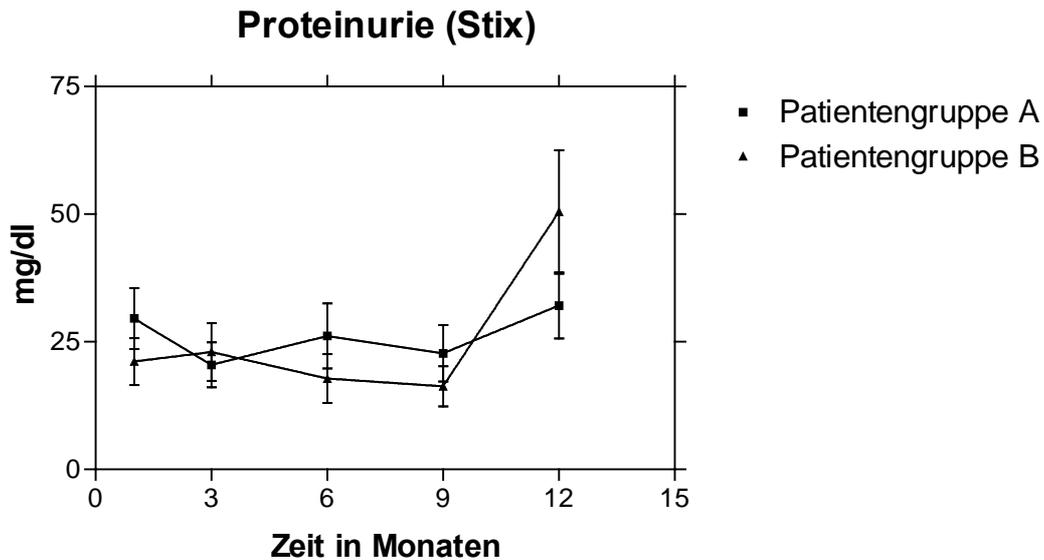


Abb. 3.24 zeigt den zeitlichen Verlauf der Proteinurie (Stix) in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=112-138$ Patienten mit niedrigem und $n=104-138$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

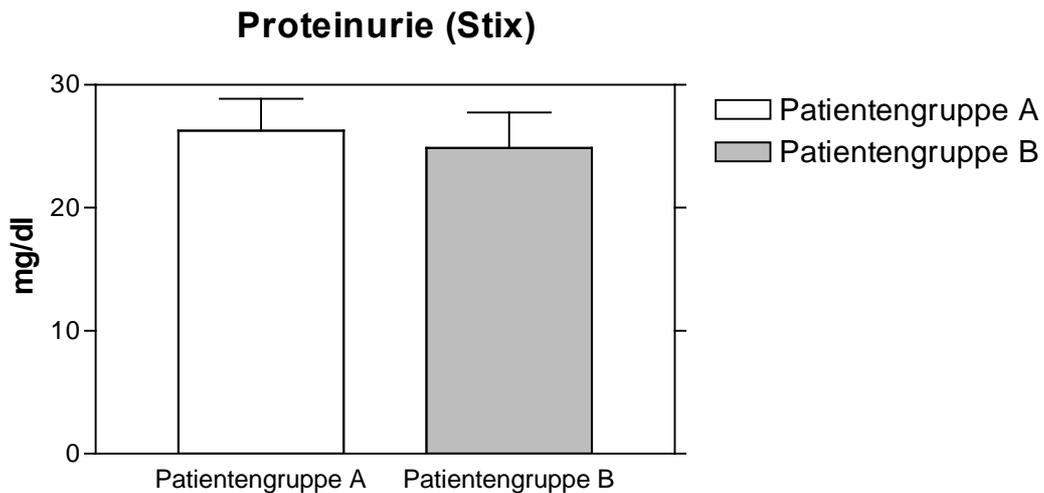


Abb. 3.25 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Proteinurie (Stix) im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=622$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=616$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3.2 Proteinurie (24h Sammelurin)

Wesentlich genauer als die Messung mittels Streifentest, ist die Bestimmung der Proteinurie im 24h Sammelurin.

Hierbei zeigte sich eine deutlich protektive Wirkung einer hohen Cyclosporinkonzentration in den ersten 12 Monaten ($p=0,0002$). Dieser Effekt schlug sich auch bei Betrachtung des Gesamtzeitraums nieder ($p=0,0003$).

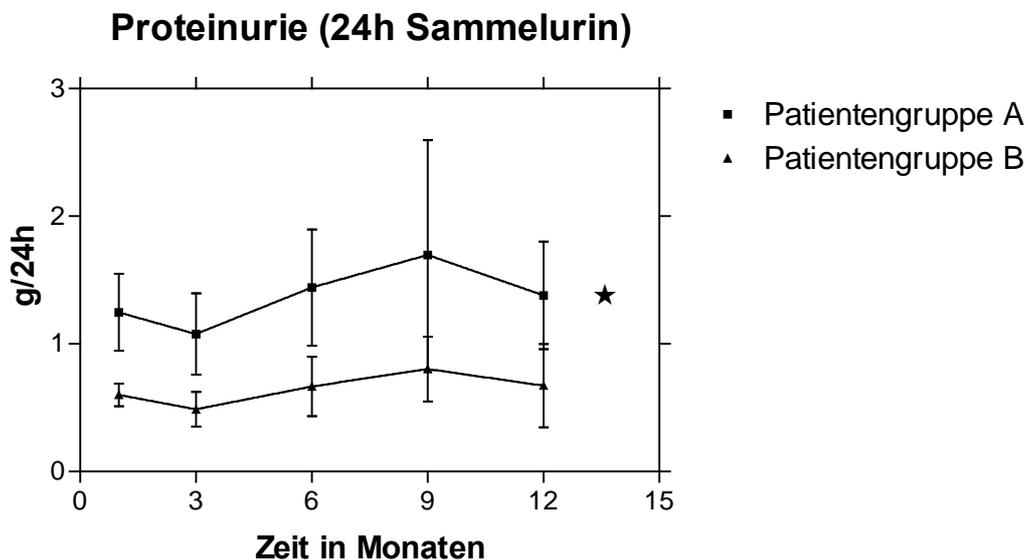


Abb. 3.26 zeigt den zeitlichen Verlauf der Proteinurie (24h Sammelurin) in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=6-14$ Patienten mit niedrigem und $n=11-28$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

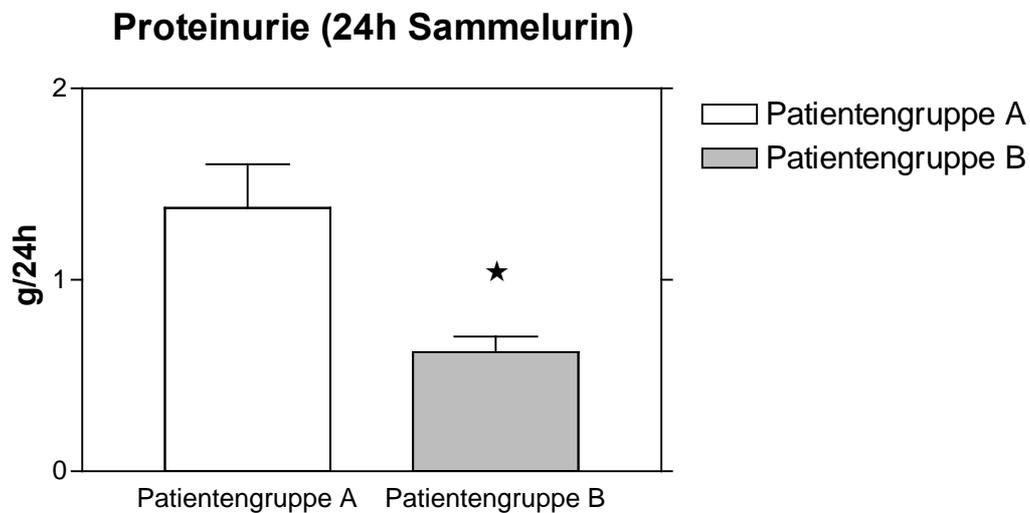


Abb. 3.27 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Proteinurie (24h Sammelurin) im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=52$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=91$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3.3 Erythrozyten im Urin

Beim Gesunden ist Urin frei von zellulären Bestandteilen. Dementsprechend ist eine Erythrozyturie als Hinweis auf einen strukturellen Schaden des Nierentransplantats zu Werten.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine deutlich erhöhte Anzahl an Erythrozyten pro Gesichtsfeld in der Patientengruppe A auf. Dieser Effekt war sowohl im Gesamtzeitraum ($p<0,0001$), als auch im zeitlichen Verlauf ($p=0,0081$) signifikant.

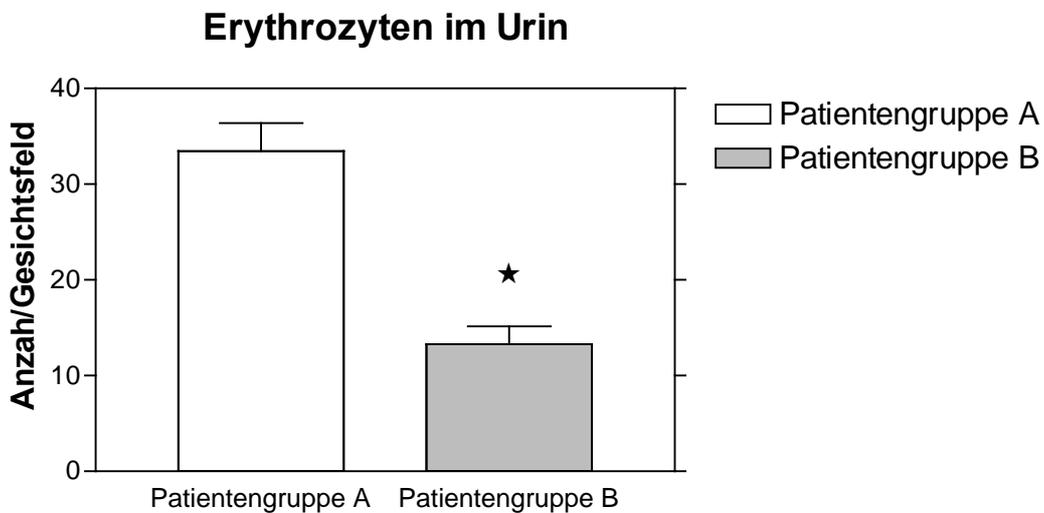


Abb. 3.28 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Anzahl der Erythrozyten im Urin im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=622$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=616$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

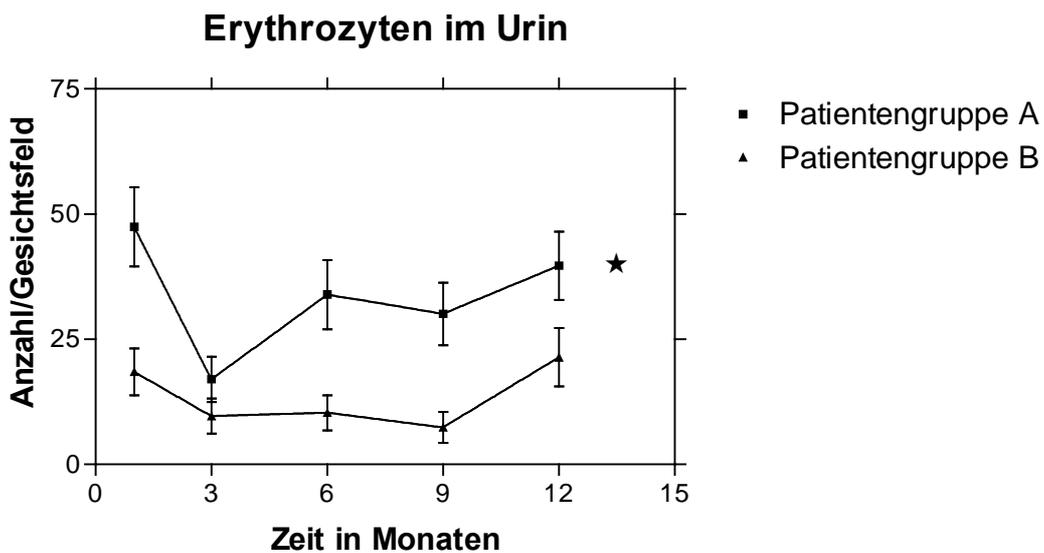


Abb. 3.29 zeigt den zeitlichen Verlauf der Erythrozytenanzahl im Urin in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=112-137$ Patienten mit niedrigem und $n=104-135$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3.4 Leukozyten im Urin

Auch Leukozyten sind normalerweise im Urin nicht vorhanden. Ihr Vorkommen deutet auf einen Harnwegsinfekt hin.

Im Gesamtzeitraum zeigte sich eine etwas höhere Anzahl an Leukozyten pro Gesichtsfeld in der Gruppe mit hoher Cyclosporinwirkung (3,3 gegenüber 3,0 Zellen in der Patientengruppe A). Signifikante Unterschiede wurden jedoch nicht erreicht ($p=0,1507$).

Im zeitlichen Verlauf nahm die Leukozytenzahl pro Gesichtsfeld in beiden Gruppen ab. Auffällig war, daß dieser Effekt in der Patientengruppe A ab dem 6. Monat stagnierte, in der Patientengruppe B dagegen erst ab dem 9. Monat. Auch hier waren die Kurvenverläufe nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,6199$). Am Ende des Untersuchungszeitraums fanden sich in beiden Gruppen nahezu identische Meßwerte.

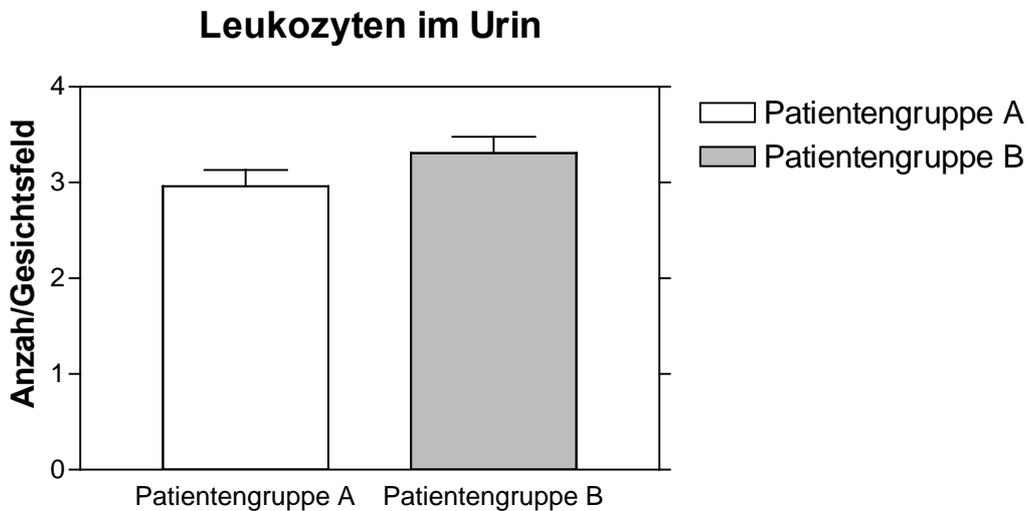


Abb. 3.30 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Anzahl der Leukozyten im Urin im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=623$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=616$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

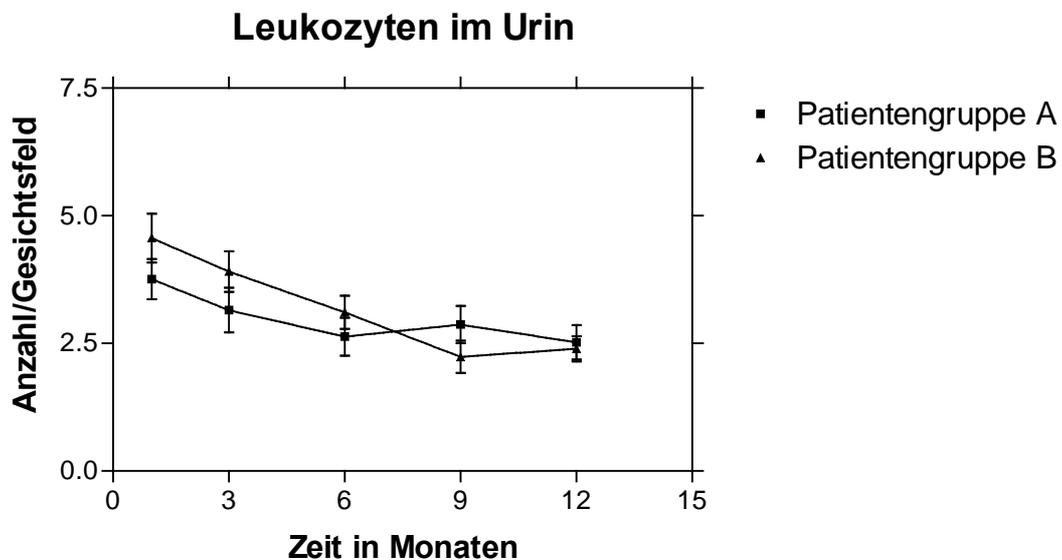


Abb. 3.31 zeigt den zeitlichen Verlauf der Leukozytenanzahl im Urin in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=112-138$ Patienten mit niedrigem und $n=104-135$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3.5 Kreatinin im Urin

In der Patientengruppe B war die Kreatininausscheidung mit 1,35 g/24h etwas höher als in der Patientengruppe A mit 1,29 g/24h. Aufgrund der unterschiedlichen Plasmakonzentration in den beiden Gruppen (vgl. 3.2.1) ergab sich ein deutlicher Unterschied in der Kreatinin-Clearance. In der Patientengruppe B wurden durchschnittlich 62,9 ml/min geklärt, in der Patientengruppe A dagegen nur 56,6 ml/min.

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich zwar bessere Clearancewerte in der Gruppe mit hoher Cyclosporindosierung (Abb. 3.34), die Kurvenverläufe waren aber nicht signifikant unterschiedlich voneinander ($p=0,0953$).

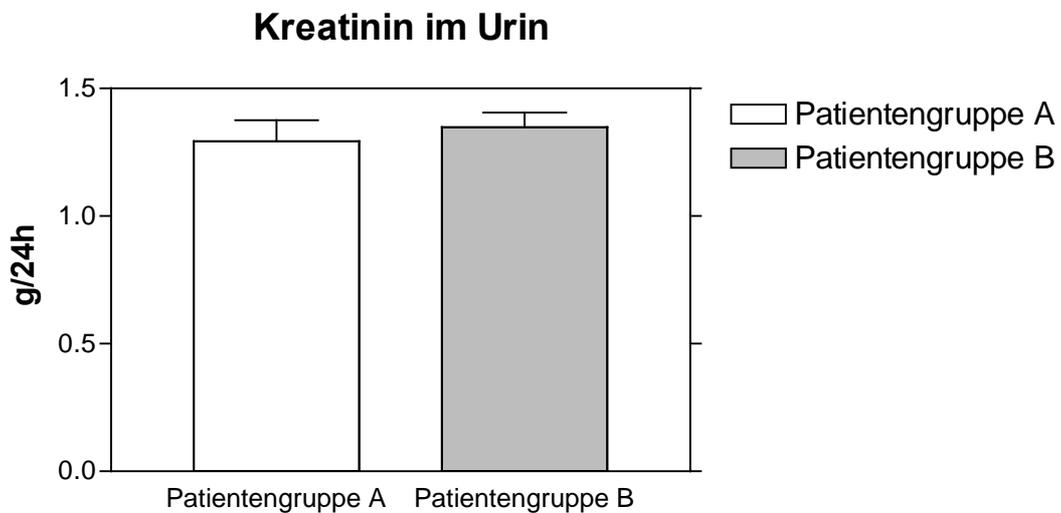


Abb. 3.32 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Kreatininmenge im Urin im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=47$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=84$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

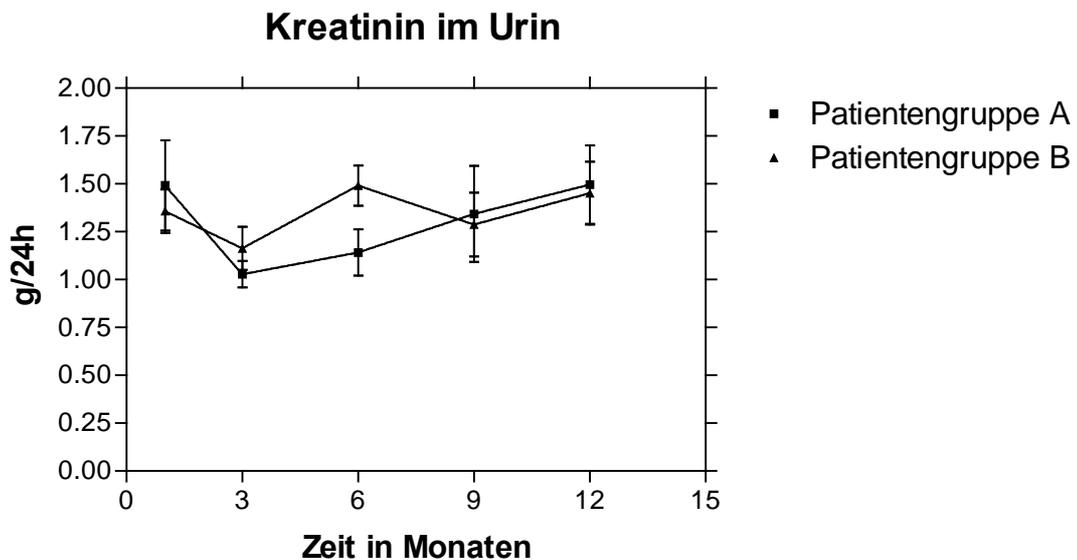


Abb.3.33 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kreatininmenge im Urin in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=3-13$ Patienten mit niedrigem und $n=14-25$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

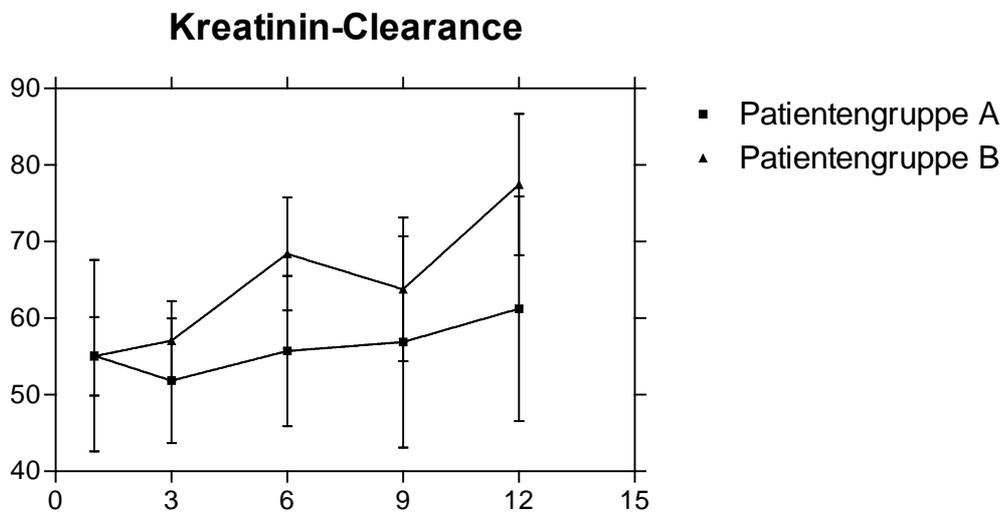


Abb. 3.34 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kreatinin-Clearance in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=6-13$ Patienten mit niedrigem und $n=10-24$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.3.6 Glukose im Urin

Die Glukoseausscheidung war in beiden Gruppen nahezu identisch (18,6 g/24h in der Patientengruppe A und 18,7 g/24h in der Patientengruppe B).

Im zeitlichen Verlauf nahmen die Verluste in beiden Gruppen ab, ohne daß sich signifikante Unterschiede darstellen ließen ($p=0,9066$).

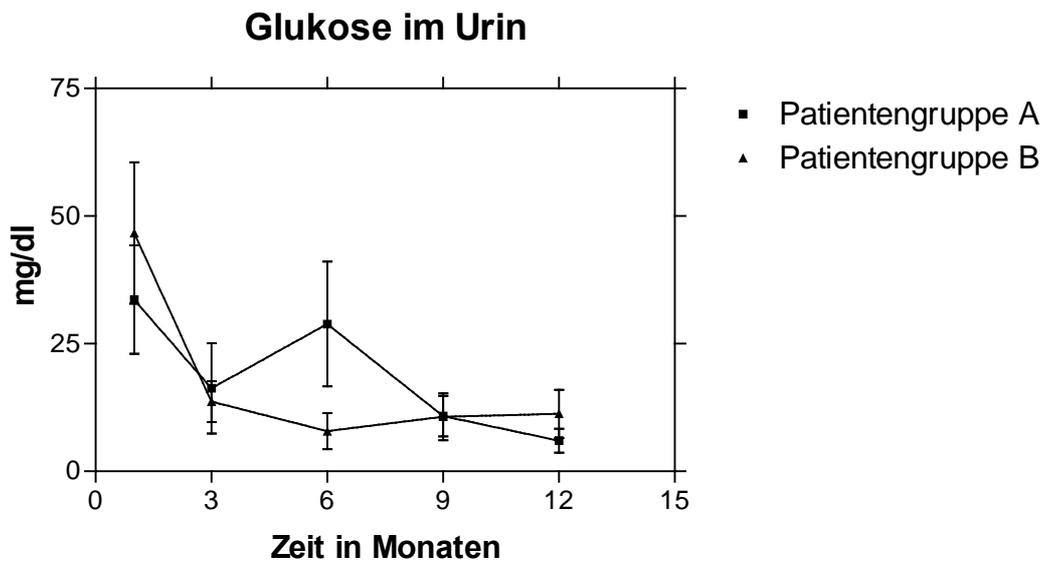


Abb. 3.35 zeigt den zeitlichen Verlauf der Glukosekonzentration im Urin in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=110-135$ Patienten mit niedrigem und $n=102-132$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

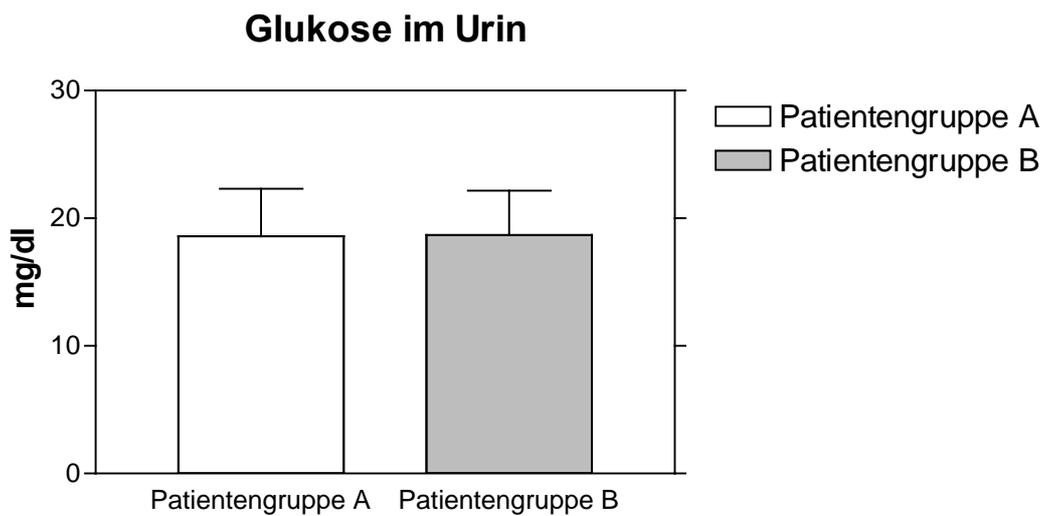


Abb. 3.36 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Glukosekonzentration im Urin im ersten Jahr nach Transplantation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=611$ Meßwerten der Patientengruppe A und $n=604$ Meßwerten der Patientengruppe B. Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.4.1 Cyclosporin

Frauen und Männer wurden mit nahezu gleichen Cyclosporindosen behandelt. In der Patientengruppe B war der durchschnittliche Spiegel bei Männern geringfügig um 11 mg/dl höher, in der Patientengruppe A dagegen um 5 mg/dl tiefer. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

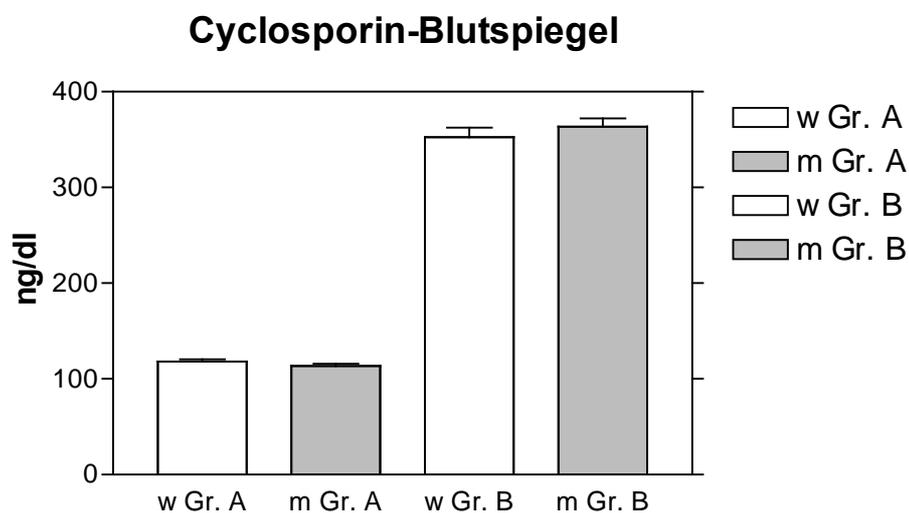


Abb. 3.37 zeigt den mittleren Cyclosporin-Blutspiegel im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=262$ Frauen und $n=362$ Männern der Patientengruppe A und $n=246$ Frauen und $n=372$ Männern der Patientengruppe B. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.2 Kreatinin

Da die Kreatininkonzentration unter anderem von der Muskelmasse abhängig ist, ergaben sich bei Betrachtung der absoluten Zahlen der Kreatinin-Blutkonzentration selbstverständlich Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern (vgl. Abb. 3.40). Im zeitlichen Verlauf zeigte sich aber auch ein deutlich unterschiedlicher Verlauf.

Bei Männern wirkte sich vor allem im ersten Monat eine hohe Cyclosporinkonzentration positiv aus ($\Delta[S\text{-Krea}] = 0,48 \text{ mg/dl}$). Dieser Effekt glich sich im zeitlichen Verlauf aus, so daß ab dem 6. Monat die Kurve in der Patientengruppe A leicht unter der der Patientengruppe B lag. Ein signifikanter Unterschied konnte dabei nicht abgeleitet werden ($p=0,6756$).

Dagegen ergaben sich bei Frauen deutlich positive Effekte über den gesamten Zeitraum. Während sich in der Patientengruppe A die Serumkonzentration von 1,60 mg/dl im ersten Monat auf 1,68 mg/dl im 12. Monat erhöhte, ergab sich in der Patientengruppe B eine Verbesserung von 1,63 mg/dl auf 1,49 mg/dl. Somit entwickelten sich die beiden Kurven signifikant auseinander ($p=0,0426$), wobei dieser Effekt besonders ab dem 6. Monat zum tragen kam.

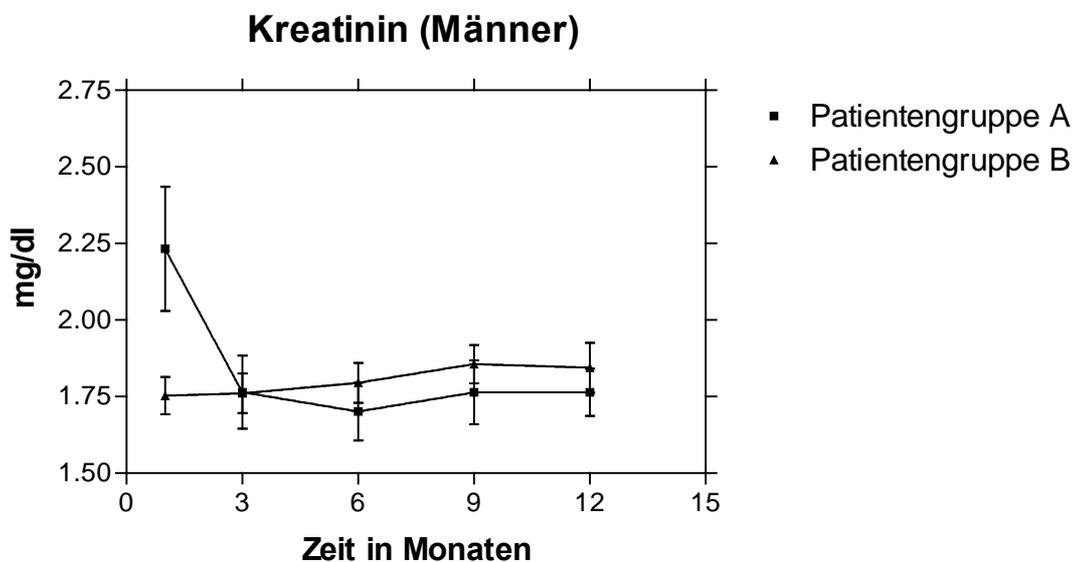


Abb. 3.38 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kreatininkonzentration bei Männern in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=68-81$ Patienten mit niedrigem und $n=63-81$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

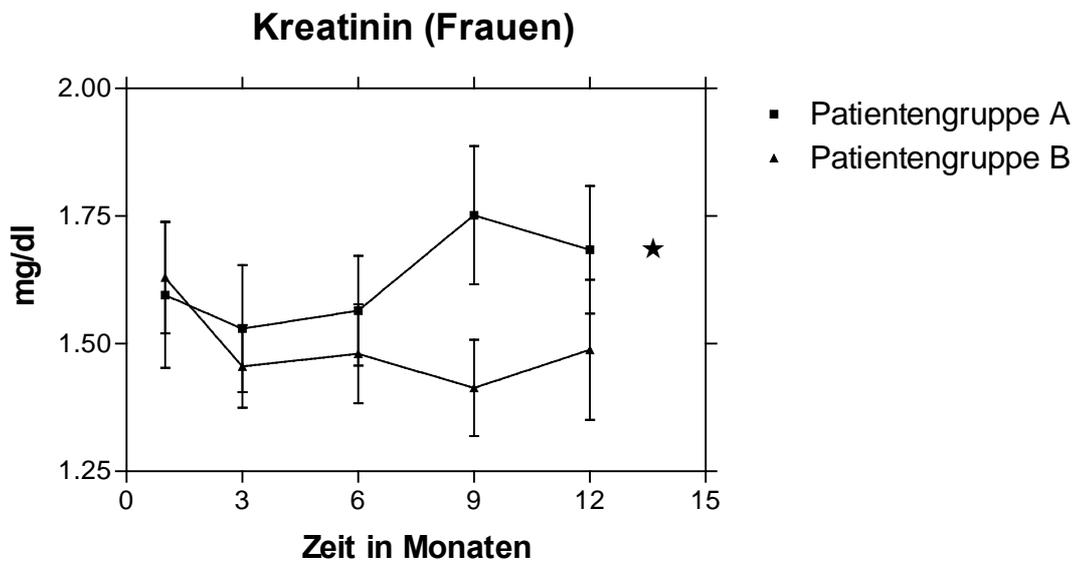


Abb. 3.39 zeigt den zeitlichen Verlauf der Kreatininkonzentration bei Frauen in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=44-57$ Patienten mit niedrigem und $n=42-57$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

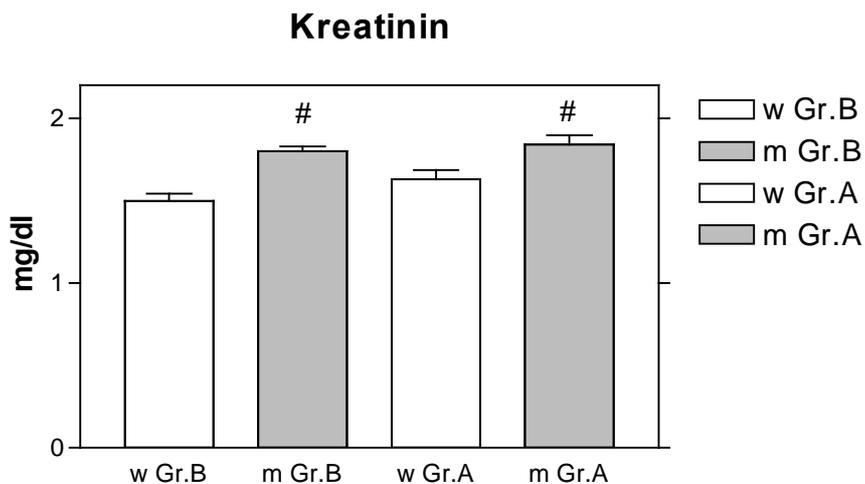


Abb. 3.40 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Kreatininkonzentration im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 257 Nierentransplantierten mit $n=623$ (261 weiblich und 362 männlich) Meßwerten der Patientengruppe A und $n=617$ (246 weiblich und 371 männlich) Meßwerten der Patientengruppe B. # weist auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern innerhalb der Patientengruppe A bzw. B hin. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.3 Harnsäure

Bei Männern war die Harnsäurekonzentration in der Patientengruppe B signifikant niedriger als in der Patientengruppe A ($p=0,0008$), bei Frauen ergaben sich dagegen kaum Unterschiede. Entsprechend der Norm wurden bei Männern generell höhere Blutspiegel erzielt, wobei die Regelwerte nicht überschritten wurden. Bei Frauen lagen die Durchschnittswerte dagegen in beiden Gruppen oberhalb des Normbereichs von 2,5-5,9 mg/dl (6,06 mg/dl in Patientengruppe A bzw. 5,96 mg/dl in Patientengruppe B).

Im zeitlichen Verlauf entwickelten sich die Männerkurven ab dem 6. Monat nach Transplantation auseinander. Jedoch konnte hierbei mit $p=0,2751$ kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

Bei Frauen entwickelten sich die Verlaufskurven in etwa gleich ($p= 0,7966$), lediglich im 9. Monat nach Tx ergab sich ein größerer Unterschied.

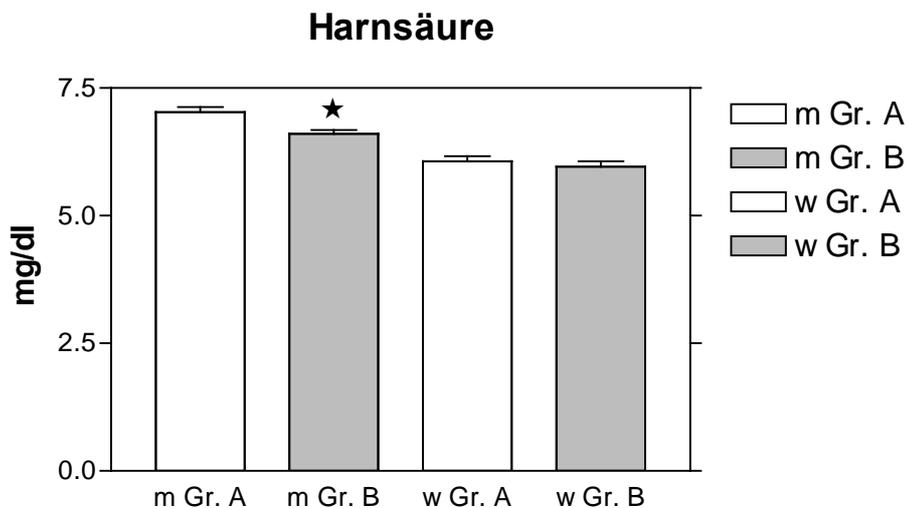


Abb. 3.41 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Harnsäurekonzentration im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 699 Meßwerten von Männern (344 aus der Patientengruppe A und 355 aus der Patientengruppe B) und 486 Meßwerten von Frauen (249 aus der Patientengruppe A und 237 aus der Patientengruppe B). Es ergeben sich bei Männern signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (*), während sich bei Frauen keine statistischen Auffälligkeiten zeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

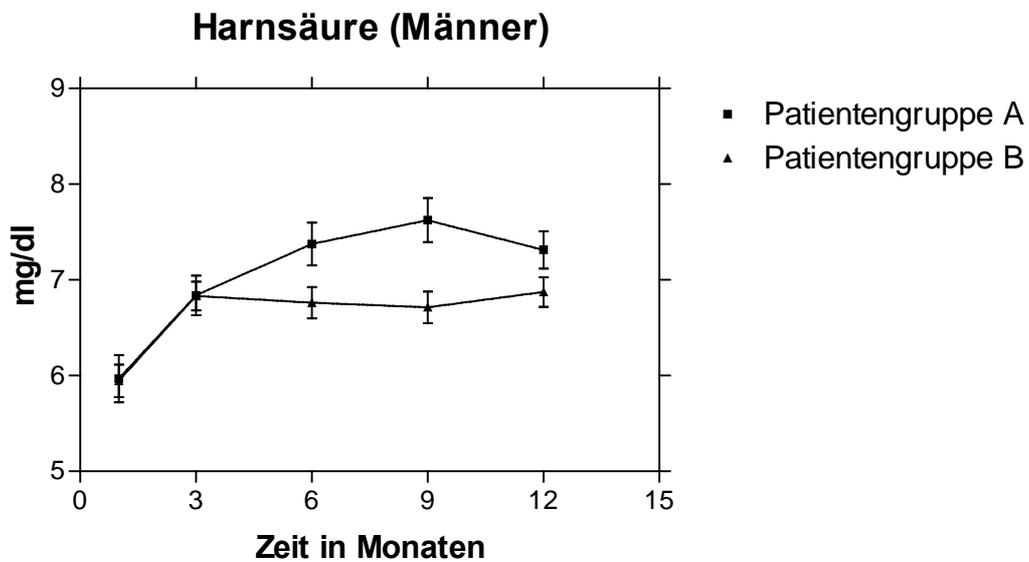


Abb. 3.42 zeigt den zeitlichen Verlauf der Harnsäurekonzentration bei Männern in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=63-75$ Patienten mit niedrigem und $n=61-80$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

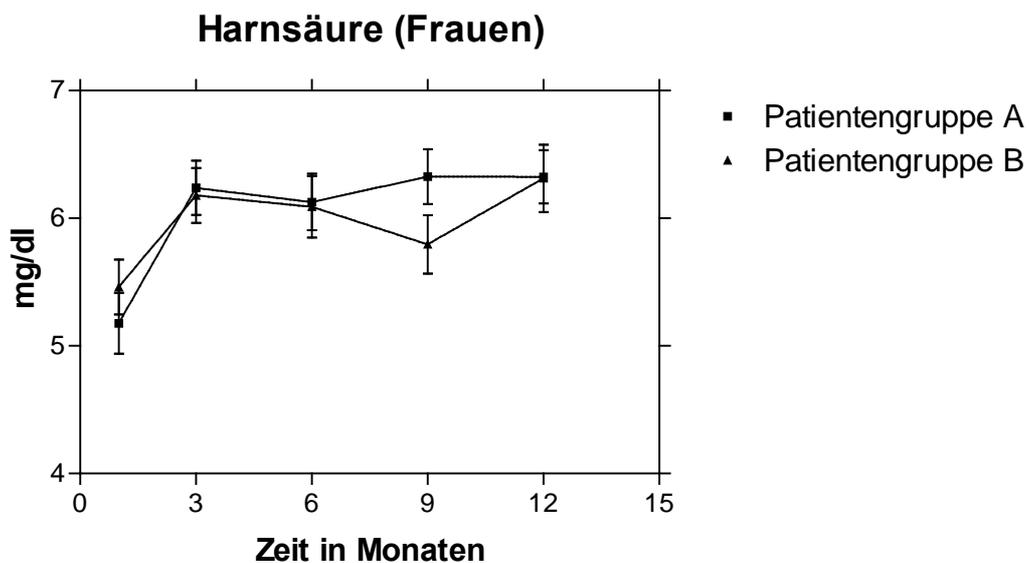


Abb. 3.43 zeigt den zeitlichen Verlauf der Harnsäurekonzentration bei Frauen in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=44-57$ Patienten mit niedrigem und $n=40-53$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.4 Phosphat

Eine hohe Cyclosporindosis wirkte sich senkend auf den Phosphatspiegel aus (siehe auch 3.2.5). Dieser Effekt war bei Frauen deutlich geringer ausgeprägt. Während beim weiblichen Geschlecht die Differenz zwischen Patientengruppe A und Patientengruppe B lediglich 0,08 mg/dl betrug, fiel dieser Unterschied bei Männern mit 0,30 mg/dl signifikant stärker aus ($p=0.0061$).

Dadurch ergaben sich bei hohem Cyclosporinspiegel signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern ($p=0,0001$), bei niedriger Dosierung dagegen nur leichte Differenzen ($p=0,3718$).

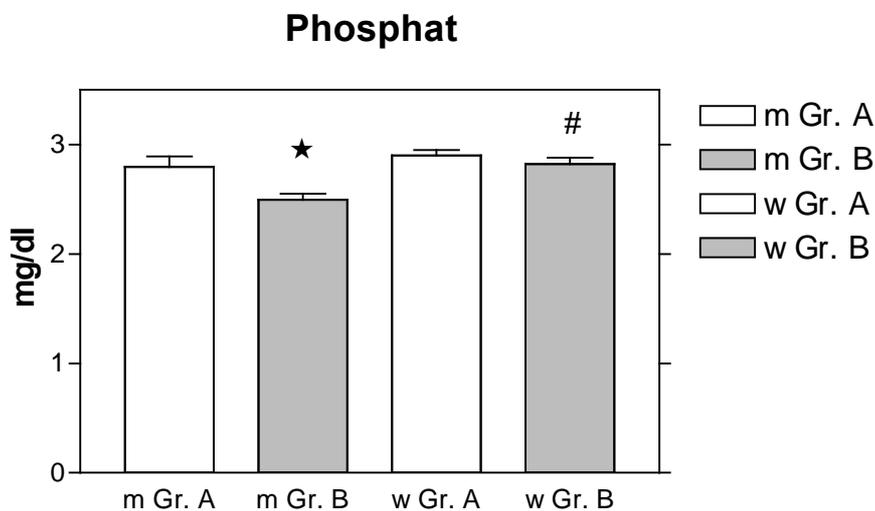


Abb. 3.44 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Phosphatkonzentration im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 257 Nierentransplantierten mit $n=597$ (252 weiblich und 345 männlich) Meßwerten der Patientengruppe A und $n=591$ (237 weiblich und 354 männlich) Meßwerten der Patientengruppe B. * zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Männern auf. # weist in der Patientengruppe B auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern hin, während sich in der Patientengruppe A keine statistischen Auffälligkeiten zeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.5 Proteinurie (24h Sammelurin)

Wie in 3.3.2 dargestellt, wirkte sich eine höhere Cyclosporindosis protektiv auf eine Proteinurie aus. Dieser Effekt war bei Männern stärker ausgeprägt. Der Proteinverlust war in der Patientengruppe A mit 1,68 g/24h fast dreimal so hoch wie in der Patientengruppe B mit 0,64 g/24h ($p=0,0006$). Auch bei Frauen ergaben sich mit 1,14 g/24h höhere Ausscheidung in der Patientengruppe A gegenüber 0,59 g/24h in der Patientengruppe B. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl konnte jedoch kein signifikanter Unterschied dargestellt werden ($p=0,0651$)

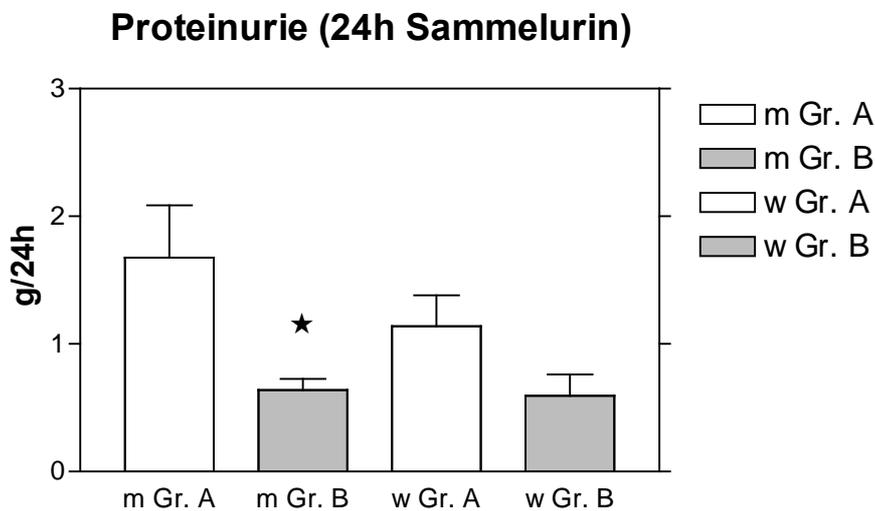


Abb. 3.45 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Proteinurie (24h Sammelurin) im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 80 Meßwerten von Männern (23 aus der Patientengruppe A und 57 aus der Patientengruppe B) und 63 Meßwerten von Frauen (29 aus der Patientengruppe A und 34 aus der Patientengruppe B). Es ergeben sich bei Männern signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (*), während sich bei Frauen keine statistischen Auffälligkeiten zeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.6 Erythrozyten im Urin

Wie bereits unter 3.3.3 beschrieben wirkte sich eine hohe Cyclosporindosierung positiv im Sinne einer verminderten Erythrozytenausscheidung aus. Diese Wirkung war bei Frauen stärker ausgeprägt. Es fanden sich bei Männern im Durchschnitt ca.

doppelt soviel Erythrozyten im Urin (16,5 gegenüber 8,5 pro Gesichtsfeld, $p=0,0357$). Der zeitliche Verlauf zeigt, daß dieser Unterschied vor allem in den ersten Monaten nach Tx auftrat, während sich im 12. Monat nach Tx nahezu identische Meßwerte ergaben. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht errechnet werden ($p=0,1085$).

In der Patientengruppe A ist dagegen die Erythrozytenausscheidung bei beiden Geschlechtern in etwa gleich hoch (Männer/Frauen jeweils 33,6 bzw. 33,2 Zellen pro Gesichtsfeld). Insgesamt sind hier die Werte aber signifikant höher, als in der Patientengruppe B (vgl. auch 3.3.3).

Im zeitlichen Verlauf verhalten sich beide Geschlechter ähnlich.

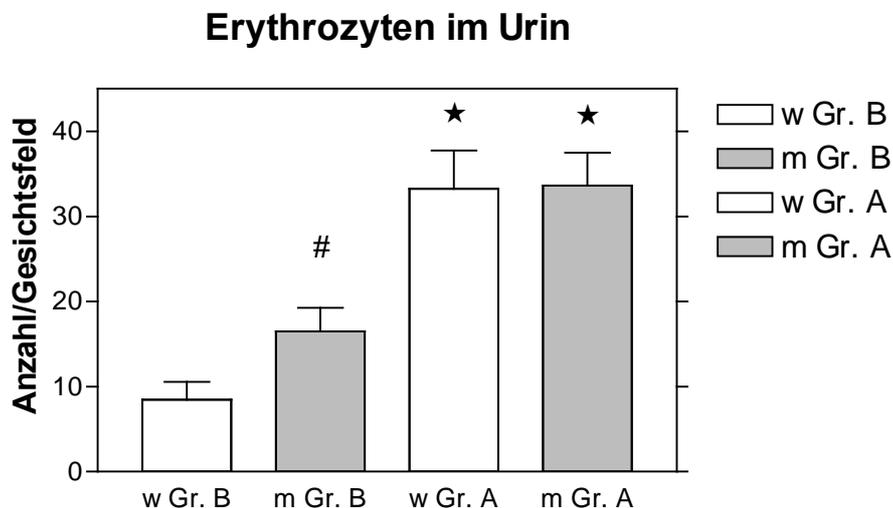


Abb. 3.46 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Anzahl der Erythrozyten im Urin im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=622$ (261 weiblich und 361 männlich) Meßwerten der Patientengruppe A und $n=616$ (245 weiblich und 371 männlich) Meßwerten der Patientengruppe B. * zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. # weist in der Patientengruppe B auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern hin, während sich in der Patientengruppe A keine statistischen Auffälligkeiten zeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

Erythrozyten im Urin

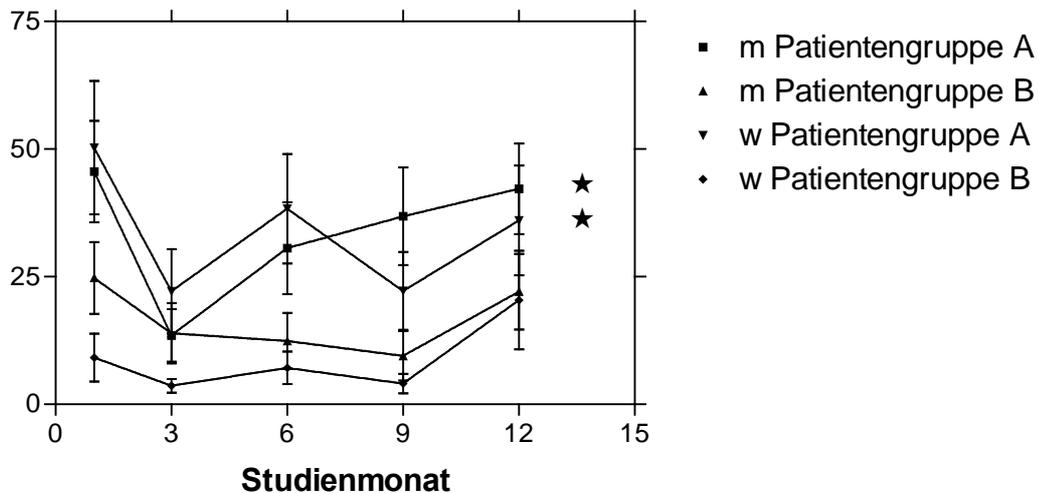


Abb. 3.47 zeigt den zeitlichen Verlauf der Erythrozytenanzahl im Urin bei Männern und Frauen in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=68-81$ Männern bzw. $n=44-56$ Frauen mit niedrigem und $n=63-81$ Männern bzw. $n=41-54$ Frauen mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die Kurvenverläufe sind in beiden Geschlechtern signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.4.7 Leukozyten im Urin

Während bei Männern der Leukozytengehalt des Urins nur marginale Unterschiede aufwies, konnte bei Frauen eine Steigerung in der Gruppe mit hoher Cyclosporinkonzentration festgestellt werden. Jedoch lagen hier die Unterschiede im nicht signifikanten Bereich ($p=0,3029$).

Insgesamt wiesen Frauen generell höhere Werte auf. Vor allem in der Patientengruppe B ergab sich ein signifikant höherer Leukozytenverlust bei Frauen ($p=0,0005$), in der Patientengruppe A war der Unterschied mit $p=0,0859$ nicht signifikant.

Bei Männern reduzierte sich mit zunehmender Behandlungsdauer die Ausscheidung in der Patientengruppe B stärker, so daß ab dem 6. Monat nach Tx die Kurve unter der der Patientengruppe A lag, bei Frauen waren die Verluste dagegen mit Ausnahme des 9. Monats nach Transplantation immer in der Patientengruppe A geringer.

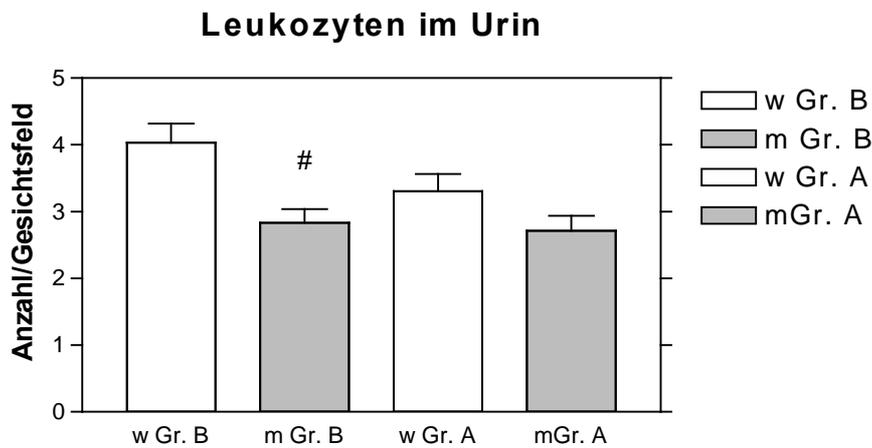


Abb. 3.48 zeigt den Einfluß der Cyclosporindosierung auf die Anzahl der Leukozyten im Urin im ersten Jahr nach Transplantation, nach Geschlechtern getrennt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von 259 Nierentransplantierten mit $n=623$ (262 weiblich und 361 männlich) Meßwerten der Patientengruppe A und $n=616$ (245 weiblich und 371 männlich) Meßwerten der Patientengruppe B. # weist in der Patientengruppe B auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern hin, während sich in der Patientengruppe A keine statistischen Auffälligkeiten zeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

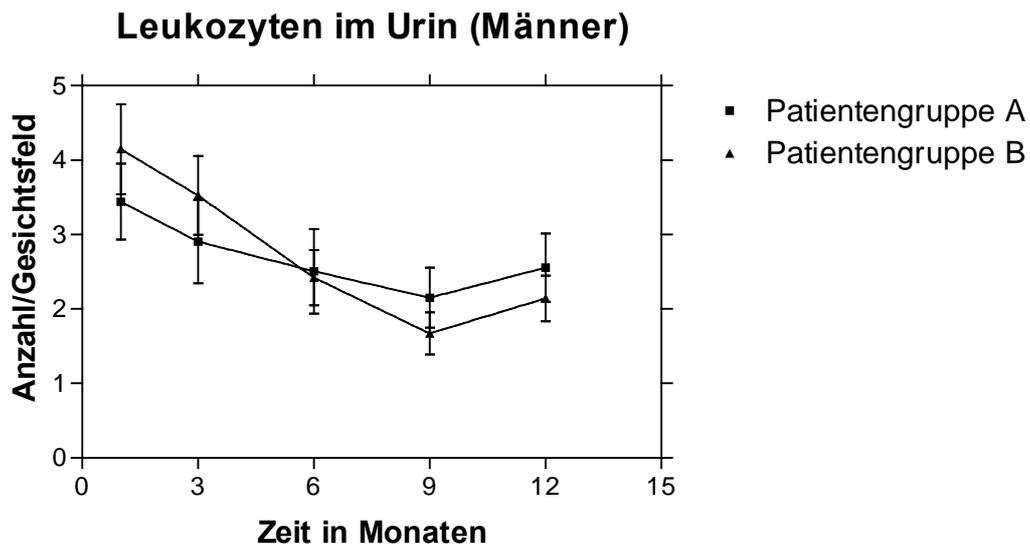


Abb. 3.49 zeigt den zeitlichen Verlauf der Leukozytenanzahl im Urin bei Männern in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=68-81$ Patienten mit niedrigem und $n=63-81$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

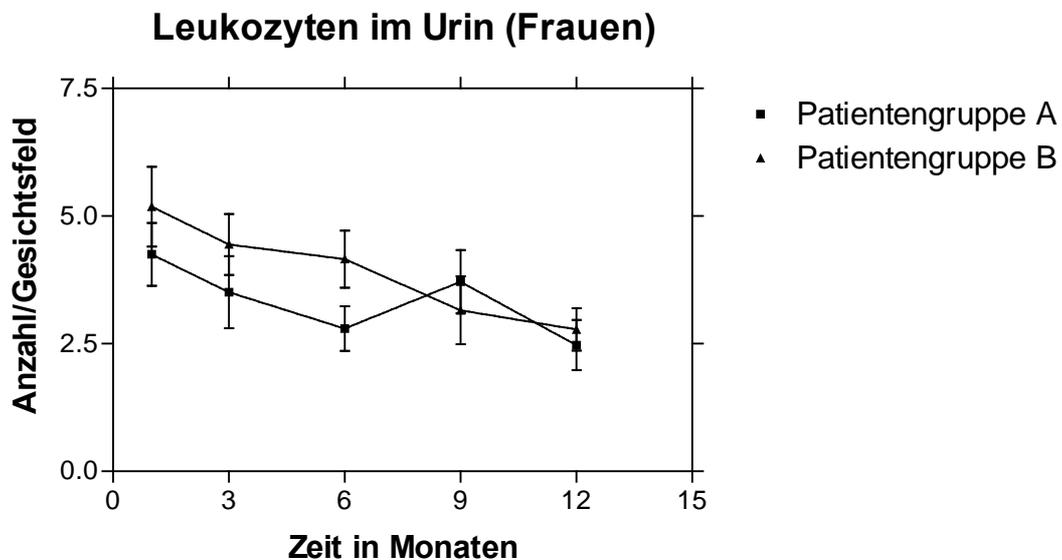


Abb. 3.50 zeigt den zeitlichen Verlauf der Leukozytenanzahl im Urin bei Frauen in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Cyclosporindosierung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM von $n=44-57$ Patienten mit niedrigem und $n=41-54$ Patienten mit hohem Cyclosporin-Plasmaspiegel. Die beiden Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Patientengruppe A: CyA bis 195 ng/ml, Patientengruppe B: CyA über 195 ng/ml.

3.5 Korrelationsanalyse zwischen CyA und den gemessenen Parametern

In Bezug auf mögliche Koppelungen zwischen der intervallskalierten Variablen CyA und den anderen erfassten intervallskalierten Variablen ergab sich ein insgesamt hochgradig indifferentes Muster.

In der Korrelationsanalyse (herkömmliche Pearson-Relation, sog. Produkt-Moment-Korrelation) ließ sich insgesamt nur in Bezug auf die Proteinurie ein gewisser Effekt nachweisen. Mit Ausnahme des 1. Monats nach Tx mit numerisch gänzlich unauffälliger Korrelation ($R = -0,08$, $n = 34$) ergaben sich zwischen CyA Spiegel und Höhe der Proteinurie zu jedem Zeitpunkt ein umgekehrter Zusammenhang. Die errechneten Korrelationen für den 6. und 12. Monat nach Tx lagen bei $R = -0,34$ ($n = 30$) bzw. $R = -0,44$ ($n = 28$) und waren statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Korrelationen für

den 3. und 9. Monat nach Tx lagen bei $R=-0,29$ ($n=31$) bzw. $R=-0,34$ ($n=20$). Über den Gesamtzeitraum betrachtet lagen die errechneten Werte bei $R=-0,24805$ und $p=0,0014$ ($n=143$).

Bei ausreichender Stichprobengröße werden auch numerische kleine R-Werte signifikant, während umgekehrt bei vermindertem Stichprobenumfang erst bei entsprechend größeren R-Werten von einer statistisch signifikanten Aussagekraft gesprochen werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Besonderheit kann bei der vorliegenden Studie mit der nötigen Zurückhaltung aber konstatiert werden, daß bei den untersuchten Patienten mit höherer CyA Dosis eine Reduktion des Proteinurieausmaßes einherging, während bei den Nierentransplantierten mit niedrigerer CyA Dosis eine Steigerung der Proteinverluste zu beobachten war. Von einem nach üblichem Sprachgebrauch als „strenge“ oder „enge“ zu kennzeichnenden Zusammenhang der beiden Variablen kann bei den hier untersuchten Fallzahlen und Korrelationshöhen jedoch noch nicht gesprochen werden.

Das hier dargestellte Modell hat vielmehr allgemein orientierende Funktion. Es zeigt die gegebene Beziehung der 3 nierenassoziierten Parameter, deren Ausprägung, wie aus der Forschung bekannt, mit der Situation beim Blutdruck in gewisser Beziehung steht. Der Blutbildkomplex (Erythrozyten, Leukozyten) weist eine gewisse Beziehung zur Proteinurie auf. Hierin spiegeln sich möglicherweise generalisierte inflammatorische Prozesse wieder. Das CyA Medikationsausmaß stand zu allen vorgenannten Kriterien mithin in keiner systematischen Beziehung, so daß CyA also anscheinend, wie therapeutisch gewünscht, primär unmittelbar die IS beeinflusst.

4. Diskussion

Die immunsuppressive Therapie unmittelbar nach der Operation hat erheblichen Einfluß auf den Transplantationserfolg. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, daß die Funktionsparameter als Prediktor für den langfristigen Behandlungserfolg herangezogen werden können. Die Grundlagen werden also im ersten Jahr post Tx gelegt und wirken über das ganze Organleben fort.

Die hier dargestellte Studie zeigt, daß die Nierenfunktion im starken Maße von der Cyclosporindosis beeinflusst wurde. In der Patientengruppe B waren die nierenrelevanten Meßwerte durchwegs besser oder gleich, verglichen mit der Patientengruppe A. Lediglich beim systolischen und diastolischen Blutdruck ergaben sich leicht erhöhte Werte in der Patientengruppe B, wobei die Unterschiede im nicht signifikanten Bereich lagen.

4.1 Kreatinin

Von zahlreichen Autoren wird die Nierenfunktion anhand der Kreatininkonzentration im Serum beurteilt. Ein erhöhter Grundwert verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist bei Nierentransplantierten normal (21) und war dementsprechend auch bei den hier untersuchten Patienten vorzufinden. Clase et al stellten dar, daß sich bei höherem Cyclosporinspiegel niedrigere Kreatininwerte einstellen (10). Anhand von 98 Patienten zeigten sie, daß der dritte Tag nach der Operation für die AR-Prophylaxe von entscheidender Bedeutung ist. Mit dem Erreichen der Zieldosis von $AUC_{0-4} \geq 4400$ ng/h/ml stellten sich über den Zeitraum von 6 Monaten hinweg mit 154 ± 63 $\mu\text{mol/l}$ tendenziell niedrigere Kreatininmeßwerte ein gegenüber 176 ± 45 $\mu\text{mol/l}$ bei den Fällen unterhalb dieser Schwelle. Aufgrund der niedrigen Fallzahl lagen die Unterschiede jedoch im nicht signifikanten Bereich ($p=0,19$). Analog stellte sich der Zusammenhang bei der Cyclosporinkonzentration $C_2 \geq 1700$ ng/ml dar (154 ± 62 $\mu\text{mol/l}$ gegenüber 168 ± 55 $\mu\text{mol/l}$ bei $C_2 < 1700$ ng/ml, $p=0,36$).

Es ist bekannt, daß CyA langfristig auf Grund seiner nephrotoxischen Nebenwirkung die Niere schädigt. Gleichwohl bleibt die Kreatininclearance oftmals über Jahre stabil (53). Der Vergleich zwischen Probebiopsien und den histologischen Untersuchungen der Transplantatnephrektomien zeigt, daß die CyA induzierte Nephrotoxizität zumindest nicht alleinige Ursache des Transplantatverlusts ist (53).

Bei den hier untersuchten Patienten stellte sich entsprechend den Feststellungen von Clase et al (10) eine positive Wirkung in der Patientengruppe B heraus, wobei ebenso ein signifikanter Effekt für das Gesamtkollektiv nicht errechnet werden konnte ($p=0,2425$). Interessanterweise zeigte die geschlechtliche Trennung jedoch auffällige Unterschiede. Während Männer insgesamt (mit Ausnahme des ersten Monats nach der Operation) gleichläufige Kreatininblutspiegel hatten, entwickelten sich die Kurven bei Frauen deutlich auseinander. Besonders in der zweiten Jahreshälfte nach dem chirurgischen Eingriff profitierten Frauen von der höheren CyA Dosierung. Dieser Sachverhalt wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Die Kreatininclearance war dagegen unabhängig vom Geschlecht in der Patientengruppe B größer. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht errechnet werden ($p=0,0953$).

Paraskevas et al postulierten 2003 den 12-Monats Kreatininwert als Prediktor für den langfristigen Transplantationserfolg (50). Nach ihren Untersuchungen sank die 5-Jahres-Transplantatüberlebenschance mit einer höheren Kreatininblutkonzentration im 12. Monat nach Tx. Ebenso war auch der Anstieg zwischen dem 6. und 12. Monat bedeutsam. Auch bei den hier untersuchten Patienten zeigten sich im entsprechenden Zeitraum gleichmäßigere Werte in der Patientengruppe B ($\Delta[S\text{-Krea}] = 0,03 \text{ mg/dl}$), wohingegen in der Patientengruppe A zwischen dem 6. und 12. Monat nach Tx ein Anstieg um $0,09 \text{ mg/dl}$ zu verzeichnen war. Ebenso konnte beim längerfristigen Transplantatüberleben ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,0139$). Während in der Patientengruppe B drei Jahre nach Tx noch 78,1% der Spendernieren in Funktion waren, arbeiteten zum entsprechenden Zeitpunkt lediglich noch 73,7% der Fremdorgane in der Patientengruppe A. Die Beobachtungszeit war jedoch in der vorliegenden Studie aber kürzer als bei Paraskevas.

4.2 Harnsäure

Der Einfluß der Harnsäurekonzentration auf eine transplantierte Niere wird häufig verkannt. Obwohl eine Erhöhung der Konzentration oft mit einer schlechteren Funktion verbunden ist (20,44,54), liegen dazu nur wenige Studien vor. Der genaue Zusammenhang ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Es scheint aber, daß ein erhöhter Harnsäurespiegel ein potentieller Risikofaktor für eine chronische Transplantatnephropathie (CTN) ist (44). Gerhardt et al konnten anhand von 350 Nierenempfängern zeigen, daß fünf Jahre nach der Operation bei normalem Harnsäurespiegel 83,3% der Organe noch arbeiteten im Gegensatz zu lediglich 68,8% bei hyperurikämischen Patienten (20).

Obwohl Hyperurikämie als Nebenwirkung schon länger bekannt ist, konnte die genaue Ursache für die cyclosporininduzierte Steigerung der Harnsäurekonzentration bisher noch nicht geklärt werden. Zurcher et al fanden bei ihren Patienten nach 1-jähriger Behandlung mit CyA in 53% der Fälle erhöhte Harnsäurewerte (74). Sie führten, wie auch einige andere Autoren, den Anstieg auf eine verminderte glomerulären Filtrationsrate (GFR) zurück (9,44,74). Chanard et al behandelten 48 hypertensive Patienten entweder mit dem Kalziumkanalblocker Amlodipin oder mit dem Betablocker Tertatolol (9). Sie stellten dabei fest, daß bei den mit Amlodipin behandelten Nierentransplantierten gleichzeitig die GFR anstieg die Harnsäurekonzentration im Blut abfiel. In der Tertatolol-Gruppe war die Reaktion genau umgekehrt. Sie folgerten daraus, daß die Hyperurikämie direkte Folge der CyA-induzierten Verminderung der GFR sei. Die zusätzliche Verbesserung der Kreatininkonzentration deutete dabei aber auch auf eine bessere Nierenfunktion in der Amlodipin-Gruppe hin (9).

Die Ergebnisse anderer Studien deuten dagegen darauf hin, daß CyA die Harnsäureausscheidung behindert (54). Perico et al begründen die verminderte Harnsäure-Clearance mit einer veränderten tubulären Ausscheidung (54). Der Wert könnte somit einen unmittelbaren Indikator für die Nierenfunktion darstellen. Lin et al verglichen den Einfluß der Behandlung von Nierentransplantationspatienten mit CyA bzw. Azathioprin auf den Harnsäurespiegel (42). Sie stellten dabei fest, daß eine Hyperurikämie in der CyA-Gruppe mit 84% deutlich häufiger auftrat, als in der

Azathioprin-Gruppe mit 30% ($p=0,0001$). Jedoch konnten sie keine Korrelation zwischen dem CyA-Talblutspiegel und der Harnsäurekonzentration feststellen (42). Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich bessere Werte in der Patientengruppe B, wobei die Unterschiede im 2. Halbjahr nach der Transplantation zunehmend auffällig wurden. Die Berechnung der Pearson-Korrelation konnte dabei keinen Zusammenhang zwischen dem CyA-Blutspiegel und der Harnsäurekonzentration herstellen ($R=-0,07096$, $p=0,00727$). Die besseren Funktionsparameter in der Patientengruppe B deuten auf eine insgesamt bessere Transplantatfunktion hin.

4.3 Kalium

Die Kaliumionenkonzentration wurde dagegen bei den hier untersuchten Patienten nicht von der Cyclosporindosis beeinflusst. Es fanden sich sowohl bei der Patientengruppe A, als auch bei der Patientengruppe B nahezu identische Werte. Die Wirkung der Immunsuppressiva wird in diesem Punkt kontrovers diskutiert. Da eine Hyperkaliämie nach Nierentransplantation häufig beobachtet wurde, sahen einige Autoren hierin eine weitere Nebenwirkung der immunsuppressiven Medikamente (17). Bantle et al zeigten, daß bei der Behandlung mit CyA das Renin-Angiotensin-System gehemmt war (5,8) und folglich weniger Aldosteron gebildet wurde. Wie seit längerem bekannt, hemmt CyA zusätzlich die Aldosteronwirkung auf die Tubuluszellen (5,64). In der Summe unterdrücken diese Faktoren die K^+ -Sekretion im distalen Tubulus und können somit einer Hyperkaliämie auslösen.

Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien keine CyA abhängige Beeinflussung der Kaliumionenkonzentration nachgewiesen werden (15). Ferrer-Martinez et al stellten dar, daß sich die prätransplantäre Erhöhung der Kaliumionenkonzentration nach der Operation normalisierte und folgerten daraus, daß dies durch die korrekte Nierenfunktion bewirkt würde (15). Ebenso konnten Higgins et al bei 80 mit CyA behandelten Patienten keine Erhöhung der Kaliumionenkonzentration feststellen (26). Sie folgerten daraus, daß sich eine Hyperkaliämie erst bei gestörter Funktion des distalen Tubulus entwickelt, und sahen darin ein Anzeichen einer CTN. Es scheint

jedenfalls, daß CyA den Kaliumhaushalt nicht negativ beeinflusst, sondern daß hier möglicherweise eine Transplantatschädigung infolge ungenügender IS ihren Ausdruck findet. Eine negative Auswirkung einer höheren Dosierung kann nach den hier untersuchten Daten gleichsam ausgeschlossen werden.

4.4 Phosphat

Oftmals wurde beobachtet, daß in der Frühphase nach der Transplantation die Phosphatkonzentration erniedrigt ist (71). Nach einigen Monaten erholte sich diese Absenkung (65) und stellte sich auf einem vergleichsweise niedrigem Niveau ein. Bei den hier untersuchten Patienten zeigten sich insgesamt niedrigere Meßwerte in der Patientengruppe B, wobei sich die Unterschiede im zeitlichen Verlauf zunehmend reduzierten. Es scheint, daß bei einer höheren CyA Dosierung die Normalisierung der Phosphatkonzentration etwas verzögert wird. Nach den vorliegenden Daten ist kein Einfluß des CyA-Blutspiegels auf die Phosphatkonzentration feststellbar.

4.5 Proteinurie

Eine Proteinurie in der Frühphase nach Tx (bis 6 Wochen) ist in nahezu allen Fällen zwischenzeitlich feststellbar, jedoch ist diese Diagnose ohne jegliche prognostische Bedeutung (29). Anders stellt sich der Sachverhalt im weiteren Verlauf dar. Eiweißverluste im Urin deuten immer auf einen pathologischen Prozeß hin. Speziell bei Transplantationspatienten muß eine AR in Betracht gezogen werden. Je länger die proteinurische Phase andauert, desto schlechter ist die Transplantatprognose. Hohage et al konnten den Zusammenhang zwischen Proteinurie und langfristigen Transplantationserfolg nachweisen (29). Sie untersuchten insgesamt 357 Patienten anhand der Proteinausscheidung und bildeten zwei Gruppen mit einer über mindestens 6 Monate nach Tx anhaltenden Verlustmenge von 0,25 – 1,0 g/24h (Gruppe 1) bzw. keiner oder nur vorübergehenden Proteinurie im Beobachtungszeitraum (Gruppe 2). Sie konnten in ihrer Studie darstellen, daß sich die 5-Jahres

Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von 85,6% in Gruppe 2 auf 58,9% in Gruppe 1 reduzierte. Bei einer Proteinurie über mehr als 12 Monate betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch 42,6% (29). Sie legten dabei bewußt die untere Einschlußgrenze bei 0,25 g/24h fest, um darzustellen, daß bereits eine leichte Proteinurie einen bedeutsamen schädigenden Einfluß hat.

Es ist hinlänglich bekannt, daß CyA eine Proteinurie positiv beeinflusst, ohne daß die Wirkmechanismen gänzlich aufgeklärt wurden. Die früher vorherrschende Meinung, daß allein eine verminderte GFR Ursache für die Verminderung sei, konnte von Schrijver et al widerlegt werden. Sie verhinderten die CyA induzierte Absenkung der GFR und beobachteten trotzdem eine geringere Albuminausscheidung (62). Sie folgerten daraus, daß eine veränderte Permeabilität der glomerulären Basalmembran und/oder eine geringere immunologische Schädigung des Spenderorgans ursächlich seien. Heering et al (25) und Zietse et al (73) konnten ebenso den CyA Effekt auf die Basalmembran bei der Behandlung nephrotischer Patienten aufzeigen. Beide Autoren stellten dar, daß je nach spezieller Art der Glomerulonephritiden entweder die veränderte Permeabilität oder die hämodynamischen Cyclosporinwirkungen in Vordergrund traten.

Es ist erstaunlich, daß trotz des bekannt antiproteinurischen Effekts von CyA und trotz der dargestellten prognostischen Wertigkeit bisher keine Daten über die Dosis-Wirkungsbeziehung vorliegen. Bei den hier untersuchten Patienten trat ein signifikanter Einfluß des Cyclosporinblutspiegels auf. Bei den Patienten der Patientengruppe A war die Eiweißausscheidung durchschnittlich etwa doppelt so hoch als in der Patientengruppe B. Dieser Unterschied war sowohl über den Gesamtuntersuchungszeitraum von einem Jahr als auch zu jedem einzelnen Zeitpunkt (1., 3., 6., 9. und 12. Monat nach Tx) für sich darstellbar. Es konnte ein direkter umgekehrter Zusammenhang zwischen Cyclosporinkonzentration und Proteinurie nachgewiesen werden (Pearson-Korrelation, $R=-0,24805$, $p=0,0014$, $n=124$). Lediglich der 1. Monat nach der Transplantation stellte sich statistisch unauffällig dar. Diese Tatsache scheint jedoch nur Ausdruck einer noch fehlenden Abgrenzung zwischen hoher und niedriger Cyclosporindosierung zu sein. Die Tatsache, daß der Unterschied im 12. Monat nach Tx am deutlichsten war ($R=-0,43722$, $p=0,00999$, $n=28$) bekräftigt diese Hypothese. Erwähnenswert bleibt noch die Tatsache, daß

Männer stärker profitierten als Frauen, wobei aufgrund der geringen Fallzahl eine statistische Auswertung nicht mehr möglich war.

4.6 Erythrozyten im Urin

Analog zeigte sich der Zusammenhang bei der Betrachtung der Erythrozytenausscheidung. Durch die geringere Anzahl und Schwere der AR in der Patientengruppe B gelangten deutlich weniger rote Blutkörperchen in den Urin. Dieser Sachverhalt war naturgemäß bei der einer höheren immunsuppressiven Medikation zu erwarten. Bemerkenswert ist jedoch, daß in der Patientengruppe B Frauen mehr profitierten als Männer, während in der Patientengruppe A beide Geschlechter in etwa gleiche Verluste aufwiesen.

4.7 Glukose im Urin

Die Inzidenz eines *posttransplantären Diabetes mellitus* (PTDM) wird mit bis zu 54% angegeben (59). Die Verwendung von CyA begünstigt die Entstehung des PTDM, wobei diese Nebenwirkung dosisunabhängig scheint (7). Auch bei den hier untersuchten Patienten konnte kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Es ergaben sich nur marginal verschiedene Glukoseausscheidungen im 24-Stunden-Urin (18,6 g/24h in der Patientengruppe A und 18,7 g/24h in der Patientengruppe B). Eine langfristige Auswirkung kann allerdings weder bestätigt, noch widerlegt werden.

Die genaue Ursache des PTDM ist gegenwärtig noch nicht bekannt. Zahlreiche Patienten hatten jedoch Steroide und Azathioprin erhalten (59), so daß hier ein Risikofaktor liegen dürfte. Die Reduzierung einer Prednisolonmedikation führt zu besseren Blutzuckerwerten, Cyclosporin hat dagegen keine dosisabhängige Wirkung (27). Eine steroidsparende Immunsuppression mit höherer CyA-Dosierung verspricht dementsprechend hier wesentliche Verbesserungen. Möglicherweise liegt hier auch

ein ätiologischer Faktor für die reduzierte Langzeitprognose nach AR, da diese oftmals mit Steroiden behandelt wird.

Gerhardt et al konnten darstellen, daß bei hyperglykämischen Patienten verglichen mit normoglykämischen Patienten die Transplantatüberlebensraten nach 2, 4 und 5 Jahren ähnlich waren und schlossen deshalb einen negativen Einfluß aus (20). Obwohl PTDM an sich die Nierenfunktion nicht beeinflußt, haben diese Patienten höhere Serumkreatininwerte (59). Eine mögliche Ursache könnte eine Organschädigung infolge des erhöhten Blutdrucks sein. Hyperglukosämie stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer Hypertonie (35,47,72) dar und trägt dadurch ebenso zur Entwicklung einer CTN bei, als auch Tod durch Herz-Kreislaufkrankungen begünstigt wird.

4.8 systolischer und diastolischer Blutdruck

Arterielle Hypertonie ist eine häufige Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie (9,28,45,61). Dieser Umstand stellt eine wichtige Gefahrenquelle für den langfristigen Transplantationserfolg dar. Während die Entwicklung eines Bluthochdrucks sowohl indirekt als Folge von PTDM und Hyperlipidämie begünstigt wird (35), induziert CyA selbst auch blutdrucksteigernde Effekte. Das Immunsuppressivum wirkt für sich selbst vasokonstriktorisch (9), beeinflußt aber auch das Renin-Angiotensin System (3) sowie die Aktivität des vegetativen Nervensystems (19) und den Fettstoffwechsel (18).

Die Tatsache, daß bei den hier untersuchten Patienten weder systolischer noch diastolischer Blutdruck in der Patientengruppe A verglichen mit der Patientengruppe B signifikante Unterschiede aufwies, läßt vermuten, daß die hypertensive Wirkung nicht unmittelbar dosisabhängig ist. Diese Hypothese wird durch die Beobachtungen von Gerhardt et al unterstützt. Die Blutdruckmessung unmittelbar vor Cyclosporineinnahme und zwei Stunden später ergab eine Erhöhung des CyA Blutspiegels von 101 ± 13 auf 469 ± 52 ng/ml, ohne daß sich der Blutdruck nennenswert änderte (19). Auffällig war jedoch eine deutlich gesteigerte Herzfrequenz, was den erhöhten Sympathikustonus als unmittelbare CyA Wirkung

darstellt. Jedoch führen manche Autoren an, daß sich in der Erhaltungstherapie mit CyA die Zahl der Hypertoniker deutlich zunimmt (58). Möglicherweise ist nach dem ersten Jahr nach Tx eine Unterscheidung der beiden Gruppen in Bezug auf die blutdruckerhöhende Wirkung möglich.

4.9 CyA Galenik und Monitoring

Entscheidend für den Behandlungserfolg ist eine optimale Therapieüberwachung. Hierbei muß für jeden Patienten die individuell richtige Dosis bestimmt und auch fortlaufend kontrolliert werden, um einen gleichmäßigen Blutspiegel aufrecht zu halten (30,39). Während die Behandlung mit der klassischen Darreichungsform von CyA als Sandimmun[®] durch starke inter- und intraindividuellen Resorptionsschwankungen erschwert wurde (1), konnte mit der Einführung von Sandimmun neoral[®] diese Problematik minimiert werden (11,36). Aufgrund der veränderten Galenik als Mikroemulsion wird CyA bei dieser Darreichungsform gleichmäßiger aufgenommen. Mit Sandimmun neoral[®] konnte die Effektivität gesteigert werden, ohne daß die toxischen Nebenwirkungen verstärkt wurden (36).

Es bleibt aber nach wie vor unabdingbar, für jeden Patienten ein Absorptionsprofil zu erstellen (41). Während früher (wie auch bei den Probanden in dieser Studie) die Arzneigaben anhand von Talblutspiegeln angepaßt wurden, scheint dies mit der neuen Formulierung nicht mehr angebracht. Der Goldstandard liegt in der Bestimmung einer exakten Dosis/Zeit-Relation (area under curve, AUC) über den gesamten Zeitraum zwischen den beiden täglichen Einnahmen (AUC_{0-12}) bzw. in der ersten vier Stunden nach Medikamentenverabreichung (AUC_{0-4}). Jedoch ist die stündliche Blutspiegelmessung sehr aufwendig (70). Es hat sich gezeigt, daß die Konzentration zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme (C_2) eng mit AUC_{0-4} und AUC_{0-12} korreliert (30,33,70) und besser als der Talspiegel C_0 mit dem Wirkungsprofil von Sandimmun neoral[®] übereinstimmt. Die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen ist bei der Einstellung nach dem C_2 -Wert deutlich niedriger (4,6). Demzufolge wird heute oftmals dieses Verfahren zur Therapieüberwachung angewendet. Ferraresso et al und

weitere Autoren konnten zeigen, daß die Einstellung nach der C_2 -Konzentration für Erwachsene und Kinder gleichermaßen geeignet ist (13,14).

4.10 Zusammenfassung

Es stellte sich heraus, daß die Transplantatfunktion im ersten Jahr nach Tx von entscheidender Bedeutung für den gesamten Behandlungserfolg ist. Während der Transplantatverlust infolge einer akuten Abstoßung des Spenderorgans heutzutage nicht mehr das Hauptproblem darstellt, bleibt langfristig die Verminderung des chronischen Funktionsverlusts im Mittelpunkt der Anstrengung. Jede Abstoßungstherapie birgt das Risiko einer zusätzlichen Organschädigung (31). Der Verlauf des ersten Jahres ist dabei von entscheidender Bedeutung. Je besser das Transplantat einheilt und je besser das Organ seine Arbeit aufrechterhält, desto höher sind auch die Erfolgsraten. In dieser Phase bilden Calcineurininhibitoren (CNI) das Rückgrat der immunsuppressiven Therapie (2). Zwar wirken diese Medikamente selbst nephrotoxisch, wobei hierzu scheinbar eine Schwellendosis erst überschritten werden muß (43). Andererseits begünstigen beide CNI (CyA und Tacrolimus) über eine blutdruckerhöhende Wirkung die Entwicklung einer CTN. Quellhorst konnte darlegen, daß nach einem Jahr Behandlung mit CyA die Hypertoniehäufigkeit sprunghaft zunahm und ca. 1,5 Jahre nach Tx ein Maximum erreichte (58), so daß ab diesem Zeitpunkt eine Reduktion oder Ersatz des Medikaments in Erwägung gezogen werden kann. Wie Suwelack et al darstellen konnten, verspricht dieses Vorgehen bei Patienten mit CTN deutliche Vorteile (69). Sie untersuchten in ihrer prospektiven Studie insgesamt 39 Patienten mit histologisch gesicherter CTN. Die Patienten waren seit mindestens einem Jahr transplantiert. In einer ersten Phase (Woche 1 bis 3) erhielten die Probanden zusätzlich Mycophenolat Mofetil (MMF), in der zweiten Phase (Woche 4 bis 9) wurde die CyA-Medikation entweder unverändert fortgeführt (Gruppe 1) oder schrittweise abgesetzt (Gruppe 2). In der dritten Phase (Woche 10 bis 35) wurde schließlich die Therapie nicht mehr verändert. Suwelack et al konnten zeigen, daß sich in Gruppe 2 sowohl Blutdruck als auch Serumkreatininkonzentration

deutlich besserten (69). Ein Absetzen der CNI scheint folglich im langfristigen Behandlungsverlauf möglich.

Oftmals ist aber eine CTN in einer unzureichenden IS begründet (66). Seron et al biopsierten insgesamt 155 Transplantatempfänger mit CTN nach 4 und erneut nach 14 Monaten post Tx. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren die CyA Blutkonzentration ähnlich. Sie stellten fest, daß jene Patienten mit progressiver verlaufenden CTN zwischen den beiden Zeitpunkten niedrigere Blutspiegel hatten (66).

Es zeigt sich ein insgesamt positiver Effekt der höheren Cyclosporindosierung im ersten Jahr nach der Transplantation. Die Nierenfunktionsparameter waren in der Patientengruppe B durchgehend besser oder gleich als in der Patientengruppe A, ohne daß sich die negativen Auswirkungen der Behandlung mit CyA (z.B. Erhöhung des Blutdruckes) auffällig steigerten. Unter Beachtung der therapeutischen Grenzen verspricht eine maximale Dosierung dementsprechend Vorteile für das Transplantatüberleben weit über das erste Jahr hinaus.

4.11 Ausblick

Derzeit laufen Versuche, durch Zusatzmedikamente die Wirkung von CyA bei reduzierter Dosis zu steigern. Durch die ergänzende Gabe von Basiliximab, ein Anti-IL2-Rezeptor-Antikörper, konnte das Risiko einer AR signifikant reduziert werden (33,40,56). Eine weitere Neuentwicklung stellt Everolimus dar. Das Medikament hemmt das Proliferationssignal in den T-Lymphozyten. Durch den unterschiedlichen Angriffspunkt scheint eine CyA Reduzierung bei gleichbleibender IS möglich (52).

Es gibt Hinweise, daß die nephrotoxische Wirkung des CyA in erheblichen Maße von seinen Abbauprodukten beeinflusst wird. Kempkes-Koch et al konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konzentration des Metaboliten AM19 im Urin und der cyclosporininduzierten Nephrotoxizität histopathologisch nachweisen (38). Sperschneider et al untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Calciumantagonisten Diltiazem und den Abbauprodukten von Cyclosporin (68). Beide

Medikamente werden durch das Enzym Cytochrom P 450 3A abgebaut. Aus der gegenseitigen Konkurrenz folgt, daß CyA langsamer verstoffwechselt wird und folglich weniger Metaboliten entstehen. Die Medikation konnte unter Beibehaltung des CyA Blutspiegels deutlich reduziert werden, ohne daß die immunsuppressive Wirkung gestört war. Im Gegenteil war sogar die Inzidenz der AR mit 17,6% gegenüber 41,2% in der Gruppe ohne Calciumantagonisten wesentlich geringer (68). Dies bekräftigt die Hypothese, daß für eine suffiziente IS nicht nur ein ausreichend hoher, sondern auch gleichbleibender Blutspiegel von immenser Wichtigkeit ist. Die gleichzeitige Verminderung der CyA Abbauprodukte ging mit einer geringeren nephrotoxischen Wirkung einher, wobei sich die Zusammensetzung der Metaboliten ebenfalls änderte. Die Tatsache, daß sich zum einen die Konzentration von AM 9 stärker reduzierte, als die Konzentration von AM1 und daß außerdem die weiteren Schritte zur zyklischen Form (AM1c etc.) gehemmt wurden, deutet darauf hin, daß nicht alle Metaboliten die gleiche schädigende Wirkung haben (68).

Es scheint somit, daß die immunsuppressive Wirkung hauptsächlich von der Muttersubstanz ausgeht, während die nephrotoxische Wirkung größtenteils von den Abbauprodukten abhängig ist. Ziel der Forschung muß die Identifikation der/des schädlichen Metaboliten sein. Die Entwicklung geeigneter Antikörper könnte dann einen bedeutenden Fortschritt bringen.

5. Literaturverzeichnis

1. Arend SM, Mallat MJK, Westendorp RJW, van der Woude FJ, van Es LA:
Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up.
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1672-1679
2. Arns W und Weber M:
Zusammenhang zwischen akuter und chronischer Abstoßungsreaktion nach
Nierentransplantation.
Medizinische Klinik 2002; 97: 609-613
3. Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV, Loktionova SA, Lhote P, Ruegg
UT:
Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in
human vascular smooth muscle cells.
Kidney Int 1999; 55: 2407-2414
4. Balshaw R, Machnicki G, Carreno CA, Toselli L, Otero A, Keown PA:
Two-hour post-dose cyclosporine levels in renal transplantation in Argentina: a
cost-effective strategy for reducing acute rejection.
Transplant Proc 2005; 37: 871-874
5. Bantle JP:
Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and
potassium excretion in renal transplant recipients.
Arch Intern Med 1985; 145: 505-508
6. Birsan T, Loining C, Bodinbauer M, Wekerle T, Rockenschaub S, Berlakovich
G, Soliman T, Muhlbacher F, Steininger R:
Comparison between C0 and C2 monitoring in de novo renal transplant
recipients: retrospective analysis of a single-center experience.
Transplantation 2004; 78: 1787-1791

7. Bösmüller C, Öllinger R, Bonatti H, Mark W, Kafka R, Brandacher G, Schneeberger St, Margreiter R:
Initiale Immunosuppression ohne Calcineurin-Antagonisten nach Nierentransplantation im Rahmen des old-for-old-Programms.
Tx Med 2004; 16: 91-95

8. Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ:
Cyclosporine nephrotoxicity.
Transplant Proc 2004; 36: 229-233

9. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B:
Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients.
Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2147-2153

10. Clase CM, Mahalati K, Kiberd KA, Lawen JG, West KA, Fraser AD, Belitsky P:
Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling.
Am J Transplant 2002; 2: 789-795

11. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL:
Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation.
Drugs 2001; 61: 1957-2016

12. Eigler FW, Albrecht KH, Niebel W, Kruschke A:
Fortschritte in der Nierentransplantation.
Langenbecks Arch Chir Suppl (Kongreßbericht 1992): 217-223

13. Ferrareso M, Citterio F, Ghio L, Romagnoli J, Edefonti A, Berardinelli L, Castagneto M:
C2 is an age-independent parameter for optimal cyclosporine exposure in long-term kidney transplant recipients.
Transplant Proc 2004; 36: 2656-2658
14. Ferrareso M, Ghio L, Zacchello G, Murer L, Ginevri F, Perfumo F, Zanon GF, Fontana I, Amore A, Edefonti A, Vigano S, Cardillo M, Scalamogna M:
Pharmacokinetic of cyclosporine microemulsion in pediatric kidney recipients receiving a quadruple immunosuppressive regimen: the value of C2 blood levels.
Transplantation 2005; 79: 1164-1168
15. Ferrer-Martinez A, Felipe A, Barceló P, Casado FJ, Ballarin J, Pastor-Anglada M:
Lack of effect of clinical doses of cyclosporin A on erythrocyte Na⁺/K⁺-ATPase activity.
Clinical Science 1999; 97: 283-290
16. First MR:
Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients.
Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 13-16
17. Foley RJ, Hamner RW, Weinmann EJ:
Serum potassium concentrations in cyclosporine- and azathioprine-treated renal transplant recipients.
Nephron 1985; 40: 280-285
18. Fritsche L, Budde K, Neumayer HH:
Behandlung der Hypercholesterinämie bei Nierentransplantierten.
Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 879-881

19. Gerhardt U, Riedasch M, Hohage H:
Cyclosporine A modulates baroreceptor function in kidney transplant recipients.
International Journal of Cardiology 1999; 68: 203-208

20. Gerhardt U, Große Hüttmann M, Hohage H:
Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients.
Clin Transplantation 1999; 13: 375-379

21. Gerhardt U, Schäfer M, Hohage H:
Arterial blood pressure oscillation after active standing up in kidney transplant recipients.
J Autonom Nerv Sys 2000; 80: 93-100

22. Grevel J:
Optimisation of immunosuppressive therapy using pharmacokinetic principles.
Clin Pharmacokinet 1992; 23: 380-390

23. Graeb C, Arbogast H, Guba M, Jauch KW, Land W:
Cyclosporine : 20 years of experience at the University of Munich.
Transplant Proc 2004; 36: 125-129

24. He X und Johnston A :
Risk factors for allograft failure in United kingdom renal transplant recipients treated with cyclosporine A.
Transplantation 2005; 79: 953-957

25. Heering P, Schneider A, Grabensee B, Plum J:
Einfluss von Cyclosporin A auf die Nierenfunktion in der Therapie der Glomerulonephritis.
Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 1093-1098
26. Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, Kashi H:
Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities.
Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 444-450
27. Hjelsmaeth J, Hartmann A, Kofstaf J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P:
Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance.
Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 829-835
28. Hohage H, Brückner D, Arlt M, Buchholz B, Zidek W, Spieker C:
Influence of cyclosporine A and FK506 on 24 h blood pressure monitoring in kidney transplant recipients.
Clin Nephrol 1996; 45: 342-344
29. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C:
Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients.
Nephron 1997; 75: 160-165
30. Holt DW:
Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation.
Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 657-663

31. Hopt UT:
Neuentwicklungen in der immunsuppressiven Therapie.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Kongreßband 2001): 620-623
32. Humar A, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ:
Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients.
Transplantation 2000; 69: 2357-2360
33. International Neoral Renal Transplantation Study Group:
Cyclosporine microemulsion (Neoral®) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation.
Am J Transplant 2002; 2: 148-156
34. International Neoral Renal Transplantation Study Group:
Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis.
Am J Transplant 2002; 2: 157-166
35. Jardine AG:
Assesing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or caclosporine.
Tranpl Int 2005; 18: 379-384
36. Jorga A, Holt DW, Johnston A:
Therapeutic drug monitoring of cyclosporin.
Transplant Proc 2004; 36: 396-403
37. Joseph JT, Kingsmore DB, Junor BJR, Briggs JD, Mun Woo Y, Jaques BC, Hamilton DN, Jardine AG, Jindal RM :
The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation.
Clin Transplant 2001; 15: 221-227

38. Kemkes-Koch M, Fobker M, Erren M, August C, Gerhardt U, Suwelack B, Hohage H:
Cyclosporine A metabolite AM19 as a potential biomarker in urine for CSA nephropathy.
Transplant Proc 2001; 33: 2167-2169
39. Klare B, Montoya CR, Griebel M, Stangl M, Schneeberger H, Land W:
Verbessertes Patienten- und Transplantatüberleben nach Nierentransplantation im Kindesalter mit meist normaler Endgröße bei 20-jähriger Steroid-freier Immunsuppression.
Tx Med 2004; 16: 178-187
40. Kliem V, Fritsche L, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fornara P, Pietruck F, Frei U, Donauer J, Lison AE, Michel U, Ulbricht B, for the International MOST Study Group:
Cyclosporine-based immunosuppressive strategies for kidney recipients: interim analysis of German data from the Multinational Observational Study (MOST).
Transplant Proc 2005; 37: 1597-1600
41. Konstadinidou I und Boletis JN:
Experience with conversion from Sandimmun to Neoral cyclosporine and the correlation of C2 levels with renal function.
Transplant Proc 2004; 36: 163-166
42. Lin HY, Rocher LL, McQuillian MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH:
Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout.
N Engl J Med 1989; 321: 287-292

43. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, MacDonald AS, McAlister V, Lawen J:
Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: A prospective study.
J Am Soc Nephrol 2001; 12: 828-833
44. Mazzali M:
Uric acid and transplantation.
Semin Nephrol 2005; 25: 50-55
45. Morales J, Andres A, Rengel M, Rodico JL:
Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 121-124
46. Nashan B, Armstrong VW, Budde K, Fricke L, Heemann U, Lück R, Röthele E, Scheuermann EH, Suwelack B:
Cyclosporin C₂-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation – Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland.
Tx Med 2003; 15: 15-24
47. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM:
A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients.
Drugs 1999; 58: 1011-1027
48. Opelz G:
Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment.
Transplantation 1985; 40: 240-243

49. Otto Ch und Ulrichs K:
The immunology of allograft rejection: A survey of current knowledge and a discussion of peptide specific anti-rejection strategies.
Tx Med 2004; 16: 158-171
50. Paraskevas S, Kandaswamy R, Humar A, Gillingham K, Gruessner RW, Payne WD, Najarian JS, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ:
Predicting long-term kidney graft survival: can new trials be performed?
Transplantation 2003; 75: 1256-1259
51. di Paolo S, Teutonico A, Stallone G, Infante B, Schena A, Grandaliano G, Battaglia M, Ditonno P, Schena F:
Cyclosporin exposure correlates with 1 year graft function and histological damage in renal transplanted patients.
Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2107-2112
52. Pascual J:
Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors.
Transplantation 2005; 79: 76-79
53. Paul LC und de Fijter JH:
Cyclosporine-induced renal dysfunction.
Transplant Proc 2004; 3: 224-228
54. Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G:
Hyperuricaemia in kidney transplantation.
Contrib Nephrol 2005; 147: 124-131

55. Plank Ch, Benz K, Rascher W, Dötsch J:
Reduzierung der Calcineurin-Inhibitoren in der Langzeitimmunsuppression nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter – Weniger Nephrotoxizität, bessere Transplantatfunktion?
Tx Med 2004; 16: 81-90
56. Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, Aroldi A, Passerini P:
From cyclosporine to the future.
Transplant Proc 2004; 36: 557-560
57. Praditpornsilpa K, Avihingsanon Y, Nivatvong S, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K, Chusil S, Tungsanga K:
Outcome of microemulsion cyclosporine C2 concentration monitoring in kidney transplantation.
Clin Transplant 2005; 19: 335-339
58. Quellhorst E:
Ciclosporin in der Transplantationsbehandlung – insbesondere nach Nierentransplantation.
Internist 1996; 37: 88-90
59. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G:
Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis.
Clin Exp Nephrol 2005; 9: 164-169
60. Schnülle P und van der Woude FJ:
Mycophenolat Mofetil im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva.
Internist 1998; 39: 879-886

61. Schrama YC und Koomans HA:
Interactions of cyclosporin A and amlodipin: blood cyclosporin A levels, hypertension and kidney function.
J Hypertens Suppl 1998; 16: 33-38
62. Schrijver G, Assmann KJ, Wetzels JF, Berden JH:
Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti GBM nephritis independently from changes in GFR.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1149-1154
63. Schulz T, Heimes M, Schindler A, Büsing M:
TAC/MMF/Pred/single shot ATG versus CsA/MMF/Pred/single shot ATG nach Pankreas-/Nierentransplantation (PNTX) – Erste Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie.
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998; 115: 141-145
64. Schwarz A:
Medikamentös bedingte Nierenschäden.
Z ärztl Fortbild 1996; 90: 205-212
65. Schwarz C, Bohmig GA, Steininger R, Mayer G, Oberhauser R:
Impaired phosphate handling of renal allografts is aggravated under rapamycin-based immunosuppression.
Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 378-382
66. Seron D und Moreso F:
Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine.
Transplant Proc 2004; 36:257-260
67. Speiser DE, Frick TW, Goumaz C, Opelz G, Jeannet M:
Immunologische Aspekte der Nierentransplantation in der Schweiz 1981-1992.
Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 1573-1582

68. Sperschneider H, Wagner C, Korn A, Christians U:
Der Einfluß von Diltiazem auf die Konzentration von Cyclosporin-Metaboliten bei mit Sansimmun® und Neoral® behandelten nierentransplantierten Patienten.
Medizinische Klinik 92 1997: 589-596
69. 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: 655-662
70. Stichtenoth DO und Frölich JC:
Welchen Stellenwert hat der C₂-Wert bei der Behandlung mit Cyclosporin A.
Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 706
71. Straub B, Muller M, Heicappell R, Schrader M, Goessl C, Miller K:
Hyperphosphaturia after kidney transplantation in syngeneic rats: effects on nephrocalcinosis and bone metabolism.
Transplant Proc 2003; 35: 1575-1580
72. Vincenti F, Rostaing L; DIRECT (Diabetes Incidence after REnal Transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimis) investigators:
Rationale design of the DIRECT study: a comparative assessment of the hyperglycemic effects of tacrolimus and cyclosporine following renal transplantation.
Contemp Clin Trials 2005; 26: 17-24
73. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schalekamp MA, Weimar W:
Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome.
Clinical Science 1992; 82: 641-650

74. Zurcher RM, Bock HA, Thiel G:

Hyperuricaemia in cyclosporin-treated patients: GFR-related effect.

Nephrology Dialysis Transplantation 1996; 11: 153-158

