

Klinik für Innere Medizin IV: Nieren- und Hochdruckkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. U. Kunzendorf)
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel an der
Christian - Albrechts - Universität zu Kiel

**Einfluss der Blutalspiegel von Tacrolimus
unter Berücksichtigung der Cytochrom P450 –
Polymorphismen auf Rejektionshäufigkeit und
Transplantatfunktion nach
Nierentransplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Philipp Alexander Steiner
aus Hamburg

KIEL 2010

Referent: PD Dr. L. Renders

Koreferent: Prof. Dr. Valerius

Dekan: Prof. Dr. Schreiber

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2011

Zum Druck genehmigt: 16.03.2011

Inhalt

	Seite
Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis.....	I
Liste der Abkürzungen.....	II
1 Einleitung.....	1
1.1 Akute Rejektionen.....	2
1.2 Immunsuppression	2
1.3 Fragestellung	4
2 Patientengut und Methoden	5
2.1 Patientenauswahl	5
2.2 Therapieplan nach Nierentransplantation	5
2.3 Erhobene Verlaufsparemeter.....	6
2.3.1 Spenderdaten	6
2.3.2 Empfängerdaten.....	6
2.4 Statistische Methoden	8
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Basisdaten.....	9
3.2 Operative und immunologische Transplantationsparameter.....	13
3.3 Immunsuppression	16
3.3.1 Tacrolimusdosierungen:.....	16
3.3.2 Tacrolimusspiegel:	18
3.4 Einfluss der Cytochrom P450–Polymorphismen.....	21
3.5 Rejektionen.....	21
3.6 Transplantatfunktion	23
4 Diskussion.....	25
4.1 Basisdaten:.....	25

4.2	Operative und immunologische Transplantationsparameter.....	27
4.3	Immunsuppression	27
4.4	Dosierung	27
4.5	Blutspiegel	28
4.6	Cytochrom P450-System.....	29
4.7	Rejektionen.....	29
4.8	Transplantatfunktion	30
5	Zusammenfassung	32
6	Literaturverzeichnis	33
7	Anhang.....	39
7.1	Anlage 1: Banff-Klassifikation von 1997, Update 2005.....	39
7.2	Anlage 2: Scoring und Einteilungskriterien der Banff-Klassifikation.....	40
8	Danksagung.....	43
9	Lebenslauf	44

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Immunologische und nicht-immunologische Faktoren einer Abstoßung
- Abb.2:** Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen
- Abb.3:** Häufigkeitsverteilung der Allele der CYP 450 Polymorphismen
- Abb.4:** Lage und Streuungsparameter der Anzahl der Hämodialysen nach Tx
- Abb.5:** Abstoßungsreaktion in Abhängigkeit des Spendergeschlechtes
- Abb.6:** Abstoßungsreaktion in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmung
- Abb.7:** Medianwerte mit Konfidenzintervall (KI) der Tacrolimus Tagesdosen für die Tage 0 bis 31 post OP
- Abb.8:** Lage und Streuungsparameter der Tacrolimusdosierung (mg) Gruppe 1
- Abb.9:** Lage und Streuungsparameter der Tacrolimusdosierung (mg) Gruppe 2
- Abb.10:** Medianwerte mit Konfidenzintervall (KI) der Tacrolimus-Talspiegel für die Tage 1 bis 30 post OP
- Abb.11:** Spiegelniveau an Tag 12
- Abb. 12:** Spiegelniveau an Tag 13
- Abb. 13:** Spiegelniveau an Tag 14
- Abb. 14:** Dauer bis zur Rejektion

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Medikamentöse Therapie bei Nierentransplantation
- Tabelle 2:** Kenngrößen im Zusammenhang mit einem Rejektionsereignis
- Tabelle 3:** Basisdaten der Empfänger
- Tabelle 4:** Anzahl der verabreichten Antihypertensiva
- Tabelle 5:** MW +/- SD der Spenderdaten in den Gruppen 1 und 2
- Tabelle 6:** Kalte und warme Ischämiezeit unterteilt nach Rejektionsereignis
- Tabelle 7:** Verteilung der HLA-Mismatche in Gruppe1 und 2
- Tabelle 8:** Backward-Selection von Merkmalen mit $p < 1$
- Tabelle 9:** Kenngrößen zur Charakterisierung der Tacrolimusdosierung
- Tabelle 10:** Ergebnisse der ANOVA

Tabelle 11: Effekte einer mehr als 7-maligen Unterschreitung der Blutalspiegel von Tacrolimus innerhalb der ersten 14 Tage nach Transplantation

Tabelle 12: Schweregrade der Rejektionen und deren Häufigkeiten

Tabelle 13: Laborparameter mit signifikanter Assoziation zu Gruppe 1 oder 2

Tabelle 14: Analyse des 24h-Sammelurin

Tabelle 15: Banff-Klassifikation von 1997, Update 2005

Tabelle 16: Scoring und Einteilungskriterien der Banff-Klassifikation

Liste der Abkürzungen

ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area Under the Curve
CYP450	Cytochrom P 450
Dial.	Dialyse
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
i.S.	Im Serum
KI	Konfidenzintervall
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMF	Mycophenolat Mofetil
MW	Mittelwert
Ntx	Nierentransplantation
SD	Standardabweichung
S-Krea	Serum-Kreatinin
Tx	Transplantation

1 Einleitung

In Boston, USA, wurde 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt. 1962 gelang die erste erfolgreiche postmortale Nierentransplantation in Deutschland durch Brosig und Nagel [1]. Ein zentrales Problem stellte damals die akute Abstoßungsreaktion (Rejektion) dar. Im weiteren Verlauf konnte erst Anfang der achtziger Jahre mit der Einführung von Cyclosporin A ein nun deutlich verlängertes Transplantatüberleben erreicht werden [2]. Durch Weiterentwicklungen der Immunsuppressiva und Fortschritte im Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen der Abstoßung hat sich die Nierentransplantation heute zu einem Standardverfahren bei der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz entwickelt. Im Jahre 2004 lag das Einjahres-Transplantatüberleben bei annähernd 90% [1]. Die Fünfjahres-Transplantatfunktionsrate liegt laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) bei circa 70% bei Organen verstorbener Spender und bei 84,3% bei Organen von lebenden Spendern (Stand 2009) [3]. Das durchschnittliche Transplantatüberleben beträgt 11 Jahre [4]. Die Gründe für das Versagen der Transplantatfunktion sind vielfältig und können dabei in immunologische und nichtimmunologische Ursachen unterteilt werden (Übersicht siehe Abbildung 1):

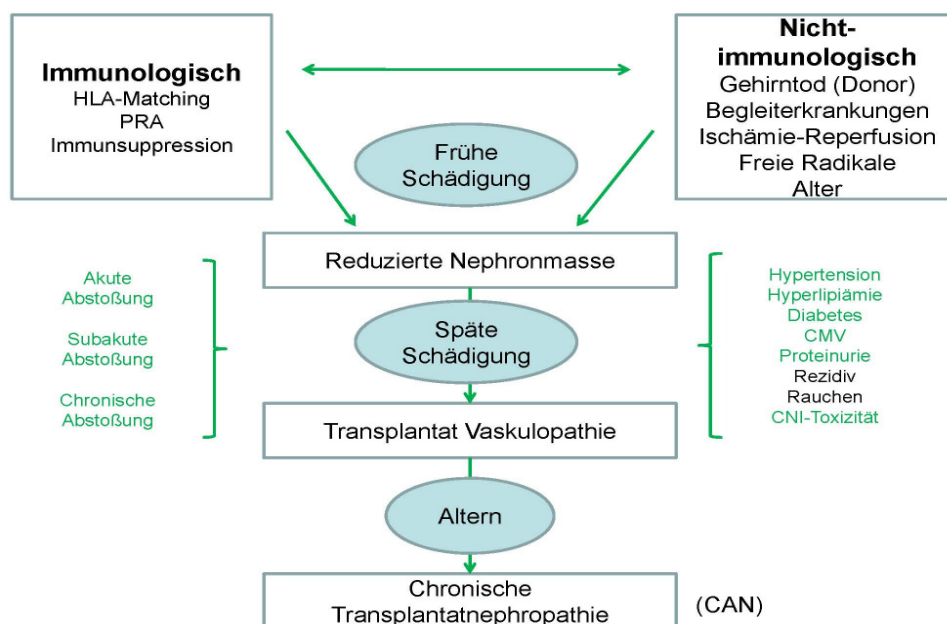


Abbildung 1: Immunologische und nicht-immunologische Faktoren einer Abstoßung

Unter den oben beschriebenen Faktoren für eine Funktionsverschlechterung nach Nierentransplantation nehmen Abstoßungsreaktionen immer noch einen wichtigen Platz im ersten Jahr nach der Transplantation ein [5, 6, 7].

1.1 Akute Rejektionen

Die Abstoßungen können derzeit in 4 klinische Typen unterteilt werden [8]: Die hyperakute Rejektion, die humorale (antikörpervermittelte) Rejektion, die akute zelluläre Rejektion und die chronische Rejektion, auch chronische Allograft-Nephropathie (CAN) genannt. Diese kann sich aus den zuvor erwähnten Abstoßungen entwickeln.

Die hyperakute Form tritt meist in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation auf und wird durch präformierte Antikörper (Anti-HLA-Antikörper etc.) hervorgerufen. In der Regel geht das Organ verloren.

Die humorale Form tritt innerhalb von 30-90 Tagen akut oder chronisch im Verlauf nach Transplantation auf und ist Ursache für eine Verschlechterung der Transplantatfunktion. Nachdem die Niere initial gut funktioniert, entwickelt sich oft ein schneller Kreatininanstieg. Bei nicht ausreichender HLA-Übereinstimmung können sich in den ersten Wochen Anti-HLA-Antikörper des Transplantatempfängers gegen HLA-Merkmale auf der Zelloberfläche des Spenderorgans entwickeln und so zu dieser Form der Abstoßung führen [9]. Die interstitiell-zelluläre Rejektion ist die häufigste Form. Sie tritt überwiegend in den ersten zwölf Monaten nach Transplantation auf und hat ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem ersten und sechsten Monat [8]. Noch vor wenigen Jahren war sie ein häufiger Grund für den Verlust einer Transplantatniere, jedoch konnte ihre Inzidenz durch neue Immunsuppressiva auf bis zu 10-15% im ersten Jahr nach Transplantation reduziert werden [10].

1.2 Immunsuppression

Aktuell wird eine sogenannte Triple-Immunsuppression, bestehend aus einem Calcineurininhibitor, einem Antiproliferativum und einem Glukokortikoid, nach Nierentransplantation eingesetzt. Gegebenenfalls kann die Immunsuppression durch

eine Induktionstherapie ergänzt werden. Dies hat den Vorteil, die einzelnen Substanzen in geringerer Dosierung einsetzen zu können, wodurch sich die Toxizität auf den Organismus und das transplantierte Organ vermindert. Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie und das erhöhte Risiko von Malignomen und Infektionen bleiben jedoch bestehen [11].

Der Calcineurininhibitor Tacrolimus hemmt die Serin-Threonin-Kinase Calcineurin durch Komplexbildung mit dem Immunophilin FK506. Das Calcineurin reguliert die Produktion des für die T-Zell-Proliferation wichtigen Interleukin-2 [12]. Durch die Inhibition des Calcineurin wird die Interleukin-2-Produktion gehemmt, was dazu führt, dass die T-Zellen nicht differenzieren und proliferieren können und somit in die Apoptose gehen.

Die Metabolisation der Calcineurininhibitoren findet u.a. über Cytochrom P450 3A4/A5 (CYP 3A4/5) statt. Neuere Untersuchungen über Genpolymorphismen zeigten, dass Träger des CYP3A5-Gen eine bis zu 2fach höhere Dosis von Tacrolimus benötigen, um dieselben Blutspiegel wie Nichtträger dieses Merkmals aufzubauen. Die Inzidenz dieses Genotyps liegt bei Europäern bei bis zu 25% [13, 14].

Das Antiproliferativum Mycophenolatmofetil gehört zur Gruppe der DNA-Synthesehemmer. Sein Wirkmechanismus besteht in der Inhibition des Zellzyklus während der Mitose, da es die Guanosinsynthese mittels Bindung an die Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) hemmt. Im Gegensatz zu anderen Zellen besitzen Lymphozyten keine weitere Möglichkeit zur Guanosinsynthese, wodurch sie weitgehend selektiv in der Proliferation gehemmt werden [13].

Glukokortikoide besitzen eine Vielzahl pharmakologischer Effekte auf den menschlichen Organismus. An dieser Stelle soll nur kurz auf ihre Wirkung auf das Immunsystem eingegangen werden. Der Wirkmechanismus der Glukokortikoide wird durch Bindung an einen intrazellulär gelegenen Glukokortikoidrezeptor vermittelt, wodurch dieser aktiviert wird. Die Effekte auf das Immunsystem bestehen in einer Unterdrückung vor allem der T-Lymphozyten- und, abgeschwächt, der B-Lymphozyten-Funktion mittels Hemmung der chemotaktischen Substanzen IL-1, IL-2 und Makrophagen MIF (migration inhibitory factor). Verminderte humorale Immunabwehr (B-Lymphozyten) mit abgeschwächter Antikörperaktivität und verminderte zelluläre Immunabwehr (T-Lymphozyten) mit reduzierter Makrophagen- und T-Lymphozytenabwehr sind die Folge [15].

Es ist bekannt, dass unter einer unzureichenden Dosierung der Immunsuppressiva Cyclosporin A, Tacrolimus und/oder Mycophenolsäure eine Rejektion des Transplantates auftreten kann [16]. Kuypers et al. [17] haben gezeigt, dass bei gleichzeitig niedriger AUC von MMF und Tacrolimus die Rate an akuten Rejektionen steigt. Dabei ist es unklar, ob eine Unterimmunsuppression unmittelbar nach Ntx oder vielleicht erst später innerhalb der ersten 30 Tage nach Ntx eine Bedeutung für das Auftreten einer Rejektion im Transplantat besitzt [17]. Daten optimaler Tacrolimusblutspiegel in Kombination mit 1g MMF/die stehen derzeit nicht zur Verfügung.

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Blutspiegel und/ oder der Dosierung von Tacrolimus innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation auf die Rejektionshäufigkeit wie auch die Nierenfunktion im Verlauf nach Transplantation zu untersuchen. Dabei sollen die minimal notwendigen Blutspiegel von Tacrolimus ermittelt werden, die notwendig sind, um Rejektionen unter einer Ko-Medikation mit 1g MMF/die zu verhindern.

Weiter bekannte Faktoren mit negativer Wirkung auf den Transplantationsverlauf (Spender- und/oder Empfängerdaten) werden dabei mit erfasst und ausgewertet.

2 Patientengut und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In dieser retrospektiven Datenauswertung wurden Patienten erfasst, die zwischen Mai 2000 und Dezember 2005 am Universitätsklinikum Kiel eine Nierentransplantation (Lebend- sowie Kadaverspenden) und eine Immunsuppression, bestehend aus dem Calcineurininhibitor Tacrolimus, kombiniert mit dem DNA-Synthesehemmer Mycophenolatmofetil und Steroiden inklusive einer Induktionstherapie, erhielten. Insgesamt wurden die Verläufe von 74 Patienten ausgewertet. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von Februar 2006 bis Januar 2008.

2.2 Therapieplan nach Nierentransplantation

Alle Patienten erhielten nach der Nierentransplantation eine Triple-Immunsuppression nach folgendem Schema und eine Induktion mit einem Interleukin-2-Antikörper (Simulect® 20 mg Tag 0 und Tag 4):

	Urbason i.v Decorin H p.o.	Tacrolimus	Cellcept
Präoperativ	250 mg i.v.	0,2 mg/kgKG p.o.	1g p.o.
Intraoperativ	250 mg i.v.		
Postoperativ			
1.Tag	250mg i.v.	0,1–0–0,1mg/kgKG	1g/d p.o.
2.-3. Tag	75 mg p.o.	Dosierung nach Spiegeln	Beginn spätestens nach 48h
4.-5. Tag	50 mg p.o.		
6.-7. Tag	35 mg/d	1. Monat: 10-15 ng/ml	
2. Woche	30 mg/d		
3. Woche	25 mg/d	2.Monat: 8-12 ng/ml	
4. Woche	20 mg/d		
2. Monat	15 mg/d	3.-4. Monat: 5-10 ng/ml	Ab 4. Monat: 0,5g/ p.o.
3. Monat	12,5 mg/d		
4. Monat	10 mg/d	Ab 5. Monat: 5-10 ng/ml	
5. Monat	7,5 mg/d		
6. Monat	5 mg/d		

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie nach Nierentransplantation

Zusätzlich wurden alle Patienten bezüglich Cytochrom P450 3A4/A5 Polymorphismen untersucht. Bezüglich der genetischen Untersuchungen lag ein positives Ethikvotum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ 428/04) vor, und ein Einverständnis der Patienten wurde eingeholt.

2.3 Erhobene Verlaufsparemeter

Als Parameter für die Auswertung (s.u.) standen die im Rahmen der Qualitätssicherungsmaßnahmen erfassten Daten zu Verfügung. Dazu gehörten Spender- und Empfängerdaten sowie Daten zum Verlauf nach Transplantation. Im Einzelnen wurden folgende Parameter untersucht:

2.3.1 Spenderdaten

Folgende Daten wurden bei der Auswertung berücksichtigt:

- Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
- Geschlecht
- Kreatinin im Serum
- Proteinurie
- CMV-IgG
- Virusserologie (HBV, HCV, HIV)

2.3.2 Empfängerdaten

Die zu erhebenden Parameter der Empfänger wurden in eine prä-, peri-, und postoperative Phase aufgeteilt. Folgende Daten wurden pro Kategorie aufgezeichnet:

Präoperativ: Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, Dialyseverfahren, Dialysebeginn (Jahr), Grunderkrankung, Cytochrom P450 Genotyp, CMV IgG, Virusserologie (HBV, HCV), Menge der Restdiurese, Auftreten eines arteriellen Hypertonus, Auftreten eines Diabetes mellitus und eines Tumorleidens. Zusätzlich wurde die Medikation vor Transplantation aufgezeichnet.

Perioperativ: Warme und kalte Ischämiezeit, HLA-Mismatch, Anzahl der Re-Operationen

Postoperativ: CMV-IgG, Virusserologie (HBV, HCV), das Auftreten neuer Infektionen (CMV, Polyoma, bakteriell), das Auftreten eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus und von Tumorleiden.

Daten im Verlauf

Für die Tage 0 – 31 postoperativ wurde der Verlauf der immunsuppressiven Therapie dokumentiert. Es wurden der tägliche Blutspiegel von Tacrolimus sowie die verabreichten Tagesdosen von Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Decortin H vermerkt.

Des Weiteren wurden folgende Verlaufsparemeter vor Ntx sowie 1, 6, 12, 24 Monate nach Ntx aufgezeichnet. Die letzten dokumentierten Werte („aktuell“) stammen jeweils aus November 2006 und sind im Mittel 32,4 Monate nach Ntx:

Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin im Serum, Gesamteiweiss, Albumin, Gamma-GT, CRP, Harnstoff, GFR, Proteinurie, 24h Sammelurin.

Zur Bestimmung der GFR wurde die vereinfachte MDRD - Formel nach Limbach verwendet:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{S-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} [\times 0,742 \text{ nur bei Frauen}]$$

[x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

Rejektionen

Aufgetretene Rejektionen wurden mit Anzahl, Abstoßungszeitraum und Schweregrad erfasst. Für die Einteilung des Schweregrades diente die Banff-Klassifikation von 1997 (siehe Anlage 1).

Aufbereitung der Daten

Fehlende Werte in den Tacrolimusspiegeln wurden aus dem vorherigen und nachfolgenden Wert gemittelt, wenn nur bis zu zwei Werte fehlten. Alle anderen fehlenden Werte wurden nicht ersetzt.

2.4 Statistische Methoden

Für die Beschreibung und Darstellung der stetigen Merkmale werden der Median mit Angabe der Quartile oder 95%-Konfidenzintervallen verwendet. Die kategoriellen Merkmale werden durch relative und absolute Häufigkeiten zusammengefasst. Der Vergleich der Gruppen mit Rejektion und ohne erfolgt abhängig vom Messniveau mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem Wilcoxon-Rangsummentest. Die in den univariaten Analysen signifikanten Einflussgrößen auf die Rejektion werden in einem logistischen Regressionsmodell simultan betrachtet.

Die Tacrolimusspiegel und die Dosis der Patienten der ersten 30 Tage wurden zunächst zu jedem Zeitpunkt betrachtet und zwischen den Patienten mit und ohne Rejektion verglichen. Um die Verläufe der Spiegel und der Dosierung zu charakterisieren, wurden des Weiteren u.a. die folgenden Kenngrößen berechnet und auf einen Zusammenhang mit einem Rejektionsereignis statistisch geprüft:

Variablenname	Bedeutung
minDosis	Minimaler Dosiswert
maxDosis	Maximaler Dosiswert
Gruppe y mg Tag x	mit $y = 10, 12$ und $x = 5, 10, \dots, 30$
kleiner z	$z = 10, \dots, 15$

Tabelle 2: Kenngrößen im Zusammenhang mit einem Rejektionsereignis

Bei den Patienten mit einer Rejektion wurde die Dauer bis zu diesem Ereignis nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und für die Einflussgröße Spendergeschlecht und HLA-Status mit dem Log-Rang-Test verglichen.

Für alle Tests liegt das Signifikanzniveau bei 0,05 und wird auf Grund des explorativen Charakters der Studie nicht für multiples Testen adjustiert.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Von den 74 Patienten, die in diese Studie aufgenommen werden konnten, waren 32 weiblich (43,2%) und 42 männlich (56,7%). Das mittlere Patientenalter lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei 51,03 +/- 12,78 Jahren (MW +/- SD). Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 73 Jahre alt. Männer waren im Schnitt 52,4 +/- 11,9 Jahre, Frauen 49,06 +/- 13,4 Jahre alt. 61 Patienten (84,93%) wurden zum ersten Mal transplantiert, 12 Patienten (16,43%) erhielten bereits das zweite Organ.

Zur Auswertung der zu terminaler Niereninsuffizienz führenden Grundkrankheiten wurden diese in verschiedene Kategorien unterteilt:

1. Glomerulonephritiden
2. Kongenitale Zystennieren
3. Diabetische Nephropathie
4. Pyelonephritiden
5. Interstitielle Nephritiden
6. Andere Ursachen
7. Unklare Ursachen

Mit 47,94% (35 Fälle) fanden sich Glomerulonephritiden als häufigste Grunderkrankung der Niere. Weitere Erkrankungen waren kongenitale Zystennieren mit 16,43% (12 Fälle) und die diabetische Nephropathie mit 15,06% (11 Fälle). Pyelonephritiden sowie unklare Ursachen waren je mit 4,1% (3 Fälle) vertreten. Interstitielle Nephritiden kamen mit 2,73% (2 Fälle) am seltensten vor. Bei 9,7% (8 Fälle) der Patienten lag eine andere Ursache als Grundkrankheit vor.

Abbildung 2 verdeutlicht diese Verteilung grafisch:

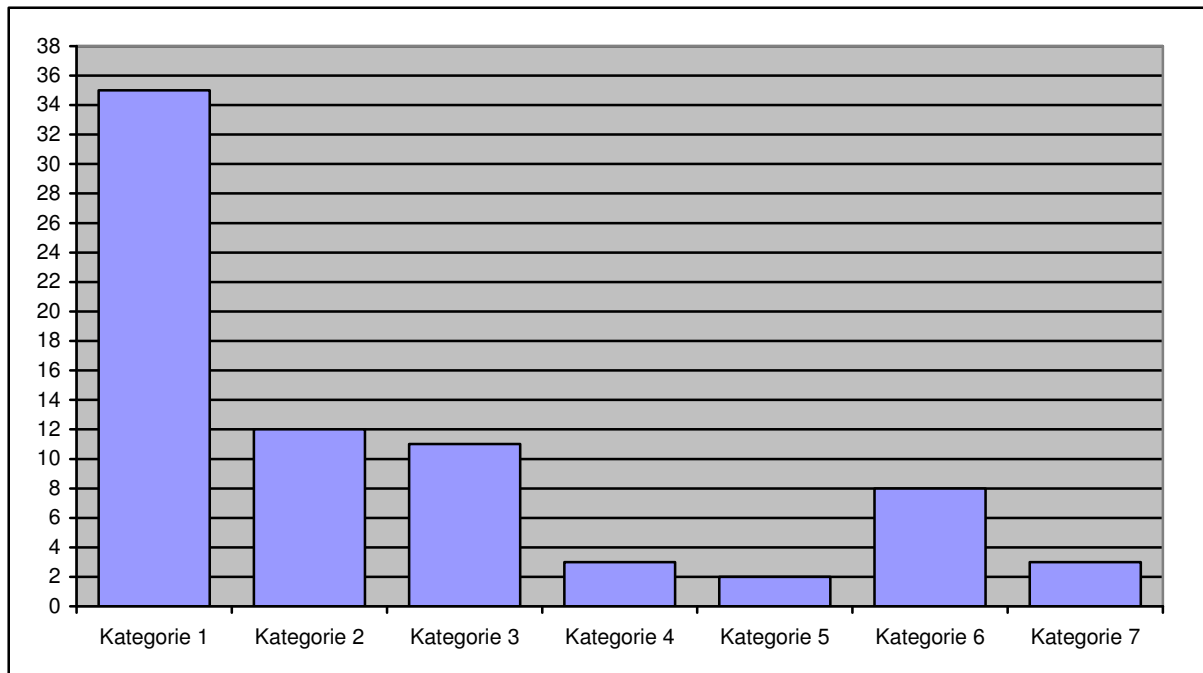


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen (Legende siehe Text)

Die Patientenpopulation wurde aufgeteilt in eine Gruppe mit Rejektionsereignissen (Gruppe 1) und eine ohne Rejektionsereignisse (Gruppe 2). In Gruppe 1 erlitten 42 Patienten mindestens eine Abstoßung. Davon waren 26 männlich (61,9%) und 16 weiblich (38,1%). Von den 32 Patienten, die kein Rejektionsereignis aufwiesen, waren 17 männlich (53,2%) und 15 weiblich (46,8%) (rejektionsfreie Gruppe). Das mittlere Alter der Rejektionsgruppe betrug 51,3 +/- 12,7 Jahre, das der rejektionsfreien Gruppe 50,26 +/- 13,02 Jahre (Tabelle 3).

Patientendaten:		Rejektion (Gruppe 1)	Keine Rejektion (Gruppe 2)
Anzahl		42	32
Alter		51,3 +/- 12,7	50,26 +/- 13
Geschlecht:	männlich	26 (61,9%)	17 (53,2%)
	weiblich	16 (38,1%)	15 (46,8%)

Tabelle 3: Basisdaten der Empfänger

Folgende untersuchte Parameter hatten keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit zu der Gruppe mit oder ohne Rejektion:

1. Empfängeralter: Das durchschnittliche Alter der Patienten aus Gruppe 1 war 51,3 +/- 12,7 Jahre, das aus Gruppe 2 50,2 +/- 13 Jahre ($p = 0,700$).
2. Patientengeschlecht: 32 Patienten waren weiblich (43,2%) und 42 männlich (56,7%) ($p = 0,633$).
3. Körpergewicht der Patienten: Die Patienten aus Gruppe 1 wogen im Mittel 72,5 +/- 15,9 kg, die aus Gruppe 2 76,5 +/- 21,7 ($p = 0,708$).
4. Art des Dialyseverfahrens vor Tx: in Gruppe 1 erhielt ein Patient (3,3%) eine Peritonealdialyse, in Gruppe 2 wurden zu 100% Hämodialysen durchgeführt ($p = 0,429$).
5. Ein Diabetes mellitus war bei insgesamt 14 der 74 transplantierten Patienten vor Transplantation beschrieben, wovon 6 Patienten (42,85%) der Gruppe 1 und 8 Patienten (57,14%) der Gruppe 2 angehörten ($p = 0,243$). Nach Transplantation trat bei 8 Patienten (19%) aus Gruppe 1 und 4 Patienten (12,9%) aus Gruppe 2 ein Posttransplantations-Diabetes mellitus auf ($p = 0,638$).
6. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 64 Patienten (87,7%) vor Transplantation diagnostiziert. Hiervon gehörten 36 Patienten (56,25%) Gruppe 1 an, die restlichen 28 Patienten (43,75%) Gruppe 2 ($p = 0,724$). Nach Transplantation fand sich bei insgesamt 70 Patienten ein arterieller Hypertonus, wovon 39 Patienten (55,7%) in Gruppe 1 und 31 Patienten (44,3%) in Gruppe 2 waren. ($p = 0,257$). Auch unterschieden sich beide Gruppen nicht hinsichtlich der Anzahl der benötigten Antihypertensiva ($p = 0,801$, Details siehe Tabelle 4)

Anzahl	Gruppe 1	Gruppe 2
Antihypertensiva		
0	9 Patienten (21,4%)	6 Patienten (19,4%)
1	14 Patienten (33,3%)	14 Patienten (45,2%)
2	13 Patienten (31%)	6 Patienten (19,4%)
3	6 Patienten (14,3%)	5 Patienten (16,1%)

Tabelle 4: Anzahl der verabreichten Antihypertensiva ($p = 0,801$)

7. Ein positiver CMV (Cytomegalievirus) IgG-Status des Empfängers fand sich zu gleichen Teilen in beiden Gruppen (Rejektionsgruppe: 21 Patienten (50%), rejektionsfreien Gruppe : 20 Patienten (64,5%) ($p = 0,242$)).

8. Je 1 Fall von Hepatitis B sowie C kam in Gruppe 1 vor, Gruppe 2 zeigte in dieser Hinsicht keine positiven Befunde ($p = 1$). Das Vorkommen von HIV war in beiden Gruppen negativ.
9. Tumorleiden traten in der Rejektionsgruppe bei 2 Patienten (4,9%) auf (Prostata-Karzinom, Spinaliom), in der Gruppe ohne Rejektionsereignis gab es keine Tumorerkrankungen ($p = 0,503$).
10. Restdiurese und die Polyoma-Analyse im Serum zeigten eine Tendenz zu einer Assoziation ($p = 0,072$ und $0,09$). Die Restdiurese vor Transplantation betrug in der Gesamtpopulation der Patienten durchschnittlich 394,3 ml/Tag. In der Rejektionsgruppe lag sie im Mittel bei 254,8 ml/Tag vs. 577,3 ml/Tag in der Gruppe ohne Rejektion. Bei der Polyoma-Analyse waren 30 Patienten (71,4%) aus Gruppe 1 positiv, in Gruppe 2 waren es 16 Patienten (50%).

Folgende Parameter hatten einen signifikanten Einfluss auf die Zugehörigkeit zur Gruppe 1 oder 2:

1. Anzahl der Hämodialysen nach Transplantation. Diese betrug in Gruppe 1 im Mittel 2,7 gegenüber 1 in Gruppe 2 ($p = 0,035$).

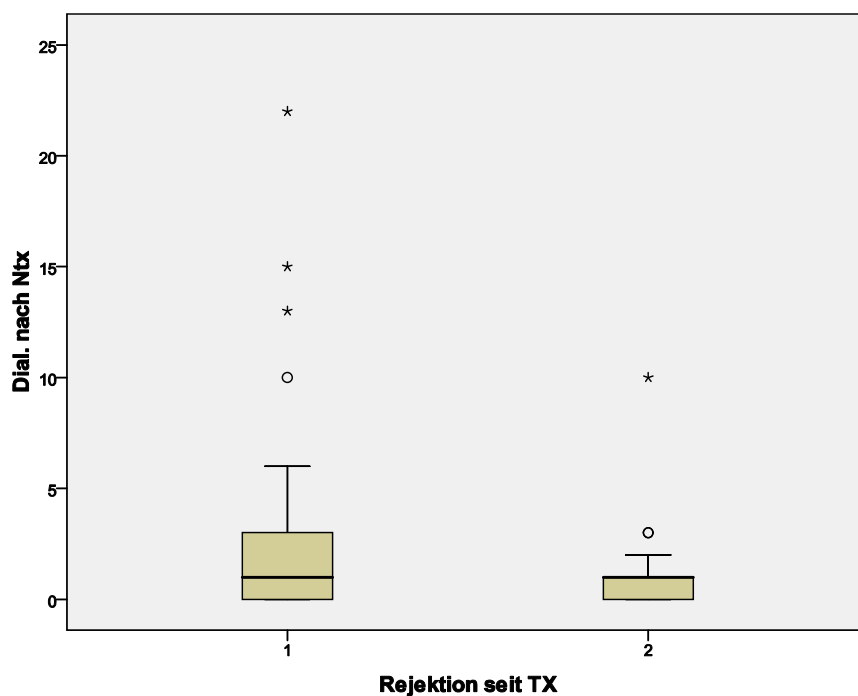


Abb. 4: Lage und Streuungsparameter der Anzahl der Hämodialysen nach Tx.

1: Rejektion, 2: keine Rejektion

2. Bei den Spendern betrug das durchschnittliche Alter 47,45 +/- 16 Jahre, der mittlere Serum-Kreatininwert war 0,96 +/- 0,4 mg/dl. Bei Betrachtung des Spendergeschlechtes fiel auf, dass bei weiblichen Spendernieren signifikant häufiger Abstoßungsreaktionen auftraten ($p = 0,031$; siehe Abbildung 5). Es zeigte sich aber kein Zusammenhang bezüglich einer Gruppe zwischen Spendergeschlecht und Empfängergeschlecht ($p = 0,352$).

Spenderdaten:		Gruppe 1	Gruppe 2	<i>p</i>
Spenderalter		48 +/- 16,55	46,6 +/- 15,22	0,729
Serum-Kreatinin (mg/dl)		0,93 +/- 0,42	1,0 +/- 0,38	0,193
Spendergeschlecht:	männlich	20 (47,6%)	23 (74,2%)	
	weiblich	22 (52,4%)	8 (25,8%)	

Tabelle 5: MW +/- SD der Spenderdaten in den Gruppen 1 und 2

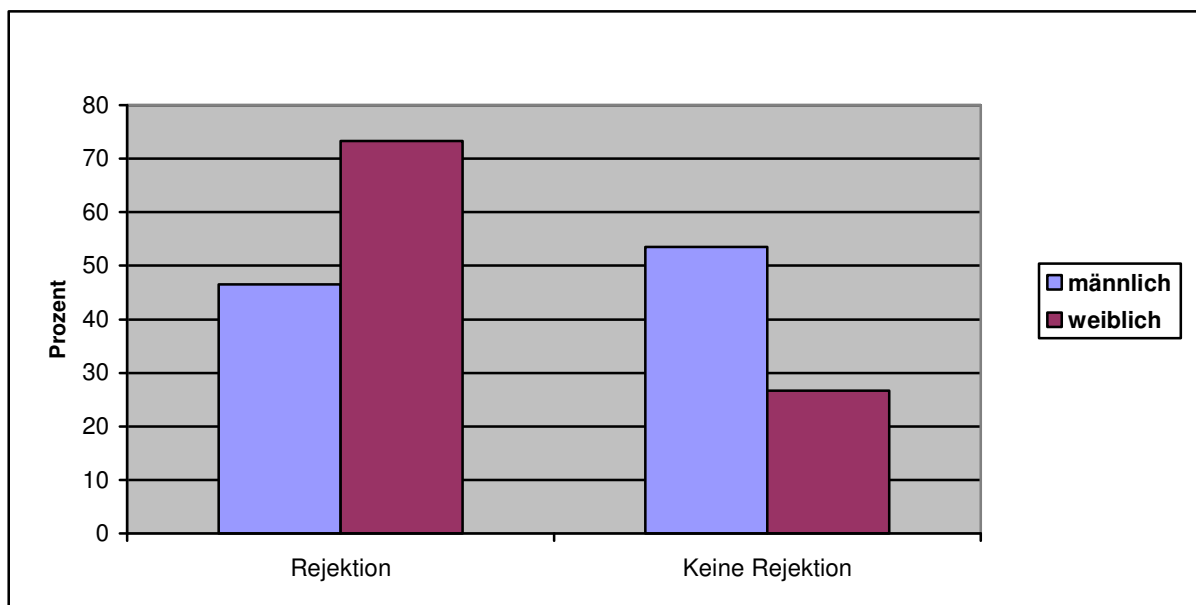


Abb. 5: Abstoßungsreaktion in Abhängigkeit des Spendergeschlechts ($p = 0,031$)

3.2 Operative und immunologische Transplantationsparameter

An perioperativen und immunologischen Parametern wurden die Dauer der kalten und warmen Ischämiezeit sowie die Anzahl der Mismatche zwischen Spender und Empfänger im HLA-System dokumentiert.

Zur Erfassung der kalten und warmen Ischämiezeit wurden jeweils die Operationsprotokolle der Spender ausgewertet. Die kalte Ischämiezeit (die Zeit zwischen der Unterbrechung der aortalen Blutversorgung im Spender bis zum Beginn der Anastomosierung) betrug durchschnittlich 11,86 +/- 6,78 Stunden. Die warme Ischämiezeit (Zeit zwischen dem Beginn der Anastomosierung und der Reperfusion des Organs) lag bei 33,11 +/- 10,53 Minuten. Die Aufteilung auf die jeweiligen Gruppen zeigt Tabelle 6:

	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>p</i>
Ischämiezeit kalt (in h)	12,71 +/- 6,9	10,39 +/- 6,33	0,182
Ischämiezeit warm (in min)	33,67 +/- 10,9	32,32 +/- 10,26	0,560

Tabelle 6: Kalte und warme Ischämiezeit (MW +/- SD) unterteilt nach Rejektionsereignis

Es konnte weder für die kalte ($p = 0,182$) noch für die warme Ischämiezeit ($p = 0,560$) eine signifikante Assoziation zu einer der beiden Gruppen beobachtet werden.

Sowohl Spender als auch Empfänger wurden vor der Organentnahme bzw. Transplantation nach den HLA-Loci A, B und DR typisiert. Für das Merkmal A bestanden im Mittel 0,94 +/- 0,7 Mismatche, für das Merkmal B 1,06 +/- 0,74 und für das Merkmal DR 1,01 +/- 0,69 Mismatche. Bei der Betrachtungsweise der einzelnen Loci gab es keine statistisch signifikante Assoziation zu einer Rejektion (HLA-A: $p = 0,810$; HLA-B: $p = 0,253$; HLA-DR: $p = 0,081$).

Betrachtet man die Verteilung der Mismatche auf die zwei Patientengruppen, so kann man erkennen, dass die Anzahl der Mismatche signifikant mit einer Abstoßungsreaktion assoziiert ist. Es haben 37% der Patienten mit einer Anzahl der Mismatche von 0-2 abgestoßen, wo hingegen 68,9% der Patienten mit mehr als 2 Mismatchen eine Rejektion im Verlauf hatten ($p = 0,013$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 6).

HLA-Mismatches	Keine Rejektion (n = 32)	Rejektion (n = 42)
0	1 (3,22%)	2 (4,76%)
1	6 (19,4%)	4 (9,52%)
2	10 (32,2%)	5 (11,9%)
3	4 (12,9%)	10 (23,8%)
4	5 (16,2%)	13 (30,95%)
5	3 (9,6%)	8 (19,04%)
6	2 (6,45%)	0

Tabelle 7: Verteilung der HLA-Mismatche in Gruppe 1 und 2

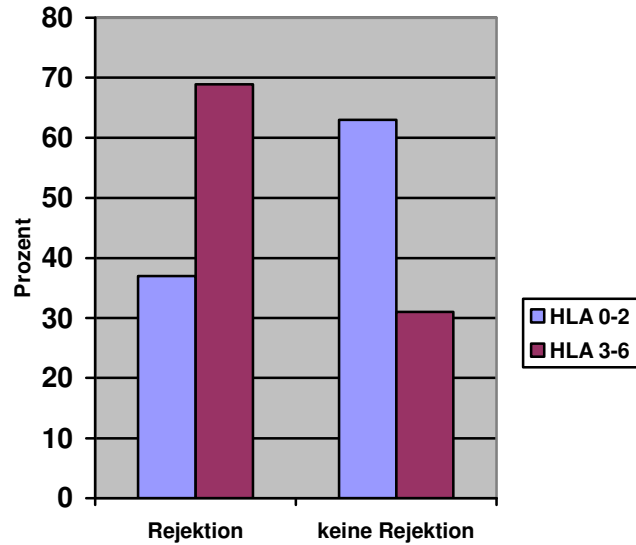


Abb. 6: Abstoßungsreaktion in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmung ($p = 0,013$)

Werden Merkmale mit einem signifikanten p-Wert bzw. einem P-Wert $< 0,1$ simultan betrachtet, zeigt sich nach der Backward-Selektion (Likelihood-Ratio-Kriterium) ein signifikanter Einfluss nur bei der Variable „Anzahl der Mismatche“ (Tabelle 8).

		Regressions-Koeffizient	Standard-fehler	Wald	P-Wert	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Restdiurese ml/d	0,001	0,001	2,839	0,092	1,001
	Polyoma Serum	0,435	0,724	0,361	0,548	0,647
	Dial. Nach Ntx	0,494	0,294	2,823	0,093	0,610
	Spender Geschlecht	0,447	0,658	0,461	0,497	0,640
	Anzahl der Mismatche	1,520	0,656	5,361	0,021	4,572
Schritt 4 ^a	Konstante	0,318	1,139	0,078	0,780	1,374
	Restdiurese ml/d	0,001	0,001	3,550	0,060	1,001
	Dial. Nach Ntx	0,515	0,286	3,234	0,072	0,598
	Anzahl der Mismatche	1,662	0,640	6,749	0,009	5,267
	Konstante	0,668	0,502	1,770	0,183	0,513

Tabelle 8: Backward-Selection von Merkmalen mit $p < 1$.

3.3 Immunsuppression

3.3.1 Tacrolimusdosierungen:

Die Loadingdosis von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg KG/Tag. Im Verlauf wurde die Dosis über die gemessenen Blutspiegel gesteuert. Im ersten Monat nach Operation wurden Blutspiegel von 10 – 15 ng/ml angestrebt. Die hierfür verabreichten Tagesdosen wurden bis Tag 30 post OP aufgezeichnet und in beiden Gruppen gegeneinander verglichen. Es zeigte sich, dass die Gruppe 2 (keine Rejektion) ab Tag 4 um durchschnittlich 2,09 mg/Tag höhere Tacrolimusdosen erhielt, als die Gruppe 1 (mit Rejektionsereignis). Dieser Unterschied war an Tag 9 erstmals statistisch signifikant ($p = 0,049$). In der folgenden Grafik sind die Mediane mit 95%-Konfidenzintervall der Tacrolimus-Dosierung der Patientengruppen mit und ohne Rejektion für jeden Tag dargestellt (Abbildung 7).

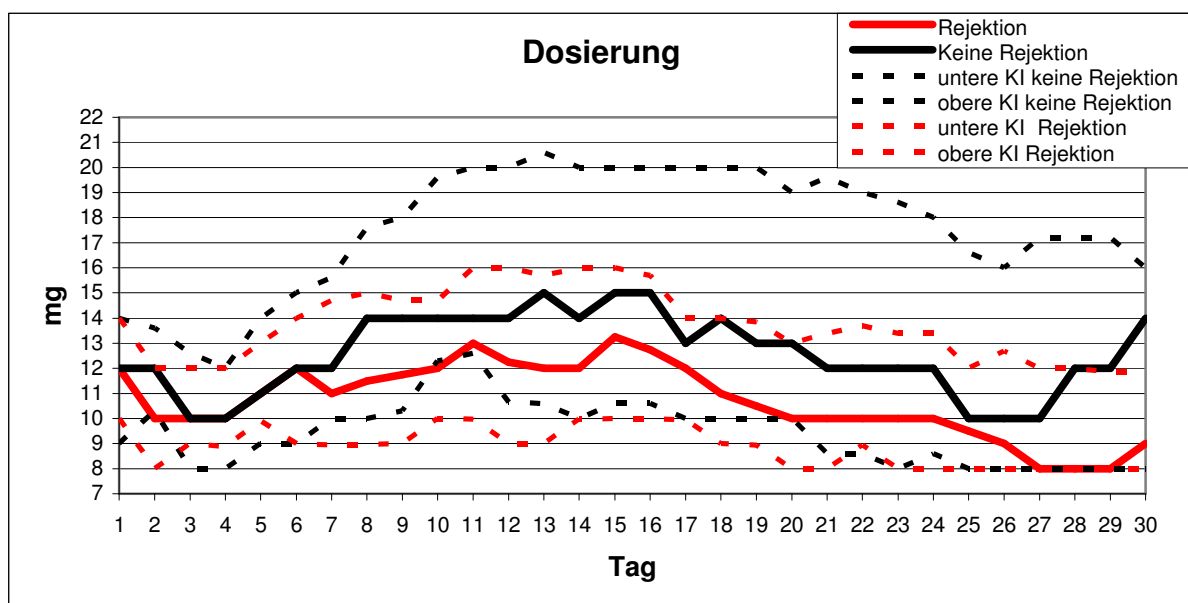


Abb. 7: Medianwerte mit Konfidenzintervall (KI) der Tacrolimus Tagesdosen für die Tage 0 bis 31 post OP. Statistisch signifikanter Unterschied an Tag 9 ($p = 0,049$).

Die folgenden Box-Whisker-Plots (Abbildungen 8 und 9) beider Patientengruppen stellen die Lage- und Streuungsparameter der Dosierung dar. Im Vergleich der Variabilität der Verteilung der Dosen beider Gruppen zeigen sich signifikante Unterschiede an folgenden Tagen (Test nach Moses): Tag10 ($p = 0,004$), Tag11 ($p =$

0,034), Tag14 ($p = 0,034$), Tag15 ($p = 0,004$), Tag16 ($p = 0,017$), Tag17 ($p = 0,017$), Tag18 ($p = 0,017$), Tag22 ($p = 0,017$), Tag23 ($p = 0,017$) und Tag29 ($p = 0,002$).

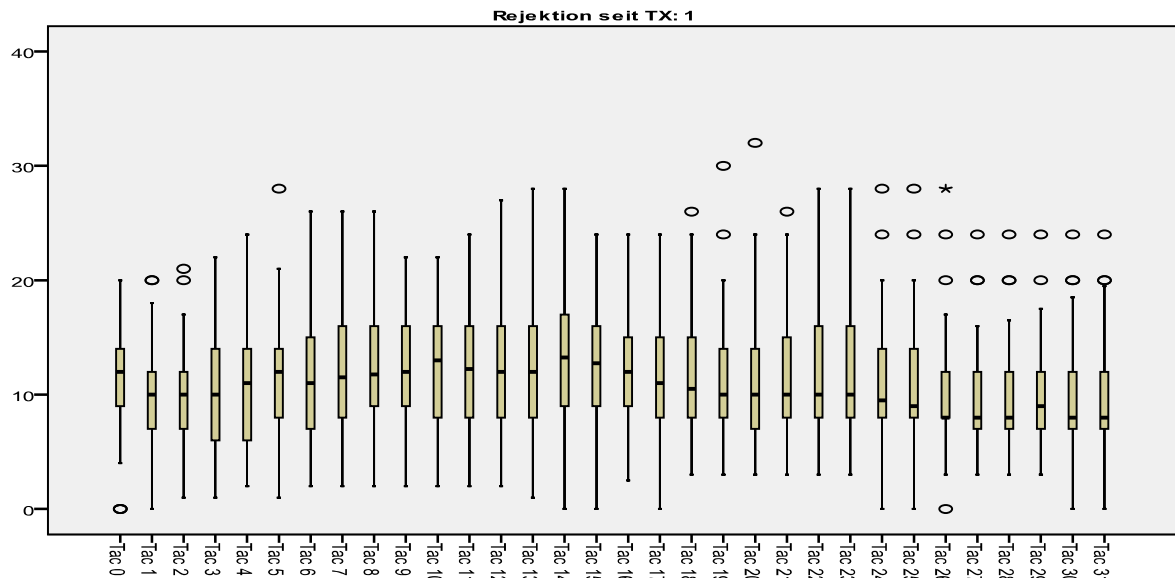


Abb. 8: Lage- und Streuungsparameter der Tacrolimusdosierung (in mg) Gruppe 1

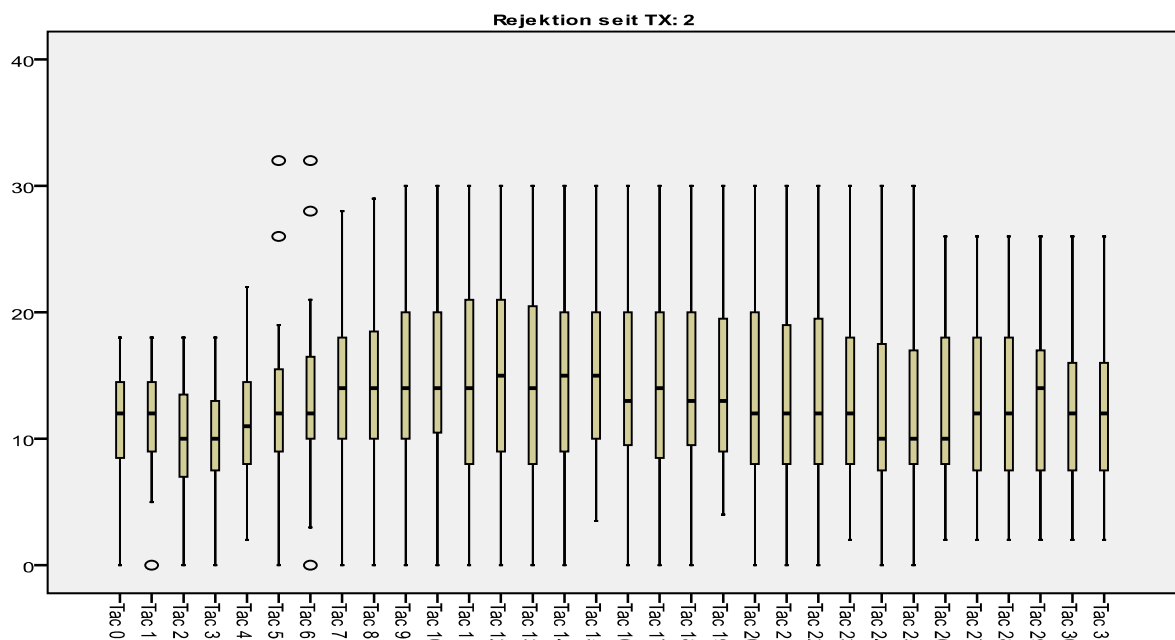


Abb. 9: Lage- und Streuungsparameter der Tacrolimusdosierung (in mg) in Gruppe 2

Die Gruppe 1 (mit Rejektion) weist eine insgesamt geringere Streubreite auf als die Gruppe 2 (rejektionsfrei). Gruppe 1 hatte jedoch auch geringere Tagesdosen erhalten.

Zur Charakterisierung der Tacrolimus-Verläufe sind an den Tagen 5, 10, 15, 20, 25 und 30 post OP jeweils bei 10 und 12 mg Tacrolimus-Tagesdosis Kenngrößen gebildet und auf einen Unterschied in ihrer Verteilung in den Gruppen getestet worden. Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests sind in Tabelle 9 aufgeführt. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Rejektion und der Kenngröße Gruppe <> 12mg Tag 30 ($p = 0,042$).

Kenngröße	P	Kenngröße	p
Min Dosis	0,749	Gruppe<>10mg Tag15	0,624
Max Dosis	0,389	Gruppe<>12mg Tag15	0,644
Gruppe <> 10mg Tag30	0,093	Gruppe<>10mg Tag10	0,449
Gruppe <> 12mg Tag30	0,042	Gruppe<>10mg Tag10	0,156
Gruppe <> 10mg Tag25	0,339	Gruppe<>12mg Tag5	0,644
Gruppe <> 12mg Tag25	0,231	Gruppe<>10mg Tag5	0,474
Gruppe <> 10mg Tag20	0,346	Min Spiegel	0,157
Gruppe <> 12mg Tag20	0,150	Max Spiegel	0,920

Tabelle 9: Kenngrößen zur Charakterisierung der Tacrolimus-Dosierung

3.3.2 Tacrolimusspiegel:

Auch die Verläufe der Tacrolimusspiegel wurden pro Patient über die ersten 30 Tage nach Transplantation täglich aufgezeichnet und miteinander verglichen (Abbildung 10). Hier zeigen sich ebenfalls durchschnittlich um 0,89 ng/ml höhere Blutalspiegel in der rejektionsfreien Gruppe. Diese werden allerdings erst ab Tag 9 post OP apparent. Statistisch signifikant war dieser Unterschied an den Tagen 12 ($p = 0,008$), 13 ($p = 0,03$), 14 ($p = 0,025$), 20 ($p = 0,019$) und 21 ($p = 0,035$). In der Abbildung 10 sind die Mediane mit 95%-Konfidenzintervall der Tacrolimusspiegel der Patientengruppen mit und ohne Rejektion für jeden Tag dargestellt.

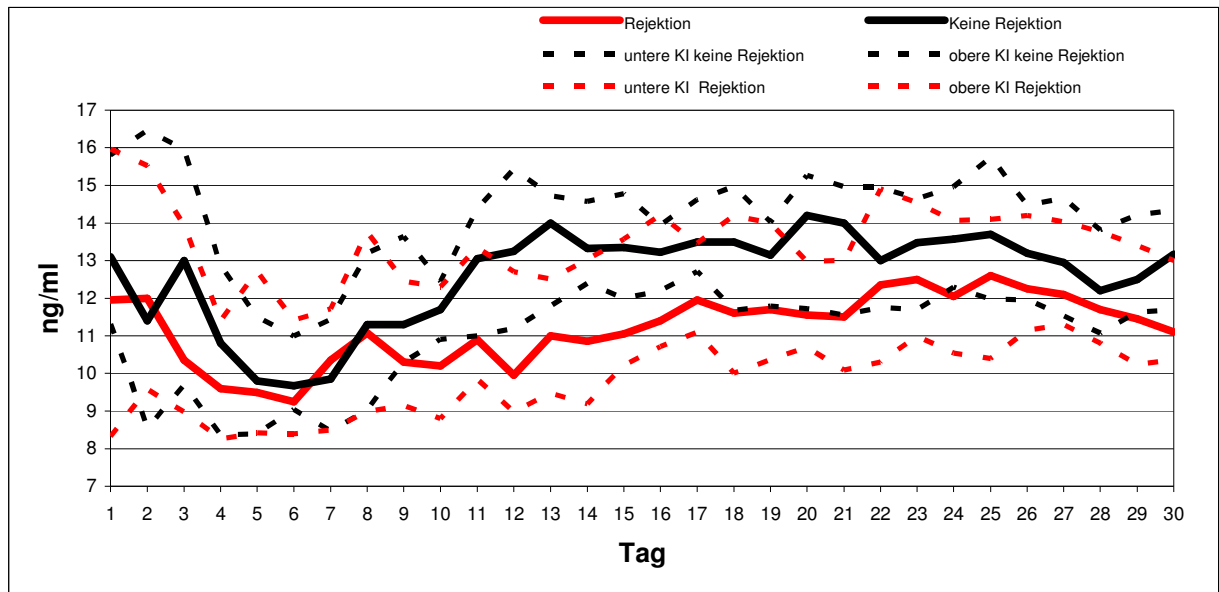


Abb. 10: Medianwerte mit Konfidenzintervall (KI) der Tacrolimus - Talspiegel für die Tage 1 bis 30 post OP.

Betrachtet man die Zeitpunkte Tag 12, Tag 13 und Tag 14 simultan mit einer ANOVA mit Messwiederholungen, wird dieser signifikante Unterschied der Spiegel in beiden Rejektionsgruppen bestätigt ($p = 0,037$). Die Abbildungen 11, 12 und 13 verdeutlichen diesen Unterschied noch einmal grafisch.

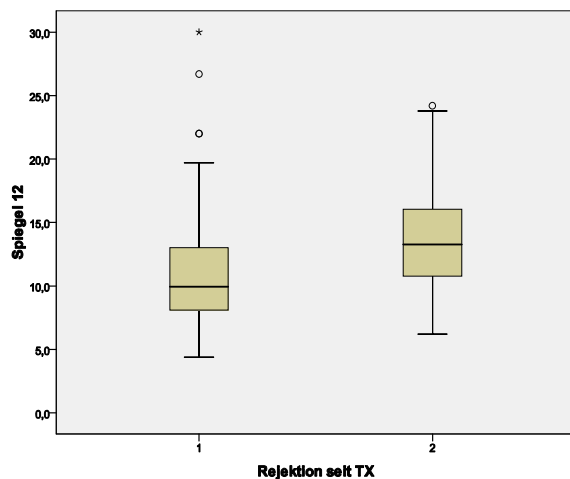


Abb. 11: Spiegelniveau an Tag 12
(1: Rejektion, 2: keine Rejektion)

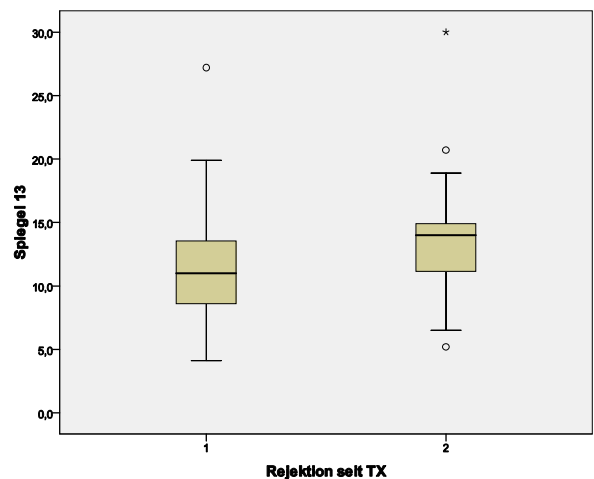


Abb. 12: Spiegelniveau an Tag 13
(1: Rejektion, 2: keine Rejektion)

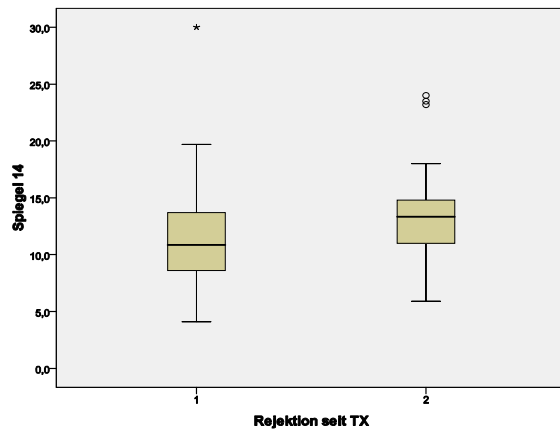


Abb. 13: Spiegelniveau an Tag 14
(1:Rejektion, 2: keine Rejektion)

Quelle	Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	P
Konstanter Term	31673,384	1	31673,384	701,960	,000
Rejektion seit TX	231,388	1	231,388	5,128	,027
Fehler	2978,009	66	45,121		

Tabelle 10: Ergebnisse der ANOVA

Da von der Annahme ausgegangen wird, dass Abstoßungsreaktionen unter anderem von zu geringen Tacrolimus-Spiegeln hervorgerufen werden, wurde geprüft, wie oft innerhalb eines bestimmten Zeitraumes ein definierter Blutalspiegel unterschritten wurde. Der Zeitraum, der hier betrachtet wurde, sind die ersten 14 Tage nach Transplantation. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: In Patienten, bei denen der Tacrolimus-Blutalspiegel häufiger/ nicht häufiger als 7 mal unter 10 bis 15 (=z) ng/ml lagen. Der Cut-Off-Wert von 12 mg zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Abstoßungsreaktion ($p = 0,031$, Tabelle 11).

Das Geschlecht des Spenders hat hierauf keinen weiteren Einfluss ($p = 0,125$ und $p = 0,101$). In der Tacrolimus-Dosis zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Blutalspiegel von Tacrolimus (ng/ml) (kleiner z)	> 7 mal unter z ng/ml <i>p</i>	< 7 mal unter z ng/ml <i>p</i>
z = 10	0,122	0,477
z = 11	0,058	0,860
z = 12	0,031	0,133
z = 13	0,124	0,303
z = 14	0,560	0,913
z = 15	0,734	0,247

Tabelle 11: Effekte einer mehr als 7-maligen Unterschreitung der Blutalspiegel von Tacrolimus innerhalb der ersten 14 Tage nach Transplantation

3.4 Einfluss der Cytochrom P450–Polymorphismen

Die Analyse der Cytochrom P450–Polymorphismen sollte Aufschluss über die Metabolisierungsgeschwindigkeit der Patienten geben. Patienten mit CYP3A5 *1 Allel (*1*1 bzw. *1*3) metabolisieren Tacrolimus schneller als Patienten mit dem Allel (*3*3, Wildtyp) und benötigen so höhere Dosen an Tacrolimus [14]. In der Patientenpopulation dieser Studie waren 59 Patienten (65%) homozygot für das Allel 3 sowie 5 Patienten (7,7%) heterozygot für die Allele 1 und 3. Ein Patient (1,5%) war homozygot für das Allel 1. Bei 9 Patienten war der Polymorphismus unbekannt. Eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Merkmal Rejektion lag nicht vor ($p = 0,160$).

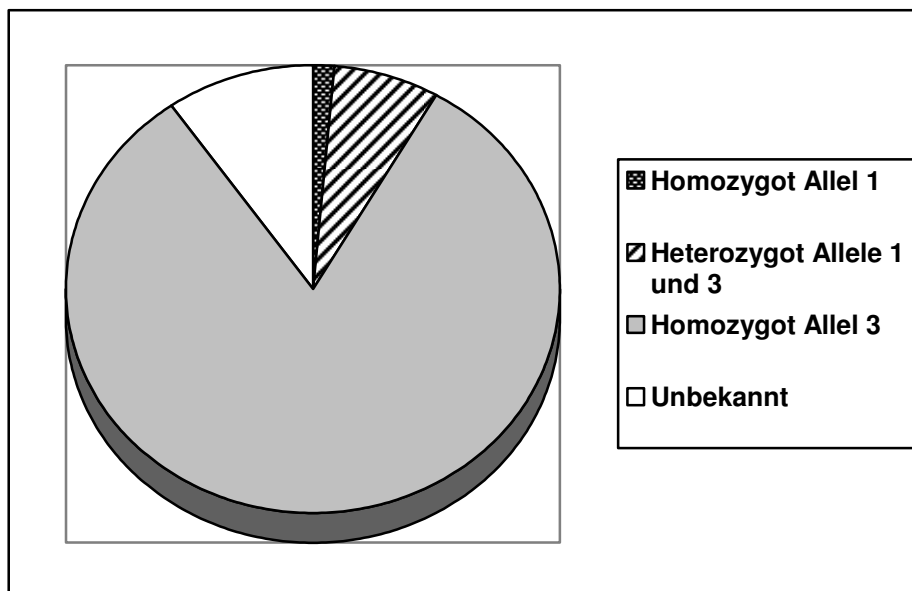


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Allele der CYP 450 Polymorphismen

3.5 Rejektionen

Für 42 der insgesamt 73 Patienten wurde mindestens eine Abstoßungsreaktion dokumentiert. 20 Patienten (47,6%) erlitten zwei, 10 Patienten (23,8%) drei und 5 Patienten (11,9%) erlitten vier Rejektionsereignisse.

Insgesamt konnten 64 Rejektionen bioptisch gesichert und nach dem Banff-Schema eingeteilt werden. Bei 13 klinischen Abstoßungen konnten bioptisch keine Rejektion

nachgewiesen werden. Tabelle 12 zeigt Grade und Häufigkeiten der aufgetretenen Rejektionen. Zur Erläuterung der Banff-Grade siehe das Banff-Schema im Anhang (Tabelle 15).

Banff-Grad	Häufigkeiten
3.	10 (12,98%)
4a. IA	25 (32,46%)
IB	6 (7,79%)
IIA	7 (9,09%)
IIB	3 (3,89%)
III	1 (1,29%)
5. I	5 (6,49%)
II	3 (3,89%)
6.	3 (3,89%)

Tabelle 12: Schweregrade der Rejektionen
und deren Häufigkeiten

Die Dauer bis zur Rejektion bei den Patienten in Gruppe 1 ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Hälfte der Rejektionen ereignet sich in den ersten 31 Tagen. Es gibt dabei keinen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Rejektion und dem Spendergeschlecht ($p = 0,284$) oder dem HLA-Status ($p = 0,777$).

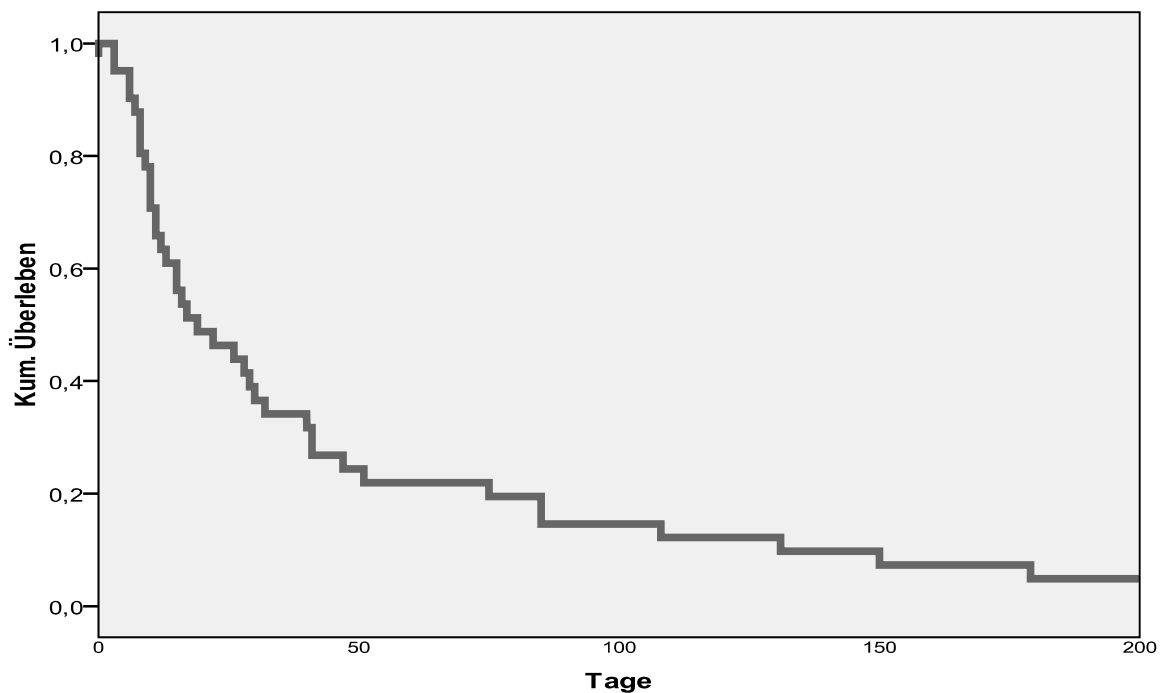


Abb. 14: Dauer bis zur Rejektion

3.6 Transplantatfunktion

Der überwiegende Teil der zur Einschätzung der Transplantatfunktion dokumentierten Parameter (siehe S. 7 „Daten im Verlauf“) zeigte keine statistisch signifikante Assoziation zu einer der beiden Patientengruppen.

Tabelle 13 führt die Parameter auf, bei denen sich eine Assoziation zu Gruppe 1 oder Gruppe 2 feststellen ließ:

	Zeitpunkt nach OP	Gruppe	MW +/- SD	p - Wert
Leukozyten (n/nl):	1 Monat	1	7,4 +/- 2,67	0,004
		2	9,77 +/- 4,0	
Harnstoff (mg/dl):	6 Monate	1	75,43 +/- 39	0,046
		2	57,62 +/- 23,9	
GFR (MDRD) (ml/min):	12 Monate	1	41,98 +/- 15,05	0,043
		2	49,6 +/- 14,8	
CRP (mg/l):	24 Monate	1	4,38 +/- 5,08	0,01
		2	9,51 +/- 13,19	
Proteinurie (mg/l):	24 Monate	1	6,21 +/- 12,3	0,032
		2	3,6 +/- 9,8	

Tabelle 13: Laborparameter mit signifikanter Assoziation zu Gruppe 1 bzw. 2

Gruppe 1 zeigt jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transplantation signifikant höhere Werte für Harnstoff und Proteinurie sowie signifikant niedrigere Werte für Leukozyten, GFR und CRP als Gruppe 2.

Bei der Analyse des 24 – Stunden Sammelurin fanden sich mehrere Parameter, bei denen sich eine Assoziation zu einer der beiden Gruppen ergab. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse dieser Analyse:

24-h Urin	Gruppe	1 Monat	6 Monate	12 Monate	24 Monate	aktuell
Clearance (mg/min):	1	46,5 +/- 25,6	49,6 +/- 26,5	47,8 +/- 20,7	51,1 +/- 21,2	50,5 +/- 23,9
	2	57,8 +/- 26,1	59,4 +/- 21,5	61,4 +/- 22,4	58,2 +/- 17,7	62,1 +/- 26,3
	p - Wert	0,038	0,028	0,015	0,151	0,066
Kreatinin i.S. (mg/dl):	1	1,83 +/- 0,5	1,86 +/- 0,6	1,85 +/- 0,6	1,77 +/- 0,5	1,83 +/- 0,7
	2	1,6 +/- 0,6	1,48 +/- 0,4	1,45 +/- 0,37	1,44 +/- 0,31	1,4 +/- 0,34
	p - Wert	0,092	0,038	0,011	0,020	0,029
Proteinurie (mg/dl):	1	107,4 +/- 69,4	95,4 +/- 76,8	98,5 +/- 122,8	110,4 +/- 140,2	93,1 +/- 83,7
	2	103,7 +/- 87	139,9 +/- 287,3	95,1 +/- 115,5	76,3 +/- 52,2	63,2 +/- 17
	p - Wert	0,604	0,515	0,843	0,078	0,025

Tabelle 14: Analyse des 24h Sammelurin (MW +/- SD)

Die Kreatinin-Clearance ist zu den Zeitpunkten 1, 6 und 12 Monate post OP sowie aktuell signifikant höher in Gruppe 2. Für das Kreatinin im Serum finden sich ab 6 Monate nach Transplantation signifikant niedrigere Werte für diese Gruppe.

Bei der Proteinurie findet sich erst nach im Mittel 32 Monaten („Zeitpunkt aktuell“) ein signifikant höherer Wert in Gruppe 1.

4 Diskussion

Die Nierentransplantation hat sich heute zu einem Standardverfahren bei der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz entwickelt, was nicht zuletzt durch die Weiterentwicklung der Immunsuppressiva, u.a. mit der Einführung von Tacrolimus Ende der 80er Jahre gelang, wodurch das Auftreten akuter Rejektionen signifikant verringert werden konnte [18]. Trotzdem sind Abstoßungsreaktionen immer noch eine wichtige Ursache von Transplantatverlusten im ersten Jahr nach der Transplantation [5]. Neben Einflussgrößen wie HLA-Kompatibilität und Cytochrom P 450 - Polymorphismen konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, zu welchem Zeitpunkt nach Transplantation eine eventuelle Unterimmunsuppression zu einem Abstoßungsereignis führen kann [17,19]. Entsprechende Empfehlungen für Blutalspiegel von Tacrolimus in den ersten Wochen nach Transplantation variieren zwischen 5-20 ng/ml [20].

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Blutalspiegel und der Dosierung von Tacrolimus innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation auf die Rejektionshäufigkeit wie auch die Nierenfunktion im Verlauf nach Transplantation zu analysieren. Dabei wurden in einer Multivarianzanalyse auch potentiell relevante Ko-Faktoren mit analysiert.

4.1 Basisdaten

Die Ergebnisse dieser Multivarianzanalyse zeigen, dass in wesentlichen Teilen die Ergebnisse mit denen aus der Literatur vergleichbar waren.

So verglich Caliskan et al. [21] jeweils 44 Patienten, die präoperativ entweder mittels Peritoneal- oder Hämodialyse behandelt wurden, im Hinblick auf das Outcome nach Nierentransplantation. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit konnte kein Einfluss auf das Transplantatüberleben beobachtet werden.

Das Auftreten eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie konnte in dieser Arbeit in keinen Zusammenhang mit einem akuten Rejektionsereignis gebracht werden. Allerdings besteht eine erhöhte Inzidenz dieser Erkrankungen nach Transplantation in Einklang mit der Literatur. Verantwortlich gemacht werden hierfür u.a. der Einsatz von Steroiden und Tacrolimus [20, 22, 23]. Burroughs et al. konnte

sogar eine Potenzierung des diabetogenen Effektes von Tacrolimus durch simultane Steroidgabe nachweisen [24].

Der Zusammenhang zwischen CMV-Infektionen und Organabstoßung ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. So gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass aktive CMV-Infektionen auf Abstoßungsepisoden folgen, jedoch keinen Risikofaktor für Transplantatrejektionen darstellen [25]. In unserer Arbeit konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und einem Rejektionsereignis festgestellt werden. Neuere Daten sehen allerdings bei Langzeitbeobachtungen ab dem 5. Jahr einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben, so dass u.U. aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungsphase in dieser Arbeit kein Signifikanzniveau erreicht werden konnte [26, 27].

Polyomavirusinfektionen werden ebenfalls mit verkürztem Transplantatüberleben in Verbindung gebracht. Als Ursache für die Infektion mit dem Polyomavirus werden die neueren und stärker wirksamen Immunsuppressiva Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus diskutiert [28,29]. Unser Patientenkollektiv zeigte bezüglich des Auftretens von Rejektionen bei Infektionen mit dem Polyomavirus ebenfalls diese Tendenz, erreichte allerdings keine statistische Signifikanz, was möglicherweise mit der Stichprobengröße in Zusammenhang steht.

Als signifikant mit einer Rejektion assoziiert erwiesen sich in dieser Arbeit die Anzahl an Hämodialysen nach Transplantation und das Geschlecht des Spenders. Dies deckt sich mit der Literatur. Die verzögerte Funktionsaufnahme einer transplantierten Niere wird mit einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen und verkürztem Transplantatüberleben in Verbindung gebracht [30,31].

Für den bekannten Einfluss des Spendergeschlechtes werden verschiedene Thesen diskutiert. Nicholson et al. [32] konnte zeigen, dass der Quotient aus der Transplantatgröße zum Körpergewicht des Empfängers ein wichtiger Faktor für die Funktion des Transplantates ist. Die Größe der Spendernieren wurde mittels Sonographie ermittelt und mit dem Körpergewicht des Empfängers in Relation gesetzt. Die Transplantatfunktion war in Empfängern mit großem Quotienten signifikant besser, als in Empfängern mit kleinem Quotienten.

Da Frauen aufgrund kleinerer Nieren durchschnittlich 17% weniger Nephrone besitzen als Männer, können sich daraus geringere Überlebensraten der Transplantate weiblicher Spender ergeben [33].

4.2 Operative und immunologische Transplantationsparameter

Die kalte und warme Ischämiezeit unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die HLA-Antigene der Klassen I (A und B) und II (DR), die als wichtiger Risikofaktor im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantates gelten [34], wurden bei Spendern und Empfängern untersucht. Je geringer die Anzahl der Mismatche ist, umso weniger immunologische Komplikationen sind zu erwarten. Laut Wissing et al. [35] ist trotz moderner immunsuppressiver Regime die Anzahl von HLA-Mismatchen immer noch signifikant mit dem Risiko einer akuten Rejektion verknüpft. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden: 68,9% der Patienten mit einem HLA-Mismatch größer 2 erlitten eine Abstoßungsreaktion, wohingegen es nur 37% der Patienten mit einem HLA-Mismatch kleiner 2 waren.

4.3 Immunsuppression

Die wesentliche Frage dieser Arbeit betraf den Einfluss von Tacrolimus auf das Auftreten einer Rejektion bzw. auf die Transplantatfunktion. Die Besonderheit des Patientenkollektivs bestand darin, dass die weitere Immunsuppression in beiden Gruppen nicht variierte und somit keinen Einfluss auf die jeweilige Gruppenzugehörigkeit besaß.

4.4 Dosierung

Die Loadingdosis für Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg Körpergewicht in Einklang mit anderen Arbeiten [36,22]. Bei Betrachtung der Kurvenverläufe der Dosierung über die ersten 30 Tage nach Transplantation kann man erkennen, dass Gruppe 2 ab Tag 7 post OP im Median mehr Tacrolimus erhielt als Gruppe 1. Durchschnittlich waren es 2,09 mg pro Tag höhere Dosen. Es konnten bis auf Tag 9 jedoch keine statistisch signifikanten Werte beobachtet werden. Passend zu dem Kurvenverlauf ist die Analyse der Streuungsparameter der Dosierung. Diese liegen bei Gruppe 2 insgesamt höher und erreichen an den Tagen 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 23 und 29 statistische Signifikanz.

4.5 Blutspiegel

Wesentlich für die weiteren Betrachtungen sind die Verläufe der Blutalspiegel von Tacrolimus. Bis Tag 8 post OP findet sich in beiden Gruppen der gleiche Verlauf mit zunächst abfallenden Werten bis auf 9,2 ng/ml an Tag 6. Ab Tag 9 trennt sich der Kurvenverlauf. Der Unterschied ist an den Tagen 12, 13, 14 signifikant. Die Werte für diese Tage sind entsprechend für Gruppe 1: 9,95; 10 und 11,85 ng/ml und für Gruppe 2: 13,3; 14 und 13,3 ng/ml, liegen also in beiden Gruppen im Durchschnitt über 10 ng/ml. Um das Signifikanzniveau sicher nicht zu überschreiten und um ein multiples Testproblem zu umgehen, wurden die Zeitpunkte Tag 12, 13 und 14 in einer ANOVA (Analysis of Variance) betrachtet, in der sich der signifikante Unterschied der Spiegel zwischen Gruppe 1 und 2 bestätigte. Auffällig ist, dass die Werte sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 über 10 ng/ml liegen, was zeigt, dass die anfangs genannten Zielspiegel von 5-20 ng/ml eine zu große Streuung beinhalten. Um herauszufinden, bei welchem Wert die Grenze zu insuffizienter Immunsuppression in unserer Patientenpopulation zu ziehen ist, wurden verschiedene Cut-Off-Level bestimmt und in Relation mit einer Abstoßung gesetzt (siehe Tabelle 11). Ein signifikanter Wert ergab sich bei einer Unterschreitung von 12 ng/ml Blutalspiegel um öfter als 7 mal innerhalb der ersten 14 Tage, was bei Betrachtung der Kurvenverläufe der Spiegel (siehe Abbildung 10) auch visuell deutlich wird: An den Tagen 12, 13 und 14 liegen die Medianwerte der Blutalspiegel der Patienten aus Gruppe 1 deutlich unter 12 ng/ml, wohingegen die der Gruppe 2 deutlich darüber verlaufen.

Der Abfall der Tacrolimus-Konzentrationen in der ersten Woche nach Transplantation scheint einen geringen Einfluss auf die Rejektionswahrscheinlichkeit zu haben. Es ist möglich, dass das noch hochdosierte Kortison bzw. der Effekt der Induktionstherapien in diesem Zeitraum einen gewissen Schutz bietet.

Um mit dem hier verwendeten Medikationsschema von 1g Mycophenolat Mofetil als Ko-Medikation eine adäquate Immunsuppression zu erreichen, sind Tacrolimus-Zielspiegel von 12 ng/ml Anfang der 2. Woche nach Transplantation notwendig, liegen damit aber über den häufig diskutierten Blutalspiegeln von mindestens 10ng/ml. In der Arbeit von Scolari et al. [37] wurde ebenfalls der erste Monat nach Nierentransplantation auf Rejektionsraten im Zusammenhang mit Tacrolimus-

Bluttalspiegeln analysiert. Dort wurde eine Konzentration von mindestens 15 ng/ml Zielwert festgelegt. In Kontrast zu dieser Arbeit erhielten die Patienten als Ko-Medikation nur Steroide bzw. Steroide und Azathioprin und nur zum Teil Mycophenolat Mofetil. Dieser Unterschied wurde von Scolari bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Man muss hervorheben, dass das in dieser Arbeit verwendete Mycophenolat Mofetil potenter ist als Azathioprin und somit hier eine niedrigere Grenze der Tacrolimus-Bluttalspiegel als bei Scolari festgelegt werden konnte.

Kuypers et al. [18] haben gezeigt, dass bei gleichzeitig niedriger AUC von MMF und Tacrolimus die Rate an akuten Rejektionen steigt. In neuen immunsuppressiven Schemata wurde die Menge des verabreichten Mycophenolat Mofetil auf 2 g täglich erhöht. Ekberg et al. [38] konnten im Rahmen der Symphony-Studie unter Gabe von 2g Mycophenolat Mofetil und Reduktion der Tacrolimus-Talspiegel auf 7 ng/ml gute Ergebnisse im Hinblick auf Transplantatfunktion und Rejektionsraten vorweisen.

4.6 Cytochrom P450-System

Tirelli et al. [14] haben gezeigt, dass die verschiedenen Polymorphismen des Cytochrom P 450 deutlichen Einfluss auf die Metabolisierungsgeschwindigkeit und damit auch auf die Steuerung der Blutspiegel von Tacrolimus haben. Dies macht es schwieriger, eine adäquate Immunsuppression mit Tacrolimus zu gewährleisten. Verschiedene Allel-Konstellationen für das Cytochrom P 450 3A4/A5 konnten festgestellt werden: Homozygote Patienten für das Allel *3, heterozygote für *1*3 und homozygote für *1. Patienten mit dem Allel *1 haben eine höhere Metabolisierungsgeschwindigkeit für Tacrolimus, weshalb diese Patienten höhere Dosen benötigen, um die gleiche Blutkonzentration zu erreichen wie Patienten, die homozygot für das Allel 3 sind. Außerdem dauert es bei heterozygoten Patienten länger, bis der Zielblutspiegel erreicht wird [39]. In Einklang mit unseren Daten konnte auch Tirelli et al. keine signifikant erhöhten Abstoßungsraten für heterozygote Patienten nachweisen [14].

4.7 Rejektionen

Die Häufigkeitsverteilung der Rejektionen haben erwartungsgemäß keine Auffälligkeiten gezeigt. Entsprechend dem Banff-Schema war die häufigste Abstoßung eine T-Zell vermittelte Rejektion (Grad 4a. IA), gefolgt von Borderline-

Rejektionen (Grad 3). 50% der Rejektionen ereigneten sich im 1. Monat nach Transplantation.

4.8 Transplantatfunktion

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Gulanikar et al. [40] zeigten sich Einschränkungen der Transplantatfunktion bei Patienten mit Rejektionsereignis im postoperativen Verlauf. Ein Einfluss von Rejektionsereignissen auf die Transplantatfunktion konnte also bestätigt werden. Die Serumkreatininclearance war dabei der MDRD-Clearance als Indikator für eine verringerte Transplantationsfunktion in der Gruppe mit Rejektionen überlegen.

Eine signifikant erhöhte Proteinurie in der Rejektionsgruppe fand sich erst nach 24 Monaten im Spontanurin und nach 33 Monaten im 24-Stundensammelurin. Wir interpretieren dieses späte Auftreten der Proteinurie im Rahmen einer relativ geringen Schädigung der Nieren vor allem aufgrund vorkommender geringgradiger Abstoßungsreaktionen im Verlauf. Dies bedeutet allerdings im Umkehrschluss, auch geringgradige Rejektionen beeinflussen den Verlauf der Nierenfunktion nach Transplantation.

Wenn eine Proteinurie schon in den ersten Monaten nach Transplantation auftritt, gilt sie als Prädiktor für ein Transplantatversagen [41]. Unter Umständen wird der Proteinanalyse im Urin in der Zukunft eine größere Bedeutung zukommen, um chronische Veränderungen (interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie) z.B. mittels zweidimensionaler Elektrophorese [42] oder mittels Urin Proteinomics ohne invasive Biopsie von Abstoßungsreaktionen oder Rezidiven der Grundkrankheit unterscheiden zu können [43]. Aktuell bleibt die Transplantatbiopsie der Goldstandard für die Differentialdiagnose der Transplantatdysfunktion.

Der Einsatz von ACE-Hemmern kann dabei die Proteinurie verringern sowie eine Verschlechterung der Transplantatfunktion hinausgezögern, erwartungsgemäß können die ACE-Hemmer die Transplantatfunktion aber mittelfristig nicht verbessern [44].

Die Schlussfolgerungen, die aus dieser Arbeit gezogen werden können, zeigen, dass bei Verwendung eines immunsuppressiven Protokolls, bestehend aus Tacrolimus, Steroiden und 1g MMF täglich, ein Tacrolimus-Blutspiegel von 12 ng/ml zu Beginn der zweiten Woche notwendig ist, um das Auftreten akuter Rejektionen zu verhindern. Damit stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu Empfehlungen, dass Tacrolimusspiegel im ersten Monat nach Ntx >10ng/ml liegen sollten, geben aber einen Hinweis auf die relativ hohen Rejektionsraten in unserem untersuchten Kollektiv.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit werden 74 Patienten, welche zwischen Mai 2000 und Dezember 2005 am Universitätsklinikum Kiel eine Nierentransplantation (Lebend- sowie Kadaverspenden) erhalten hatten, untersucht. Ihre Immunsuppression besteht aus dem Calcineurininhibitor Tacrolimus in Kombination mit dem DNA-Synthesehemmer Mycophenolatmofetil (1g/die), Steroiden und einer Induktionstherapie. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Blutalspiegel und/ oder der Dosierung von Tacrolimus innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation auf die Rejektionshäufigkeit wie auch die Nierenfunktion im Verlauf nach Transplantation zu untersuchen. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, werden wichtige weitere Ko-Faktoren mit potentielltem Einfluss auf das Rejektionsverhalten mittels Multivarianzanalyse mit erfasst. Für die Analysen werden die 74 Patienten aufgrund des Merkmals Rejektion bzw. keine Rejektion in jeweils eine Gruppe eingeteilt. Folgende Ko-Faktoren haben keinen Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit: Alter, Geschlecht und Körpergewicht des Empfängers, die Art des Dialyseverfahrens vor Transplantation, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, positiver CMV IgG-Status des Empfängers, Hepatitis B und C, maligne Tumoren.

Signifikant assoziierte Ko-Faktoren mit einem Rejektionsereignis sind: ein HLA-Mismatch >3 und ein weibliches Spendergeschlecht.

Die wesentliche Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass zur Verhinderung eines Rejektionsereignisses nach Nierentransplantation ein Tacrolimus-Blutalspiegel von 12 ng/ml in Kombination mit 1g MMF/die in der zweiten Woche nach Transplantation erreicht werden muss. Für den bisher angestrebten Zielbereich von 10-15 ng/ml sollte also die untere Grenze für die Blutalspiegel auf 12 ng/ml angehoben werden, wenn eine Ko-Medikation mit 1g MMF und eine Induktionstherapie mit 40mg Basiliximab erfolgt. Auch wenn der Blutalspiegel von Tacrolimus mehr als 7 mal in den ersten 14 Tagen nach Transplantation unter 12 ng/ml liegt, besteht eine höhere Rejektionsgefahr mit einem negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion in einem Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 33 Monaten.

6 Literaturverzeichnis

[1]

Frei U., Molzahn M.:
Handbuch Transplantation.
MMI Wissensverlag Neu-Isenburg: 100-106 (2004)

[2]

Danovitch G.M., Goodman W.G.:
Handbook of Kidney Transplantation.
Lippincott Williams & Wilkins: 1 (2001)

[3]

Jahresbericht 2009 der Deutschen Stiftung Organtransplantation
www.dso.de

[4]

Haller H.:
Langzeitprobleme in der Nierentransplantation
Der Nephrologe 2, 175-180 (2007)

[5]

Gulanikar A.C., MacDonald A.S., Sungertekin U., Belitsky P.:
The incidence of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first
cadaver kidney transplants
Transplantation 53, 323 (1992)

[6]

Cosio F., Pelletier R., Falkenhain M. et al.:
Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival
Transplantation 63, 1611-1615 (1997)

[7]

Tesi R.J., Henry M.L., Elkammas E.A., Ferguson F.M.:
Predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival
Clin Transplant 7, 345 (1993)

[8]

Braun W.E.:
The immunobiology of different types of renal allograft rejection
Contemp Iss Nephrol 1, 45-96 (1989)

[9]

Montgomery R.A., Zachary A.A., Racusen L.C. et al:
Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy
for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted
into cross-match positive recipients
Transplant 70, 887-895 (2000)

[10]

Pascual M., Theruvath T., Kawai T. et al.:
Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation
N Engl J Med 346(8), 580-590 (2002)

[11]

Magee C.C., Pascual M.:
Update in renal transplantation
Arch Intern Med 164, 1373-1388 (2004)

[12]

Denton M.D., Magee C.C., Sayegh M.H.:
Immunosuppressive strategies in transplantation
Lancet 353, 1083-1091 (1999)

[13]

Renders L., Kunzendorf U.:
Immunsuppressive Medikamente in der Therapie nach Nierentransplantation
Der Nephrologe 2, 157-166 (2007)

[14]

Tirelli S., Ferrareso M., Ghio L., Meregalli E. et al.:
The effect of CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetics of Tacrolimus in
adolescent kidney transplant recipients
Med Sci Monit 14 (5): 251-254 (2008)

[15]

Bamberger C.M., Schulte H.M.:
Wirkmechanismus der Glukokortikoide.
Internist 38: 366-370 (1997)

[16]

Ekberg H., Grinyo J., Nashan B. et al:
Cyclosporine Sparing with Mycophenolate Mofetil, Daclizumab and Corticosteroids in
Renal Allograft Recipients: The CEASAR Study
Am J Trans. 7: 560-570 (2007)

[17]

Kyupers DR., Claes K., Evenepoel P. et al.:
Clinical efficacy and toxicity profile of Tacrolimus and mycophenolic acid in relation to
combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients.
Clin Pharmacol Ther. 75 (5): 434-47 (2004)

[18]

Vincenti F., Jensick S., Filo R., Miller J., Pirsch J.:
A long-term comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine in kidney
transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years.
Transplantation 73: 775-782 (2002)

[19]

Berney T., Malaise J., Morel P. et al.:

Impact of HLA matching on the outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantation

Nephrol Dial Transplant 20: 48-53 (2005)

[20]

Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al.:

Tacrolimus versus Cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data

BMJ 331: 810 (2005)

[21]

Caliskan Y., Halil Y., Gorgulu N. et al.:

Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome

Peritoneal Dialysis International 29: 117-122 (2009)

[22]

Demirbas A., Tuncer M., Yavuz A. et al.:

Influence of Tacrolimus plus Mycophenolate Mofetil Regimens on acute rejection rate and diabetes mellitus development in renal transplant recipients

Transplantation Proceedings 36: 175-177 (2004)

[23]

Bohlke M., Carcellos F.C., Rocha M., Gomes R.H., Terhorst L., Marini S.S.:

Predictor of hypertension following successful renal transplantation: A population-based study

Transplantation Proceedings 41: 3743-3746 (2009)

[24]

Burroughs T., Lentine K., Takemoto S. et al.:

Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosage on the incidence of new-onset Diabetes

Clin J Am Soc Nephrol 2: 517-523 (2007)

[25]

Dickenmann M., Cathomas G., Steiger J., Mihatsch M., Thiel G., Tamm M.:

Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation

Transplantation 71: 764-767 (2001)

[26]

Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F.:

Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial.

Am J Transplant. 8: 975-83 (2008)

[27]

Reinke P., Fietze E., Ode-Hakim S. et al.:

Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection

Lancet 344: 1737-38 (1994)

[28]

Manohar A., Cohen E., Dayer A., Kampalath B., Bresnahan B., Hariharan S.:
Polyoma virus infection after renal transplantation
Transplantation 71: 896-899 (2001)

[29]

Schold J.D., Rehman S., Kayle L., Magliocca J., Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U.:
Treatment for BK virus: Incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant
recipients in the United States.
Transpl Int. 22: 626-34 (2009)

[30]

Quiroga I., McShane P., Koo D., Gray D., Friend P., Fuggle S., Darby C.:
Major effects of delayed graft function and cold ischemia time on renal allograft
survival
Nephrology Dialysis Transplantation 21: 1689-1696 (2006)

[31]

Nair M.P., Nampoory M., Said M. et al.:
Early acute rejection episodes in renal transplantation in relation to
immunosuppression protocols: An audit of 100 cases
Transplantation Proceedings 37: 3029-3030 (2005)

[32]

Nicholson M., Windmill D., Horsburgh T., Harris K.:
Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of
renal transplantation
British Journal of Surgery 87: 314-319 (2000)

[33]

Kwon O.J., Kwak J.Y.:
The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal
transplantation
Transplantation Proceedings 36: 2040-2042 (2004)

[34]

Thorogood J., Houwelingen J.C. v., Rood J.J. v., et al.:
Factors contributing to long-term kidney graft survival in Eurotransplant
Transplantation 54: 152-158 (1992)

[35]

Wissing K., Fomegné G., Broeders N. et al.:
HLA mismatches remain risk factors for acute kidney allograft rejection in patients
receiving quadruple immunosuppression with Anti-Interlekin-2 receptor antibodies
Transplantation 85: 411-416 (2008)

[36]

Johnson C., Ahsan N., Gonwa T. et al.:
Randomized trial of Tacrolimus (Prograf) in combination with Azathioprine or Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine (Neoral) with Mycophenolate Mofetil after cadaveric kidney transplantation
Transplantation 69: 834-841 (2000)

[37]

Scolari M.P., Citterio F., Baldan N. et al.:
Acute rejection after renal transplantation with Tacrolimus-based therapy in conditions of normal clinical practice
Transplantation Proceedings 34: 1671-1672 (2002)

[38]

Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.:
Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation
N Engl J Med 357: 2562-75 (2007)

[39]

MacPhee I., Fredericks S., Tai T. et al.:
The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target Tacrolimus concentration after kidney transplantation
American Journal of Transplantation 4: 914-919 (2004)

[40]

Gulanikar A., MacDonald A., Sungurtekin U. et al.:
The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants
Transplantation 53: 323-328 (1992)

[41]

Cherukuri A. et al.:
The clinical significance of early proteinuria after renal transplantation
Transplantation 89: 200-207 (2010)

[42]

Banón E. et al.:
Two-dimensional difference gel electrophoresis urinary proteomic profile in the search of nonimmune chronic allograft dysfunction biomarkers
Transplantation 89: 548-558 (2010)

[43]

Quintana L.F., Banon-Maneus E., Sole-Gonzalez A., Campistol J.M.:
Urine proteomics biomarkers in renal transplantation: an overview.
Transplantation 88 (3 Suppl): 45-49 (2009)

[44]

Amara A. et al.:

Randomized controlled trial: Lisinopril reduces proteinuria, ammonia, and renal polypeptide tubular catabolism in patients with chronic allograft nephropathy
Transplantation 89: 104-114 (2010)

[45]

Solez K. et al.:

Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')
Am J Transplant 7:518-526 (2007)

[46]

Solez K. et al.:

International standardization of criteria for the histological diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology
Kidney Int. 44: 411-22 (1993)

[47]

Solez K. et al.:

Report of the third Banff conference on allograft pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology
Transplantation Proceedings 28: 441-4 (1996)

[48]

Racusen L. et al.:

The Banff 97 working classification of renal allograft pathology
Kidney Int. 55: 713-723 (1999)

7 Anhang

7.1 Anlage 1: Banff-Klassifikation von 1997, Update 2005

1. Normal	
2. Antikörper vermittelte Rejektion (Überschneidung mit Kategorie 3-6 möglich)	
a. akute Antikörper vermittelte Rejektion	
Typ (Grad)	Histopathologisches Korrelat
I	Tubulusschaden, C4d positiv, minimale Entzündung
II	Kapilläre Adhärenz und/oder Thrombosierung, C4d positiv
III	Arterielle Veränderungen gemäß V3 (s.u.), C4d positiv
b. chronisch aktive antikörpervermittelte Rejektion	
Grad	Histopathologisches Korrelat
---	Doppelkonturierung der Glomerula und/oder interstitielle Fibrosierung / tubuläre Atrophie und/oder fibröse Intimaverdickung der Arterien; C4d positiv
3. Borderline Changes: "Verdächtig" auf akute T-Zell vermittelte Rejektion	
Grad	Histopathologisches Korrelat
„Verdächtig“	Diese Kategorie wird verwendet, wenn es keinen Anhalt auf Arteritis gibt, jedoch eine Tubulitis präsent ist (t1, t2 oder t3 mit i0 oder i1), obwohl die i2 t2 Kriterien zu Diagnose einer Rejektion nicht gegeben sind.
4. T-Zell vermittelte Rejektion (Überschneidung mit Kategorie 2, 5 und 6 möglich)	
a. Akute T-Zell vermittelte Rejektion	
Typ (Grad)	Histopathologisches Korrelat
IA	Signifikante interstitielle Infiltration (>25% des Parenchyms betroffen, i2 oder i3) und Foci moderater Tubulitis (t2)
IB	Signifikante interstitielle Infiltration (>25% des Parenchyms betroffen, i2 oder i3) und Foci schwerer Tubulitis (t3)
IIA	Milde bis moderate Arteritis (v1)
IIB	Schwere Arteritis mit Beeinträchtigung des Lumens von > 25% (v2)
III	„Transmurale“ Arteritis und/oder fibrinoide Veränderungen und Nekrosen glatter Muskelzellen der Media mit begleitender lymphozytischer Entzündung (v3)
b. Chronisch aktive T-Zell vermittelte Rejektion	
Typ	Histopathologisches Korrelat
---	„Chronische Allograft Arteriopathie“ (art. Intimafibrosierung mit Infiltration mononukleärer Zellen, Bildung einer Neointima)
5. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie ohne Hinweis auf eine spezifische Ätiologie	
Grad	Histopathologisches Korrelat
	Notiz: Grad I, II und III können die unspezifische vaskuläre und glomeruläre Sklerose mit einschliessen, der Schweregrad wird jedoch durch tubulointerstitielle Befunde bestimmt.
Grad I (mild)	Milde interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (<25% des Kortex)
Grad II (moderat)	Moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (26-50% des Kortex)
Grad III (schwer)	Schwere interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie/Verlust (>50% des Kortex)
Anlage 1: Banff-Klassifikation von 1997, Update 2005 [45]	

6. Sonstige: Veränderungen, die nicht durch Rejektion hervorgerufen wurden

Diagnose	Befund
Chronische Hypertension	Fibrotische Intimaverdickung mit Duplikation der Elastika
Calcineurin Toxizität	Arterielle Hyalinose mit peripheren Hyalinknoten. Beeinträchtigung der Tubuluszellen mit isometrischer Vakuolisierung.
Chronische Obstruktion	Tubuläre Dilatation. Ausgeprägte Ummauerung mit Tamm-Horsfall Protein, Extravasation in das Interstitium und/oder das Lymphsystem.
Bakt. Pyelonephritis	Intra- und peritubuläre Ansammlung von Neutrophilen, Formation von Lymphfollikeln
Virale Infektion	Histologisch sichtbare virale Einschlüsse.

Anlage 1: Banff-Klassifikation von 1997, Update 2005 (Fortsetzung)

7.2 Anlage 2: Scoring und Einteilungskriterien der Banff-Klassifikation

Probenzulänglichkeit (Grundvoraussetzung zur numerischen Kodierung)	
Unzureichend	Weniger als 7 Glomeruli & keine Arterien
Marginal	7 Glomeruli mit einer Arterie
Adäquat	10 oder mehr Glomeruli mit mindestens zwei Arterien
Minimale Probenerhebung	
7 Objektträger	3 HE, 3 PAS oder Silberfärbung und 1 Trichrome, Schnittdicke 3-4 Mikrometer.

Einteilungskriterien für Tubulitis ("t") (setzt eine ausreichende Probenmenge voraus)	
t0	Keine mononukleären Zellen in den Tubuli
t1	Foci mit 1 bis 4 Zellen pro tubulärem Querschnitt oder 10 Tubuluszellen
t2	Foci mit 5 bis 10 Zellen pro tubulärem Querschnitt
t3	Foci mit >10 Zellen pro tubulärem Querschnitt oder das Vorhandensein von mindestens zwei Bereichen mit zerstörter Basalmembran, begleitet von i2/i3 Entzündung und t2 Tubulitis an anderer Stelle in der Biopsie.

Einteilungskriterien für Interstitielle Entzündung mit mononukleären Zellen ("i")	
i0	Keine oder triviale interstitielle Entzündung (< 10% unvernarbtes Parenchym)
i1	10 bis 25% des Parenchyms entzündet
i2	26 bis 50% des Parenchyms entzündet
i3	>50% des Parenchyms entzündet

Einteilungskriterien für die frühzeitige Allograft Glomerulitis ("g")	
g0	Keine Glomerulitis
g1	Glomerulitis in <25% der Glomeruli
g2	Segmentale oder globale Glomerulitis in ca. 25 bis 75% der Glomeruli
g3	Glomerulitis (globalisiert) in >75% der Glomeruli

Einteilungskriterien für die hyaline Verdickung der Arteriolen ("ah")	
ah0	Keine PAS positive hyaline Verdickung
ah1	Milde bis moderate PAS-positive hyaline Verdickung in mindestens einer Arteriole
ah2	Moderate bis schwere PAS-positive hyaline Verdickung in mehr als einer Arteriole
ah3	Schwere PAS-positive hyaline Verdickung in vielen Arteriolen

Einteilungskriterien für die Intima-Entzündung der Arterien ("v")	
v0	Keine Arteritis
v1	Milde bis moderate Intimaentzündung in mindestens einem artriellen Querschnitt.
v2	Schwere Intimaentzündung mit einem Lumenverlust von mindestens 25% in mindestens einem arteriellen Querschnitt.
v3	Fibrinoide Veränderung der Arterien und/oder transmurale Arteritis mit Nekrose der glatten Muskulatur der Intima und lymphozytischer Entzündung.

Einteilungskriterien für die Allograft Glomerulopathie ("cg")	
cg0	Keine Glomerulopathie, Doppel-Konturierung in <10% der peripheren Kapillarschleifen des am schwersten betroffenen Glomerulus.
cg1	Doppel-Konturierungen beeinträchtigen bis zu 25% der peripheren Schleifen des am schwersten betroffenen der nicht-sklerotischen Glomeruli.
cg2	Doppel-Konturierungen beeinträchtigen 26 bis 50% der peripheren Schleifen des am schwersten betroffenen der nicht-sklerotischen Glomeruli.
cg3	Doppel-Konturierungen beeinträchtigen mehr als 50% der peripheren Schleifen des am schwersten betroffenen der nicht-sklerotischen Glomeruli.

Einteilungskriterien für die interstitielle Fibrose („ci“)	
ci0	Interstitielle Fibrose in bis zu 5% des Kortex
ci1	Milde interstitielle Fibrose in 6 bis 25% des Kortex
ci2	Moderate interstitielle Fibrose von 26 bis 50% des Kortex
ci3	Schwere interstitielle Fibrose von > 50% des Kortex

Einteilungskriterien für tubuläre Atrophie („ct“)	
ct0	Keine tubuläre Atrophie
ct1	Tubuläre Atrophie von bis zu 25% der kortikalen Tubuli
ct2	Tubuläre Atrophie von 26 bis 50% der kortikalen Tubuli
ct3	Tubuläre Atrophie in >50% der kortikalen Tubuli

Einteilungskriterien für die fibröse Intimaverdickung („cv“)	
cv0	Keine chronischen vaskulären Veränderungen
cv1	Gefäßeinengung von bis zu 25% des Lumens durch fibrotische Verdickung der Intima / Kompromittierung der Lamina elastica interna oder Vorhandensein von Schaumzellen oder vereinzelte mononucleäre Zellen.*
cv2	Höherer Schweregrad der oben beschriebenen Veränderungen mit 26 bis 50% Lumeneinengung.*
cv3	Schwere vaskuläre Veränderungen mit >50% Lumeneinengung.*
* in den am schwersten betroffenen Gefäßen. Charakteristika einer chronischen Rejektion (Elastikazerstörung, Entzündungszellen in Fibrosen, Formation von Neointima) sind zu notieren.	

Einteilungskriterien für mesangiale Matrixvermehrung („mm“)*	
mm0	Keine mesangiale Matrixvermehrung
mm1	Bis zu 25% der nicht-sklerotischen Glomeruli betroffen (mindestens moderate Matrixvermehrung)
mm2	26 bis 50% der nicht-sklerotischen Glomeruli betroffen (mindestens moderate Matrixvermehrung)
mm3	>50% der nicht-sklerotischen Glomeruli betroffen (mindestens moderate Matrixvermehrung)
* Der mesangiale Zwischenraum zwischen zwei angrenzenden Kapillaren dient als „Richtwert“ für die moderate „mm“. Sollte der Zwischenraum im Schnitt größer sein als zwei mesangiale Zellen in mindestens zwei glomerulären lobuli, ist die mesangiale Matrix moderat vermehrt.	

Anlage 2: Scoring und Einteilungskriterien der Banff-Klassifikation [46, 47, 48]

8 Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. U. Kunzendorf sowie meinem Doktorvater PD Dr. med. L. Renders für die Überlassung des Themas, für die konstruktive Kritik und tatkräftige Unterstützung bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Frau Dr. A. Fülbier, die in den Datenbanken der Klinik stets die richtigen Informationen zu finden wusste und mir beim Sammeln der Rohdaten eine sehr große Hilfe war.

Weiterer Dank gilt Frau Dr. S. Freitag-Wolf für die statistische Auswertung der Ergebnisse und deren kritische Durchsicht sowie für die kompetente Beratung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Oma, die mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung das Studium und das Schreiben dieser Arbeit ermöglicht haben.

Meiner lieben Anna Lena danke ich dafür, dass sie immer für mich da ist und dass sie während meiner Examensvorbereitungen und des Verfassens der Dissertation sehr viel Geduld und Verständnis aufgebracht hat.

9 Lebenslauf

PHILIPP STEINER

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 28.02.1983 in Hamburg
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig
 Konfession: evangelisch

Schule, Wehrdienst

08/1993 – 06/2002 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Quickborn, Abschluss: Abitur
 08/1999 – 07/2000 North Kingstown High School, USA
 Sprachaufenthalt in North Kingstown, Rhode Island, USA
 10/2002 – 06/2003 Grundwehrdienst, Verwendungssreihe 24, Marine

Studium

10/2003 – 12/2009 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 Medizinische Fakultät

Examen

19/08/2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 02/12/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 08.01.2010 Approbation als Arzt

Dissertation

Seit 12/2005 Dissertation in der Klinik für Innere Medizin IV: Nieren- und Hochdruckkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. U. Kunzendorf) des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter Leitung von PD Dr. med. L. Renders; Thema:
 Einfluss der Blutspiegel von Tacrolimus unter Berücksichtigung der Cytochrom P450 – Polymorphismen auf Rejektionshäufigkeit und Transplantatfunktion nach Nierentransplantation.

Hamburg, 26.06.2010