

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

**Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel unter einer  
Calcineurininhibitor-freien Immunsuppression**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

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

vorgelegt von:

Eikel, Sven Hendrik  
aus Rheda-Wiedenbrück

Münster 2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R.M. Schaefer

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

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2009

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: Prof. Dr. med. R.M. Schaefer  
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Zusammenfassung

## **GLUKOSE-, LIPID- UND HARNSÄURESTOFFWECHSEL UNTER EINER CALCINEURININHIBITOR-FREIEN IMMUNSUPPRESSION**

Sven Eikel

Um die Auswirkungen einer Calcineurininhibitor-freien Therapie auf den Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel zu untersuchen, wurden insgesamt 39 Patienten in die Studie aufgenommen und initial mit einer Triple-Therapie behandelt. Während Gruppe A auch weiterhin einer Triple-Therapie unterzogen wurden, ist Gruppe B dann mit einer Dual-Therapie an Immunsuppressiva (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Glukokortikoide) behandelt worden. Die 20 Patienten der Gruppe A und die 19 Patienten der Gruppe B unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters, ihrer Körpergröße, ihres Gewichts und auch nicht hinsichtlich des mittleren Alters zum Zeitpunkt der Transplantation, der mittleren Dialysedauer oder des mittleren Spenderalters.

Es konnten signifikante Unterschiede bezüglich des Lipidstoffwechsels festgestellt werden. So war das Gesamt- und das LDL-Cholesterin bei der Patientengruppe A signifikant erhöht. Die HDL-Cholesterinwerte waren für beide Patientengruppen erhöht, jedoch gelten diese für unkritisch bezüglich einer drohenden Arteriosklerose und schützen das Herz eher vor einem drohenden Infarkt. Die Triglyzeride waren vergleichbar zwischen den beiden Patientengruppen und unauffällig. Bei den Blutzucker- und Glykohämoglobinmessungen (HbA1c) ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen, ebenso bei den Harnstoff- und Harnsäuremessungen.

Wichtige Indikatoren für die Nierenfunktion, wie Protein- und Kreatininausscheidung, als auch Kreatinin-Clearance und GFR zeigten signifikant bessere Werte in Patientengruppe B unter Calcineurininhibitor-freier Therapie im Vergleich zur Patientengruppe A unter Triple-Therapie. Bezüglich der Nierenfunktion profitierten Männer davon deutlicher als Frauen.

Das Blutbild war unauffällig. Sowohl Erythrozyten, als auch Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Diese Studie zeigt, daß es empfehlenswert ist, Calcineurin-Inhibitoren auszuschleichen und Patienten auf eine Dualtherapie umzustellen. Alternativ könnten auch noch mTOR-Inhibitoren zum Einsatz kommen.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2009



2.2.1.3.3. Mycophenolat Mofetil	24
2.2.1.4. Messung des arteriellen Blutdrucks	24
2.2.2. Statistik	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Allgemeine Patientendaten	26
3.1.1. Geschlechtsverteilung Gesamt	26
3.1.2. Geschlechtsverteilung nach Patientenarm A und B	26
3.1.3. Mittlere Körpergröße	27
3.1.4. Mittleres Körpergewicht	28
3.1.5. Mittleres Alter (Gesamt und getrennt nach Patientenarm A und B)	29
3.1.6. Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	30
3.1.7. Mittlere Dialysedauer	31
3.1.8. Vorerkrankungen	32
3.1.9. Medikation	32
3.2. Immunsuppression	33
3.3. Stoffwechselfparameter	35
3.3.1. Blutzucker	35
3.3.2. Glykohämoglobin (Hb1Ac)	36
3.3.3. Serumeiweiß (SEW)	37
3.3.4. Cholesterin	38
3.3.5. <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	39
3.3.6. <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	40
3.3.7. Triglyzeride	41
3.4. Nierenfunktion	42
3.4.1. Harnstoff	42
3.4.2. Harnsäure	43
3.4.3. Clearance	44
3.4.3.1. Clearance Männer	45
3.4.3.2. Clearance Frauen	46

3.5. Blutbild	47
3.5.1. Erythrozyten	47
3.5.2. Hämoglobin	48
3.5.3. Hämatokrit	49
3.6. Urinwerte	50
3.6.1. Proteinurie	50
3.6.2. Kreatinin	51
4. Diskussion	52
5. Literatur	57
6. Zusammenfassung	63
Danksagung	65
Lebenslauf	66

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Niere

Die Niere ist ein komplexes Doppelorgan, dessen Aufgabe in der Filtration des Plasmas und der Regulation des Salz- und Wasserhaushalts besteht. Dabei entzieht sie dem Plasma wichtige Substanzen, die für den Metabolismus von entscheidender Bedeutung sind, wie z.B. Glukose, Aminosäure und kleinmolekulare Peptide. Täglich produzieren die Nieren etwa 1-1,5 l klaren bis gelblichen Urin, der unter anderem aus stickstoffhaltigen Produkten wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Ammoniumionen, und aus verschiedenen Elektrolyten wie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und Phosphationen besteht.

Die Niere reguliert den Säure-Base-Haushalt durch das Maß an Protonenausscheidung ( $\text{H}^+$ ) und dem Grad der Zurückhaltung an Bikarbonat (Hydrogenkarbonat,  $\text{HCO}_3^-$ ). Aber auch am Stoffwechsel ist sie beteiligt. Sie greift sowohl in die Glukoneogenese als auch in den Peptidauf- und Abbau ein. Als endokrines Organ bildet es die Hormone Renin, Erythropoetin, 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) und Prostaglandine (19).

Für diese Vielfalt von unterschiedlichen Aufgaben benötigt die Niere viel Blut, Sauerstoff und Energie. Versagen die Nieren, führt dies sofort zu einer lebensbedrohlichen Situation. Dieses Versagen kann sehr plötzlich eintreten (akutes Nierenversagen), z.B. durch massiven Blutverlust, schwere Verbrennungen, Pilzvergiftungen, intrinsischer Nierenschaden usw. oder aber sich schleichend entwickeln (chronisches Nierenversagen) als Folge einer langsam fortschreitenden Nierenerkrankung (36; 43; 49). Ist die Nierenfunktion, und damit die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf 20% und weniger reduziert, müssen Gegenmaßnahmen in Form von Nierenersatztherapien ergriffen werden. Eine Niereninsuffizienz äußert sich durch Störungen des Elektrolythaushalts, z.B. einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose, Vergiftungserscheinungen durch die Ansammlung uremischer Toxine, Störungen des Mineralhaushalts, Anstieg des Plasmaharnstoffs und des

Kreatininspiegels, Verlust der Regulation von Salz- und Wasserhaushalt, renale Anämie.

Die häufigsten Ursachen, die zu einer Niereninsuffizienz und damit zur Dialysepflicht führen können sind *Diabetes mellitus* und Hypertonie, die durch Übergewicht, falsche Ernährung und ungesunde Lebensführung begünstigt werden (47).

## **1.2. Nierenersatztherapien**

### **1.2.1. Dialyseverfahren**

Bei einem akuten Nierenversagen kann und bei einem chronischen Nierenversagen muß eine Dialyse angewandt werden. Unterschieden wird hierbei zwischen der Hämodialyse („künstliche Niere“), die außerhalb des Körpers durchgeführt wird und der Peritonealdialyse, bei der das Bauchfell als semipermeable Membran dient und das zu reinigende Blut von der osmotisch wirksamen Auffangflüssigkeit trennt.

Die künstliche Niere wurde 1924 zum ersten Mal erfolgreich am Menschen durch den deutschen Arzt Georg Haas zum Einsatz gebracht (20). Bei der Hämodialyse wird mit Hilfe eines Dialysegeräts das mit Abfallprodukten angereicherte Blut außerhalb des Körpers gereinigt. Das Blut wird hierbei mit Hilfe einer semipermeablen Membran gegen eine keimfreie, umkehrosmotische Lösung diffundiert und infolge eines Konzentrationsausgleichs von Wasser, Elektrolyten und harnpflichtigen Substanzen befreit. Gleichzeitig werden dem Blut wieder nierenspezifische Hormone und Elektrolyte zugesetzt. Größere Moleküle, wie z.B. Blutzellen und Proteine, können den Membranfilter nicht passieren.

Bei der Peritonealdialyse wurde nahezu zeitgleich mit der Hämodialyse 1923 von Georg Ganter an einer Frau mit Harnleiterverschluß an der Universität Würzburg durchgeführt (17). Das Verfahren gleicht dem der Hämodialyse mit dem Unterschied, daß das Bauchfell die Funktion der extrakorporalen

Dialysemaschine übernimmt und das ganze Verfahren im eigenen Körper stattfinden kann. Beide Verfahren haben Vor- und Nachteile (Einschränkung der Lebensqualität durch häufige Dialysegänge und lange Dialysezeiten jedoch bei ärztlicher Überwachung vs. Heimdialyse ohne ärztliche Überwachung bei hoher Infektionsgefahr durch kontinuierliche Katheternutzung), jedoch kann eine Dialyse immer nur eine Wartestation bis zur Nierentransplantation sein.

### **1.2.2. Nierentransplantation**

Die Nierentransplantation ist das Mittel der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Kindern, die nicht genügend mit Dialyseverfahren versorgt werden können. Im Gegensatz zur Dialyse hat sie den Vorteil, daß Patienten wieder ein unabhängiges Leben mit gesteigerter körperlicher Leistungsfähigkeit führen können und wieder gesellschaftlichen Anschluß haben.

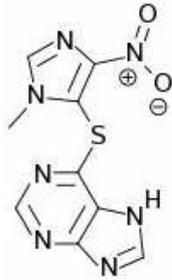
Seit 1954 durch Joseph Murray die erste erfolgreiche Nierentransplantation in Boston, USA durchgeführt wurde (34), ist dieses Verfahren kontinuierlich verbessert worden und gehört heute zur Standardbehandlung mit steigenden Erfolgsaussichten.

Da es sich bei einer Organverpflanzung um „Fremdgewebe“ handelt und üblicherweise vom eigenen Immunsystem angegriffen wird (eine Ausnahme bilden Organe von Zwillingsgeschwistern), muß das eigene Immunsystem mit Hilfe von Immunsuppressiva unterdrückt werden, um eine Abstossungsreaktion zu verhindern.

#### **1.2.2.1. Immunsuppressiva**

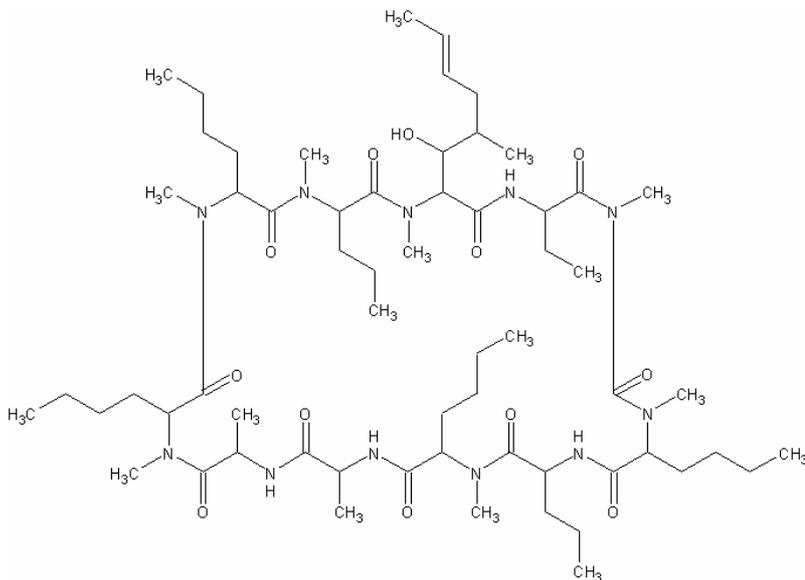
Der entscheidende Schritt hin zum ersten Immunsuppressivum war das bessere Verständnis des eigenen Immunsystems, vor allem aber die HLA-Typisierung (33). Dieses Verständnis führte zur Entwicklung von 6-

Mercaptopurin, das zu Azathioprin (s. Abb. 1) weiterentwickelt wurde und den Grundstein für die heutige Transplantationsmedizin legte (40).



**Abb. 1:** 6-(1-Methyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptopurin (Azathioprin)

Mit der Entwicklung von Cyclosporin A (s. Abb. 2) im Jahre 1976 konnten die Überlebensraten im ersten Jahr nach der Transplantation erheblich gesteigert werden und liegen heute bei über 90% (7).



**Abb. 2:** Cyclo-(L-Alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-3-hydroxy-N,4-dimethyl-L-2-amino-6-octenoyl-L-amino-butyryl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl) (Cyclosporin)

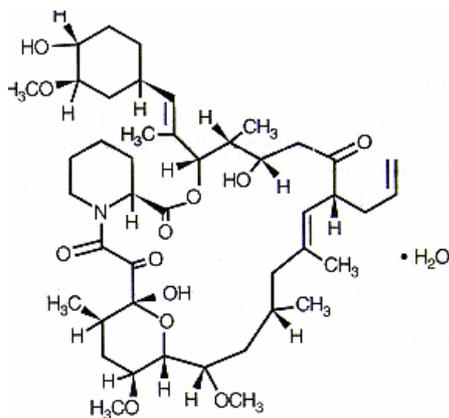
Cyclosporin A kam 1978 das erste Mal bei einer Transplantation zum Einsatz und wird seither regelmäßig als Standard bei Organtransplantationen eingesetzt. Cyclosporin ist ein zyklisches Protein, das aus den Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* isoliert wird. Heute kommt nur noch das synthetisch produzierte Cyclosporin A (CyA) zum Einsatz. Der Wirkmechanismus von CyA beruht auf der Inhibition der Bindung von Calcineurin an NF-ATC (*nuclear factor-activating T-cell*). Die nun nicht mehr stattfindende Dephosphorylierung verhindert die Translokation von NF-ATC von der T-Zelle in den Zellkern und dadurch die Aktivierung von Interleukin-2 und  $\gamma$ -Interferon. Daher kommt es zu einer verminderten Immunantwort.

Cyclosporin wird direkt nach der Nierentransplantation in einer erhöhten Dosis von 8-14 mg/kg/Tag verabreicht (Initialtherapie). Innerhalb der nächsten 3 Monate erfolgt eine Absenkung auf 3-5 mg/kg/Tag (Erhaltungstherapie).

Das Medikament wird nach oraler Gabe im Jejunum resorbiert, hat aber nur eine ca. 30%ige biologische Verfügbarkeit, die besonders bei gastrointestinalen Störungen schwanken kann. Da CyA diese Nebenwirkungen auch selbst hervorrufen bzw. verstärken kann, ist eine ständige Kontrolle des Talspiegels erforderlich zumal die therapeutische Breite von CyA sehr eng ist und erst nach der Einführung von Neoral<sup>®</sup> die Absorptionsfähigkeiten enorm verbessert werden konnten (9; 22; 26). Allerdings führt die Einnahme von CyA zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen, wobei hier vor allem Hypertonie und Hyperlipoproteinämie zu nennen sind. Weitere ernstzunehmende Nebenwirkungen sind u.a.:

- Hyperkaliämie
- Hepatotoxizität
- Glukoseintoleranz
- Hyperlipidämie
- Thrombotische Mikroangiopathie
- Gingivale Hyperplasie
- Ödembildung
- Erhöhtes Krebsrisiko

Neben Cyclosporin A hat sich seit 1997 bei Nierentransplantationen auch Tacrolimus (FK-506) etabliert, das 1987 aus dem Schimmelpilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliert worden ist (s. Abb. 3). 1994 wurde Tacrolimus (TAC) von der FDA (*Food and Drug Administration*, amerikanische Arzneimittelzulassungsstelle) für Lebertransplantationen zugelassen, wo es in erster Linie als Rettungssubstanz bei Steroid-resistenten Abstoßungsreaktionen zum Einsatz kam (28; 38; 51). TAC hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie CyA, da es in den Metabolismus der T-Zelle eingreift, indem es den zytosolischen Rezeptor bindet und damit die Calcineurin-Aktivierung verhindert. Durch die Verminderung der T-Zellproliferation ist die Immunantwort vermindert.



**Abb. 3:** Tacrolimus (FK-506)

In der Initialphase wird TAC in einer Dosis von 0,1-0,2 mg/kg/Tag verabreicht, für die Erhaltungstherapie wird die Dosis dann jedoch auf 0,05-0,15 mg/kg/Tag reduziert.

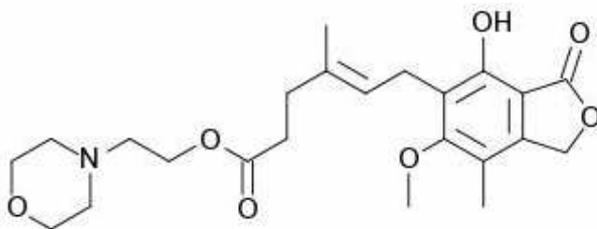
Vergleichbar mit Cyclosporin A schwankt die im gastrointestinalen Trakt stattfindende Resorption erheblich (5-60% der verabreichten Dosis). Dies macht eine regelmäßige Talspiegelmessung erforderlich. Auch bewirkt TAC im längerfristigen Einsatz erhebliche Nebenwirkungen. Dazu zählen vor allem die arterielle Hypertonie und die Hyperglykämie und ein daraus resultierender *Diabetes mellitus*. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen sind:

- Hyperkaliämie
- Tremor
- Diarrhöe
- Lymphombildung
- Gelenkschmerzen

Verglichen mit Cyclosporin A reduziert jedoch TAC akute Transplantatabstossungsreaktionen und die histologische Schwere der Abstossungsreaktion (38). Auch begünstigt TAC das Auftreten des post-transplantären *Diabetes mellitus* (PTDM), der mit zunehmender Applikationsdauer innerhalb von 6 Monaten auf nahezu 20% in allen beteiligten Patienten ansteigen kann (27). Vor allem in Kombination mit Kortikosteroiden tritt das Krankheitsbild verstärkt auf. Allerdings zeigen sich Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie und Hypertonie deutlich geringer im direkten Vergleich mit Cyclosporin-A Patienten (27).

Neben den Calcineurininhibitoren kommt auch immer mehr ein neueres Immunsuppressivum zum Einsatz, Mycophenolat Mofetil (MMF), das seit seiner Einführung in den 90er Jahren steigende Verwendung findet (s. Abb. 4).

MMF wird im Körper zur Mycophenolatsäure umgewandelt, die als nicht kompetitiver Inhibitor die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMP) hemmt und dadurch die Proliferation von T- und B-Lymphozyten verhindert. Auch wird der Membraneinbau vieler Transmembranproteinen blockiert, was auf eine Hemmung der intrazellulären Glykosylierung zurückzuführen ist (3).



**Abb. 4:** (E)-6-(-4-Hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-ensäure-2-morpholinoethylester (Mycophenolat Mofetil)

MMF hat eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit als CyA und TAC. Nach oraler Einnahme liegt eine Verfügbarkeit von bis zu 94% vor. Als Tagesdosis werden 2-3 g/Tag empfohlen, wobei auch hier eine Talspiegelbestimmung angezeigt ist. In vielen Studien wurde bisher die Wirksamkeit von MMF untersucht, wobei sich herausstellte, daß MMF in Kombination mit TAC in der Initialphase der Nierentransplantation eine Erhöhung der GFR aufgrund einer Volumenvergrößerung der Glomeruli bewirkte (39; 41). Des weiteren wurde in Kombination mit CyA und Steroiden die akute Abstossungsreaktion vermindert (14; 42; 45). Dies lässt sich auf eine verminderte vasokonstriktorische Wirkung des MMF zurückführen.

Die Nebenwirkungen von MMF sind aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus auch anders gewichtet als bei den Calcineurininhibitoren CyA und TAC. So ist unter MMF keine Hypertonie und kein *Diabetes mellitus* zu verzeichnen. Auch zeigt es im Vergleich zu CyA keine leberschädigenden Effekte (6; 8). Stattdessen treten bei hoher Dosierung eher

- Übelkeit und Erbrechen
- Diarrhöe
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Leukozytopenie

und Tremor auf. Wie bei allen Immunsuppressiva können aufgrund der verminderten Abwehrlage vermehrt Infektionen auftreten.

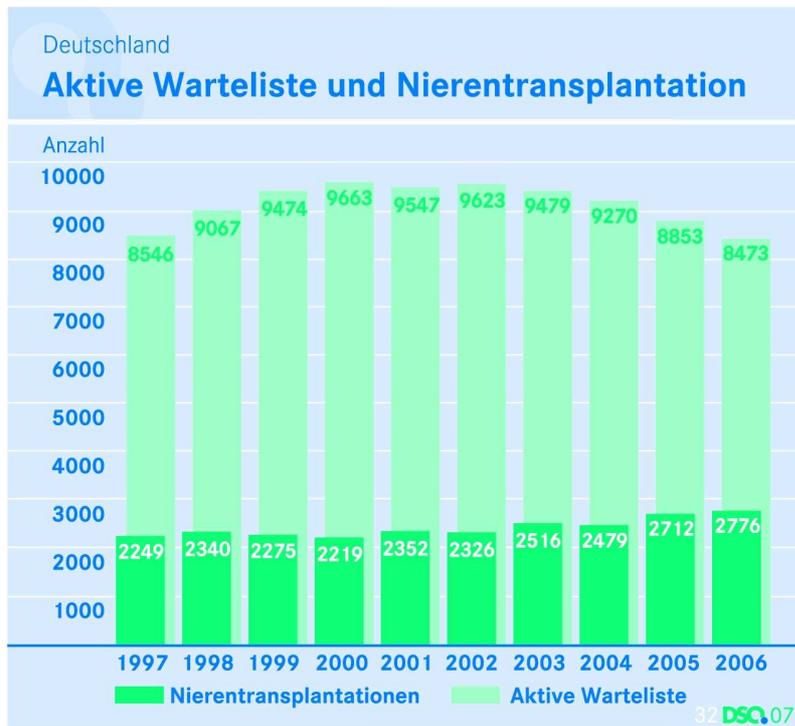
#### **1.2.2.2. Nierentransplantation – Stand der Dinge**

Die Lebenserwartung eines niereninsuffizienten Patienten kann durch eine Nierentransplantation erhöht und seine Lebensqualität verbessert werden. Indikationen für eine Nierentransplantation sind laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) vor allem Glomerulonephritis, Diabetische Nephropathie und Zystennieren (für eine komplette Übersicht siehe Abb. 5).

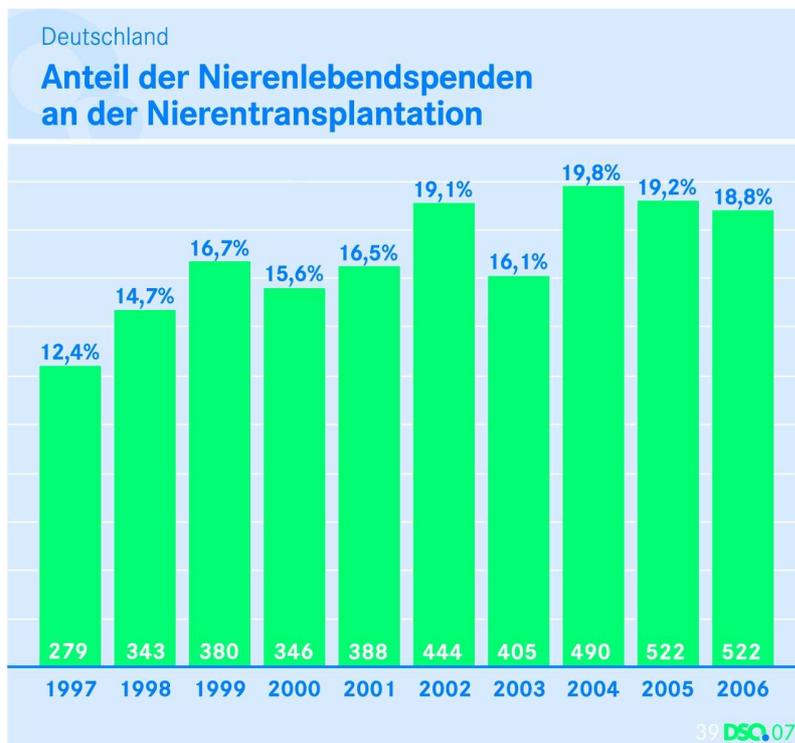
Deutschland 2006	
<b>Indikationen für eine Nierentransplantation</b>	
Glomerulonephritis	761
Andere	710
Diabetische Nephropathie	369
Zystennieren	385
Interstitielle Nephritis	173
Vaskuläre Erkrankungen	172
Immunologische Systemerkrankungen	143
Kongenitale Veränderungen	25
Hereditäre Nierenerkrankung	57
HUS	22
Amyloid- und Plasmozytomnieren	7
	<b>2824</b>
	96 DSO.07

**Abb. 5:** Indikationen für eine Nierentransplantation laut DSO für Deutschland (2006)

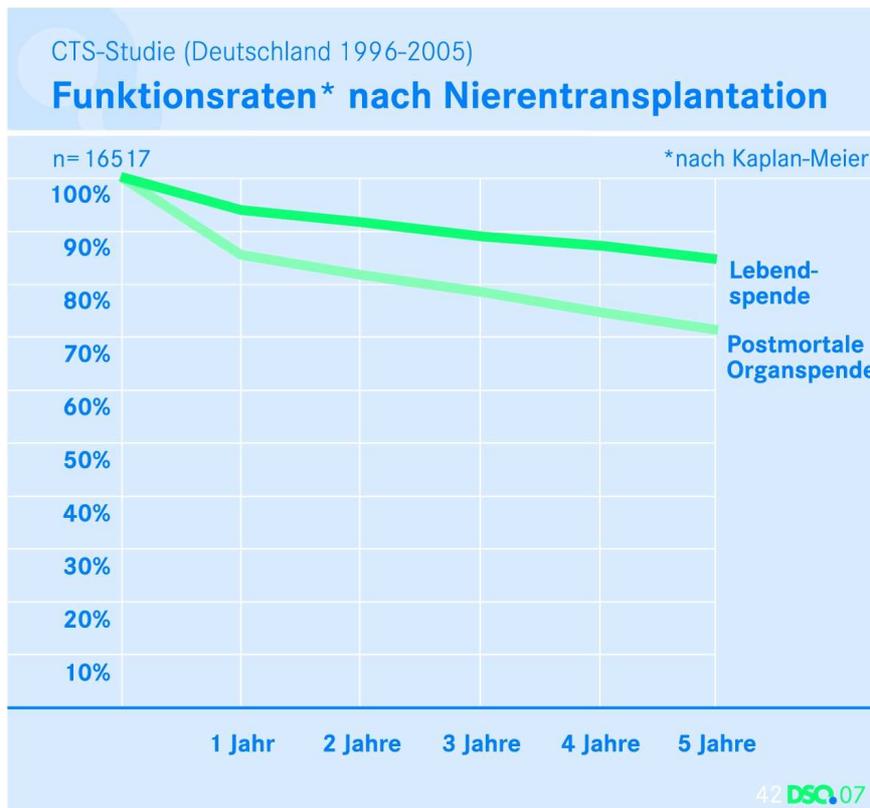
Im Schnitt warten jedes Jahr zwischen 8.500 und 10.000 Patienten auf eine zu transplantierte Niere, während in den letzten 10 Jahren ca. 2.500 Transplantationen pro Jahr in Deutschland durchgeführt werden (s. Abb. 6). Daraus resultiert eine durchschnittliche Wartezeit von ca. 5 Jahren, die durch Dialysemaßnahmen überbrückt werden müssen. Der Anteil der Lebendspenden beträgt dabei zur Zeit ca. 20%. Im Jahre 1997 waren es nur ca. 12% (Abb. 7). Die Funktionsraten, die über die Messung der Kreatinin-Clearance und Errechnung der GFR mit Hilfe der MDRD- und der Cockcroft-Gault-Formel ermittelt werden (10), sind abhängig von der Art der Spende. Lebendspenden haben über einen Zeitraum von 5 Jahren eine deutlich höhere Funktionsleistung als Kadavernieren (s. Abb. 8). Einschränkungen der Nierenfunktion weisen immer auf eine drohende Abstossung hin und schränken die Chance auf ein Langzeitüberleben ein.



**Abb. 6:** Aktive Warteliste und durchgeführte Nierentransplantationen laut DSO für Deutschland (1997 bis 2006)



**Abb. 7:** Anteil der Nierenlebenspenden an der Nierentransplantation laut DSO für Deutschland (1997 bis 2006)



**Abb. 8:** Funktionsraten nach Nierentransplantation laut DSO für Deutschland (1996 bis 2005)

### 1.2.2.3. Die Rolle des Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsels

Metabolische Störungen stellen nicht nur eine Gefahr für das Nierentransplantat des Patienten dar, sondern sind grundsätzlich eine Bedrohung für den ganzen Körper. Für den immunsupprimierten und durch Medikamente beeinflusste Körper können solche Störungen aber sofort lebensbedrohlich sein. So kann sich eine Hyperglykämie in einen post-transplantären *Diabetes mellitus* mit anschließender Ketoazidose und diabetischem Koma entwickeln. Ein Anstieg der Blutfettwerte kann zu Arteriosklerose, Hypertonus und Herzinfarkt führen. Eine Kombination all dieser metabolischen Störungen ist als „Syndrom X“ bekannt, das eine Transplantatabstoßung zur Folge haben kann (18). Glukoseintoleranz, Insulinresistenz und verminderte Insulinsekretion sind anerkannte Risikofaktoren, die zum *Diabetes mellitus* führen, der eine lebensbedrohliche Situation darstellt und für eine erhöhte Sterblichkeit

verantwortlich ist (15; 48). Der post-transplantäre *Diabetes mellitus* (PTDM) führt zu einer Reihe von Komplikationen, wobei Durchblutungsstörungen, Retinopathie, EKG-Veränderungen, *Angina pectoris* und Herzinfarktanfälligkeit neben der glomerulären Vakuolisierung und der massiven Proteinurie zu den Häufigsten und Bedrohlichsten gehören (25; 35; 48).

Während familiäre Disposition, Alter und Übergewicht wichtige Risikofaktoren darstellen, sind die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus für Nierentransplantierte zusätzliche Risikofaktoren (27; 31; 50), da diese direkt auf  $\beta$ -Zellen einwirken und deren Funktion stören (15). Vor allem die Kombination von Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren führen in 2,5-24% zu PTDM (4; 25; 31). Der *Diabetes mellitus* ist somit aufgrund seiner multifunktionellen mikrovaskulären (Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie) und makrovaskulären Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere Gefäßerkrankungen) extrem lebensbedrohlich (48).

Die Hyperlipidämie ist ein weiterer bekannter Risikofaktor, der zu kardiovaskulären Komplikationen nach Nierentransplantationen führt (11; 46). Diese Form der metabolischen Störung ist mitverantwortlich für chronische Abstoßungsreaktionen und kann ein Langzeitüberleben des Transplantats verhindern (30; 32; 46). Vor allem eine Kombination von Hypercholesterinämie und erhöhtem Anteil von LDL-Lipoprotein im Serum bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren werden dafür verantwortlich gemacht (23; 32; 46). Patienten, die nach der Organtransplantation mit Cyclosporin A oder Tacrolimus behandelt wurden, zeigten im ersten Jahr nach Transplantation erhöhte Werte des Gesamtcholesterins und LDL-Lipoproteins (29; 30). Neben genetischer Faktoren und Übergewicht zählen vor allem *Diabetes mellitus* bzw. Glukoseintoleranz, Calcineurininhibitoren und Kortikosteroide zu den wichtigsten Faktoren, die mit einer Störung des Fettstoffwechsels und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos in Verbindung gebracht werden können (2; 29).

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels, das zu 80% über die Nieren und zu 20% über den Darm ausgeschieden wird. Die Löslichkeit der Harnsäure wird hauptsächlich vom pH-Wert bestimmt. Fällt Harnsäure in

höheren Konzentrationen an, kann es zur Bildung von Harnsäurekristallen in den Gelenken und zur Gicht kommen. Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus sind dafür bekannt, daß sie signifikante renale Vasokonstriktion, Hypoperfusion und eine Einschränkung der GFR bewirken (21). Diese glomerulären Veränderungen führen zu einem eingeschränkten Transport der Harnsäure durch die Niere und einem Anstieg der Konzentration im Serum (Hyperurikämie). Sie sind ein erstes Anzeichen für eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion und eine Bedrohung für das Langzeitüberleben des Nierentransplantats (1; 21; 52).

### **1.3. Ziel der Arbeit**

Die Gabe von Immunsuppressiva nach einer Nierentransplantation ist unvermeidbar. Die beiden Hauptvertreter der Calcineurininhibitoren haben jedoch gemeinsam, daß sie eine Hypertonie verursachen, was die bei Nierentransplantaten eingeschränkte GFR noch verschlechtert. Des weiteren fördern beide Immunsuppressiva eine Hyperlipoproteinämie und Hyperglykämie, was das kardiovaskuläre Risiko des Patienten erhöht und die Chancen auf eine vorzeitige Transplantatabstossung verstärkt. Die ischämische Herzerkrankung stellt zudem die häufigste Todesursache bei Transplantationspatienten dar. Dies erklärt die ständige Suche nach neuen immunsuppressiven Medikamenten, die wie Mycophenolat Mofetil kein Hypertonie und keine Hyperglykämie induzieren.

Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen einer Calcineurininhibitor-freien Therapie auf den Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel zu untersuchen, da diese Faktoren entscheidende Bedeutung für eine langfristige Nierenfunktion und das Transplantatüberleben haben.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patienten

Die vorliegende Studie enthielt 39 Patienten, die alle einschleichend Mycophenolat Mofetil (MMF) erhielten und zunächst auf eine Immunsuppression, bestehend aus Mycophenolatmofetil (MMF), Cyclosporin A (CYA) oder Tacrolimus (TAC) und Glukokortikoiden, eingestellt wurden (Triple-Therapie). Nach Steigerung der MMF Dosis über 3 Wochen wurden die Patienten gleichmäßig und zufällig in die Patientengruppen A oder B eingeteilt. Der Patientengruppe A wurde durchgehend das immunsuppressive Triple-Protokoll verabreicht, während bei Patientengruppe B CYA bzw. TAC über 6 Wochen ausgeschlichen wurde (Dual-Therapie). Die Dosis des Immunsuppressivums Cyclosporin A bzw. Tacrolimus wurde alle 2 Wochen jeweils um ein Drittel reduziert (siehe auch Abbildung X und Medikation- und Therapieplan). Dieses Vorgehen ist durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe geprüft und genehmigt worden.

Alle untersuchten Patienten der Gruppen A bzw. B hatten eine histologisch gesicherte, chronische Transplantatnephropathie chronische Rejektion, mesangiale Matrixvermehrung, Transplantatglomerulopathie, fibröse Intima Expansion, interstitielle Fibrose, vaskulärer Hyalinose). Weitere Kriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- schriftliche Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
- Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion:
  - Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,1\text{mg/dL/Monat}$  in den letzten 6-12 Monaten vor Studienbeginn und/oder Auftreten oder Zunahme einer Proteinurie in 6-12 Monaten vor Studienbeginn
- Serumkreatinin  $\leq 4\text{ mg/dL}$
- Transplantatbiopsie innerhalb der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Studie
- Histologisch gesicherte chronische Transplantatnephropathie

- Transplantatnephropathie  $\geq 1$  Jahr nach Nierentransplantation
- Kortikosteroid-Mindestdosis von 5 mg/Tag Prednisolon (oder Äquivalentdosis)

Folgende Kriterien führten zum Ausschluß:

- Teilnahme an anderen Studien
- Therapie mit Mycophenolat Mofetil in den letzten 6 Monaten
- akute Abstoßungsreaktionen in den letzten 6 Monaten
- Alter  $< 18$  Jahre oder  $> 70$  Jahre
- Schwangerschaft bzw. Stillzeit
- therapiebedürftige Infektionen
- florides gastrointestinales Ulkus
- Malignome
- Leukopenie mit  $< 3000/\mu\text{l}$ , Anämie Hb  $< 9$  g/dL

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

### **2.1.1. Medikation und Therapieplan**

*Phase I:*

Therapieumstellung: Addition von Mycophenolat Mofetil (MMF).

1.-3. Woche: Umstellung auf eine Triple-Therapie bestehend aus MMF, Cyclosporin A (CYA) oder Tacrolimus (TAC) und Kortikosteroiden z.B. Prednisolon. Falls Azathioprin (AZA) gegeben wurde, so wird es gegen

MMF ausgetauscht. Die Therapie mit MMF beginnt 3 Tage nach Absetzen von AZA.

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

Die MMF Zieldosis ist:

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

Cyclosporin A bzw. Tacrolimus:

Therapeutischer Bereich bei Blutspiegelbestimmungen:

CYA: 80-120 ng/ml (HPLC MS)

TAC: 4-8 ng/ml (IMX)

Kortikosteroide z.B. Prednisolon:

mindestens 5 mg/Tag oder Äquivalenzdosis.

#### *Phase II:*

Randomisierung: die Triple-Therapie in Patientengruppe A wurde fortgeführt und in Patientengruppe B wurde CYA bzw. TAC ausgeschlichen.

4.-10. Woche:

Die CYA bzw. TAC-Dosis wurde jeweils alle 2 Wochen um ein Drittel reduziert, sodaß CYA bzw. TAC nach insgesamt 6 Wochen vollständig ausgeschlichen war.

#### *Phase III:*

Erhaltungstherapie

>10.-35. Woche:

Patientengruppe A: Tripletherapie MMF/CYA bzw.  
TAC/Kortikosteroid

Patientengruppe B: Dualtherapie MMF/Kortikosteroid

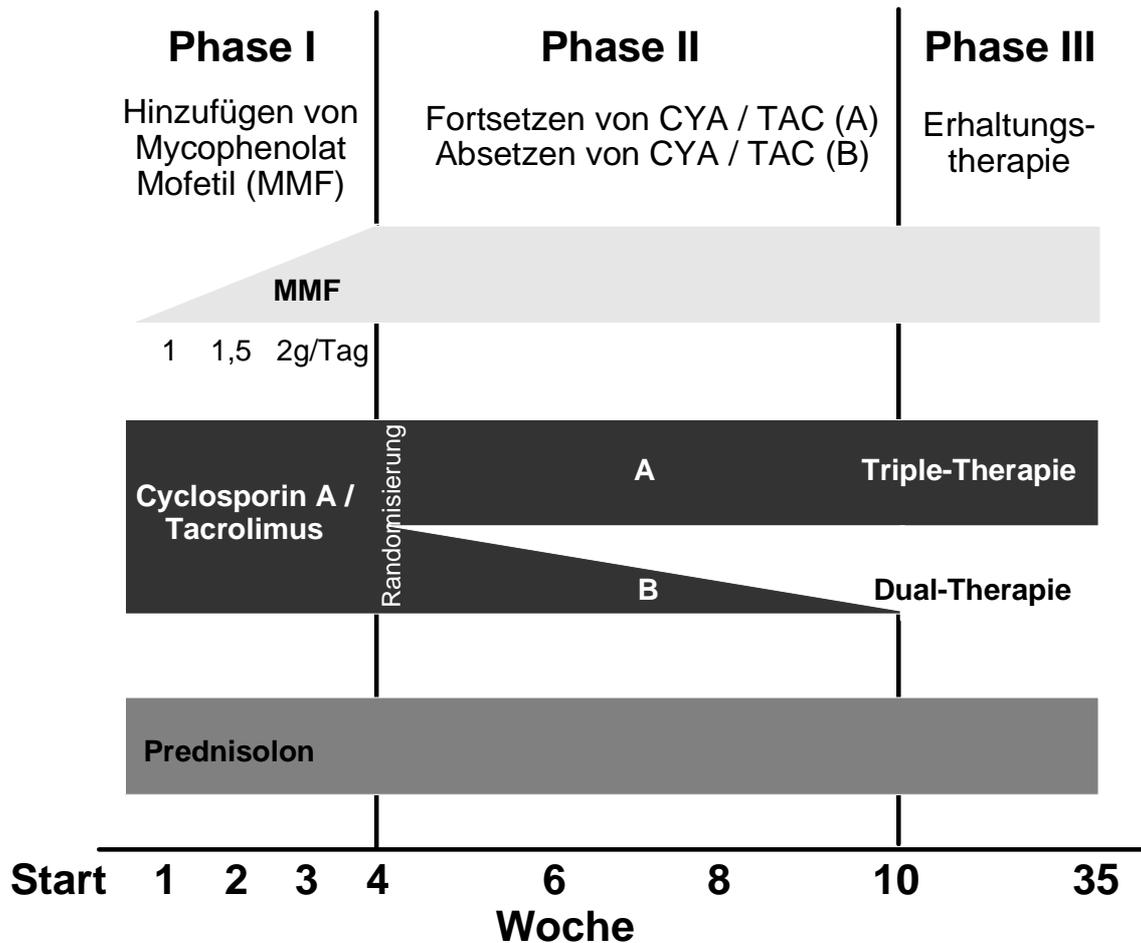


Abb. 9: Medikation- und Therapieschema

#### 2.1.1.1. Änderung der Dosierung und der Applikation von Immunsuppressiva

Eine Änderung des Protokolls war nur bei auftretenden Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinalen Beschwerden, angezeigt. Die MMF-Tagesdosis konnte dann auf 3-4 Gaben verteilt oder nach folgendem Schema reduziert werden:

Mögliche Dosisreduktionen oder Pausieren von MMF in Gruppe A

	<b>CYA/TAC Dosis</b>	<b>MMF- Zieldosis</b>	<b>MMF-Reduktion auf &lt; 1,0 g/Tag</b>	<b>MMF-Pause (= 0 Dosis)</b>
<b>Phase I</b>	Normal	1-2 g/Tag	maximal 3 Tage	keine
<b>Phase II/III</b>	Normal	1,5-2g/Tag	maximal 7 Tage	maximal 5 Tage

**Tabelle 1:** Dosisreduktionsmöglichkeiten für Patientengruppe A

Mögliche Dosisreduktionen oder Pausieren von MMF in Gruppe B

	<b>CYA/TAC Dosis</b>	<b>MMF- Zieldosis</b>	<b>MMF-Reduktion auf &lt; 1,0 g/Tag</b>	<b>MMF-Pause (= 0 Dosis)</b>
<b>Phase I</b>	Normal	1-2 g/Tag	maximal 3 Tage	keine
<b>Phase II</b>	Ausschleichen	1,5-2 g/Tag	maximal 5 Tage	maximal 3 Tage
<b>Phase III</b>	ohne CYA/TAC	1,5-2 g/Tag	maximal 5 Tage	maximal 3 Tage

**Tabelle 2:** Dosisreduktionsmöglichkeiten für Patientengruppe B

Stärkere Abweichungen vom vorgegebenen immunsuppressiven Protokoll führten ebenso zum Ausschluß (*Drop-Outs*), wie eine Reduktion der Medikamenteneinnahme von < 80% (*Non-Compliance*).

### 2.1.1.2. Begleitmedikation

Als Begleitmedikation wurden alle nicht immunsuppressiven Medikamente definiert. Folgende Substanzen waren als untersagt deklariert:

- Rapamycin
- Desoxyspergualin
- Cyclophosphamid
- Methotrexat
- Vincristin
- Prostaglandin E1 oder I2
- *Brequinar*
- Leflunomid
- andere in der Entwicklung befindliche Substanzen

Patienten, die ein oder mehrere Medikamente aus der obigen Liste erhielten, schieden aus. Sie wurden dennoch entsprechend des Zeitplanes für vorzeitig ausgeschiedene Patienten weiter beobachtet.

### **2.1.2. Beendigung des Protokolls**

- Rücktritt des Patienten aus irgendeinem Grund
- Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das einen Ausschluß des Patienten erforderlich machte
- Sepsis
- Akute Abstoßungsreaktionen
- Transplantatverlust
- Unerlaubte Abweichung vom vorgesehenen immunsuppressiven Therapieregime

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Meßverfahren**

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

Bei jeder Vorstellung des Patienten wurden die Mycophenolsäure (MPA)-, CYA- bzw. TAC-Talspiegel bestimmt und die aktuelle Dosierung aller Immunsuppressiva und der Begleitmedikation dokumentiert. Zusätzlich waren nach Einwilligung des Patienten, zu bestimmten Zeitpunkten MPA-Plasmaspiegelbestimmungen für pharmakokinetische Untersuchungen, sowie die im Folgenden beschriebenen speziellen Ultraschalluntersuchungen geplant.

#### **2.2.1.1. Standardlaboruntersuchungen**

Die Standard-Blutuntersuchungen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , alkalische Phosphatase, Bilirubin,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , Eiweiß, GOT, GPT, LDH,  $\gamma\text{GT}$ , Harnstoff-N, Harnsäure, Glukose,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ , Ferritin) wurden mit den gängigen Methoden (Roche Diagnostics, Hoffmann La Roche, Basel) mit dem BM/ Hitachi747- Analyser und das Blutbild mit dem Bayer Technicon H\*RTX im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin - Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Münster UKM (Prof. Dr. G. Assmann) durchgeführt. Ebenso wurden im Zentrallaboratorium bestimmt: Lipidstatus (Hitachi 917), Gesamt-Cholesterin (enzymatischer Farbtest-CHOD-PAP), HDL-Cholesterin (homogener enzymatischer Farbtest- Chylodextrine, CHOD-PAP), LDL-Cholesterin (nach Friedewald-Formel), Triglyzeride (enzymatischer Farbtest-CHOD-PAP). Mittels HPLC wurde hier auch das HbA1c (L/9100 Merck/Hitachi) bestimmt.

### 2.2.1.2. Bestimmung der Nierenfunktion und Proteinausscheidung

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

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

Die Kreatinin-Clearance wurde mit Hilfe der Cockroft und Gault-Formel errechnet und zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen.

$$\begin{array}{l} \text{Kreatinin} \\ \text{Clearance (mL/min)} \end{array} = \frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/kg}} \times 0.85$$

(für Frauen)

**Tabelle 3:** Berechnung der Kreatinin-Clearance

Die semiquantitative Bestimmung der Proteinurie mit dem nach der Eiweißfehlermethode arbeitendem Streifentest (Combur 10 Test –M<sup>®</sup>), erfolgte automatisch im Mditron Junior II (Roche Diagnostics, Mannheim).

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

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

### 2.2.1.3. Messung der Immunsuppressiva-Plasmaspiegel

#### 2.2.1.3.1. Cyclosporin A

Die Bestimmung von Cyclosporin A (CYA) erfolgt aus EDTA-Blut nach Zusatz von Cyclosporin D (CyD) als internem Standard und Aufarbeitung durch Festphasen-extraktion. Zu 250 µl Blut wurden 10 µl CyD (5 µg/ml) und 500 µl Präzipitationslösung [Methanol/0,2 M ZnSO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O, pH 3 (titriert mit Essigsäure), 50/50] gegeben. Nach gründlichem Mischen wurde 10 min bei 5000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde über eine mit Methanol (1 Säulenvolumen) und H<sub>2</sub>O pH 3 (3 Säulenvolumen) äquilibrierte C18ec (500 mg) SPE-Kartusche (Phenomenex, Aschaffenburg) gegeben. Anschließend wurde mit 2 Säulenvolumen Waschlösung (Methanol/ H<sub>2</sub>O pH 3, 20/80) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert. Das Eluat wird in Probengefäße überführt.

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

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

### 2.2.1.3.2. Tacrolimus

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

Das Testprinzip beruht auf einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA). TAC aus der Blutprobe und zugesetztes TAC-Alkalische Phosphatase Konjugat konkurrieren um die Bindungsstellen von mit anti-TAC-Antikörpern (Maus, monoklonaler AK) beschichteten Mikropartikeln. Die Mikropartikel wurden zusammen mit dem an sie gebundenen TAC durch Bindung an eine Glasfibrer-Matrix im MEIA-Reaktionseinsatz vom Reaktionsgemisch getrennt. Die Quantifizierung des gebundenen TAC-Enzymkonjugats erfolgte durch Messung der Fluoreszenz nach Zugabe eines Substrats der Alkalischen Phosphatase, das dann zu einem fluoreszierenden Produkt umgesetzt wurde.

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

fluoreszierende Produkt wurde mit der MEIA optical-Einrichtung gemessen Die IMx-Systemsoftware-Module Version 6.0 und IMx-TDM/Transplantatassay-Module Version 4.0 wurden als Instrumentensoftware eingesetzt.

#### **2.2.1.3.3. Mycophenolat Mofetil**

MMF, der 2-Morpholino-Ethyl-Ester der Mycophenolsäure (MPA) ist ein *Prodrug*. MMF wird rasch und komplett durch Plasmaesterasen in seinen aktiven Metaboliten (MPA) hydrolysiert. MMF ist im Plasma nicht messbar. MPA ist im Plasma > 90 % an Plasmaalbumin gebunden, daher ist Plasma die Matrix der Wahl um MPA-Konzentrationen im EDTA-Blut messen zu können.

Zur Probenvorbereitung wurde zu 300 µl Plasma in einem Glasröhrchen 1 ml Präzipitationsreagenz (Methanol/0,1 M Natriumacetat pH 4,4, 80/20) gegeben, kräftig gemischt und anschließend 10 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde in Probengläschen überführt und direkt zur Messung eingesetzt.

Die Bestimmung der MPA-Plasmaspiegel erfolgte per Hochleistungsflüssig-Chromatographie (HPLC) der Proben über eine Li ChroCart 100 RP 18 Säule, 125 x 4 mm, 5 µm (Merck, Darmstadt) und anschließender UV-spektroskopischer Detektion. Nach Injektion von 60 µl Probe wurde isokratisch mit einem Laufmittelgemisch aus Acetonitril/0,05% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O (40/60) bei einem Fluß von 0,9 ml/min, einer Säulentemperatur von 25° C und einer Laufzeit von 10 Minuten chromatographiert. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 215 nm.

#### **2.2.1.4. Messung des arteriellen Blutdrucks**

Der arterielle Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga und der *International Society of Hypertension* gemessen. Die Messungen erfolgten jeweils am Arm ohne Dialyseshunt.

Der Blutdruck wurde in sitzender Position mit Hilfe eines automatischen sphygmomanometrisch messenden Gerätes (Dinamap®, Critikon Inc., Tampa, Fl., USA) ermittelt. Gleichzeitig wurde die Herzfrequenz registriert. Die Messungen erfolgten nach 10-minütiger Ruhe in einem stillen Raum 36 Stunden nach der letzten Antihypertensiva Einnahme. Die Standardmanschette besaß ein Gummiteil von 12-13x24 cm (Breite x Länge), bei einem Oberarmumfang von  $\geq 32$  cm fand eine breitere Manschette Verwendung. Die Manschette wurde auf Herzhöhe angebracht.

Die Ablassgeschwindigkeit betrug 2-3 mm Hg pro Sekunde bzw. pro Herzschlag. Der systolische Blutdruck (SBD) entsprach definitionsgemäß dem Manschettendruck beim Auftreten des ersten Korotkoff-Geräusch, der diastolische Blutdruck (DBD) dem Manschettendruck beim Verschwinden des Korotkoff-Geräusches (Phase V). Ein Auf- oder Abrunden auf 5 mm Hg war nicht erlaubt. Zwischen drei aufeinanderfolgenden Messungen lagen je 5 Minuten Pause.

Beim ersten Besuch wurde der Blutdruck an beiden Armen gemessen.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde mit  $MAD = (2 \times DBD + SBD) / 3$  in mmHg errechnet. Der Blutdruckamplitude (PP) war die Differenz von SDB und DBD.

### **2.2.2. Statistik**

Alle Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Datei gespeichert und ausgewertet. Sämtliche Diagramme wurden mit Grapher 1.26 (Golden Software, Golden, CO, USA) erstellt.

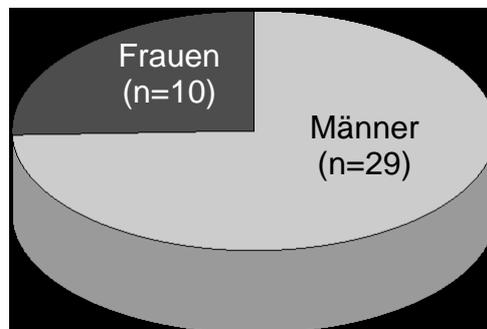
Die im Ergebnisteil dargestellten Balkendiagramme wurden mit einem einseitigen, ungepaarten t-Test mit Welch-Korrektur überprüft, wobei das Signifikanzniveau (P-Wert) auf  $p < 0.05$  festgelegt wurde. Die dargestellten Balkendiagramme bestehen jeweils aus Mittelwert, SEM (Standardfehler des Mittels) und n (Versuchszahl). Für die Berechnung wurde die Software GraphPad Prism 3.0 und GraphPad InStat 3.05, San Diego, CA, USA verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Patientendaten

##### 3.1.1. Geschlechtsverteilung Gesamt

Insgesamt wurden 39 Nierentransplantationspatienten in die Studie aufgenommen, davon waren 29 männlich und 10 weiblich (siehe auch Abbildung 10).

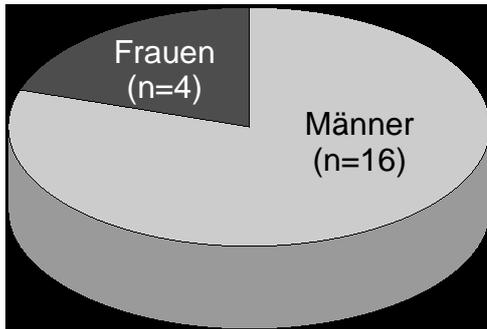


**Abbildung 10:** Altersverteilung in der Gesamtpatientengruppe

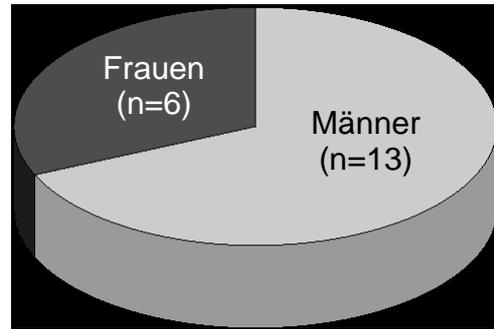
##### 3.1.2. Geschlechtsverteilung nach Patientenarm A und B

Nach Auftrennung der Gesamtpatientengruppe in Patientenarm A (Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Cyclosporin A bzw. Tacrolimus und Prednisolon) und Patientenarm B (Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Prednisolon nach Ausschleichen von Cyclosporin A bzw. Tacrolimus), ergab sich eine Verteilung von 16 Männern und 4 Frauen in Gruppe A und 13 Männern und 6 Frauen in Gruppe B (siehe Abbildung 11).

Patientenarm A:



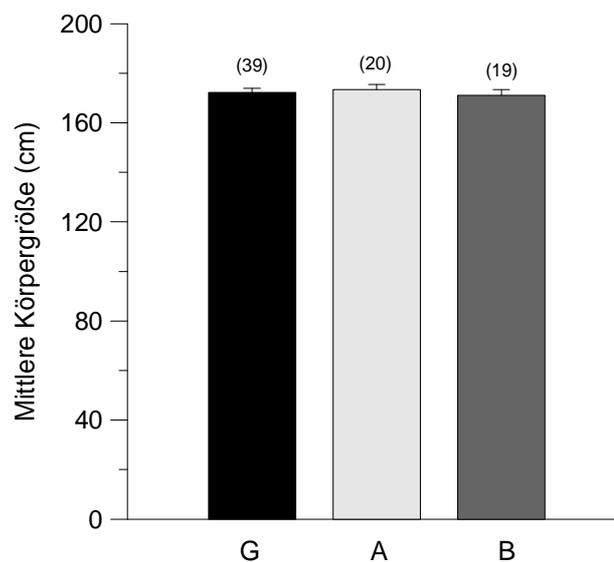
Patientenarm B:



**Abbildung 11:** Altersverteilung in den Patiengruppen A und B.

### 3.1.3. Mittlere Körpergröße

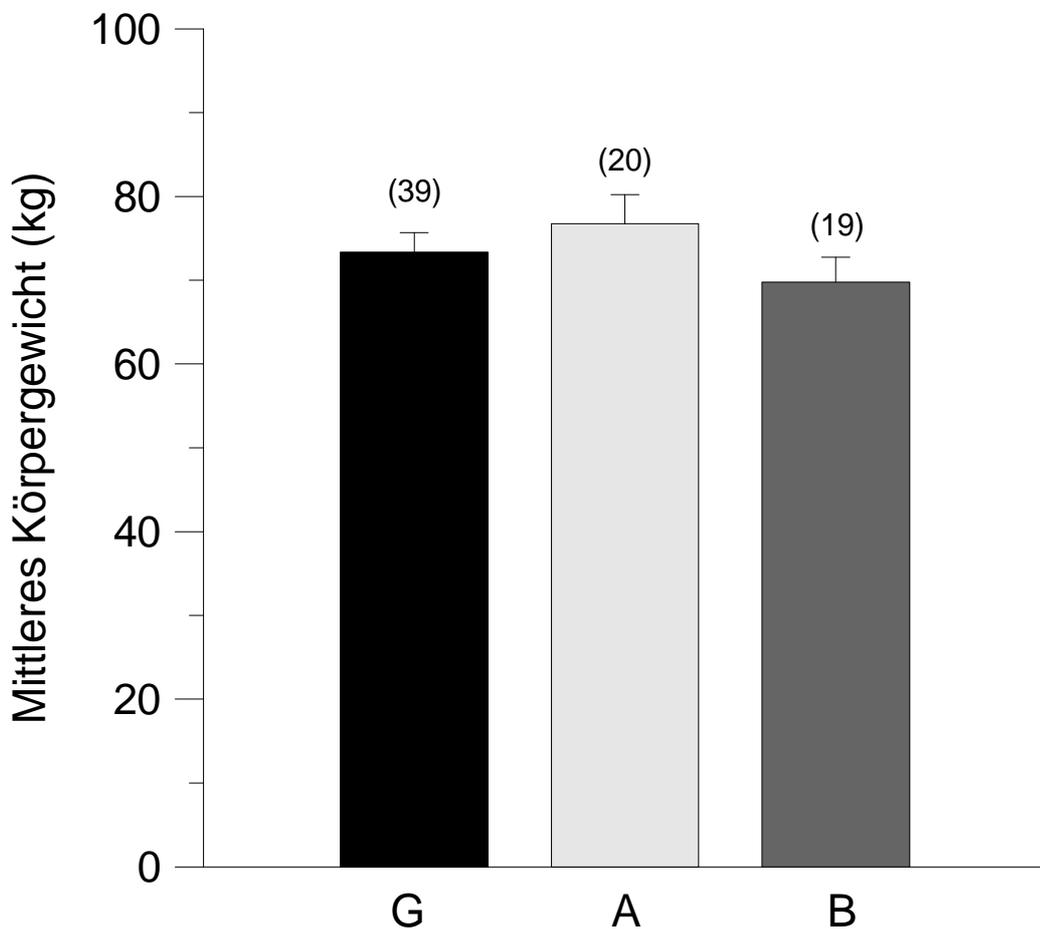
Die mittlere Körpergröße der Gesamtpatientengruppe betrug  $172,26 \pm 1,59$  cm ( $n=39$ ). Bei der Patientengruppe A betrug sie  $173,40 \pm 2,12$  cm ( $n=20$ ) und bei der Patientengruppe B  $171,05 \pm 2,41$  cm ( $n=19$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Siehe auch Abbildung 12.



**Abbildung 12:** Mittlere Körpergrößen der Gesamtpatientengruppe (G), der Patientengruppe A (A) und der Patientengruppe B (B). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten an. Die Größenverteilung innerhalb der Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.4. Mittleres Körpergewicht

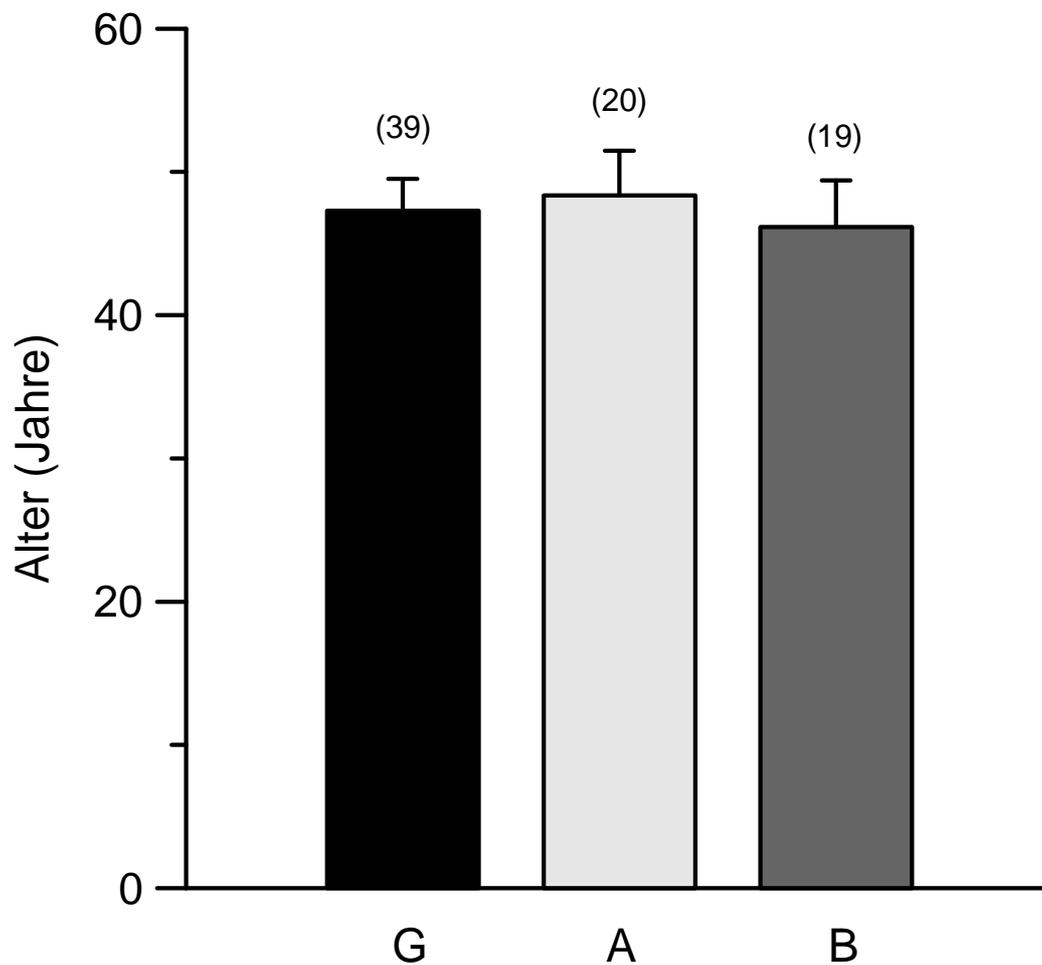
Das mittlere Körpergewicht der Gesamtpatientengruppe betrug  $73,35 \pm 2,33$  kg ( $n=39$ ). Bei der Patientengruppe A betrug sie  $76,76 \pm 3,45$  kg ( $n=20$ ) und bei der Patientengruppe B  $69,76 \pm 2,99$  kg ( $n=19$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Siehe auch Abbildung 13.



**Abbildung 13:** Mittleres Körpergewicht der Gesamtpatientengruppe (G), der Patientengruppe A (A) und der Patientengruppe B (B). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten an. Die Gewichtsverteilung innerhalb der Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.5. Mittleres Alter (Gesamt und getrennt nach Patientenarm A und B)

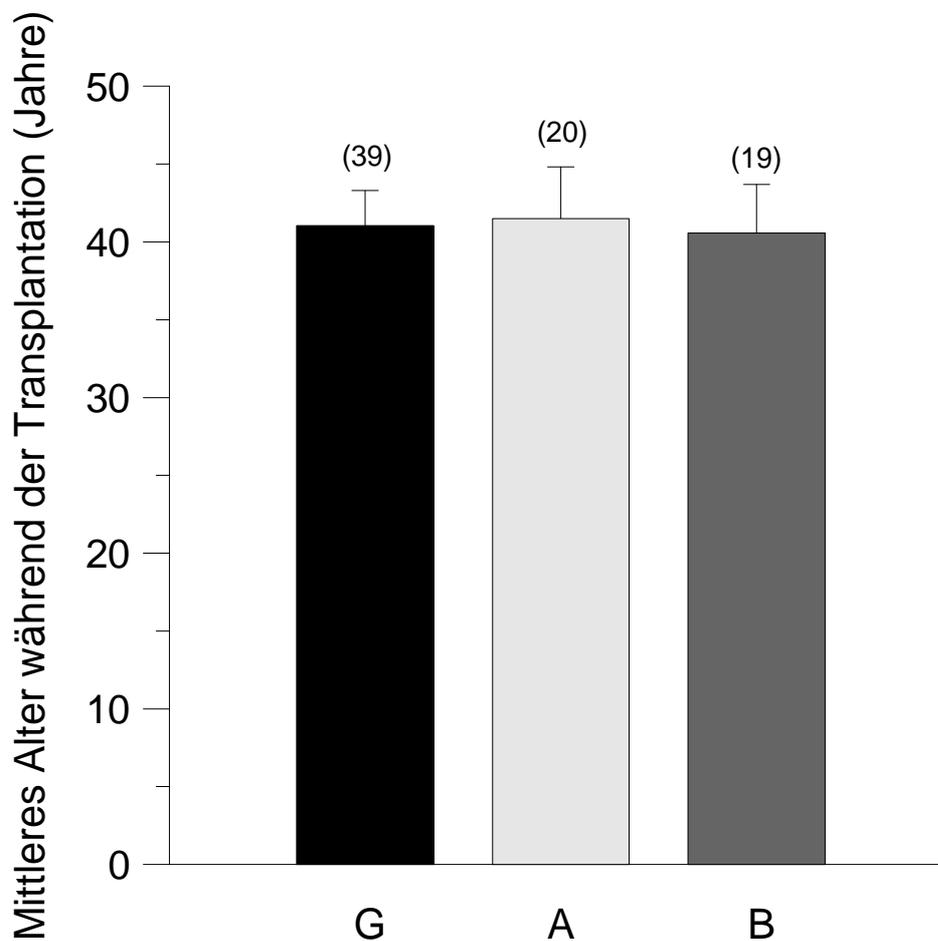
Das mittlere Alter der Gesamtpatientengruppe betrug  $47,28 \pm 2,23$  Jahre ( $n=39$ ). Das mittlere Alter der Patientengruppe A betrug  $48,35 \pm 3,13$  Jahre ( $n=20$ ), das der Patientengruppe B  $46,16 \pm 3,25$  Jahre ( $n=19$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Siehe auch Abbildung 14.



**Abbildung 14:** Altersverteilung in der Gesamtpatientengruppe (G), der Patientengruppe A (A) und der Patientengruppe B (B). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten an. Die Altersverteilung innerhalb der Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.6. Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation

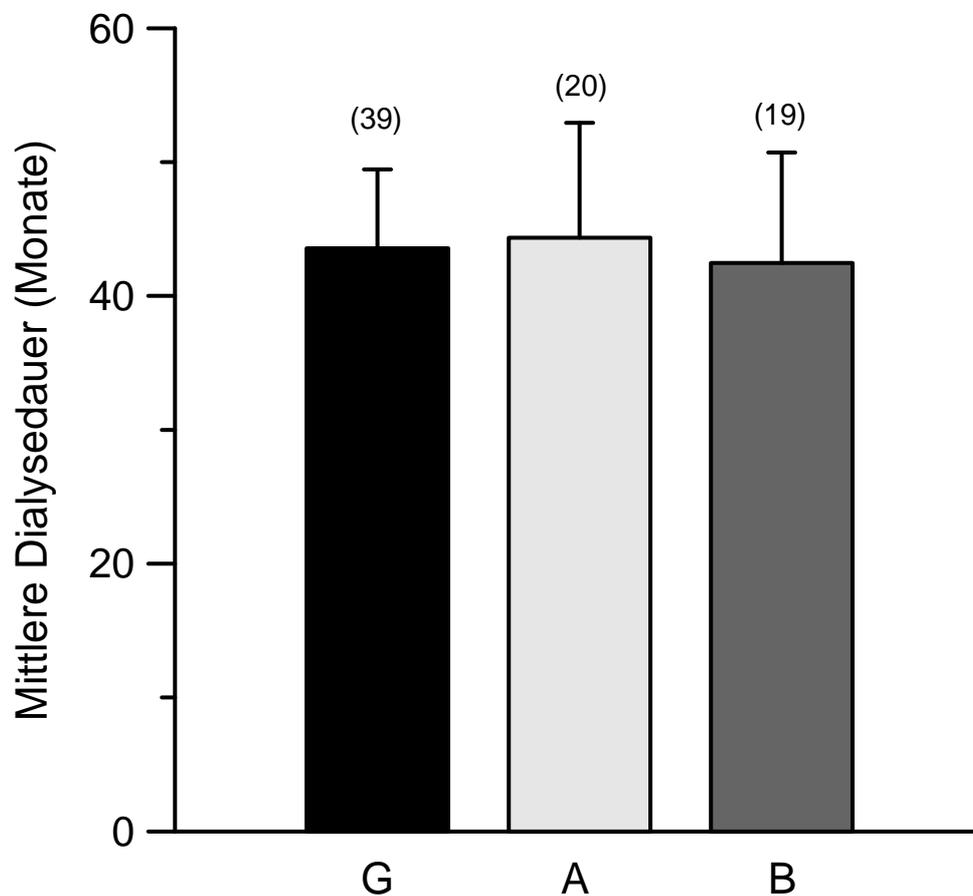
Das mittlere Alter der Gesamtpatientengruppe während der Transplantation betrug  $41,05 \pm 2,26$  Jahre ( $n=39$ ). Das mittlere Alter der Patientengruppe A betrug  $41,50 \pm 3,34$  Jahre ( $n=20$ ), das der Patientengruppe B  $40,58 \pm 3,12$  Jahre ( $n=19$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Siehe auch Abbildung 15.



**Abbildung 15:** Altersverteilung während der Transplantation in der Gesamtpatientengruppe (G), der Patientengruppe A (A) und der Patientengruppe B (B). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten an. Die Altersverteilung innerhalb der Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.7. Mittlere Dialysedauer

Die mittlere Dialysedauer der Gesamtpatientengruppe betrug  $43,56 \pm 5,88$  Monate ( $n=39$ ). Die mittlere Dauer für die Patientengruppe A betrug  $44,35 \pm 8,57$  Monate ( $n=20$ ), die der Patientengruppe B  $42,47 \pm 8,25$  Monate ( $n=19$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Siehe auch Abbildung 16.



**Abbildung 16:** Mittlere Dialysedauer bei der Gesamtpatientengruppe (G), der Patientengruppe A (A) und der Patientengruppe B (B). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten an. Die Dauer der Dialyse variierte nicht signifikant unter den verschiedenen Patientengruppen.

### 3.1.8. Vorerkrankungen

Eine Übersicht über die dokumentierten Vorerkrankungen zeigt die Tabelle 4.

Krankheit (W0)	Verteilung (W0)	Verteilung (W35)
Apoplex	0% (n=0)	3% (n=1)
Aortenklappen Stenose (AC)	0% (n=0)	0% (n=0)
Aortenklappen OP	0% (n=0)	0% (n=0)
Mitralklappeninsuffizienz (MI)	13% (n=5)	8% (n=3)
Koronare Herzkrankheit (KHK)	8% (n=3)	12% (n=4)
KHK Bypass	0% (n=0)	9% (n=3)
HSM	3% (n=1)	3% (n=1)
PAVK	8% (n=3)	6% (n=2)
PAVK Bypass	3% (n=1)	3% (n=1)
NAS	3% (n=1)	3% (n=1)
NAS OP	0% (n=0)	0% (n=0)
Hyperlip	62% (n=24)	56% (n=20)
<i>Diabetes mellitus</i>	10% (n=4)	22% (n=8)

**Tabelle 4:** Übersicht über dokumentierte Vorerkrankungen. W0 = 0. Woche (direkt nach Transplantation); W35 = 35. Woche nach Transplantation.

### 3.1.9. Medikation

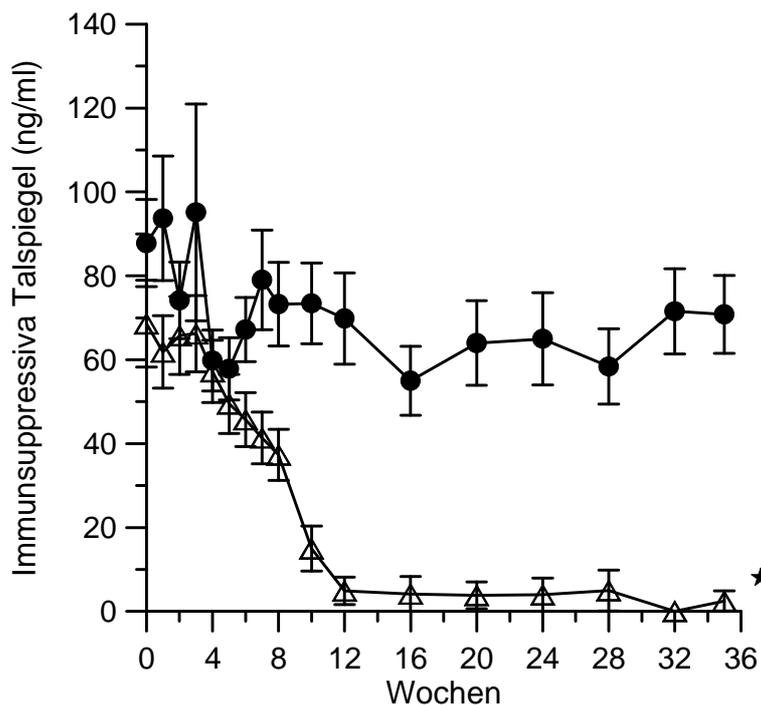
Eine Übersicht über die vorgenommenen Medikationen zeigt die Tabelle 5.

Medikamententyp	Verteilung (W0)	Verteilung (W35)
ACI	67% (n=26)	65% (n=22)
$\alpha$ -Blocker	38% (n=15)	24% (n=8)
$\beta$ -Blocker	90% (n=35)	86% (n=32)
Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten	77% (n=30)	86% (n=32)
Diuretika	85% (n=33)	79% (n=27)
Statine (CSE-Hemmer)	59% (n=23)	62% (n=21)
Insulin	0% (n=0)	0% (n=0)
Antidiabetika	9% (n=3)	10% (n=3)
Erythropoetin	16% (n=)	43% (n=16)

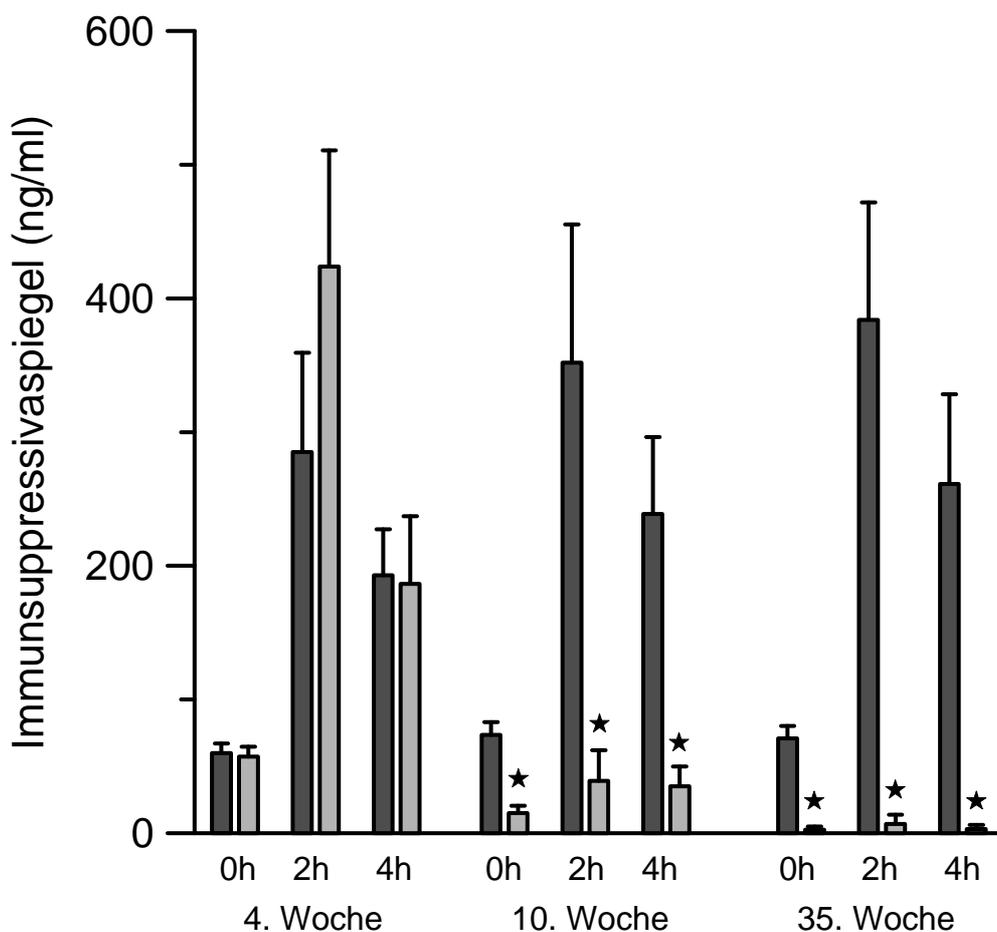
**Tabelle 5:** Übersicht über vorgenommene Medikationen. W0 = 0. Woche (direkt nach Transplantation); W35 = 35. Woche nach Transplantation.

### 3.2 . Immunsuppression

Das zyklische Polypeptid Cyclosporin A gehört zur Gruppe der Calcineurininhibitoren, das sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunreaktion unterdrückt, dem es die Interleukin-2-Synthese blockiert. Es wird in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF), einem Inosinmonophosphat Dehydrogenasehemmer, verabreicht oder auch komplett durch MMF ersetzt. Die Patientengruppe A erhielt eine durchgehende Immunsuppressiva-Therapie mit Cyclosporin A und MMF, während bei der Patientengruppe B das Cyclosporin A nach der 4. Woche ausgeschlichen wurde und die Patienten ab der 12. Woche unter einer Calcineurininhibitor-freien Therapie standen (siehe Abbildungen 17 und 18).



**Abbildung 17:** Talspiegel der verabreichten Immunsuppressiva über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 14-20. Da bei Patientengruppe B die Immunsuppressiva nach der 4. Woche ausgeschlichen wurden, ist der signifikante Unterschied zwischen den Gruppe erwünscht und zu erwarten. Dies ist durch ein Sternchen gekennzeichnet. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

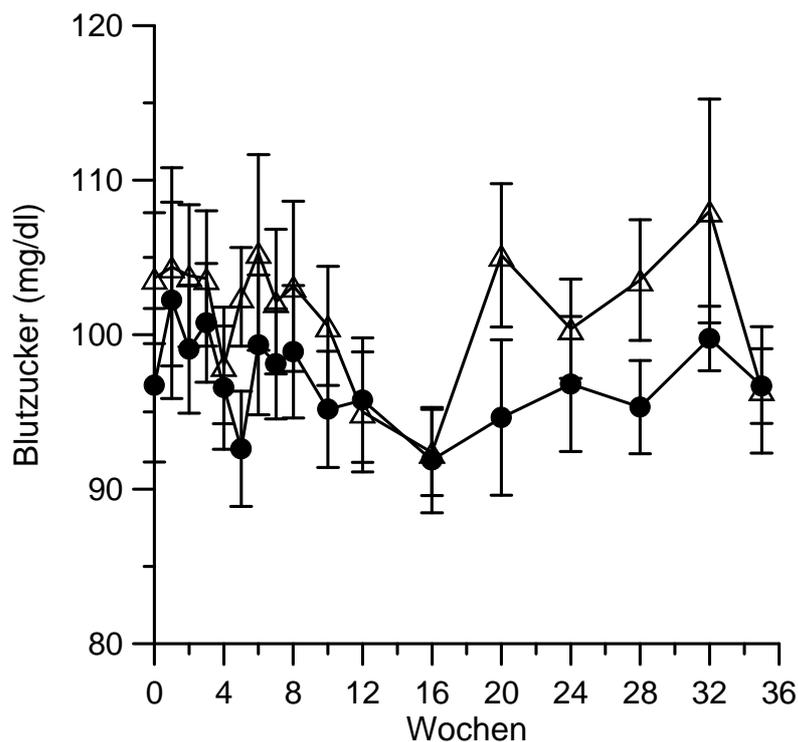


**Abbildung 18:** Talspiegel der verabreichten Immunsuppressiva in der 4., 10. und 35. Untersuchungswoche mit Messungen jeweils nach 0, 2 und 4 Stunden zwischen den Patientengruppen A (dunkle Balken) und B (helle Balken). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 5-20. Da bei Patientengruppe B die Immunsuppressiva nach der 4. Woche ausgeschlichen wurden, ist der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen in der 10. und 35. Woche erwünscht und zu erwarten. Dies ist jeweils durch ein Sternchen gekennzeichnet. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3.3. Stoffwechselfparameter

#### 3.3.1. Blutzucker

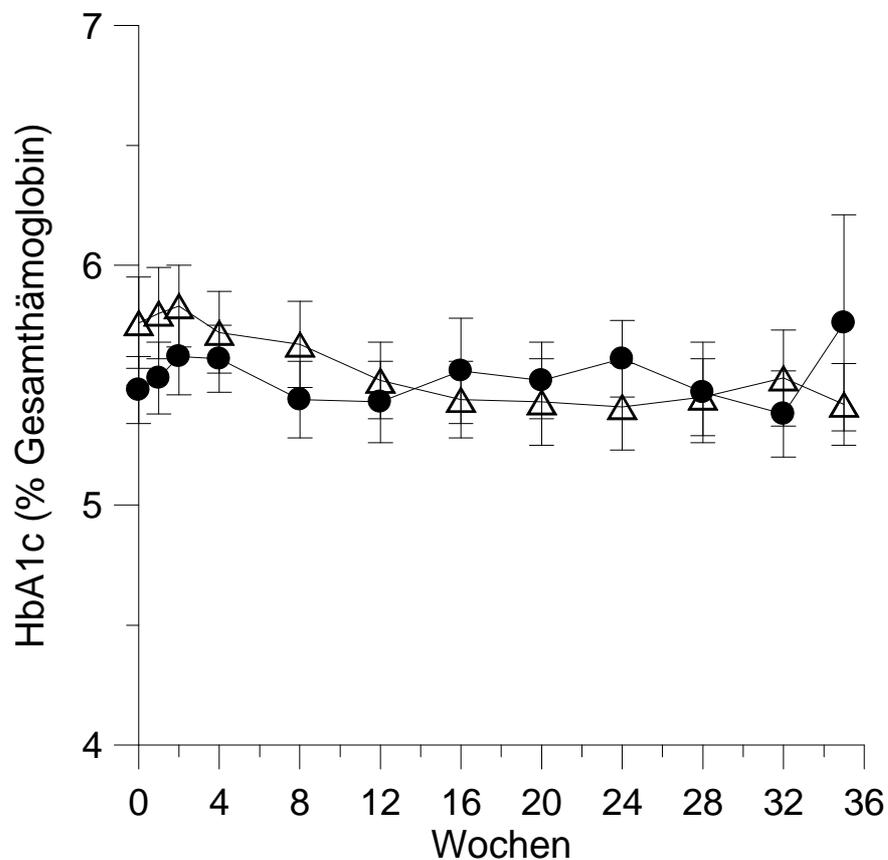
Bei der Blutzuckermessung wird der Glukosegehalt im Blut (Blutzuckerspiegel) bestimmt. Dies ist ein Indikator für die Fähigkeit von Zellen Glukose aufzunehmen. Liegt ein Insulinmangel vor, erhöht sich der Zuckergehalt im Blut und es kommt zum *Diabetes mellitus* mit schwerwiegenden Erkrankungserscheinungen, wie z.B. Bluthochdruck, Nieren- und Augenleiden, Polyneuropathie und Arteriosklerose. Die ermittelten Werte für beide Patientengruppen lagen mit ca. 100-105 mg/dl im Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 19).



**Abbildung 19:** Vergleich der Blutzuckerwerte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 12-18. Die Blutzuckerwerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.3.2. Glykohämoglobin (HbA1c)

Rückschlüsse auf den Blutzuckerspiegel lässt auch die Bestimmung des Zucker-gebundenen Hämoglobins HbA1c zu. Hierbei wird der glykosylierte Hämoglobinanteil im Blutserum nachgewiesen. Bei beiden Patientengruppen lag dieser Wert unter 6% und damit im Normbereich. Die beiden Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 20).

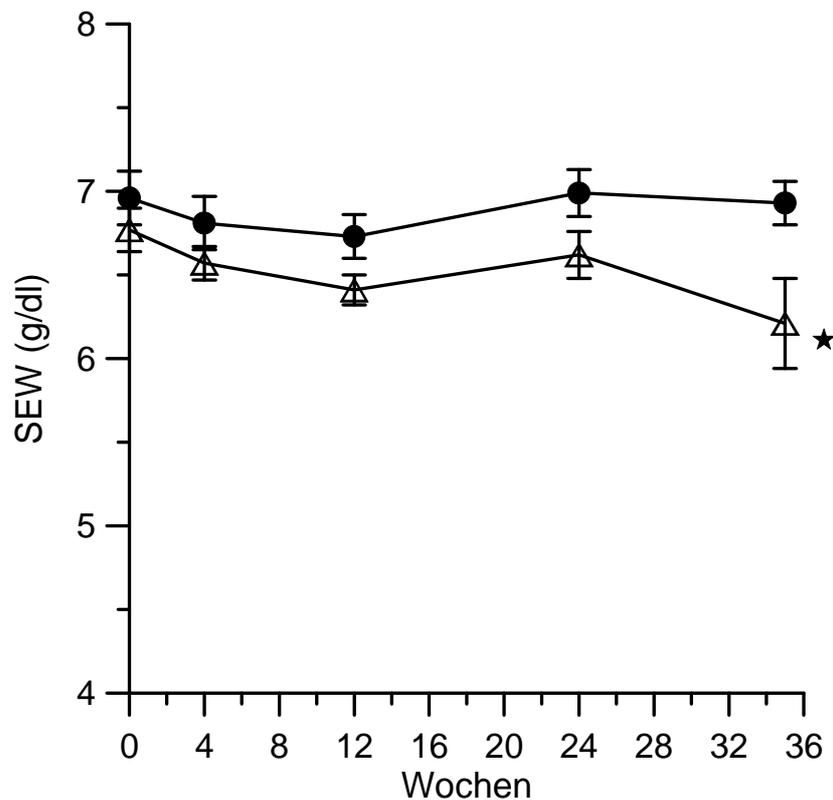


**Abbildung 20:** Vergleich der Glykohämoglobinwerte als prozentualer Anteil am Gesamthämoglobin über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 11-18. Die Glykohämoglobinwerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.3.3. Serumeiweiß (SEW)

Unter dem Serumeiweiß fasst man alle Proteinanteile im Blutserum zusammen. Liegt der Wert unter 5 g/dl kommt es zu einem Eiweißmangelsyndrom. Die Ursachen hierfür können unter anderem an einer erhöhten Eiweißausscheidung der Nieren (nephrotisches Syndrom) liegen.

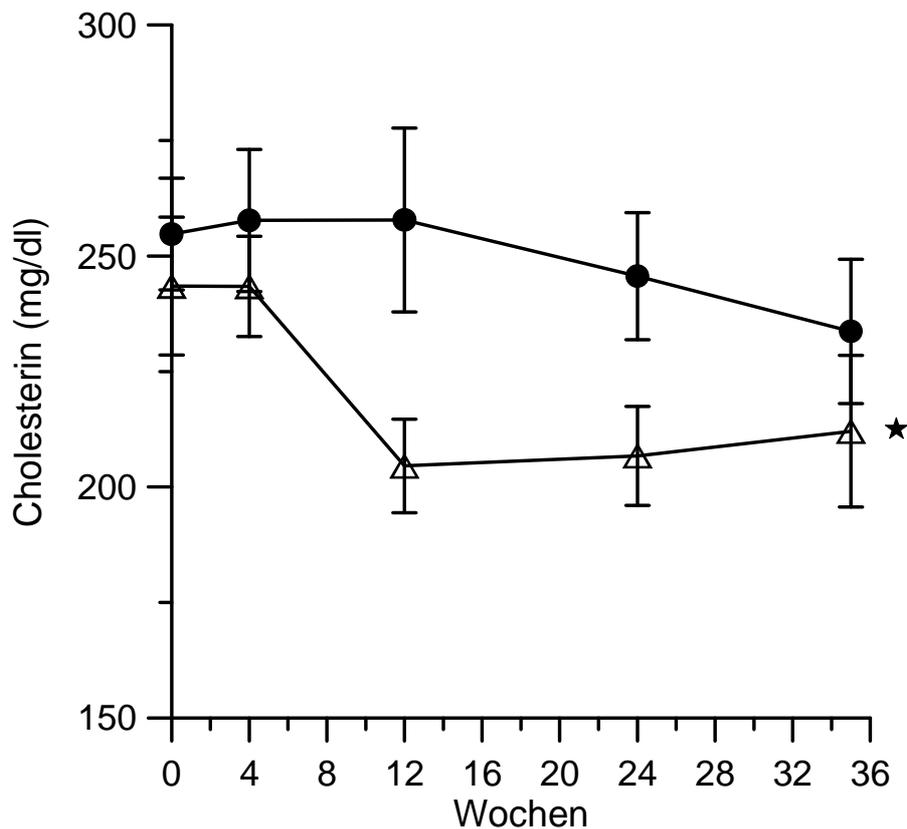
Die SEW-Werte der Patientengruppe B sind signifikant erniedrigt verglichen mit den Werten von Patientengruppe A, jedoch befinden sich beide Gruppen noch im Normbereich (Abb. 21).



**Abbildung 21:** Vergleich der SEW-Werte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 11-18. Die SEW-Verlaufskurven der Patientengruppen A und B sind signifikant unterschiedlich ( $P < 0.05$ ), beginnend nach der 4. Untersuchungswoche.

### 3.3.4. Cholesterin

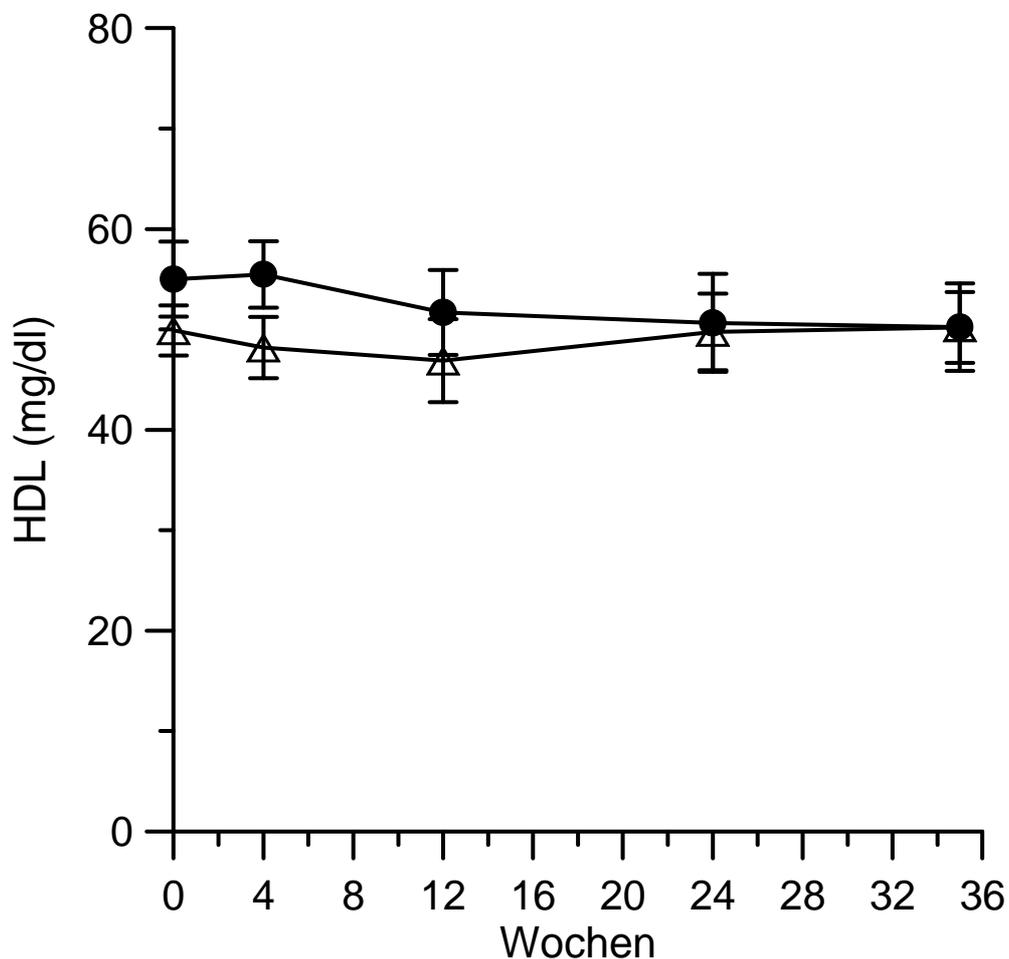
Cholesterin ist ein Stabilisator von Zellmembranen und ist somit ein essentieller Bestandteil jeder Zelle. Cholesterin stellt aber auch die Vorstufe der Sexualhormone Östrogen und Androgen und der Steroidhormone der Nebennierenrinde Cortisol und Aldosteron dar. Der Normwert sollte bei Erwachsenen niedriger als 200 bzw. 240 mg/dl liegen, wobei der höhere Wert der höheren Altergruppe (>40 Jahre) zuzuordnen ist. Während die Cholesterinwerte der Patientengruppe mit 250 mg/dl leicht erhöht waren, lagen die Werte der Patientengruppe B im Normbereich und waren signifikant unterschiedlich zu den Werten der Gruppe A (Abb. 22).



**Abbildung 22:** Vergleich der Cholesterinwerte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 13-20. Die Cholesterinverlaufskurven der Patientengruppen A und B sind signifikant unterschiedlich ( $P < 0.05$ ), vor allem in dem Zeitraum nach Untersuchungswoche 4 bis kurz vor Woche 35.

### 3.3.5. High Density Lipoprotein (HDL)

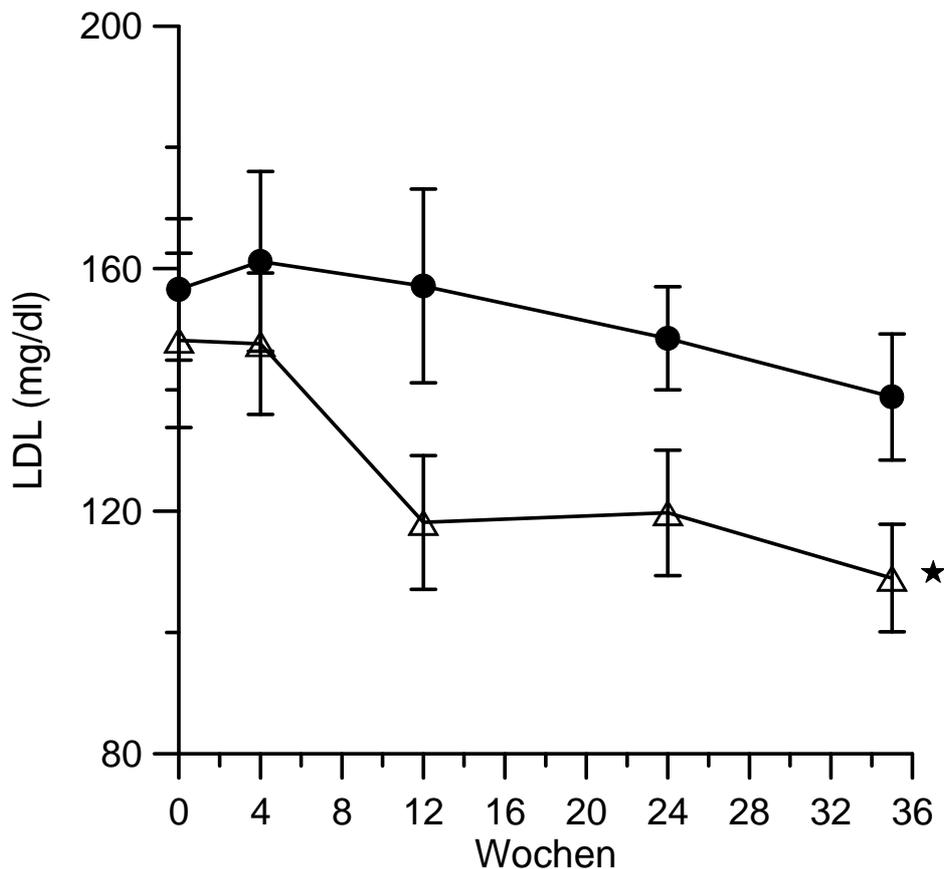
Da Cholesterin sehr schlechte Wasserlöslichkeitseigenschaften aufweist, wird es im Blut an sogenannte Transportproteine, wie HDL und LDL, gebunden. Steigt der Cholesterinspiegel im Blut, kann es zu Fettablagerungen in der Gefäßwand und dadurch zur Arteriosklerose kommen. Der Normwert für HDL liegt bei 35 mg/dl. Beide Patientengruppen zeigten stark erhöhte HDL-Werte, die aber nicht signifikant unterschiedlich waren (Abb. 23).



**Abbildung 23:** Vergleich der HDL-Werte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 13-20. Die HDL-Werte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.3.6. Low Density Lipoprotein (LDL)

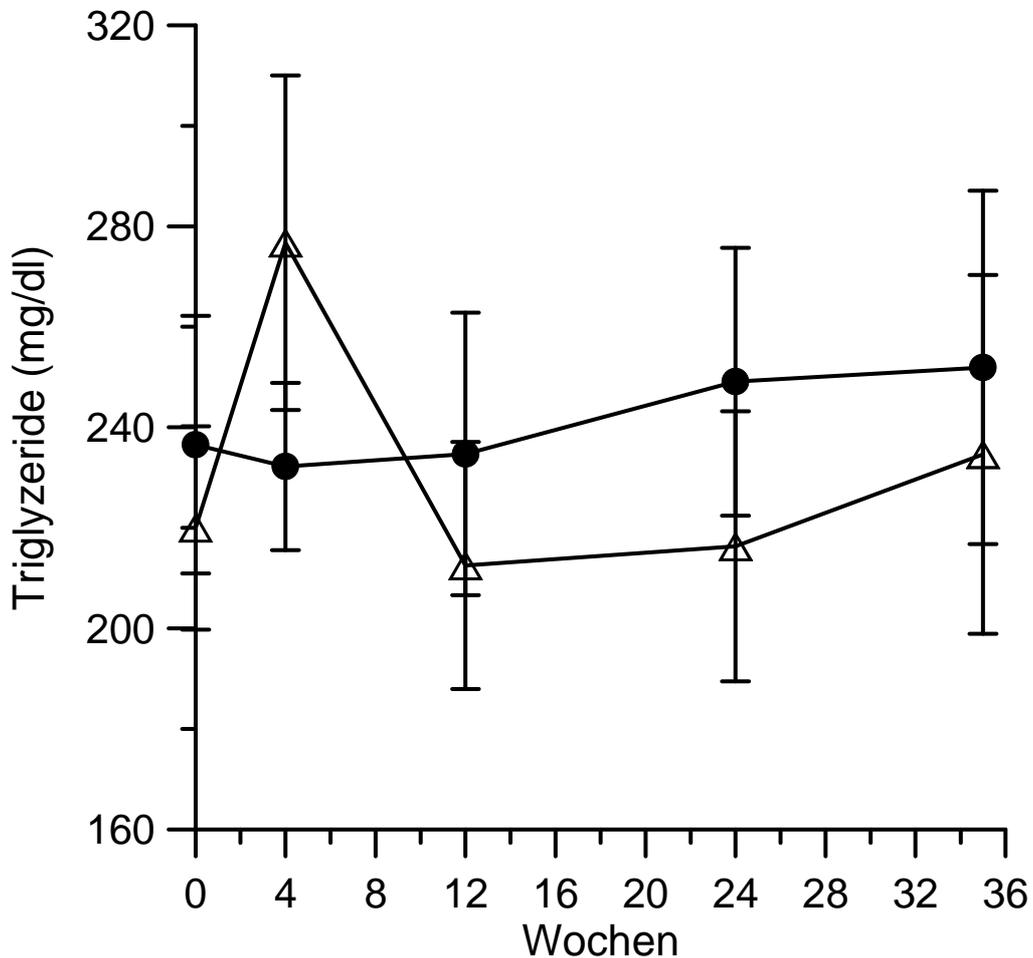
Das Lipoprotein LDL besteht aus einem Lipid- und einem Proteinanteil. Es gilt als Risikofaktor für eine Arteriosklerose, weil es sich bei einem Überangebot von Cholesterin an die Gefäßwand anlagert und dadurch zu einer Gefäßverkalkung beiträgt. Der risikofreie Normbereich liegt <130 mg/dl. Ab 160 mg/dl spricht man von einem hohen Risiko. Während sich die LDL-Werte der Patientengruppe A deutlich an der oberen Risikogrenze orientieren, liegen die Werte der Patientengruppe B signifikant niedriger und ab der 12. Woche im risikofreien Normbereich (Abb. 24).



**Abbildung 24:** Vergleich der LDL-Werte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 13-20. Die LDL-Verlaufskurven der Patientengruppen A und B sind signifikant unterschiedlich ( $P < 0.05$ ), beginnend nach der 4. Untersuchungswoche.

### 3.3.7. Triglyzeride

Triglyzeride dienen im Körper als Energiespeicher. Sie bestehen aus einem Molekül Glycerin und drei Fettsäuren. Im Blut müssen Sie an Träger (Chylomikronen und *Very Low Density Lipoproteine*) für den Transport gebunden werden. Der Referenzbereich bei Erwachsenen liegt <200 mg/dl. Die Werte für beide Patientengruppen überschreiten die empfohlenen Referenzwerte und sind nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 25).

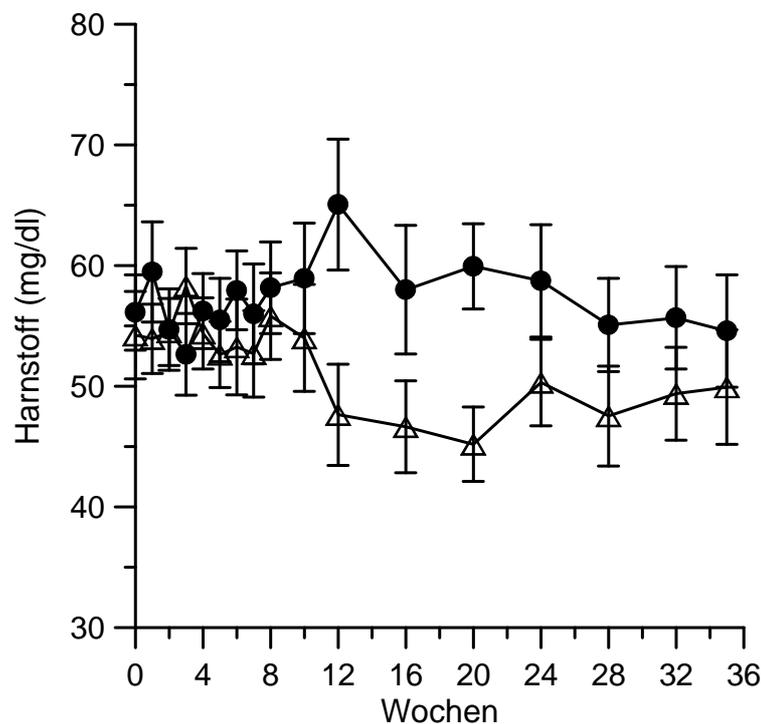


**Abbildung 25:** Vergleich der Triglyzeridwerte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 13-20. Die Triglyzeridwerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.4. Nierenfunktion

#### 3.4.1. Harnstoff

Als Hauptendprodukt des Eiweißstoffwechsels ist Harnstoff ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der Nierenfunktion. Der in der Leber gebildete Ammoniak bildet zusammen mit Kohlendioxid den Harnstoff, der in der Niere filtriert und als harnpflichtige Substanz größtenteils wieder ausgeschieden wird. Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, steigt der Harnstoffspiegel im Blut an. Die Normwerte liegen beim gesunden Erwachsenen zwischen 12 und 48 mg/dl. Sowohl die Patienten der Gruppe A als auch der Gruppe B zeigen mit 50-60 mg/dl leicht erhöhte und nicht signifikant unterschiedliche Harnstoffwerte an (Abb. 26).

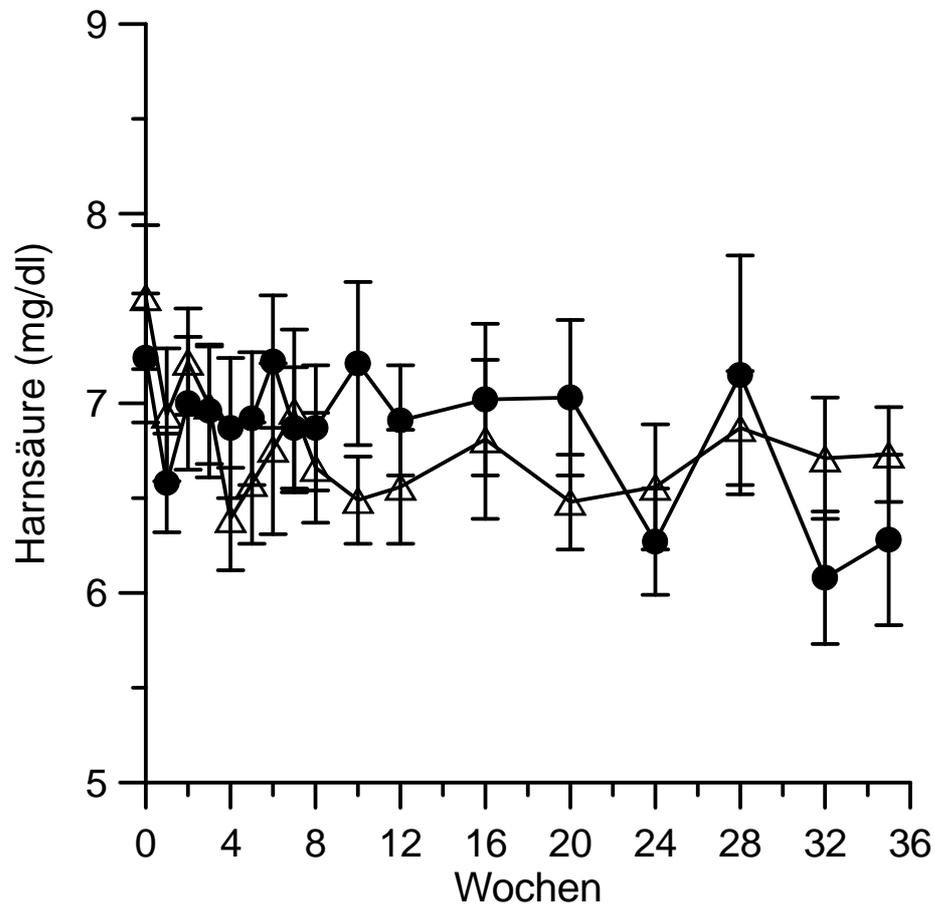


**Abbildung 26:** Vergleich der Harnstoffwerte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 12-18. Die Harnstoffwerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.4.2. Harnsäure

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels. Purine werden mit der Nahrung aufgenommen und als Harnsäure über die Nieren ausgeschieden. In hohen Konzentrationen entstehen Harnsäurekristalle, die sich in den Gelenken ablagern und zu Gicht führen können.

Über den Zeitraum von 35 Wochen lagen die Durchschnittswerte für beide Patientengruppen mit ca. 7 mg/dl etwas über dem oberen Normbereich (siehe Abb. 27).



**Abbildung 27:** Vergleich der Harnsäurewerte über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 12-18. Die Harnsäurewerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich.

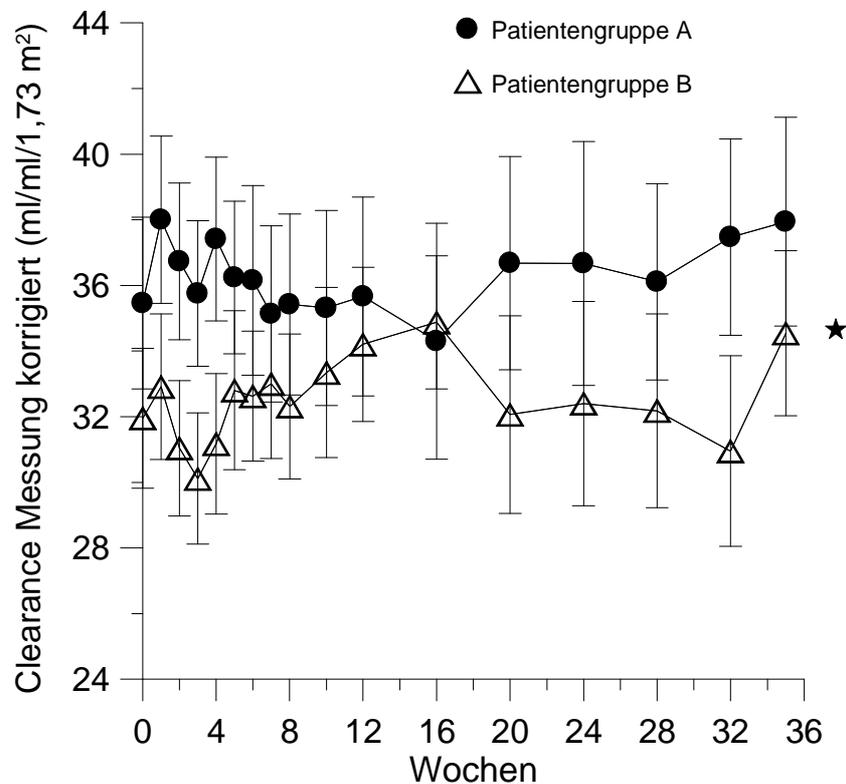
### 3.4.3. Clearance

Eine schnelle Berechnung der GFR kann nach der vereinfachten MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) vorgenommen werden:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

Bei Frauen muß dieser Wert nochmals mit 0,742 multipliziert werden.

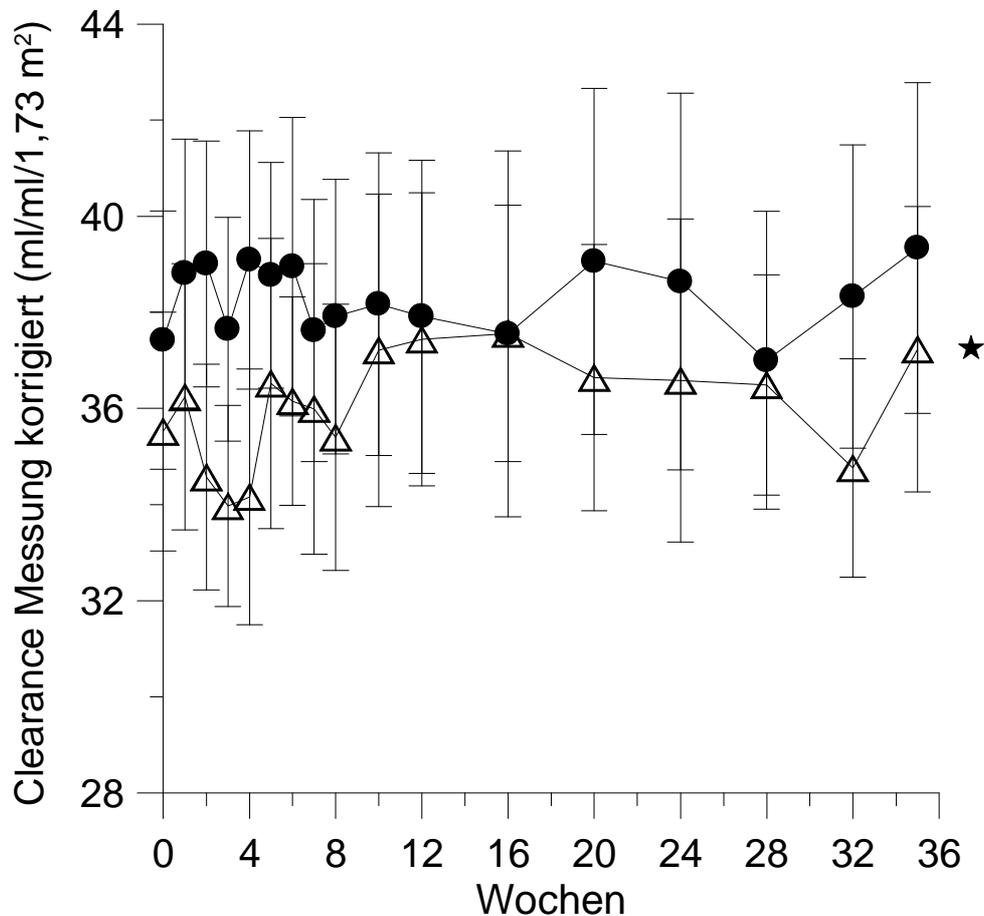
Für die Patientengruppe B ergaben sich mit durchschnittlich 32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> signifikant niedrigere GFR-Werte als für Patientengruppe A mit durchschnittlich 36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Abb. 28).



**Abbildung 28:** Korrigierte Clearancemessung nach der MDRD-Formel über einen Zeitraum von 35 Wochen im 24h Sammelurin zwischen den Patientengruppen A und B. Alle Daten sind als Mittelwerte ± SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 14-20. Die Clearance der Patientengruppe A ist signifikant höher als die der Patientengruppe B, was durch ein Sternchen gekennzeichnet ist. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3.4.3.1. Clearance Männer

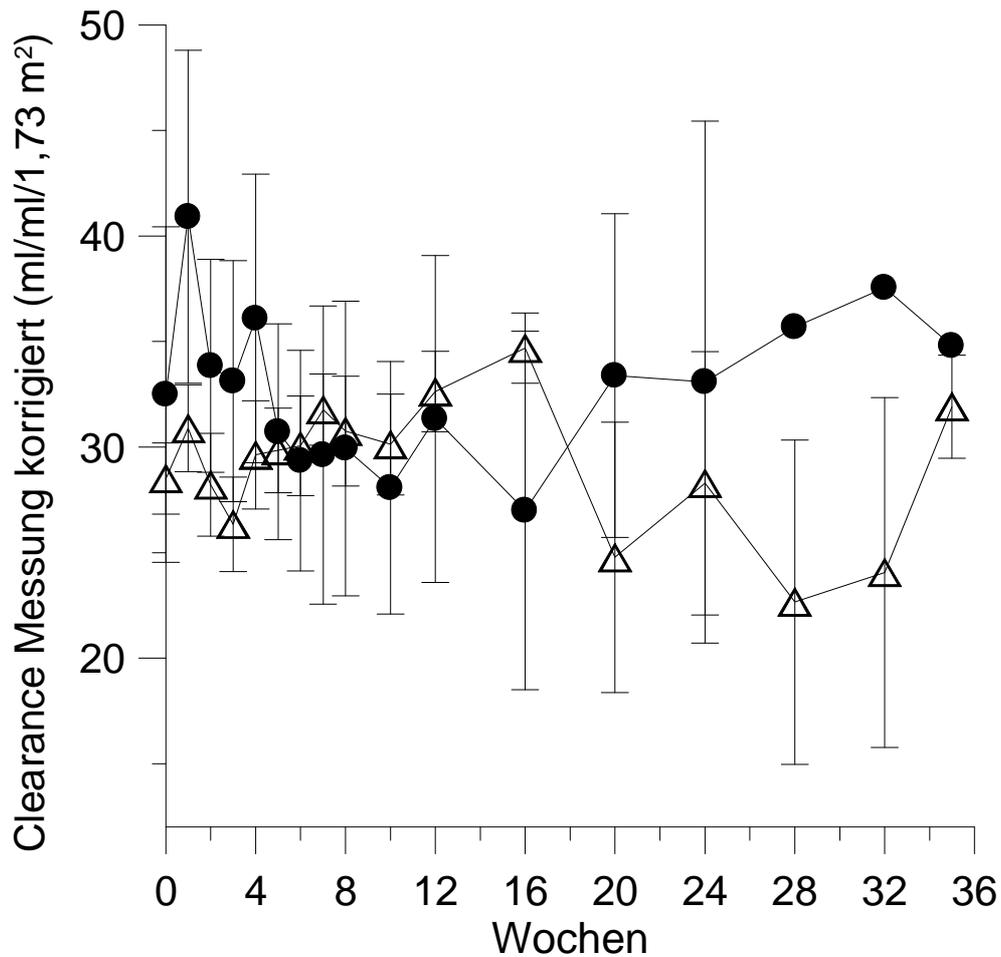
Auch für die Männer der Patientengruppe B ergaben sich mit durchschnittlich 36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> signifikant niedrigere GFR-Werte als für Patientengruppe A mit durchschnittlich 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Abb. 29).



**Abbildung 29:** Korrigierte Clearancemessung nach der MDRD-Formel über einen Zeitraum von 35 Wochen im 24h Sammelurin zwischen den Männern der Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 11-16. Die Clearance der Patientengruppe A ist signifikant höher als die der Patientengruppe B, was durch ein Sternchen gekennzeichnet ist. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3.4.3.2. Clearance Frauen

Für die Frauen der Patientengruppe A und B ergaben sich mit durchschnittlich  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  keine signifikant unterschiedlichen GFR-Werte (Abb. 30).



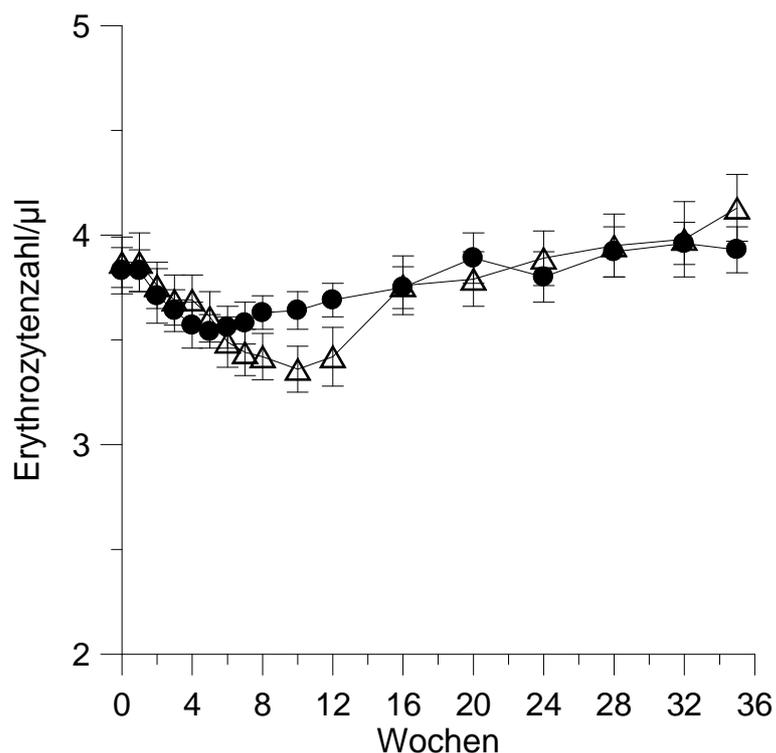
**Abbildung 30:** Korrigierte Clearancemessung nach der MDRD-Formel über einen Zeitraum von 35 Wochen im 24h Sammelurin zwischen den Frauen der Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 2-6. Die Clearance der Patientengruppe A ist nicht signifikant höher als die der Patientengruppe B. zu berücksichtigen ist hier vor allem die zu geringe n-Zahl der Patienten.

### 3.5. Blutbild

Da Mycophenolat Mofetil eine Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie hervorrufen kann, wurde eine Blutbildanalyse durchgeführt.

#### 3.5.1. Erythrozyten

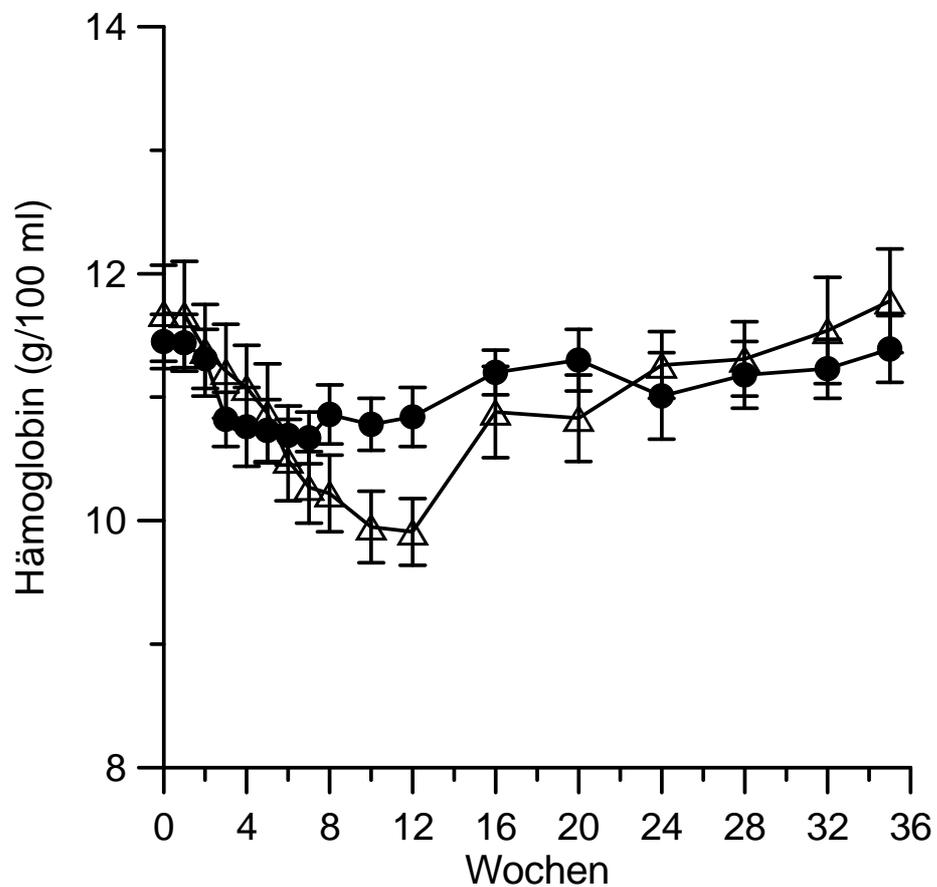
Die roten Blutkörperchen sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich, den sie mit Hilfe des Hämoglobins bewerkstelligen. Mit ca. 4 Millionen/ $\mu\text{l}$  liegt die Erythrozytenanzahl bei beiden Patientengruppen im Normbereich (3,5 – 6 Millionen/ $\mu\text{l}$ ). Die Kurvenverläufe beider Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abb. 31).



**Abbildung 31:** Vergleich der Erythrozytenzahl (Millionen/ $\mu\text{l}$ ) im Blut über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 14-20. Die Erythrozytenzahl der Patientengruppen A und B ist nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.5.2. Hämoglobin

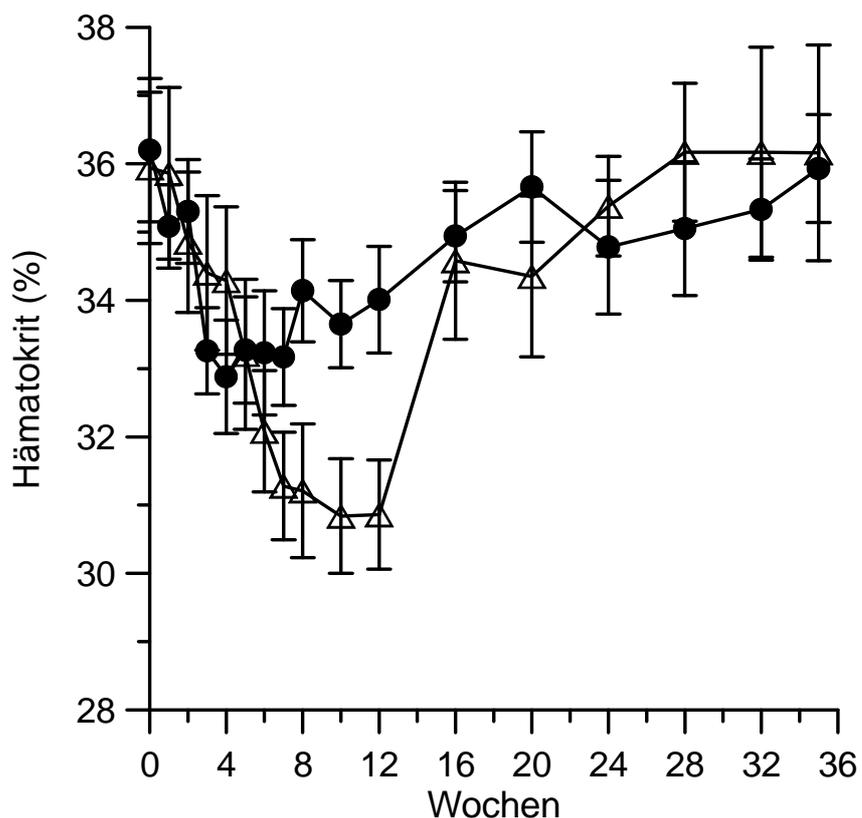
Hämoglobin (Hb) ist ein wichtiger Bestandteil der roten Blutkörperchen und hat vor allem die Aufgabe Sauerstoff in der Lunge zu binden und in die Blutkapillaren zu transportieren. Der Normwert liegt bei 12-18 g/100 ml, wobei die niedrigeren Werte von Frauen, die Höheren von Männern erreicht werden. Beide Patientengruppen zeigen leicht erniedrigte Hämoglobin-Werte gegenüber der Norm und sind in ihrem Verlauf nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 32).



**Abbildung 32:** Vergleich des Hämoglobinverlaufs über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 12-18. Die Hämoglobinwerte der Patientengruppen A und B sind nicht signifikant unterschiedlich mit Ausnahme des Zeitbereichs zwischen der 8. und der 16. Woche.

### 3.5.3. Hämatokrit

Der Hämatokrit, der den Anteil der zellulären Bestandteile am Blutvolumen angibt, ist ein Maß für die Zähigkeit des Blutes. Steigt der Hämatokrit, nimmt die Zähigkeit des Blutes zu und der Strömungswiderstand in den Blutgefäßen erhöht sich, was zu einer Mehrbelastung des Herzens und zu einer geringeren Durchblutung der Organe führt. Der Normwert für den Hämatokrit liegt zwischen 37% und 54%, wobei die niedrigeren Werte von Frauen, die Höheren von Männern erreicht werden. Beide Patientengruppen zeigen leicht erniedrigte Hämatokrit-Werte gegenüber der Norm. Die Kurvenverläufe der beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 33).

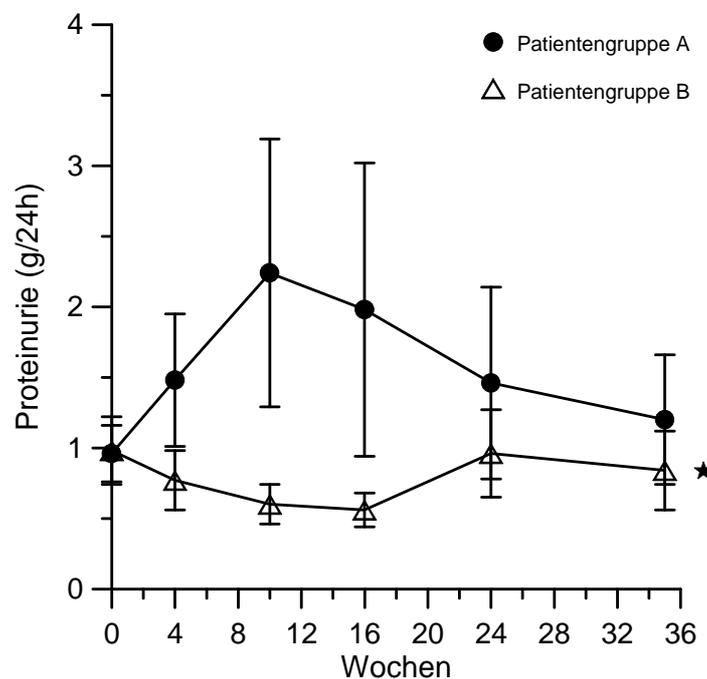


**Abbildung 33:** Vergleich des Hämatokrit über einen Zeitraum von 35 Wochen zwischen den Patientengruppen A (schwarze Kreise) und B (offene Dreiecke). Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 12-18. Der Hämatokrit der Patientengruppen A und B ist signifikant unterschiedlich mit Ausnahme des Zeitbereichs zwischen der 6. und der 16. Woche.

### 3.6. Urinwerte

#### 3.6.1. Proteinurie

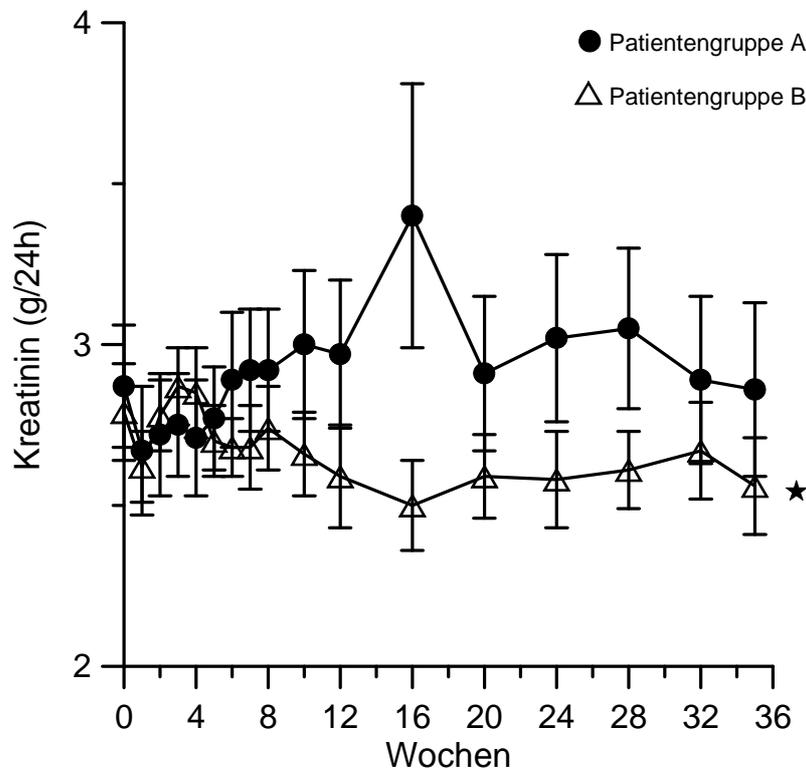
Die Proteinurie zeigt sich durch ein erhöhtes Ausscheiden von Proteinen im Urin. Ursache hierfür kann eine erhöhte Proteinkonzentration im Plasma oder aber ein erhöhter Siebkoeffizient z.B. aufgrund einer Glomerulusschädigung sein. Das Filtrat der Niere enthält üblicherweise nur niedermolekulare Proteine und die Peptide werden vollständig im proximalen Tubulus durch spezifische Transportsysteme rückresorbiert. Überschreitet die Proteinausscheidung 1,5 g/Tag für Peptide und Proteine, so liegt eine Proteinurie vor. Während die Proteinuriewerte der Patientengruppe A um die kritische Grenze von 1,5 g/Tag lagen, befanden sich die Werte der Patientengruppe B signifikant niedriger bei weniger als 1g/Tag.



**Abbildung 34:** Proteinurieverlauf über einen Zeitraum von 35 Wochen im 24h Sammelurin zwischen den Patientengruppen A und B. Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 6-20. Die Proteinausscheidung der Patientengruppe A ist signifikant höher als die der Patientengruppe B, was durch ein Sternchen gekennzeichnet ist. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3.6.2. Kreatinin

Kreatinin ist der Energiespeicher im Muskel und wird über die Niere fast vollständig filtriert und ausgeschieden. Die Clearance-Bestimmung kann schnelle Hinweise zu Nierenfunktionsstörungen geben. Die Patientengruppe B weist über den Untersuchungszeitraum von 36 Wochen ab der 12. Woche signifikant niedrigere Kreatininwerte im Vergleich zur Patientengruppe A auf (Abb. 35).



**Abbildung 35:** Kreatininverlauf über einen Zeitraum von 35 Wochen im 24h Sammelurin zwischen den Patientengruppen A und B. Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittels) dargestellt. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 14-20. Der Kreatininverlauf der Patientengruppe A ist signifikant höher als die der Patientengruppe B, was durch ein Sternchen gekennzeichnet ist. Der Signifikanzwert wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Diskussion

Die Nierentransplantation ist neben der Dialyse die wichtigste Nierenersatztherapie bei akutem und chronischen Nierenversagen. Eine Transplantation ist aber immer auch ein Eingriff mit „Fremdmaterial“, dementsprechend versucht der Körper jegliches Spendergewebe zu bekämpfen. Um dies zu verhindern, kommen in der heutigen Transplantationsmedizin diverse Wirkstoffe zum Einsatz, die diese Abstossungsreaktionen verhindern bzw. minimieren sollen.

Die Gruppe der Immunsuppressiva wird in zwei Therapieformen nach dem Wirkmechanismus der verwendeten Immunsuppressiva geteilt: 1) die Calcineurininhibitor-Therapie mit Cyclosporin A und Tacrolimus als Hauptvertreter und 2) die Calcineurininhibitor-freie Therapie, bei der entweder ganz ohne Cyclosporin A und Tacrolimus gearbeitet wird und stattdessen z.B. Sirolimus, Everolimus und Mycophenolat Mofetil zum Einsatz kommen oder bei der initial Calcineurininhibitoren verwendet werden, die dann nach 6 Monaten bzw. einem Jahr aus der Therapie ausgeschlichen und durch Alternativen ersetzt werden (5; 16; 24). Der Grund, warum Alternativen zu den Calcineurininhibitoren gesucht werden, sind die nicht unerheblichen Nebenwirkungen, die durch diese Medikamentengruppe über eine längere Transplantationsdauer erzeugt werden. Darunter zählen vor allem Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperlipoproteinämie, Glukoseintoleranz bis hin zum *Diabetes mellitus* und Nephrotoxizität mit eingeschränkter Nierenfunktion (6; 8; 12; 13; 24; 29; 32).

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer Calcineurininhibitor-freien Therapie auf den Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel zu untersuchen, da diese Faktoren von entscheidender Bedeutung für das Transplantatüberleben und die langfristige Nierenfunktion sind.

Dafür wurden insgesamt 39 Patienten in die Studie aufgenommen und initial mit einer Triple-Therapie an Immunsuppressiva (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Glukokortikoide) behandelt. Nach sukzessiver Erhöhung der Mykophenolat Mofetil Dosis wurden die Patienten nach 3

Wochen gleichmäßig und zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, wobei die Patientengruppe A weiterhin der Triple-Therapie unterzogen wurden, während bei der Patientengruppe B die Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus) über 6 Wochen ausgeschlichen wurden (Dualtherapie). Die 20 Patienten der Gruppe A und die 19 Patienten der Gruppe B unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters, ihrer Körpergröße und ihres Gewichts bzw. ihrer *body mass indices* (BMI). Auch wurde darauf geachtet, daß sich transplantationsrelevante Parameter, die für die Nierenfunktion von Bedeutung sind, wie z.B. das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, die mittlere Dialysedauer und das mittlere Spenderalter, nicht signifikant unterschieden und somit für die Studie vergleichbar waren.

Wichtige Indikatoren für die Nierenfunktion, wie Protein- und Kreatininausscheidung, als auch Kreatinin-*Clearance* und GFR waren in der Patientengruppe B, also unter Calcineurininhibitor-freier Therapie, signifikant besser als in der Patientengruppe A unter Triple-Therapie. Bezüglich der Nierenfunktion profitierten Männer davon deutlicher als Frauen.

Das Blutbild war unauffällig. Sowohl Erythrozyten, als auch Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich beim Serumeiweiß zeigte die Patientengruppe B signifikant niedrigere Werte, die allerdings nur von statistischer Bedeutung waren, da die Werte beider Gruppen sich in der Norm befanden. MMF scheint somit keine toxischen Effekte bezüglich des Knochenmarks zu besitzen.

Überraschenderweise ließen sich bei den Harnstoff- und Harnsäuremessungen, als auch bei den Blutzucker- und Glykohämoglobinmessungen (HbA1c) keine signifikanten Unterschiede nachweisen, obwohl doch gerade die Calcineurininhibitoren für ihre negativen Einflüsse auf den Glukosehaushalt und die Nierenfunktion bekannt sind (6; 12; 27; 31; 44). Das spricht zum einen dafür, daß die Patienten sehr gut betreut, kontrolliert und eingestellt sind, zum anderen zeigt es aber auch, daß sich nicht alle dokumentierten Nebenwirkungen bereits 36 Wochen nach Transplantation manifestieren müssen, sondern sich, sukzessive in Abhängigkeit von anderen Prozessen

(Entwicklung einer Hypertonie), zu einem späteren Zeitpunkt einstellen können (Langzeiteffekt).

Beim Lipidstoffwechsel zeigten sich dafür signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamt- und des LDL-Cholesterins. Auch waren die Werte der Patientengruppe B deutlich niedriger. Die LDL-Cholesterinwerte der Patientengruppe B befanden sich am Ende des Untersuchungszeitraums (36. Woche) sogar im risikofreien Normbereich, während die Werte der Patientengruppe A sich immer am oberen kritischen Normbereich bewegte. Die HDL-Cholesterinwerte waren für beide Patientengruppen erhöht, jedoch gelten diese für unkritisch bezüglich einer drohenden Arteriosklerose und scheinen in höheren Konzentrationen eher vor einer Herzschädigung oder eines Infarktes schützen, während eine Erhöhung der LDL-Lipide und des Gesamtcholesterins im Blut eine Schädigung fördern (37). Die Triglyzeride waren vergleichbar zwischen den beiden Patientengruppen und unauffällig.

Es ist durchaus normal, daß nierentransplantierte Patienten verminderte GFR-Leistung und schlechtere Clearance-Werte bei gleichbleibender Nierenleistung über einen längeren Zeitraum (1-5 Jahre) aufweisen, ohne daß sich dadurch Harnsäure und Harnstoffwerte verschlechtern. Diese Abweichungen stellen sich auch zumeist erst nach dem ersten Jahr nach der Transplantation unter Cyclosporin A bzw. Tacrolimus ein, bzw. wenn sich zusätzlich ein Hypertonus mit einstellt und dadurch bedingt Nierenschädigungen eintreten. Bei der Entstehung der post-transplantären Hyperlipidämie sind auch genetische Faktoren von entscheidender Bedeutung (2). Diese Entwicklung ist jedoch eine bekannte und ernstzunehmende Nebenwirkung der Calcinerinhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus (23; 32; 46).

Die Hyperlipidämie wird heute für eine fortschreitende Arteriosklerose bei Transplantationspatienten verantwortlich gemacht und könnte eine entscheidende Rolle bei der akuten und chronischen Transplantatabstoßung spielen. Bei Patienten, die mit Cyclosporin A oder Tacrolimus behandelt werden, ist die Hypercholesterinämie die häufigste Form der Hyperlipidämie (11; 30).

Cyclosporin A ist eine lipophile Substanz, die beim Transport im Blutplasma an Lipoproteine gekoppelt wird und für den Eintritt in die Zellen sehr wahrscheinlich den LDL-Rezeptor benutzt (30). Hyperlipidämie kann in transplantierten Patienten bereits 6 Monate nach Transplantation auftreten, was gut zu den hier vorliegenden Ergebnissen passt (11). Neben den bereits genannten Assoziationen der posttransplantären Hyperlipidämie/ Hypercholesterinämie mit kardiologischen Komplikationen, wie z.B. Arteriosklerose, Hypertonie und erhöhtes Infarktisiko, ist zudem bekannt, daß Lipidstörungen sich auch negativ auf die Glukoseaufnahme auswirken können und Auslöser bzw. Beschleuniger eines post-transplantären *Diabetes mellitus* sein können (29). Wobei es jedoch zu bemerken gilt, daß bei Kurzzeitstudien keine signifikanten Unterschiede bezüglich des post-transplantären *Diabetes mellitus* Risikos zwischen Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A und Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus) nachgewiesen werden konnten (4). Dies mag in Langzeitstudien (>1 Jahr nach Transplantation) allerdings anders aussehen, wenn sich zusätzlich zu den Fettablagerungen in den Geweben, ein permanenter Bluthochdruck und ein *Diabetes mellitus* entwickelt, die massive Einschränkungen der Nierenfunktion und schließlich den Transplantatverlust nach sich ziehen können (13; 29; 30; 46).

Abschließend gilt zu vermerken, daß in der hier vorliegenden Studie, die Patienten, die unter Calcineurininhibitor-freier Therapie behandelt wurden, im ersten Jahr nach Transplantation bessere Nierenfunktionswerte hatten und keine Hyperlipidämie, im besonderen keine Hypercholesterinämie, entwickelt haben. Glukose- als auch Harnsäure- und Harnstoffmetabolismus waren normal und unauffällig. Auch die Blutzellwerte waren unauffällig und zufriedenstellend. Im Gegenzug müssen Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Calcineurininhibitoren, wie Cyclosporin A und Tacrolimus, behandelt werden, unter ständiger Kontrolle gehalten werden, da sie bereits innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation eine Hyperlipidämie entwickeln und eine schlechtere Kreatinin-Clearance als auch GFR-Werte aufweisen. Besonders der signifikante Anstieg des Gesamt-Cholesterinwertes und der LDL-Cholesterinlipoproteine gibt Grund zur Sorge, da sich hieraus schnell

kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln können, die noch immer der Hauptgrund einer akuten und chronischen Transplantatabstoßung darstellen. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, daß zum einen durch die Lipidmetabolismusstörung und durch die Eigeneffekte der Calcineurininhibitoren sich zusätzlich auch ein post-transplantärer *Diabetes mellitus* entwickelt, was die Gefahr einer Transplantatabstoßung noch verstärken würde.

Die Empfehlung dieser Studie muß also lauten, nach anfänglicher Therapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus, beide Calcineurin-Inhibitoren auszuschleichen und durch eine Konzentrationerhöhung an Mycophenolat Mofetil auf eine Dualtherapie umzustellen. Alternativ könnte auch noch zusätzlich ein mTOR-Inhibitor (Everolimus, Sirolimus) zum Einsatz kommen.

## 5. Literatur

1. **Abdelrahman M, Rafi A, Ghacha R, Youmbissi JT, Qayyum T and Karkar A.** Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail* 24: 361-367, 2002.
2. **Aguilar-Salinas CA, Diaz-Polanco A, Quintana E, Macias N, Arellano A, Ramirez E, Ordonez ML, Velasquez-Alva C, Gomez Perez FJ, Alberu J and Correa-Rotter R.** Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kid Dis* 40: 169-177, 2002.
3. **Allison AC and Euqui EM.** Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 10: 77-84, 1996.
4. **Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derwesh IH, Goldfarb D, Modlin C, Novick AC and Faiman C.** Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 81: 335-341, 2006.
5. **Bestard O, Cruzado JM and Grinyó JM.** Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 37: 3729-3732, 2005.
6. **Boots JMM, Christiaans MHL and van Hooff JP.** Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 64: 2047-2073, 2004.
7. **Borel JF, Feurer C, Gubler HU and Stähelin H.** Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6: 468-475, 1976.
8. **Cattaneo D, Perico N, Gaspari F and Remuzzi G.** Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant Proc* 36: 234S-239S, 2004.
9. **Chapman JR, O'Connell PJ, Bovington KJ and Allen R.D.** Reversal of cyclosporine malabsorption in diabetic recipients of simultaneous pancreas and kidney transplant using a microemulsion formulation. *Transplantation* 61: 1699-1704, 1996.
10. **Coresh J and Stevens LA.** Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 276-284, 2006.

11. **Corsini A and Holdaas H.** Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Ren Fail* 27: 259-273, 2005.
12. **Djamali A, Premasathian N and Pirsch JD.** Outcomes in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 23: 306-316, 2003.
13. **Dumler F and Kilates C.** Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 17: 97-102, 2007.
14. **European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.** Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
15. **Filler G and Hadjiyannakis S.** How to assess for impaired glucose tolerance before transplantation and should these results influence the choice of calcineurin inhibitors? *Pediatr Transplant* 10: 1-4, 2006.
16. **Fischereder M and Kretzler M.** New immunosuppressive strategies in renal transplant recipients. *J Nephrol* 17: 9-18, 2004.
17. **Ganter G.** Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. *Münch Med Wochenschrift* 50: 1478-1481, 1923.
18. **Gerhardt U, Grosse Huttmann M and Hohage H.** Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 13: 375-379, 1999.
19. **Greger R.** Functions of the kidney, fluid- and electrolyte-balance. In: *Comprehensive Human Physiology*, Vol. 2, edited by Greger R and Windhorst U. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1996, p. 1469-1487.
20. **Haas G.** Dialysis of the flowing blood in the patient. *Klin Wochenschr* 70: 1888, 1923.
21. **Hansen JM, Fogh-Anderson N, Leyssac PP and Strandgaard S.** Glomerular and tubular function in renal transplant patients treated with and without ciclosporin A. *Nephron* 80: 450-457, 1998.

22. **Helderman JH.** Lessons from the neoral global database for renal transplantation. *Transplant Proc* 31: 1659-1663, 1999.
23. **Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, Inoue T and Okuyama A.** Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 158: 417-423, 2001.
24. **Jeanmart H, Malo O, Carrier M, Nickner C, Desjardins N and Perrault LP.** Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. *J Heart Lung Transplant* 21: 990-998, 2002.
25. **Jindal RM.** Posttransplant diabetes mellitus - a review. *Transplantation* 58: 1289-1298, 1994.
26. **Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, Rutzky LP, Katz SM, Urbauer DL and van Buren CT.** Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 62: 599-606, 1996.
27. **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D and Matas AJ.** Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3: 178-185, 2003.
28. **Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, Mendez R and Matas AJ.** An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation* 62: 900-905, 1996.
29. **Markell MS, Armenti V, Danovitch G and Sumrani N.** Hyperlipidemia and glucose intolerance in the post-renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 4: S37-S47, 1994.
30. **Markell MS and Friedman EA.** Hyperlipidemia after organ transplantation. *Am J Med* 87: 61N-67N, 1989.

31. **Martinez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, Morales JM, Marcén R, Errasti P, Romero R, Oliver J, Jimeno L, Garcia Martinez J, Mendiluce A, Garcia Cosme P, Mazuecos A, Danz-Guajardo D, Alarcon A, Marrero D and Investigators of the HIGLU study.** Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 37: 3813-3816, 2005.
32. **McCune TR, Thacker LRI, Peters TG, Muloy L, Rohr MS, Adams PA, Yium J, Light JA, Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FHJr, Armata T, Blanton J and Burdick JF.** Effect of tacrolimus on hyperlipidemia after succesful renal transplantation: a Southeastern Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65: 87-92, 1998.
33. **Medawar PB.** Transplantation immunity and subcellular particles. *Ann NY Acad Sci* 68: 255-267, 1957.
34. **Murray JE, Merrill JP and Hartwell Harrison J.** Renal Homotransplantation in identical twins. *J Am Soc Nephrol* 12: 201-204, 2001.
35. **Odoni G and Ritz E.** Diabetic nephropathy - what have we learned in the last three decades? *J Nephrol* 12: S120-S124, 1999.
36. **Palevsky PM.** Epidemiology of actute renal failure: the tip of the iceberg. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 6-7, 2006.
37. **Patel A, Woodward M, Campbell DJ, Sullivan DR, Coleman S, Chalmers J, Neal B and MacMahon S.** Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 26: 1910-1915, 2005.
38. **Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F and Filo RS.** Comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
39. **Roth D, Colona J, Burke GW, Ciancio G, Esquenazi V and Miller J.** Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 65: 248-252, 1998.

40. **Schwartz R, Stack J and Dameshek W.** Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med* 99: 164-171, 1958.
41. **Seron D, Fulladosa X and Moreso F.** Risk factors associated with the deterioration of renal function after kidney transplantation. *Kidney Int* 99: S113-S117, 2005.
42. **Sollinger HW.** Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
43. **Star RA.** Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54: 1817-1831, 2007.
44. **Tanabe K.** Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 63: 1535-1548, 2003.
45. **The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.** A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
46. **Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Lai KN and Chan TM.** A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant* 18: 274-280, 2004.
47. **USRDS.** Excerpts from the United States Renal Data System 2003 annual data report. *Am J Kid Dis* 42: S37-S181, 2003.
48. **Viberti G.** Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. *Transplant Proc* 33: 3S-7S, 2001.
49. **Weiner DE.** Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care. *Journal of Managed Care Pharmacy* 13: S1-S9, 2007.
50. **Weir M.** Impact of immunosuppressive regimes on posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 33: 23S-26S, 2001.

51. **Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick J, Pirsch JD, Sollinger H, Vincenti F, Burrows L, Schwartz B, Danovitch GM, Wilkinson AH, Shaffer D, Simpson MA, Freeman RB, Rohrer RJ, Mendez R, Aswad S, Munn SR, Wiesner RH, Delmonico FL, Neylan J and Welchel J.** A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 62: 594-599, 1996.
  
52. **Zurcher RM, Bock HA and Thiel G.** Hyperuricaemia in cyclosporin-treated patients: GFR-related effects. *Nephrol Dial Transplant* 11: 153-158, 1996.

## 6. Zusammenfassung

Um die Auswirkungen einer Calcineurininhibitor-freien Therapie auf den Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel zu untersuchen, wurden insgesamt 39 Patienten in die Studie aufgenommen und initial mit einer Triple-Therapie an Immunsuppressiva (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Glukokortikoide) behandelt. Nach sukzessiver Erhöhung der Mykophenolat Mofetil Dosis wurden die Patienten nach 3 Wochen gleichmäßig und zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, wobei die Patientengruppe A weiterhin der Triple-Therapie unterzogen wurden, während bei der Patientengruppe B die Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus) über 6 Wochen ausgeschlichen wurden (Dualtherapie). Die 20 Patienten der Gruppe A und die 19 Patienten der Gruppe B unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters, ihrer Körpergröße, ihres Gewichts und auch nicht hinsichtlich des mittleren Alters zum Zeitpunkt der Transplantation, der mittleren Dialysedauer und des mittleren Spenderalters.

Es konnten signifikante erhöhte Werte beim Gesamt- und LDL-Cholesterin in der Patientengruppe A festgestellt werden. Die HDL-Cholesterinwerte waren für beide Patientengruppen erhöht, jedoch gelten diese für unkritisch bezüglich einer drohenden Arteriosklerose und scheinen in höheren Konzentrationen eher vor einer Herzschädigung oder eines Infarktes schützen, während eine Erhöhung der LDL-Lipide und des Gesamtcholesterins im Blut eine Schädigung fördern. Die Triglyzeride waren vergleichbar zwischen den beiden Patientengruppen und unauffällig. Bei den Blutzucker- und Glykohämoglobinmessungen (HbA1c) ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen, auch nicht bei den Harnstoff- und Harnsäuremessungen.

Wichtige Indikatoren für die Nierenfunktion, wie Protein- und Kreatininausscheidung, als auch Kreatinin-*Clearance* und GFR zeigten in der Patientengruppe B unter Calcineurininhibitor-freier Therapie signifikant bessere Werte im Vergleich zur Patientengruppe A unter Triple-Therapie. Bezüglich der Nierenfunktion profitierten Männer davon deutlicher als Frauen.

Das Blutbild war unauffällig. Sowohl Erythrozyten, als auch Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich beim Serumeiweiß zeigte die Patientengruppe B signifikant niedrigere Werte, die allerdings nur von statistischer Bedeutung waren, da die Werte beider Gruppen sich in der Norm befanden.

Die Empfehlung dieser Studie muß also lauten, nach anfänglicher Therapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus, beide Calcineurin-Inhibitoren auszuschleichen und durch eine Konzentrationerhöhung an Mycophenolat Mofetil auf eine Dualtherapie umzustellen. Alternativ könnte auch noch zusätzlich ein mTOR-Inhibitor (Everolimus, Sirolimus) zum Einsatz kommen.

## **Danksagung**

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Dr. Helge Hohage für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und vor allen Dingen für seine Betreuung und die hilfreichen Ratschläge für meine Doktorarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich aber bei meinen Eltern bedanken, die mich in den vielen Jahren meiner Ausbildung stets sehr unterstützt haben und mir damit meinen Beruf überhaupt erst ermöglichten.

## **Lebenslauf**

### Zur Person

Name	Eikel
Vorname	Sven Hendrik
geboren	24.01.1974 in Rheda-Wiedenbrück
Familienstand	ledig

### Ausbildung

1980 – 1984	Grundschule Rheda-Wiedenbrück
1984 – 1994	Einsteingymnasium Rheda-Wiedenbrück Abitur Juni 1994
1994 – 1995	Praktikum in einem zahntechnischen Labor
1995 – 2001	Studium der Zahnmedizin Philipps-Universität Marburg Abschluss Staatsexamen mit der Note "gut"
Januar 2002	Approbation als Zahnarzt in Deutschland

### Beruflicher Werdegang

Februar 2002 – März 2004	Ausbildungsassistent Gemeinschaftspraxis Dr. Eikel & Dr. Frahm
April 2004	Niedergelassener Zahnarzt in der Gemein- schaftspraxis Dr. Günter & Sven Eikel Rheda-Wiedenbrück

Rheda-Wiedenbrück, den 02.04.2008