

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. P. Fornara)

Eine Bewertung der Tacrolimusformulierungen Prograf und Advagraf im primären Einsatz nach Nierentransplantation

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Tobias Hoheisel**

geboren am **03.06.1986** in **Stade**

Gutachter:

Prof. Dr. Matthias Girndt, Halle (Saale)

Prof. Dr. Amir Hamza, Leipzig

Prof. Dr. Udo Rebmann, Dessau

26.01.2017

06.11.2017

Referat

Die Entwicklung des 2007 eingeführten Basisimmunsuppressivums Advagraf hatte zum Ziel als erster Calcineurininhibitor mit seiner einmal täglich einzunehmenden Tacrolimusformulierung die Patienten-Compliance zu steigern und somit eine Verbesserung der seit Jahren stagnierenden Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation zu erreichen.

In der vorliegenden Studie wurden die ersten klinischen Erfahrungen mit dem de-novo Einsatz von Advagraf dem am Nierentransplantationszentrum Halle seit vielen Jahren erfolgreich verwendeten zweimal täglich einzunehmenden Prograf gegenübergestellt. Hierzu wurden Wirkung und Handling, sowie Unterschiede des Nebenwirkungsprofils, der Rejektionsraten und der Dosisfindung beider Formulierungen verglichen.

Es wurden in beiden Gruppen die Daten von je 50 im Zeitraum zwischen März 2006 und September 2008 nierentransplantierten Patienten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach Transplantation retrospektiv analysiert. Die Immunsuppression bestand aus einer Triple-Therapie mit Prograf bzw. Advagraf in Kombination mit Urbason und CellCept.

Unsere Studie zeigt vergleichbare Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungsprofile beider Tacrolimus-Formulierungen bei de-novo nierentransplantierten Patienten. Es bestanden keine Unterschiede der Nierenfunktionsparameter. Relevante Differenzen zeigten sich jedoch beim klinischen Handling der Präparate. Initial waren unter Advagraf höhere Tacrolimusdosen und aufgrund höherer interindividueller Variabilität häufigere Dosisanpassungen nötig, um die Zielspiegel zu erreichen. Diese Variabilität der Blutspiegel sank im Verlauf unter die der Prograf-Gruppe, was konsekutiv ein selteneres Monitoring und weniger Dosisanpassungen unter Advagraf erforderte und Hinweis auf eine erhöhte Compliance durch einmal tägliche Einnahme sein kann.

Um die Vorteile beider Tacrolimus-Formulierungen zu kombinieren, empfehlen wir auf Grundlage dieser Studie die initiale Immunsuppression mit Prograf. Durch die vereinfachte klinische Steuerbarkeit können Zielspiegel leichter erreicht und das immunsuppressive Potential so ausgeschöpft werden. Im ambulanten Verlauf kann nach Erreichen stabiler Spiegel dosisäquivalent auf Advagraf umgestellt werden, was bei gleicher Wirksamkeit durch Steigerung der Compliance die Langzeitergebnisse verbessern kann.

Tobias Hoheisel: Eine Bewertung der Tacrolimusformulierungen Prograf und Advagraf im primären Einsatz nach Nierentransplantation. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung der Nierentransplantation.....	1
1.1.1 Entwicklung der Nierentransplantation in Deutschland	4
1.2 Indikationen zur Nierentransplantation	6
1.3 Transplantationsimmunologie.....	9
1.3.1 Grundlagen und Voraussetzungen	9
1.3.2 Abstoßungsreaktionen	10
1.4 Funktionsstörung des Transplantats und Komplikationen	12
1.4.1 Delayed Graft Function	12
1.4.2 Infektionen nach Nierentransplantation.....	12
1.4.3 Chirurgische und urologische Komplikationen.....	13
1.5 Immunsuppression	14
1.5.1 Initialphase - Induktionstherapie	14
1.5.2 Erhaltungstherapie	15
1.5.3 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen der Basismedikamente	15
1.6 Tacrolimus.....	16
1.6.1 Pharmakokinetik.....	17
1.6.2 Wirkmechanismus	17
1.6.3 Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen	18
1.6.4 Unterschiede Prograf und Advagraf.....	19
2. Zielstellung	20
3. Material und Methodik	21
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	21
3.1.1 Datenerhebung.....	21

3.2 Standardimmunsuppression nach Nierentransplantation	24
3.2.1 Primäres immunsuppressives Regime.....	24
3.2.2 Induktionstherapie	25
3.2.3 Rejektionstherapie	25
3.2.4 Co-Medikation.....	25
3.3 Statistik	25
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientencharakteristika.....	27
4.1.1 Spendercharakteristika	27
4.1.2 Empfängercharakteristika	27
4.2 Immunsuppression	30
4.2.1 Primäre Immunsuppression - Dosierung und Talspiegel.....	30
4.2.2 Co-Medikation.....	34
4.3 Nierenfunktion.....	36
4.3.1 Delayed Graft Function	36
4.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate und Serumcreatinin.....	37
4.4 Wirksamkeit.....	40
4.5 Unerwünschte Wirkungen - Komplikationen	42
4.6 Weitere Ergebnisse.....	43
4.6.1 Resultate im European Senior Program	43
4.6.2 Resultate nach Lebendspende	44
4.6.3 Resultate immunisierter Empfänger	45
5. Diskussion.....	46
5.1 Immunsuppression	46
5.2 Nierenfunktion.....	49
5.3 Delayed Graft Function.....	50
5.4 Wirksamkeit.....	54

5.5 Unerwünschte Wirkungen - Komplikationen	56
5.6 ESP	57
5.7 LSP	59
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis.....	62
8. Thesen	75
9. Anlage.....	76
10. Lebenslauf	VII
11. Selbstständigkeitserklärung	IX
12. Erklärung über frühere Promotionsversuche	IX
13. Danksagung	X

Abkürzungsverzeichnis

AG	Antigen
AR	Akute Rejektion
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
ALG	Antilymphozytenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
ATN	Akute Tubulusnekrose
AUC	Area Under the Curve
BID	Lat.: "bis in die" - zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
CAD	Chronische Allograftdysfunktion
CAN	Chronische Allograftnephropathie
CIT	Kalte Ischämiezeit
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
C_{min}	Minimale Plasmakonzentration
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CRP(u)	C-reaktives Protein (im Urin)
CsA	Ciclosporin A
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	Delayed Graft Function
DJ-Schiene	Doppel-J-Harnleiterschiene
DM	Diabetes Mellitus
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft
ECD	Expanded Criteria Donors
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ET	Eurotransplant

ESP	European Senior Program
FKBP	FK506-binding-protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human Leukocyte Antigen
HWI	Harnwegsinfekt
IL	Interleukin
IG	Immunglobulin
IGF	Initial Graft Function
IRI	Ischemia-Reperfusion Injury
IS	Immunsuppression
KG	Körpergewicht
LSP	Lebendspende
LZ	Lymphozele
M	Mittelwert
MDRD	Modification of Diet Renal Disease- Study
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NF-AT	Nuclear Factor of Activated T-Cells
NTX	Nierentransplantation
NTZ	Nierentransplantationszentrum
PRA	Präexistente zytotoxische Antikörper
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
PTDM	Post-transplantations Diabetes Mellitus
QD	Lat.: "quaque die" - einmal täglich
SD	Standardabweichung
Tac	Tacrolimus
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TNI	Terminale Niereninsuffizienz
TPG	Transplantationsgesetz

TX	Transplantat
WIT	Warme Ischämiezeit
10-JÜR	10-Jahres-Überlebensrate

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Nierentransplantation

Die ersten Überlegungen zur Verpflanzung von Organen reichen bereits viele Jahrhunderte vor Christi Geburt zurück und waren Inhalt vieler Mythen unterschiedlichster Kulturen und Religionen. Die Legende der Zwillinge Kosmas und Damian erzählt, wie sie einem schlafenden Kranken das von Tumor zerfressene Bein abnahmen und ihm ein gesundes ansetzten, das Damian einem gerade verstorbenen Mohren abgenommen hatte.

„Wenn mir doch der Liebe Gott eine von den Russen-Nieren schenken wollte, die zu Austerlitz gefallen sind“ schreibt der von Nierensteinen geplagte Goethe im Jahre 1806, fast 150 Jahre vor der ersten erfolgreichen Transplantation.

Die Anfänge der wissenschaftlich belegten Transplantationsmedizin waren in der plastischen Chirurgie angesiedelt, wo im frühen 19. Jahrhundert freie Hauttransplantationen durchgeführt wurden. Der Erfolg dieser Operationen lieferte den Beweis, dass lebendes Gewebe prinzipiell transplantiert werden kann. Die Fortschritte auf den Gebieten der Anästhesie und Hygiene sowie die Weiterentwicklung chirurgischer Techniken insbesondere der Gefäßnaht durch Carrel 1905 lieferten die Grundsteine der eigentlichen Organtransplantation (Schlich 1998). 1909 führte der Berliner Chirurg E. Unger erstmals eine xenogene Nierentransplantation beim Menschen durch, indem er eine Affenniere auf die Oberschenkelgefäße eines Mädchens transplantierte, was aber ohne Funktionsaufnahme blieb (Dreikorn 2007). Die erste allogene Nierentransplantation 1936 durch Voronoy in Kiew blieb ebenfalls erfolglos. In den 50er Jahren wuchs die Erkenntnis, dass weniger die chirurgische Technik als vielmehr die genetische Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender den Erfolg der Transplantation bedingten, was das Ergebnis zweier Forschungsgruppen in Boston und Paris war (Hamburger 1962, Kuss R. und Legrain M. 1962) und 1954 von Murray in Boston durch die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen belegt wurde (Starzl 1993). Der Patient lebte acht Jahre mit der neuen Niere und Murray wurde 1990 mit dem Nobelpreis für seine Verdienste geehrt.

Auf diesen Meilenstein der Transplantationsmedizin folgten viele grundlegende Arbeiten der Immunologie basierend auf Tierexperimenten, welche die Voraussetzung für weitere erfolgreiche Transplantationen von Leber und Lunge 1963 sowie Herz und Pankreas 1967 waren (Pfitzmann et al. 2001). Aufgrund mäßiger Erfolgsraten stagnierte die Transplantations-

medizin jedoch in den 70er Jahren, da als immunsuppressive Substanzen nur Azathioprin und Corticosteroide zur Verfügung standen. Den eigentlichen Durchbruch erlangte sie in Deutschland im Jahre 1983 mit der Zulassung des Immunsuppressivums Ciclosporin (Sandimmun®), welches erstmals 1970 in den Sporen des Pilzes *Tolypocladium inflatum* Gams entdeckt wurde (Land und Abendroth 2001). Prof. Borel, einer der Entdecker des Wirkmechanismus, veranschaulichte diesen so: "Vergleicht man die Immunantwort mit beißenden Hunden, dann ist Cyclosporin A ein Maulkorb, der bestimmte Zellen des Immunsystems am Beißen hindert, ohne sie umzubringen".

Parallel dazu kam es in der Mitte des 20. Jahrhunderts zu entscheidenden Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie. Das schon 1854 von Graham entwickelte Prinzip der Hämodialyse mittels Einsatz einer semipermeablen Membran zur Blutwäsche hielt Einzug in die klinische Praxis. Einen wichtigen Beitrag leistete Thalhimer 1937 mit der Entdeckung des Zellophans als semipermeabler Membran, ursprünglich als Kunstdarm in der Wurstindustrie eingesetzt. Die Hamburger Moeller-Niere leistete 1950 unter Verwendung des Zellophans die erste klinisch wirksame Dialyse Deutschlands, wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt und 1959 in Halle/Saale eingeführt. Als Pionier auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie in Ostdeutschland gilt Kaden mit der Entwicklung der Aue-Niere in den 1960er Jahren, welche kontinuierlich bis zur Aue-Niere III weiterentwickelt wurde und auch in Halle im Einsatz war. Nach Kadens Weggang aus Halle reformierte Althaus ab 1966 das dortige Nierenzentrum und führte 1967 die sog. Althaus-Niere ein (siehe Anhang Abb. 22) (Halling et al. 2015). Die Hämodialyse ermöglichte fortan niereninsuffizienten Patienten ein Überleben ohne oder mit stark eingeschränkter eigener Nierenfunktion. Gleichzeitig konnte so die Wartezeit auf eine mögliche Nierentransplantation überbrückt werden. Durch die Fokussierung auf die Nierenersatztherapien rückte die Transplantationsmedizin in den 70er und 80er Jahren in den Hintergrund.

Trotzdem ist die Anzahl der weltweit transplantierten Nieren in den vergangenen Jahren auf über eine halbe Millionen in mehr als 500 Zentren gestiegen (Pfitzmann et al. 2001). Es besteht aber weiter ein deutliches Unterangebot an Spendernieren. Von den aktuell über 80.000 niereninsuffizienten Dialysepatienten in Deutschland stehen ca. 7.500 Patienten auf der aktiven Warteliste von Eurotransplant. Nur 1.527 Nieren nach Leichenspende und 620 Nieren nach Lebendspende konnten im Jahr 2015 transplantiert werden (Daten: Eurotransplant 2015). Dies führt nicht zuletzt auch zu einer starken finanziellen Belastung des Gesundheitssystems, da die Nierenersatztherapie pro Jahr und Patient Kosten in Höhe von 25.000 bis 50.000 € und damit insgesamt von über drei Milliarden Euro p.a. in Deutschland verursacht (Jocham und

Miller 2007). Obgleich eine Nierentransplantation 50.000 bis 65.000 Euro kostet, verursacht sie schon nach zwei Jahren weniger Kosten für das Gesundheitswesen als eine dauerhafte Hämodialyse (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2012).

Tabelle 1: Anzahl der Patienten auf Warteliste und durchgeführter Transplantationen nach Todspende im ET-Gebiet (Daten: Eurotransplant 2014)

Organ	Patienten auf Warteliste	Durchgeführte Transplantationen
Niere	10689	3384
Herz	1140	635
Leber	1853	1646
Lunge	747	1298
Pankreas	87	230

Das Missverhältnis zwischen Spendernierenangebot und -bedarf führte in den vergangenen Jahren zu einer vermehrten Thematisierung der Transplantationsmedizin in Politik und Medien und dadurch über lange Zeit zu einer stetig wachsenden Spenderbereitschaft, bis der Allokationsskandal 2012 in Deutschland zu einem erheblichen Rückgang der Zahlen führte (siehe Kapitel 1.1.1).

Demgegenüber steht ein stetig wachsender Anteil an **Lebendspenden** mit einem Anstieg von ca. 4% 1994 auf 28,7% im Jahre 2014. Die Verkürzung der Wartezeit und die damit reduzierten Auswirkungen der Niereninsuffizienz, die kurze Ischämiephase der Spenderniere und die Planbarkeit des Transplantationstermins und der Immunsuppression führen zu einem deutlich besseren Outcome nach Lebendnierenspende (Pfitzmann et al. 2001) (siehe Abb. 1). Gleichzeitig wurden die Risiken für den Spender durch eine laparoskopische Nephrektomie sowie finanzielle und rechtliche Absicherung minimiert.

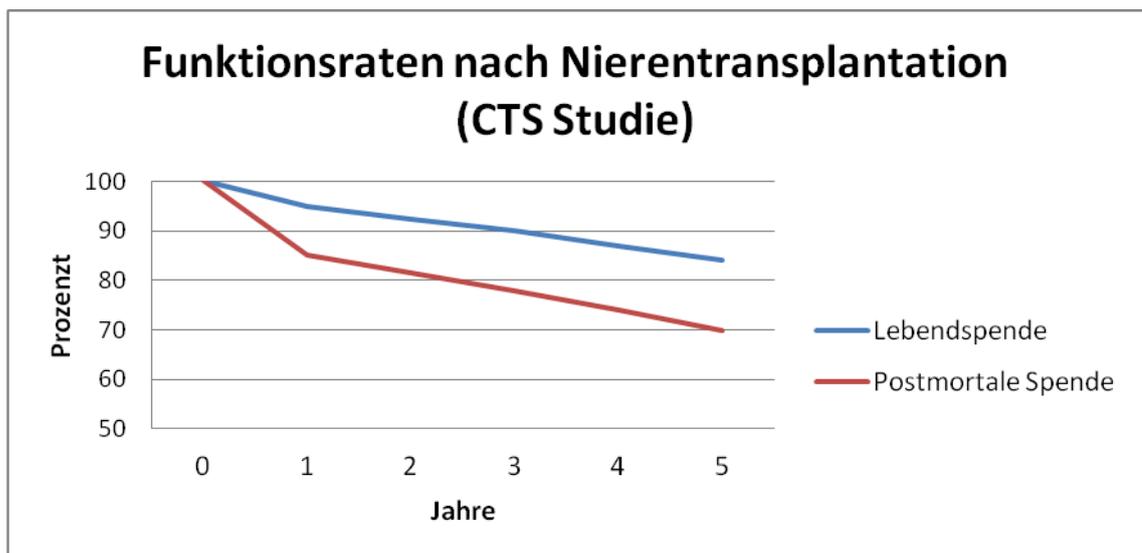


Abbildung 1: Funktionsraten nach Nierentransplantation (mod. nach CTS Studie S. 47)

Nicht nur die Funktionsraten, sondern ebenso die 5- und 10-Jahresüberlebensraten der transplantierten Patienten zeigten laut Heidelberger Collaborative Transplant Study (CTS) nach Lebendspende (LSP) deutliche bessere Ergebnisse. So lag die 10-JÜR nach LSP bei ca. 89% im Vergleich zu ca. 73% nach Kadaverspende. Die CTS wertet seit 1982 weltweit mehr als eine halbe Millionen Organtransplantationen aus und bewirkt wesentliche Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie und Immunsuppression sowie Grundlagen für die Organverteilung durch Eurotransplant.

Trotz aller Bemühungen liegt die durchschnittliche Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan laut Eurotransplant (ET) abhängig von der Blutgruppe derzeit weiter bei ca. 43 Monaten. Die längste Transplantatfunktion liegt momentan bei 38 Jahren, der Durchschnitt nur etwa bei 12 Jahren, was zunehmend auch Retransplantationen erforderlich macht und damit die Wartelisten wachsen lässt (CTS).

Die Organverteilung im Einzugsgebiet von Eurotransplant mit ca. 120 Mio. Menschen aus Deutschland, Österreich, den Beneluxstaaten, Ungarn, Slowenien und Kroatien verläuft seit 1996 nach dem Wujciak-Opelz-Algorithmus, welcher die übereinstimmenden HLA-Matches, die Wartezeit, die Distanz zwischen Entnahmeort und Empfängerzentrum sowie die Import-/Export-Bilanz zwischen den beteiligten Nationen berücksichtigt. Wichtig ist auch das von ET installierte **European Senior Program (ESP)**, welches Wartelistenpatienten älter als 65 Jahre Nieren von ebenfalls älteren Leichenspendern zuordnet und die Wartezeit verkürzt, indem es unabhängig von der HLA-Kompatibilität eine starke Gewichtung auf kurze Distanzen und damit kurze Ischämiezeiten legt.

1.1.1 Entwicklung der Nierentransplantation in Deutschland

Die großen Erfolge auf dem Gebiet der Nierentransplantation spiegeln die jahrzehntelange hervorragende Zusammenarbeit verschiedenster Fachdisziplinen wider, welche an der Therapie niereninsuffizienter Patienten beteiligt sind. Gleichsam internistisch-nephrologische Fortschritte auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie und Behandlung der Niereninsuffizienz, Weiterentwicklungen der immunsuppressiven Therapie, Verbesserungen der Operationstechniken insbesondere durch die Urologie sowie eine immer genauere und frühere Diagnostik von Abstoßungsreaktionen ermöglichen den Patienten eine Steigerung der Überlebenszeit und Lebensqualität.

Die erste erfolgreiche Transplantation in Deutschland wurde 1964 von Brosig und Nagel in Berlin durchgeführt, die 1965 das erste deutsche Buch („Nierentransplantation“) über

Organtransplantation veröffentlichten. Die erste Nierentransplantation der DDR (eine Lebendspende) wurde im April 1966 an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Halle/Saale durch Prof. Dr. H. Rockstroh, den Leiter der urologischen Abteilung, durchgeführt. Gleichzeitig machte sich das Nierenzentrum Halle auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie mit der Entwicklung der sogenannten „Aue-Niere“ verdient (Rettkowski 2004).

Nach Verselbstständigung der Urologie an der Universitätsklinik Halle aus der Chirurgie wurde 1974 das Nierentransplantationszentrum gegründet und durch Prof. Dr. B. Langkopf und ab 1991 durch Prof. Dr. J. Schabel weiter ausgebaut. Seit 2000 leitet Univ.-Prof. Dr. P. Fornara die Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie und das ihr angeschlossene Nierentransplantationszentrum. Der Einsatz laparoskopischer Operationstechniken insbesondere bei der Donornephrektomie und operativen Therapie von Komplikationen nach Transplantation, wie z.B. der laparoskopischen Lymphozelenfensterung, wurde unter seinem Einfluss ausgebaut und ermöglicht eine schonendere Explantation des Spenderorgans unter gleichzeitiger Reduktion der systemischen Risiken beim Spender (Hamza 2009).

Weitere Meilensteine in der Geschichte der deutschen Nierentransplantation waren 1984 die Gründung der DSO als Koordinierungsstelle für postmortale Organspende, sowie 1992 die Gründung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) zur wissenschaftlichen und klinischen Organisation der Transplantationsmedizin.

1997 trat das heutige Transplantationsgesetz (TPG) in Kraft, welches die schon in der Vergangenheit praktizierte erweiterte Zustimmungslösung gesetzlich festlegte und den nach wissenschaftlichen Maßstäben ärztlich verifizierten Hirntod juristisch anerkannte. Die in anderen Ländern und auch in der früheren DDR angewandte Widerspruchslösung konnte sich damals wie heute nicht durchsetzen. Dennoch wird aktuell wieder angesichts der großen Diskrepanz zwischen Spender- und Wartelistenzahlen über alternative Lösungen diskutiert. Mit durchschnittlich 15,3 Spender/Mio. Einwohner liegt Deutschland weit hinter Ländern wie Spanien mit 35,1 Spender/Mio. Einwohner, in denen die Widerspruchslösung praktiziert wird (Dreikorn 2007).

Als wichtige Novellierung gilt die Organspende-Reform, welche zum 1. August 2012 in Kraft getreten ist. Ziel ist es, alle Bürger ab 16 Jahren über Organspende aufzuklären und regelmäßig schriftlich dazu zu befragen, ob sie zur Organspende bereit sind. Diese Entscheidungslösung ist eine Modifikation der bisherigen erweiterten Zustimmungslösung (Bundestag 2012). Zudem wurden durch die Reform die Rahmenbedingungen der Lebendspende und insbesondere die rechtliche Absicherung des Spenders verbessert (Albers 2012).

Der sogenannte Allokationsskandal, bei dem es zu Richtlinienverstößen einzelner Transplantationszentren bei der Organvergabe an Patienten des eigenen Zentrums kam, führte zu einem erheblichen Rückgang der Spendebereitschaft. Von 2010 noch 1296 Spendern meldete die DSO im Jahr 2015 eine Reduktion auf 877 (DSO).

1.2 Indikationen zur Nierentransplantation

Indikation für eine Nierentransplantation ist die diagnostizierte oder unmittelbar bevorstehende irreversible, terminale Niereninsuffizienz (TNI), welche eine lebenslange Dialysebehandlung notwendig macht. Sie stellt das Stadium V der chronischen Niereninsuffizienz dar, welches durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 15 ml/min/1,73m² begleitet von schwerer Urämie, gekennzeichnet ist.

Die häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz sind unverändert die verschiedenen Formen der Glomerulonephritiden und die diabetische Nephropathie, wobei in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der vaskulär bedingten Nephropathien zu verzeichnen ist, welche in den USA schon die zweithäufigste Ursache der Niereninsuffizienz darstellen (Jocham und Miller 2007). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz.

Tabelle 2: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland (Quelle: QUASI Niere, 2006)

Grundkrankheit	Häufigkeit (%)	Inzidenz 2005 (%)
Diabetische Nephropathie	28	35
davon:		
• DM Typ I	4	3
• DM Typ II	24	32
Glomerulonephritis	19	13
Interstitielle Nephritis (bakteriell)	12	8
Vaskuläre Nephropathie	16	23
Zystennieren	7	4
Systemerkrankungen	3	4
Hereditär/kongenital	1	1
Verschiedene	4	4
unbekannt	10	8

Die führenden Ursachen einer TNI im Kindesalter sind meist kongenital wie beispielsweise die Nierenaplasie, Marschwammnieren oder die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD).

Da die zur TNI führende Grunderkrankung je nach Genese auch nach Transplantation rekurren kann, ist eine genaue präoperative Diagnostik erforderlich. Die Rezidenzrate im

Transplantat liegt beispielsweise bei TNI bedingt durch fokal-segmentale Glomerulosklerose bei ca. 30%, bei Zweittransplantation schon bei 75%, auf dem Boden einer IgA-Nephropathie bei etwa 50 bis 60% und aufgrund eines Systemischen Lupus Erythematoses bei 1% (Baenkler 2001). Trotz der klinisch etablierten Maßnahme einer Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung der Niereninsuffizienz bleibt die Grunderkrankung in mehr als 10% der Fälle unbekannt (Jocham und Miller 2007). Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung ist die Indikation zur Biopsie kritisch zu stellen, da das interstitielle Gewebe oft einen hohen Fibroseanteil aufweist und viele Glomeruli verödet sind, was eine Diagnosestellung durch den Pathologen erschwert oder unmöglich macht.

Die möglichen Therapieoptionen bei terminaler Niereninsuffizienz bestehen in der Hämodialyse, der Peritonealdialyse und der Nierentransplantation, welche im Idealfall auch präemptiv, also vor Dialysepflichtigkeit bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders durchgeführt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass das Transplantatüberleben abhängig von der Dialysedauer ist. So waren die Rejektionsraten im ersten Jahr nach Nierentransplantation (NTx) um 52% reduziert, wenn die Patienten vorher keine Langzeitdialyse durchlaufen hatten (Mange et al. 2001).

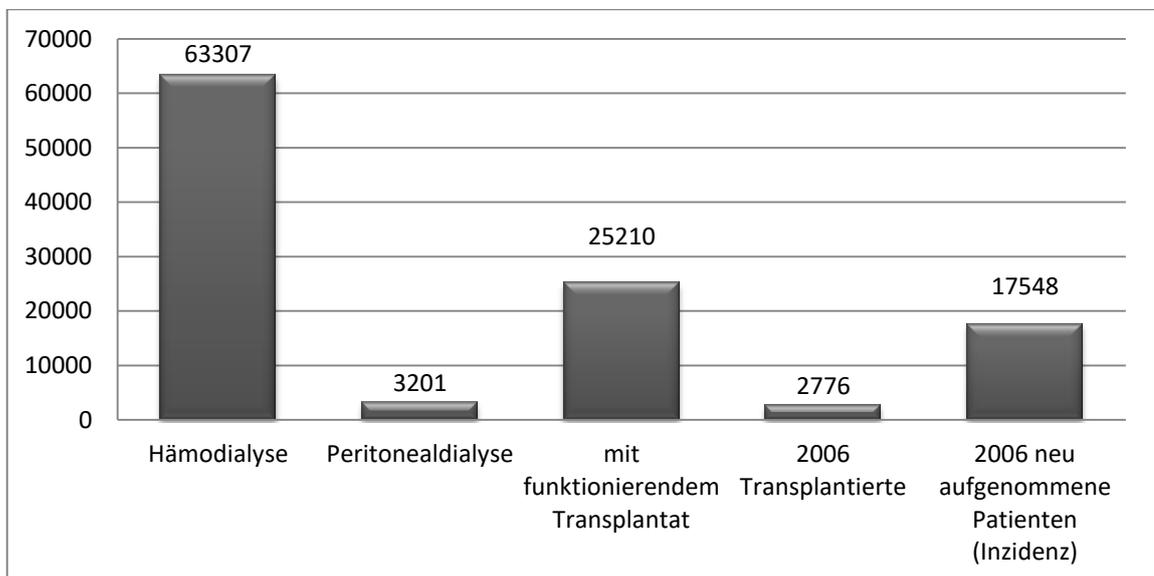


Abbildung 2: Anzahl Patienten in chronischer Nierenersatztherapie in Deutschland 2006. Modifiziert nach QUASI Niere 2006

Prinzipiell stellt die Nierentransplantation die Therapie mit der größtmöglichen Lebensqualität für den Patienten dar und sollte bei Zustimmung durch diesen und Fehlen von Kontraindikationen immer angestrebt werden. Gleichzeitig werden durch eine Transplantation die bei den verschiedenen Dialyseverfahren auftretenden Folgeerkrankungen wie z.B. die

renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Osteoporose, Hypertonie oder Hyperurikämie gebessert oder vermieden.

Ein weiterer Vorteil der Transplantation ist die Verdopplung der durchschnittlichen Lebenserwartung des Patienten im Vergleich zu einer Fortführung der Dialyse. Die durchschnittliche Lebenserwartung der 20 bis 39-Jährigen einer amerikanischen Studie betrug unter Dialyse 14, die eines transplantierten Patienten 31 Jahre (Wolfe et al. 1999). Es kommt durch Transplantation in allen Altersgruppen zu einer Reduktion der Mortalität im Vergleich zur Dialyse (siehe Abbildung 3).

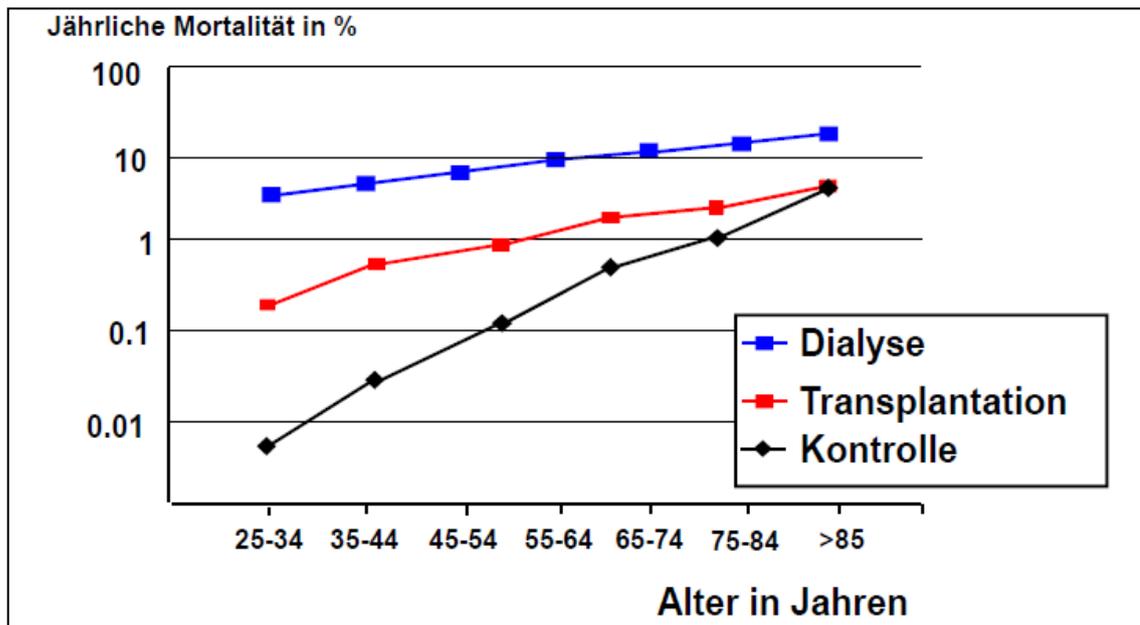


Abbildung 3: Patientenüberleben unter Dialyse und Transplantation. Quelle: Levey et al AJKD 1998;32:853 (Levey et al. 1998)

Dennoch müssen für jeden Patienten individuell Nutzen und Risiken einer Transplantation abgewogen werden, wozu chirurgische Komplikationen, eine perioperative Mortalität von etwa 1% und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie wie z.B. Erhöhung des Infektions- und Malignomrisikos zählen.

Im Rahmen der Evaluierung eines potentiellen Nierenempfängers müssen Kontraindikationen wie akute und nichtsanierbare chronische Infektionen, inkurable Malignome, Herz-, Leber- und Lungeninsuffizienzen, Non-Compliance und schwere Arteriosklerose v.a. der Beckengefäße ausgeschlossen werden, welche ggf. vorausgehende gefäßchirurgische, dentale oder anderweitige Interventionen erforderlich machen. Weiter müssen Blutgruppe, HLA-Status, Virusserologie und das Vorhandensein präformierter Antikörper abgeklärt werden.

1.3 Transplantationsimmunologie

1.3.1 Grundlagen und Voraussetzungen

Hauptkriterium für den Erfolg einer Transplantation und ihrer Langzeitprognose ist die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger. Ohne adäquate immunsuppressive Therapie kommt es bei genetisch differenten Patienten immer zu zellulären und humoralen Abstoßungsreaktionen, deren Ausmaß vom Grad der Histoinkompatibilität bestimmt wird. Dafür maßgeblich verantwortlich ist das humane Leukozyten-Antigen-(HLA) System, welches auf Chromosom 6 an verschiedenen Loci (HLA-A, -B, -C als Klasse I, HLA-DQ, -DR, -DP als Klasse II) kodiert ist.

Die für die Nierentransplantation wichtigen Histokompatibilitätsantigene sind vor allem HLA-DR und -B. So besteht eine signifikante Korrelation zwischen hohem HLA-DR Mismatch (Nichtübereinstimmung von HL-Antigenen) und Rejektionen (Sezgin 2007). Antigene des HLA-A und -C Locus spielen eine untergeordnete Rolle. Je höher die Übereinstimmung der HL-Antigene zwischen Spender und Empfänger, desto besser ist in der Regel das Langzeitüberleben des Transplantats. Eine Transplantation mit vollständiger (6/6 Merkmalen) HLA Übereinstimmung (Full-House-Niere) zeigt mit einer Transplantatthalbwertszeit von 20 Jahren die besten Ergebnisse. Bei nur einem Mismatch in der HLA-A, -B, oder -DR Region halbiert sich die Transplantatthalbwertszeit auf 10 Jahre (Keller und Geberth 2010).

Bei Aufnahme eines Patienten auf die Transplantationswarteliste werden routinemäßig seine HLA-Merkmale anhand von Lymphozyten aus dem peripheren Blut bestimmt. Die HLA-Antigene des Leichennierenspenders werden aus Milzzellen ermittelt.

Klinisch wird heutzutage bei der Allokation weiter das ABO-Blutgruppensystem berücksichtigt, wobei eine ABO-Inkompatibilität zu einer sofortigen Abstoßung führt. Durch den Einsatz neuer Immunsuppressiva und Therapieoptionen wurden ABO-inkompatible Transplantationen ermöglicht. Aufgrund der langen Vorbereitungszeit des Empfängers ist dies jedoch aktuell lediglich der Lebendspende vorbehalten.

Neben ABO- und HLA-Inkompatibilität sind Anti-HLA-Antikörper oder Panel-Reactive-Antibodies (PRA), sog. präexistente zytotoxische Antikörper, limitierende immunologische Faktoren. Deren Vorhandensein schwankt je nach Immunlage oder Ag-Kontakt und wird vierteljährlich bei Wartelistenpatienten als prozentualer Anteil der Reagibilität des Patientenserums mit definierten Lyphozytenpanels bestimmt. Ursache präformierter

Antikörper sind vorangegangene Sensibilisierungen durch Schwangerschaft, frühere Transplantationen oder Bluttransfusionen.

Eine präoperative negative Kreuzprobe (Crossmatch) ist generell Voraussetzung für eine Nierentransplantation. Beim Lymphozytotoxizitätstest wird Empfängerserum mit Spenderlymphozyten aus Milzzellen inkubiert und dadurch ermittelt ob präformierte zytotoxische Antikörper im Serum des Empfängers vorliegen und mit Spendergewebe reagieren. Ein positives T-Zell-Cross-Match birgt die Gefahr einer hyperakuten Rejektion mit nachfolgender Organzerstörung und ist deshalb eine absolute Kontraindikation einer Transplantation. Patienten mit hohen Konzentrationen von PRA haben aufgrund häufiger positiver Crossmatches oft signifikant verlängerte Wartezeiten (Keller und Geberth 2010).

1.3.2 Abstoßungsreaktionen

Es können je nach zeitlichem Auftreten und ursächlicher Pathologie eine hyperakute, eine akute interstitielle, eine akute humorale (früher vaskuläre) und eine chronische Transplantatabstoßung (Rejektion) unterschieden werden (Hautmann 2010).

Tabelle 3: Einteilung der Nierentransplantatabstoßung (mod. nach Geiger - Nierenerkrankungen S. 295)

Art der Abstoßung	Zeitpunkt nach NTX	Ursache
Hyperakut	Minuten – Stunden	Präformierte Antikörper und Komplement
Akut (zellulär oder vaskulär)	Tage – Wochen	Primäre Aktivierung von T-Zellen
Chronisch	Monate – Jahre	Immunologische und nicht immunologische Faktoren

Die **hyperakute Rejektion** verläuft innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach Transplantation bedingt durch präexistente zytotoxische Antikörper (PRA) oder Blutgruppeninkompatibilität. Es kommt durch Gerinnungsaktivierung zur Mikroembolisation kleiner Gefäße mit nachfolgenden diffusen Transplantatnekrosen. Durch das routinemäßige Crossmatch vor Transplantation und dem Einsatz heutiger Immunsuppressiva ist diese Form der Rejektion selten geworden.

Die **akute Transplantatabstoßung** tritt innerhalb der ersten Tage bis Wochen bei etwa einem Drittel aller Transplantierten auf und ist gekennzeichnet durch einen Rückgang der Urinausscheidung, einen Creatinin- und Blutdruckanstieg sowie seltener Fieber oder Druckschmerz. Histopathologisch wird die häufigere zelluläre Abstoßung mit interstitieller Infiltration von der antikörpervermittelten vaskulären Rejektion mit lymphozytärer Infiltration des Endothels und des Glomerulums unterschieden. Die Diagnostik der akuten Rejektion

beruht auf Sonographie, Bestimmung der Retentionswerte und CRP im Urin (Hamza 2006), sowie der ultraschallgestützten Biopsie, welche eine histologische Einteilung nach der Banff-Klassifikation ermöglicht:

Tabelle 4: Banff-Klassifikation der Transplantatbiopsie bei akuter Transplantatabstoßung (mod. nach Hailemariam Swiss Medical Weekly 2000; 130: Nr.25)

Grad	Histologie
Borderline Schaden	fokale, milde Tubulitis (1–4 mononukleäre Zellen pro Querschnitt) ohne gleichzeitige intimale Arteriitis
I A/B	signifikante interstitielle Infiltration (>25% des Parenchyms) und fokale, mäßige Tubulitis (>4/>10 mononukleäre Zellen pro tubulären Querschnitt oder 10 tubuläre Zellen)
II A/B	signifikante interstitielle Infiltration mit milder bis mässiger intimaler Arteriitis (<25%/>25% des Gefäßlumens)
III	transmurale Arteriitis oder fibrinoide Veränderungen und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media

Die akute Rejektion wird initial nach Ausschluss anderer Ursachen einer Transplantatfunktionsverschlechterung mit einer Steroidpulstherapie von 3-5mg/kg KG Methylprednisolon über 3-5 Tage begonnen und nachfolgend bis zur Erhaltungsdosis ausgeschlichen. Sinnvoll ist begleitend eine prophylaktische antimykotische und ulkusprophylaktische Therapie. Bei Steroidresistenz oder Banff Stadien II A/B wird Antithymozytenglobulin (ATG) 3–6 mg/kg KG/d über 5–7 Tage alternativ dazu verabreicht. Aufgrund seines schlechten Nebenwirkungsprofils wird der Anti-CD3-Antikörper Orthoclone OKT® 3 nur noch in seltenen Fällen eingesetzt und wurde aus dem europäischen Handel genommen. Eine weitere Therapieoption bei humoraler Abstoßung ist die Immunadsorption, wobei extrakorporal Antikörper aus dem Blut depletiert werden (Bartel et al. 2011).

Nach über einem Jahr ist die **chronische Rejektion** der häufigste Grund eines Transplantatverlustes. Sie ist als Folge zunehmender Ischämie histologisch gekennzeichnet durch tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrosierung und Glomerulopathie. Klinisch zeigt sich eine progrediente Funktionsverschlechterung mit Anstieg der Retentionsparameter, Proteinurie und Hypertonie (Keller und Geberth 2010). Zu den immunologischen Ursachen werden Infektionen, akute Rejektionen oder ein hohes Mismatch gezählt. Nicht-immunologische Risikofaktoren sind Hypertonie, verzögerte Funktionsaufnahme (DGF-Delayed Graft Function) oder eine Rekurrenz der Grunderkrankung. Oft ist nur eine symptomatische Therapie unter optimaler Immunsuppression möglich.

1.4 Funktionsstörung des Transplantats und Komplikationen

1.4.1 Delayed Graft Function

Die häufig auftretende verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) des Transplantates stellt nach zunehmender Beherrschung der hyperakuten Rejektionen das größte Problem in der Frühphase nach einer Transplantation dar. Die DGF beschreibt das initiale Unvermögen der Niere ihrer exkretorischen Funktion nachzukommen, was eine Dialyse erforderlich macht. Aufgrund fehlender einheitlicher Kriterien der DGF stützt sich diese Arbeit auf die am häufigsten verwendete Definition: *DGF ist die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation* (Yarlagadda et al. 2008; Dieplinger 2009). Pathophysiologische Hauptursache der DGF ist die akute Tubulusnekrose (ATN), welche durch eine lange kalte Ischämiezeit (CIT), Art der Organkonservierung während der Ischämie, präoperative Dialysen und Spenderfaktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen beeinflusst wird. Weitere Ursachen können Volumenmangel, Harnwegsobstruktionen oder Rejektionsformen sein. Die Inzidenz der DGF ist in den vergangenen Jahrzehnten gefallen, variiert jedoch stark in anderen Studienkollektiven zwischen 8-50% (Halloran und Hunsicker 2001; Dieplinger 2009; Requião-Moura et al. 2015).

Ogleich kontrovers diskutiert assoziieren Halloran et al. die DGF mit reduziertem Transplantat- und Empfängerüberleben, einer verschlechterten Transplantatfunktion und erhöhten akuten Rejektionsraten. Weiter erhöht die DGF durch Diagnostik, Therapie und verlängerter Hospitalisierungsdauer von durchschnittlich zehn Tagen im Vergleich zu Patienten mit initialer TX-Funktion die Transplantationskosten und stellt somit auch ein ökonomisches Problem dar (Rosenthal et al. 1991).

1.4.2 Infektionen nach Nierentransplantation

Trotz intensiver Prophylaxe, Aufklärung und Reduktion von Risikofaktoren ist die Rate an Infektionen nach Transplantation in den letzten 20 Jahren relativ stetig geblieben (Snyder et al. 2009). Sie stellen nach kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache dar und erfordern eine engmaschige Kontrolle des Patienten besonders in den ersten Monaten nach Transplantation (Jamil et al. 1999; Kihm et al. 2009).

Das zu den Herpesviridae gehörende **Zytomegalievirus (CMV)** wird als Schmier- oder Tröpfcheninfektion, sowie durch Bluttransfusionen übertragen und besitzt in der Bevölkerung eine Durchseuchungsrate von etwa 70% (Girndt 2008). Die Primärinfektion immunkompetenter Menschen verläuft in der Regel klinisch inapparent. Eine CMV-Erkrankung

immunsupprimierter Patienten hingegen ist gekennzeichnet durch eine mononukleoseähnliche Klinik mit Fieber, Pneumonie, Colitis oder Leukopenie.

Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und umfasst neben einer Anpassung der Immunsuppression die nierenfunktionsadaptierte i.v.-Gabe des Virostatikums Ganciclovir. Entscheidend ist vor allem die Prophylaxe CMV-negativer und -positiver Empfänger bei Transplantation eines CMV-positiven Organs zur Vermeidung einer Neuinfektion oder Reaktivierung. Neben Ganciclovir wird hier CMV-Hyperimmunglobulin eingesetzt, welches die Infektion selbst nicht verhindert, die Erkrankungs- und Leukopenierate aber deutlich senkt (Keller und Geberth 2010).

Mit einer Inzidenz von 40-45% innerhalb der ersten Woche ist der **Harnwegsinfekt (HWI)** die häufigste Infektion nach NTX. Etwa jede fünfte infektbedingte Re-Hospitalisierung geht auf einen HWI zurück (Snyder et al. 2009). Begünstigt durch Dauerkatheter, DJ-Schiene oder Immunsuppression wird der HWI meist durch gramnegative Enterokokken, seltener Corynebacterium urealyticum verursacht. In der Mehrzahl der Fälle (90%) ist die Transplantatniere mitinfiziert, was bei rezidivierenden Infektionen das Risiko einer chronischen Abstoßung erhöht (Keller und Geberth 2010). Hier müssen komplizierende Faktoren wie Harnableitungs- und Entleerungsstörungen, sowie Reflux in das Transplantat abgeklärt werden. 50% der Septikämien im ersten Monat nach NTX entwickeln sich auf dem Boden eines HWI (Kihm et al. 2009).

1.4.3 Chirurgische und urologische Komplikationen

Neben immunologischen und infektiösen Ursachen zählen chirurgische Komplikationen zu den Hauptgründen eines frühen Transplantatverlustes (Amann 2010). Hierzu zählen Transplantatarterienstenosen, Nahtinsuffizienzen, Ureterstenosen, Refluxnephropathie und Lymphozelen (LZ).

Als **Lymphozele** bezeichnet man eine retroperitoneale Lymphansammlung im Bereich des Transplantats aufgrund einer Dissektion der iliakalen Lymphgefäße oder der Lymphgefäße des Transplantats selbst (Hamza 2005). Nach NTX tritt eine LZ meist mit einer Latenz von Wochen bis Monaten bei einer variablen Inzidenz von 1-40% (Ziętek et al. 2009) auf. Größenabhängig kann es zu Lymphabflussstörungen, Druck auf Ureter und Transplantatgefäße und Schmerzen sowie einer Superinfektion der LZ kommen. Als diagnostische und therapeutische Option steht die LZ-Punktion an erster Stelle. Bei Persistenz bietet sich die Möglichkeit einer

laparoskopischen LZ-Fensterung oder offen-chirurgischen Lymphozelenmarsupialisation (Hamza 2005).

1.5 Immunsuppression

Durch die stetige Verbesserung der immunsuppressiven Medikamente konnte die Inzidenz akuter und chronischer Abstoßungen, DGF, Infektionen sowie die Morbidität und Mortalität gesenkt werden. In der Therapie wird die dauerhaft erforderliche Basisimmunsuppression mit der perioperativ beginnenden Induktionstherapie und der sich anschließenden Erhaltungstherapie von der Behandlung akuter Rejektionen unterschieden. Die konkrete Zusammensetzung der Immunsuppression orientiert sich an Rahmenvorgaben, unterscheidet sich aber als Ausdruck der evidenzbasierten Medizin in den einzelnen Transplantationszentren, welche ein Mittel zwischen Schutz vor Abstoßung und den nicht unbedeutenden Nebenwirkungen der Medikamente finden müssen. Ziel ist eine Kombination verschiedener Wirkstoffgruppen, um somit an verschiedenen Schritten der Lymphozytenaktivierung einzugreifen, so deren Wirkungen synergistisch zu addieren und gleichzeitig die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen zu minimieren. Somit kann ein einzelnes Immunsuppressivum nicht allen Anforderungen gerecht werden. Bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wurde eine Kombination von Tacrolimus (Tac), Steroiden und Mycophenolat-Mofetil (MMF) 2g/d angewendet. Diese Kombination zeigt günstige Resultate hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Rejektionsraten (Miller et al. 2000). Des Weiteren werden nach diesem Schema geringere MMF-Dosen benötigt als im Vergleich zu einer Basisimmunsuppression mit MMF und Ciclosporin A (CsA), da eine Kombination aus CsA mit MMF mit niedrigeren MMF-Spiegeln assoziiert ist als die Therapie unter Tac mit MMF (Silva et al. 2007; Jung 2009). Von Vorteil ist auch, dass MMF den Tacrolimus-Spiegel nicht beeinflusst, was die DosisEinstellung erleichtert.

1.5.1 Initialphase - Induktionstherapie

Die immunsuppressive Therapie beginnt meist schon präoperativ mit einer Triple- oder Quadrupeltherapie bestehend aus einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus), Azathioprin oder MMF, Prednisolon und zusätzlich je nach Protokoll und Risikoprofil des Patienten einem Antikörper (ATG, Basiliximab (Simulect) oder Alemtuzumab) (Pfitzmann et al. 2001; Keller und Geberth 2010). Diese optionale Gabe von Immunglobulinen wird als Induktionstherapie bezeichnet und vor allem bei Patienten mit hohem Risiko für eine akute Rejektion oder eine verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme verwendet, was derzeit etwa 70% der Empfänger betrifft (Tönshoff 2007).

1.5.2 Erhaltungstherapie

Nach einer Intensivierung der Immunsuppression innerhalb der ersten Monate aufgrund des hier größten Risikos einer akuten Rejektion wird die Immunsuppression in der Regel auf eine Zweifach- oder Monotherapie reduziert, um das Infektions- und Malignomrisiko zu minimieren (Guba et al. 2004). Es kommen Steroide, Azathioprin, Mycophenolat, Ciclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus zum Einsatz. Die Dosis und Kombination der verwendeten Medikamente ist abhängig von vorausgehender Sensibilisierung, HLA-Match, Retransplantation und Anzahl bisheriger Abstoßungen (Keller und Geberth 2010).

1.5.3 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen der Basismedikamente

Die **Glukokortikoide** Prednisolon und das vor allem in der Induktions- und Abstoßungstherapie eingesetzte Methylprednisolon (Urbason) sind langetablierte hochpotente immunsuppressive und antiinflammatorische Medikamente. Sie wirken über eine Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten, eine Synthesestörung von Zytokinen wie IL-1 und IL-2, sowie über eine Hemmung der Phospholipase A2 wodurch die Bildung von Entzündungsmediatoren reduziert wird (Miehle 2003). Die hohe Induktionsdosis (500mg/d Urbason) wird verlaufsadaptiert zügig auf unter 10mg/d reduziert, um die steroidtypischen Nebenwirkungen wie Wundheilungsstörungen, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Adipositas oder Cushing Syndrom zu minimieren, da diese vor allem dosisabhängig auftreten (Pfitzmann et al. 2001). Klinisch werden zunehmend der gänzliche Verzicht oder alternative Schemata wie das *Alternative-Day-Regime* erprobt (Pedrosa et al. 1995).

Mycophenolat-Mofetil (CellCept, MMF) blockiert als Antimetabolit durch Inhibition der Inositolmonophosphatdehydrogenase (INMDH) die De-Novo-Purinbiosynthese, was für die Bildung von T- und B-Lymphozyten unerlässlich ist. Es wird häufig als Triple-Kombination mit Steroiden und CNI in der Induktions-, Erhaltungs- und Abstoßungstherapie eingesetzt. Im Vergleich zu Azathioprin zeigt Mycophenolat eine höhere Wirksamkeit durch geringere Abstoßungs- und Transplantatverlusten bei gleichzeitig beschriebener antiviraler Komponente und geringerer Knochenmarksdepression (Firpi et al. 2003; Kaiser und Kley 2002; Keller und Geberth 2010). Weitere unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Antithymozytenglobulin (ATG) (oder früher Antilymphozytenglobulin (ALG)) wird als polyklonaler Antikörper vom Kaninchen oder Pferd gewonnen und in der Induktions- und Abstoßungstherapie eingesetzt. ATG/ALG besitzt ein hohes immunsuppressives Potential und wirkt spezifisch gegen Lymphozyten über antikörperabhängige, zellvermittelte Cytotoxizität,

eine Induktion der Apoptose sowie eine Maskierung ihrer Rezeptoren (Conrad 2008). Neben einer starken Leukopenie, gastrointestinalen Problemen, Fieber und Schüttelfrost ist vor allem das Cytokine-Releasing-Syndrom mit Urtikaria, Hämolyse, Thrombozytopenie und Anaphylaxie eine ernstzunehmende Komplikation (Pihusch et al. 2002).

Der **Interleukin-2-Antikörper** Basiliximab (Simulect) wirkt als monoklonaler CD25-Antikörper über Bindung und Blockade des Interleukin-2-Rezeptors auf aktivierten T-Lymphozyten, was den Signalweg des IL-2 zur Proliferation der T-Zelle hemmt. Zur Anwendung kommt es vor allem in der Induktionstherapie sowie als Dauertherapie in Kombination mit Ciclosporin, Corticosteroiden und Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil. Neben anderen unerwünschten Wirkungen stellt die Überempfindlichkeitsreaktion die bedeutendste Nebenwirkung dar.

Ciclosporin A (Sandimmun) wird seit den 80er Jahren als Standardimmunsuppressivum zusammen mit Steroiden und Azathioprin/MMF in der Triple-Erhaltungstherapie verwendet. Es zählt wie Tacrolimus zur Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI) und behindert die Synthese von IL-2 und anderen Zytokinen.

Zu seinem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil zählen Nephro- und Neurotoxizität, arterielle Hypertonie, Gingivahyperplasie und Hirsutismus. Auch hier besteht ein erhöhtes Malignomrisiko (Dantal und Pohanka 2007). Aufgrund seines Cytochrom-P450-Metabolismus bestehen zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten, welche zu Blutspiegelschwankungen führen können. Ciclosporin A wurde in dieser Studie nicht eingesetzt.

1.6 Tacrolimus

Tacrolimus (FK505, Prograf, Advagraf) ist ein 1984 in Japan (Fundort: Berg Tsukuba) aus *Streptomyces tsukubaensis* isoliertes Makrolid, dessen Name sich von „*Tsukuba macrolide immunosuppressant*“ ableitet. Als Calcineurininhibitor ist es im Wirkmechanismus eng verwandt mit dem strukturell grundverschiedenen Ciclosporin A, besitzt jedoch eine etwa hundertmal höhere immunsuppressive Wirkung (Land 2006). Tacrolimus (Tac) wurde 1994 erstmals als Prophylaxe zur Transplantatabstoßung nach Lebertransplantation zugelassen, was später auf Nieren- und Herztransplantation ausgeweitet wurde. Ein Off-Label-Use bei Autoimmunkrankheiten wie Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn wird praktiziert, ist in Europa aber nicht zulässig. Weiter kommt es in der topischen Anwendung bei atopischem Ekzem zum Einsatz.

1.6.1 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Tacrolimus zügig vom Gallenfluss unabhängig im Dünndarm resorbiert und an Erythrozyten und Plasmaproteine gebunden. Seine orale Bioverfügbarkeit zeigt starke interindividuelle Variabilität und liegt nur bei etwa 25%, bedingt durch eine hohe präsystemische Metabolisierung. Diese hohe extrahepatische Metabolisierung ist vor allem begründet durch das im gastrointestinalen Epithel befindliche Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) Isoenzym sowie durch die Aktivität des P-Glykoproteins der Enterozyten (Undre 2003). Weitere 10% der Elimination gehen auf einen First-Pass-Metabolismus durch CYP3A4 in der Leber zurück. Aufgrund der hohen Variabilität zusammen mit der engen therapeutischen Breite ist eine individualisierte Doseinstellung adaptiert an den gemessenen Serumtalspiegeln nötig. Eine Abweichung aus dem therapeutischen Bereich führt bei Überschreitung zu Toxizität (insb. Nephrotoxizität) und bei Unterschreitung zu Abstoßungsreaktionen (Kershner und Fitzsimmons 1996). Der maximale Blutspiegel (C_{max}) wird etwa zwei bis drei Stunden nach Einnahme erreicht (Estler und Schmidt 2007). Das Medikament muss mit Abstand zur Nahrungsaufnahme verabreicht werden, da diese die Resorption behindert. Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) orientiert sich meist am Talspiegel (C_{min}), der eine gute Korrelation mit der Area Under Curve (AUC) aufweist und etwa zehn bis zwölf Stunden nach Einnahme erreicht wird (Undre 2003). Eine Steady-State-Konzentration wird meist nach etwa drei Tagen erreicht (Astellas 2006).

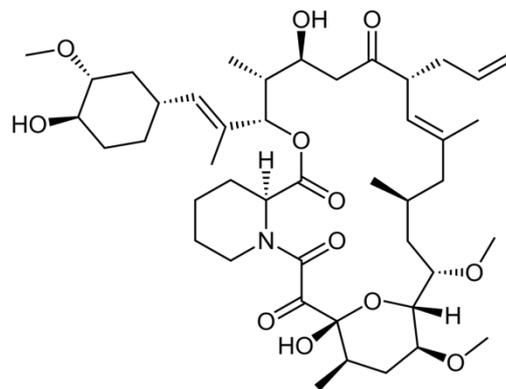


Abbildung 4: Strukturformel Tacrolimus ($C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$, $M_r = 822.0$ g/mol) (Quelle: Ben Mills, Wikipedia.de)

1.6.2 Wirkmechanismus

Tacrolimus, ehemals FK506, gehört als Makrolid-Antibiotikum wie CsA zur Klasse der Calcineurininhibitoren. Es entfaltet seine immunsuppressive Wirkung über eine Unterdrückung der Genexpression seiner Zielzellen. Tacrolimus bindet im Zytosol der T-Zelle das Immunophilin FK506-binding-protein (FKBP). Der entstandene Komplex inhibiert nun die

Calcineurinphosphatase, was calciumabhängige Vorgänge wie die IL-2-Gentranskription, Apoptose oder Zelldegranulation unterdrückt (Thomson et al. 1995). Folglich kann Calcineurin bei durch Antigenkontakt hervorgerufenem Calciumanstieg den Nuclear Factor of Activated T-Cells (NF-AT) nicht aktivieren, womit die Transkription und damit Produktion verschiedener T-Zell-Rezeptor-abhängigen Zytokine wie IL-2, Interferon- γ oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) unterbleibt (Eberlin 2010).

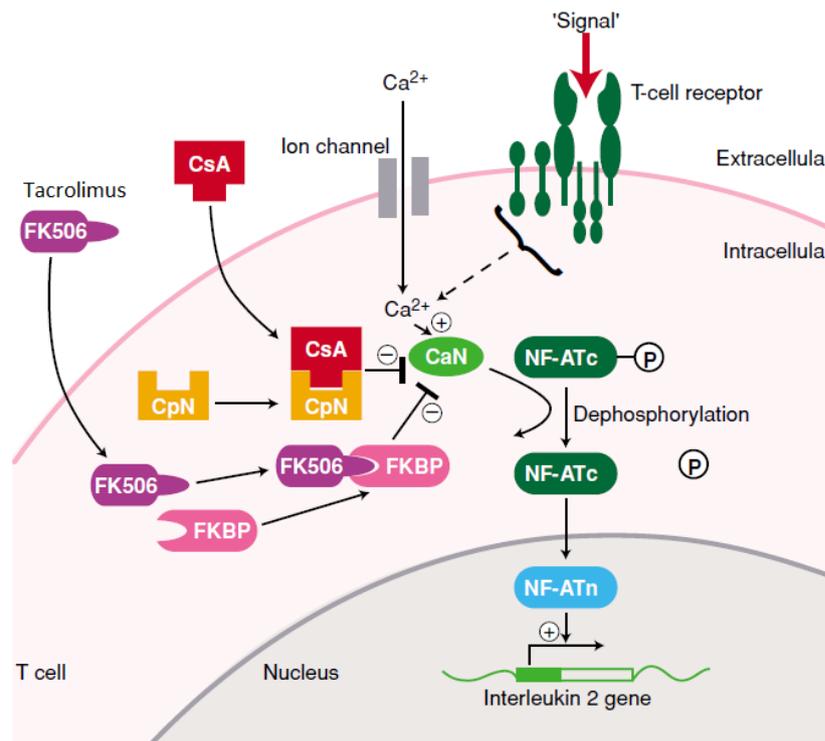


Abbildung 5: Wirkmechanismus Tacrolimus und Cyclosporin A (Quelle: Expert Reviews in Molecular Medicine; Cambridge University Press; 21.06.2000 (fig002ssh))

1.6.3 Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen

Da Tacrolimus ähnlich wie Cyclosporin A hauptsächlich über das CYP3A4-Isoenzym in der Leber metabolisiert wird, führen Induktoren des Enzyms (z.B. Barbiturate, Isoniazid, Carbamazepin oder Johanniskraut) durch Beschleunigung des Abbaus zu erniedrigten Tacrolimus-Blutspiegeln, während Inhibitoren des Enzyms (z.B. Calcium-Kanal-Blocker, Erythromycin, Antimykotika oder Grapefruitsaft) die Tacrolimus-Wirkung durch Verzögerung der Metabolisierung deutlich steigern. Aufgrund der engen therapeutischen Breite des Tacrolimus sollte eine Kombinationstherapie mit o.g. Inhibitoren und Induktoren möglichst vermieden oder, falls unvermeidbar, durch ein genaues TDM überwacht werden.

Die potentiell reversible Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren Tac und CsA wird in Kombination mit anderen nephrotoxischen Arzneistoffen wie Aminoglykosiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika verstärkt (Lemmer et al. 2011).

Die Anfälligkeit für virale, bakterielle, mykotische und protozoale Infektionen genauso wie das Risiko einer Tumorentwicklung sind unter Tacrolimus häufig erhöht (Astellas 2006). Weitere unerwünschte Wirkungen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Unerwünschte Wirkungen des Tacrolimus; sehr häufige (>1/10) und häufige (>1/100, <1/10) Ereignisse; modifiziert nach Fachinformationen von Prograf und Advagraf, Astellas 2006

Organklasse	Unerwünschte Ereignisse
Blut- und Lymphsystem	Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Blutgerinnungsstörungen
Haut	Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, starkes Schwitzen, Hirsutismus
Stoffwechsel	Hyperglykämien, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
Nervensystem	Tremor, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit
Auge/Ohr	Verschwommenes Sehen, Photophobie, Tinnitus
Herz	Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie
Kreislauf	Hypertonie, Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen
Gastrointestinaltrakt	Durchfall, Übelkeit, Blutungen, Perforationen und Ulzerationen

1.6.4 Unterschiede Prograf und Advagraf

Das seit fast 20 Jahren in der Transplantationsmedizin fest etablierte Prograf (BID) liefert seit seiner Einführung 1994 sehr gute immunsuppressive Ergebnisse, stellt aber aufgrund seiner zweimal täglich nüchtern einzunehmenden Formulierung eine hohe Anforderung an die Compliance des Patienten. Besonders nach Nierentransplantation ist die Rate an Non-Compliance mit 22% im Vergleich zu anderen Organempfängern mehr als verdoppelt, was gleichzeitig mit einer erhöhten Rate akuter Abstoßungen assoziiert ist (Dew et al. 2007; Butler et al. 2004). So sind akute Rejektionen oft mit einem zu geringen Tacrolimus Blutspiegel begründet, der häufig auf Non-Compliance zurückgeht (Tada et al. 2003). Das Risiko eines Transplantatverlustes war in einer Analyse bei Non-Compliern um das Siebenfache erhöht (Butler et al. 2004). Die Wahrscheinlichkeit einer guten Compliance steigt bei morgendlicher Gabe und mit Reduktion der Einnahmefrequenz. So kann sie durch einmal tägliche Gabe im Vergleich zu zweimal täglicher Gabe mehr als verdoppelt werden (Weng 2005). Es konnte gezeigt werden, dass Compliance unabhängig von Alter, Geschlecht oder Bildungsniveau ist, jedoch mit Zunahme der Zeit nach Transplantation sinkt (Siegal und Greenstein 1999).

Auf dieser Basis wurde 2007 die retardierte Tacrolimus-Formulierung Advagraf (QD) vorgestellt, die mit ihrer einmal täglichen Gabe das Ziel einer Verbesserung von Compliance,

Lebensqualität und Langzeitergebnissen hatte. Weiteres Kriterium im Vergleich zu Prograf war eine ebenso gute Korrelation von AUC_{0-24} und C_{min} , was eine Übertragung des für Prograf verwendeten therapeutischen Monitoring und dessen Zielspiegelbereiche ermöglicht. Bestreben bei der Entwicklung von Advagraf war eine äquivalente Gesamt-Tacrolimusexposition bei reduziertem Maximalspiegel, was zusätzlich unerwünschte Wirkungen senken könnte. Voraussetzung hierfür ist eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung und Resorption im gesamten Magen-Darmtrakt und damit eine Wirkstoffexposition im therapeutischen Bereich über 24 Stunden (Weisser 2007). Dies wurde durch eine galenische Formulierung unter Zuhilfenahme einer Beschichtung mit Hypromellose und Ethylcellulose erreicht, die eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung bewirken (Eberlin 2010).

2. Zielstellung

Die Einnahme von Immunsuppressiva nach Nierentransplantation ist notwendig, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden oder gegebenenfalls zu therapieren. Aufgrund der heute erreichten hohen Langzeitfunktionsraten der Transplantate wächst die Anforderung an immunsuppressive Medikamente, ein möglichst günstiges Nebenwirkungsprofil und ökonomische Aspekte mit hoher Patientencompliance zu vereinen, um so einen langjährigen Einsatz zu ermöglichen.

Diese retrospektive Untersuchung stellt die ersten klinischen Erfahrungen mit dem de-novo Einsatz von Advagraf dem am NTZ Halle seit vielen Jahren verwendeten Prograf gegenüber. Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob es mit seiner einmal-täglich einzunehmenden Dosierung im klinischen Alltag in Bezug auf Wirkung und Handling gleichwertig oder überlegen zum etablierten Prograf mit zweimal-täglicher Dosierung ist. Weiter wurden Veränderungen des Nebenwirkungsprofils, der Rejektionsraten und der Dosisfindung zur Einstellung eines angemessenen Blut-Tacrolimusspiegels untersucht.

Sekundär wurde der Einsatz beider Medikamente in speziellen Transplantationssituationen wie dem European Senior Program, der Lebendspende oder bei hoch-immunisierten Empfängern analysiert und verglichen.

Die benötigten Parameter wurden aus der Dokumentation des ersten stationären Aufenthalts, sowie den Verlaufskontrollen nach einem, drei, sechs und 12 Monaten erhoben und analysiert.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur soll eine Empfehlung des zukünftigen Einsatzes beider Tacrolimus-Formulierungen definiert werden, um klinische Steuerbarkeit, Langzeitergebnisse und Patientenzufriedenheit zu verbessern.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Grundlage der vorliegenden retrospektiven Studie sind die Daten eines Kollektivs von 100 Patienten, die zwischen März 2006 und September 2008 am Nierentransplantationszentrum (NTZ) Sachsen-Anhalt der urologischen Universitäts- und Poliklinik Halle erfolgreich nach Lebend- oder Kadavernierenspende transplantiert wurden.

Mit der Einführung Advagrafs im Sommer 2007 wurde die Basisimmunsuppression am NTZ Halle von standardmäßig Prograf, Urbason und CellCept auf Advagraf, Urbason und CellCept umgestellt. Es wurden ab Juni 2007 die ersten fünfzig Patienten unter Advagraf und die bis dahin letzten fünfzig mit Prograf immunsupprimierten Patienten mit einem Follow-up von einem Jahr erfasst. Patienten, die aufgrund von nicht-immunologischen Komplikationen transplantatektomiert wurden, verstarben oder sich der Nachsorge entzogen, wurden nicht berücksichtigt.

3.1.1 Datenerhebung

Die Daten der 100 Patienten wurden auf Grundlage von Spenderprotokollen, Anamnesebögen, Operations- und Entlassungsberichten sowie den Verlaufsprotokollen vollständig per EDV in Microsoft Excel 2007 erfasst und retrospektiv ausgewertet. Es wurden Spender- und Empfängerdaten sowie Verlaufparameter im Beobachtungszeitraum von einem Jahr post transplantationem erfasst. Diese Daten wurden im sich der Transplantation anschließenden Aufenthalt und während jeder zusätzlichen Hospitalisierung oder planmäßigen Verlaufskontrolle im ersten Jahr erhoben. Eine Übersicht der erfassten Daten gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Auflistung erhobener Spender- und Empfängerparameter

Spenderdaten	Empfängerdaten	
	Präoperativ	Peri-/ Postoperativ
Alter bei Transplantation	Alter bei Transplantation	HLA-Mismatch
Geschlecht	Geschlecht	Kalte Ischämiezeit
Lebend-/ Kadaverspende	Größe	Anastomosenzzeit
Todesurasche bei Kadaverspende	Gewicht	Immunsuppressive Therapie*
Nierenseite	BMI	Delayed Graft Function
Blutgruppe	Nierenseite	Postoperative Dialysen
Creatinin	Blutgruppe	Arzneimittelnebenwirkungen
CMV-Serologie	Panel reactive Antibodies	Auftreten von Rejektionen
	CMV-Serologie	Weitere Komplikationen
	Grunderkrankung	Dauer stationärer Aufenthalt
	Begleiterkrankungen	Creatinin im Verlauf
	Dialysedauer bis NTX	CRP im Verlauf
		CRP im Urin im Verlauf
		GFR im Verlauf
		Stationäre Aufenthalte im 1. Jahr
		Entfernung Doppel-J-Schiene

* Tacrolimus: Initialdosis, Dosis bei Entlassung, Dosis/kg KG, Erreichen des Zielbereichs, Talblutspiegel bei Entlassung, Dosiswechsel bis Entlassung; Dosierung Co-Medikation

Creatinin wird als harnpflichtiges Stoffwechselprodukt nahezu vollständig tubulär filtriert, konstant über den Urin ausgeschieden und dient somit als Nierenfunktionsparameter. Der Blutplasmaspiegel sollte bei Männern altersabhängig 110-125µmol/l und bei Frauen 95µmol/l nicht überschreiten, ist aber abhängig von Muskelmasse, körperlicher Aktivität, Alter und Geschlecht und dient deshalb nur zur groben Beurteilung der Nierenfunktion. Weiterer Nachteil ist, dass der Wert erst ab einem Funktionsverlust der Nieren von mehr als 50 Prozent ansteigt (Nowack et al. 2009).

Eine genauere und frühere Dokumentation einer Nierenfunktionseinschränkung ermöglicht die Erfassung der **glomerulären Filtrationsrate (GFR)**, die der Creatinin-Clearance nahezu entspricht. Die GFR wird in unserer Studie anhand der MDRD-Formel (nach **M**odification of **D**iet **R**enal **D**isease-Studie) abgeschätzt, welche Serumcreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse berücksichtigt (Keller und Geberth 2010):

$$GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times (Creatinin \text{ i.S.})^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,21 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

Eine Transplantat-Dysfunktion wurde literaturkonform definiert ab einer GFR kleiner als 40 (ml/min/1,73 m²) (Albano et al. 2013).

Das in Kapitel 1.3.1 erläuterte **HLA-Mismatch** erfasst die Anzahl der Nichtübereinstimmungen je zweier Antigene (diploider Chromosomensatz des Menschen) auf den drei HLA-Loci A, B und DR zwischen Spender und Empfänger. Eine sogenannte „Full-House-Niere“ mit vollständiger Organkompatibilität weist eine Übereinstimmung in allen sechs untersuchten HLA-Loci auf, hat also kein Mismatch.

- Spendertypisierung: **A1-A2** **B7-B27** **DR3-DR6**
- Empfängertypisierung: A2-A23 B27-B44 DR3-DR5

Beispiel einer HLA-Typisierung der Loci HLA-A, -B, -DR mit 3 Mismatches in den Spender-Antigenen HLA-A1, -B7 und -DR6 (Groth 2004).

Die Bestimmung der ebenfalls in Kapitel 1.3.1 angesprochenen **Panel-Reactive-Antibodies (PRA)** erfolgte serologisch im HLA-Labor der Universität Halle-Wittenberg mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), Luminex®-Test sowie Lymphozytotoxizitätstest und wird als Screening auf Antikörpern gegen HLA-Klasse-I-Antigene (HLA-A und HLA-B) sowie HLA-Klasse-II-Antigene (HLA-DR) in Prozent (aktuelle PRA% / historische PRA%) ausgedrückt (Seeger 2005). Hierbei wird Spenderserum auf Reagibilität mit Lymphozyten verschiedener HLA-typisierter Spender untersucht und damit das Ausmaß der Alloimmunisierung des Empfängers gegen verschiedene potentielle Spender gemessen (Geiger 2003).

Ischämie ist definiert als Minderdurchblutung oder vollständiger Ausfall der Blutzufuhr eines Organs. Die **kalte Ischämiezeit (CIT)** beschreibt den Zeitraum zwischen Beginn der kalten Perfusion des Spenderkreislaufs bis zur Wiederentnahme der Niere aus dem Eis und dem Beginn der Gefäßanastomose. Die gemischte Ischämiezeit oder **Anastomosenzeit** (= Warme Ischämiezeit) ist der Zeitraum zwischen Beginn der Gefäßanastomose mit dem Empfängerkreislauf bis zu ihrer Eröffnung und damit der Reperfusion der transplantierten Niere (Geiger 2003; Al-Mwalad 2005).

Die **Delayed-Graft-Function (DGF)** wird in dieser Arbeit definiert als Notwendigkeit mindestens einer Dialysebehandlung innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation (Kapitel 1.4.1).

CRP (C-reaktives Protein) ist ein von Hepatozyten gebildetes Akutphaseprotein und dient als Marker Interleukin-induzierter Entzündungsreaktionen (Hallbach 2006). Aufgrund der hohen Infektgefahr unter Immunsuppression ist eine enge Überwachung in der Frühphase nach NTX besonders wichtig. Weiter hat sich CRP in den letzten Jahren als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen etabliert, einer häufigen Komorbidität chronisch-nierenkranker Patienten (Ridker 2007). Die Bestimmung des C-reaktiven-Proteins im Urin (Urin-CRP) mittels ILMA (Immunoluminometrischer Assay) ist zusätzlich ein nicht-invasiver Marker zur Diagnostik einer

akuten Rejektion nach NTX und kann in einigen Fällen den Verzicht einer komplikationsreichen Transplantatbiopsie ermöglichen (Hamza 2006).

Die in Kapitel 1.3.2 erläuterte **akute Rejektion** wurde im Studienzeitraum vorwiegend klinisch und laborchemisch diagnostiziert. Dies ist darin begründet, dass das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Halle in dieser Zeit keine Nephropathologie zur Verfügung stellen konnte und so die erfolgten Biopsien keine für die Studie verwertbaren Ergebnisse bzw. Einteilungen nach Banff lieferten. Erst ab Ende des Untersuchungszeitraums wurden Biopsien an ein Referenzlabor geschickt, so dass diese Daten nicht in die Arbeit einfließen konnten. Eine akute Rejektion wurde klinisch diagnostiziert bei Vorliegen eines Creatininanstiegs, Rückgangs der Diurese nach Ausschluss anderer die Nierenfunktion verschlechternden Ursachen wie HWI, Pyelonephritis oder Sepsis sowie Schmerzen im Transplantatbereich. Zusätzlich wurde der Verdacht durch Bestimmung des Urin-CRP und sonographische Messung der Transplantatperfusion untermauert.

3.2 Standardimmunsuppression nach Nierentransplantation

3.2.1 Primäres immunsuppressives Regime

Patienten ohne erhöhtes immunologisches Risiko (aktuelle PRA <10%, historische PRA < 20%, 1. Transplantation) wurden in unserer Studie mit einer Tripletherapie bestehend aus Prograf (Tacrolimus BID) oder Advagraf (Tacrolimus QD) in Kombination mit MMF und Methylprednisolon therapiert.

Es wurde bereits präoperativ die erste Dosis Tacrolimus 0,1mg/kgKG oral verabreicht. Prograf wurde im Anschluss an die Transplantation zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden mit einer Dosierung von 0,1mg/kgKG/d gegeben. Advagraf wurde einmal täglich morgens dosisäquivalent mit 0,1mg/kgKG/d verabreicht. Die Dosierung wurde in beiden Gruppen angepasst, um die angestrebten Talspiegel von 10-13ng/ml (Tag 1-21), 8-10ng/ml (Tag 22-41) und 5-8ng/ml (Tag 42-365) zu erreichen. Pharmakodynamische Studien ergaben, dass je nach Zeitpunkt Talspiegel zwischen 4-15ng/ml ausreichenden Schutz vor akuten Abstoßungen und Nebenwirkungen gewährten (Bunnapradist et al. 2013) (Kershner und Fitzsimmons 1996).

Begleitend wurde 3-4h vor Reperfusion 500mg, 12h nach NTX 250mg und am ersten Tag post transplantationem 125mg Methylprednisolon gegeben. Die Glucocorticoidtherapie wurde mit 20mg/d (Tag 2-14), 15mg/d (Tag 15-28), 10mg/d (Tag 29-39) und 4mg/d ab Tag 40 fortgeführt.

MMF wurde zweimal täglich oral im Abstand von 12h verabreicht (1g-0-1g). Die erste Gabe fand am ersten postoperativen Tag statt. Ab dem 21. Tag erfolgte die Dosisreduktion auf zweimal täglich 0,5g (0,5g-0-0,5g).

3.2.2 Induktionstherapie

Bei hochimmunisierten sensibilisierten Patienten (aktuelle PRA >20%, historische PRA > 20%, 2. Transplantation) wurde intraoperativ eine i.v.-Induktionstherapie mittels ATG 9mg/kgKG eingeleitet. Am 1.-5. Tag wurden je 4mg/kgKG infundiert.

3.2.3 Rejektionstherapie

Bei klinischem Verdacht auf eine akute Abstoßung wurde eine Urbasonstoßtherapie mit 500mg/d (Tag 1-5), 125mg/d (Tag 6) und 20mg/d (ab Tag 7) eingeleitet. Trat hierauf keine Besserung auf wurde auf ATG 5mg/kgKG/d über 7-10 Tage umgestellt.

3.2.4 Co-Medikation

Prophylaktisch wurde als Antibiose perioperativ 1,5g Ampicillin intravenös und ab Tag 1 zweimal täglich oral gegeben. Eine CMV-Prophylaxe erfolgte bei Empfängern eines CMV-positiven Organs sowie bei immunisierten CMV-positiven Empfängern mittels Ganciclovir und Valganciclovir.

CMV	R-	R+
D-	-	+
D+	+	+

Tabelle 7: Entscheidung einer CMV-Prophylaxe nach CMV-Status des Spenders (D) und Empfängers (R)

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007 und IBM SPSS Statistics Version 21 sowie JavaScript basiert auf www.daten-consult.de und www.graphpad.com.

Zur deskriptiven Analyse der Patientenkollektive beider Gruppen wurden Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Standardfehler und Mediane berechnet oder Absolut- und Prozentanteile angegeben.

Zum Testen von Unterschieds-Hypothesen in der analytischen Statistik kamen je nach Skalenniveau unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Intervallskalierte Daten bei normalverteilter Grundgesamtheit wurden mittels t-Test nach Student für unabhängige Stichproben auf Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen verglichen. Für die Analyse nominaler Daten wie beispielsweise der DGF wurden der Chi-Quadrat- (χ^2) -Test und bei kleinen Werten (<5) pro Zelle der Kontingenztafeln der Exakte Test nach Fisher eingesetzt.

In der Arbeit wurden Unterschiede bei einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant, bei einem p-Wert $< 0,1$ als grenzwertig signifikant und bei einem p-Wert $< 0,001$ als hochsignifikant interpretiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Spendercharakteristika

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Demographie der 100 Spender. Diese hatten bei Transplantation ein Durchschnittsalter von 55 Jahren in beiden Gruppen mit einer Range von 20-74 (Prograf) bzw. 14-80 (Advagraf) Jahren. Die häufigsten Todesursachen der Kadaverspender waren intrakranielle Blutungen (34), Schädel-Hirn-Traumata (16) und Hirninfarkte (14). Die durchschnittlichen Serumcreatininwerte lagen in beiden Gruppen im Normbereich sowohl für Männer (<110,5 µmol/l) als auch Frauen (<99,36 µmol/l) und unterschieden sich nur grenzwertig signifikant ($p=0.0898$).

Tabelle 8: Spendercharakteristika (SD = Standardabweichung; CMV = Cytomegalievirus)

	Prograf/MMF/US (n=50)	Advagraf/MMF/US (n=50)
Geschlecht		
Männlich	25 (50%)	23 (46%)
Weiblich	25 (50%)	27 (54%)
Alter		
Mittelwert ± SD	54,7 ± 13,18	55,56 ± 14,98
Creatinin (µmol/l)		
Mittelwert ± SD	90,67 ± 46,28	79,9 ± 32,75
CMV-positiv	22 (44%)	30 (60%)

4.1.2 Empfängercharakteristika

Die Demographie der 100 untersuchten Empfänger war in beiden Gruppen wie in Tabelle 9 beschrieben weitestgehend vergleichbar. Der erhöhte Anteil an Diabetikern in der Prograf-Gruppe ist nicht signifikant ($p=0,3178$). Ebenso zeigt die präoperative Dialysedauer keinen signifikanten Unterschied ($p=0,1505$), ist aber im Mittel um 13 Monate in der Prograf-Gruppe verlängert. Eine Induktionstherapie mittels ATG oder Basiliximab war in der Prograf-Gruppe grenzwertig signifikant erhöht ($p=0.0716$). Weder der Anteil an Retransplantationen ($p=1,0$) noch das Vorhandensein präexistenter zytotoxischer Antikörper ($p=0,6889$) variierte stark in beiden Gruppen.

Die strukturellen und chirurgischen Parameter kalte Ischämiezeit ($p=0,9291$) und Anastomosenzzeit ($p=0,0958$) unterschieden sich nicht bzw. lediglich grenzwertig signifikant.

In etwa einem Viertel der Transplantationen beider Gruppen handelte es sich um eine Lebendspende.

Tabelle 9: Empfängercharakteristika und ausgewählte Transplantationsdaten

	Prograf/MMF/US (n=50)	Advagraf/MMF/US (n=50)
Geschlecht		
Männlich	29 (58%)	30 (60%)
Weiblich	21 (42%)	20 (40%)
Alter		
Mittelwert \pm SD	50,3 \pm 13,6	52,7 \pm 12,5
Median	50	55
Range	22-70	22-70
Altersgruppen		
<65	39 (78%)	36 (72%)
\geq 65 (ESP)	11 (22%)	14 (28%)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert \pm SD	26,8 \pm 4,7	25,6 \pm 4,0
Diabetes Typ I oder II*		
	7 (14%)	3 (6%)
Hypertonie*		
	43 (86%)	44 (88%)
Spendertyp		
Lebendspende	12 (24%)	13 (26%)
Kadaverspende	38 (76%)	37 (74%)
Kalte Ischämiezeit (min)		
Mittelwert \pm SD	463,34 \pm 350,96	442,54 \pm 302,70
Median	469	414,5
Range	6-1368	36-1206
Anastomosenzzeit (min)**		
	37,94 \pm 12,5	42,3 \pm 15,67
Anzahl Retransplantationen		
	2 (4%)	3 (6%)
Präop. Dialysedauer (Monate)		
Mittelwert \pm SD	58 \pm 43,5	45,2 \pm 38,1
PRA		
> 0%	25 (50%)	22 (45%)
>50%	4 (8%)	7 (14%)
CMV-Status Mismatch***		
	10 (20%)	13 (26%)
Induktionstherapie****		
	18 (36%)	9 (18%)
HLA-Mismatches		
0	5 (10%)	3 (6%)
1	3 (6%)	3 (6%)
2	7 (14%)	7 (14%)
3	16 (32%)	17 (34%)
4	10 (20%)	8 (16%)
5	8 (16%)	8 (16%)
6	1 (2%)	4 (8%)
Mittelwert \pm SD	3,02 \pm 1,52	3,28 \pm 1,54

* Vor Transplantation bestehend

** Anastomosenzzeit = Warme Ischämiezeit

*** D+/R- (Donor CMV-positive/ Recipient CMV-negative)

**** Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin oder Basiliximab

(US = Urbason; MMF = Mycophenolat-Mofetil; SD = Standardabweichung; ESP = European Senior Program; BMI = Body Mass Index; PRA = Panel Reactive Antibodies; CMV = Cytomegalievirus; HLA = Humanes Leukozyten Antigen)

Die häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz im Empfängerkollektiv sind in Abbildung 6 illustriert. Unter Sonstige zusammengefasst sind die Erkrankungen Schrumpfnieren, IgA-Nephritis, Lupus Erythematodes, urogenitale Fehlbildungen, Refluxnephropathie, Gichtnephropathie, interstitielle Nephritis und das Alport Syndrom.

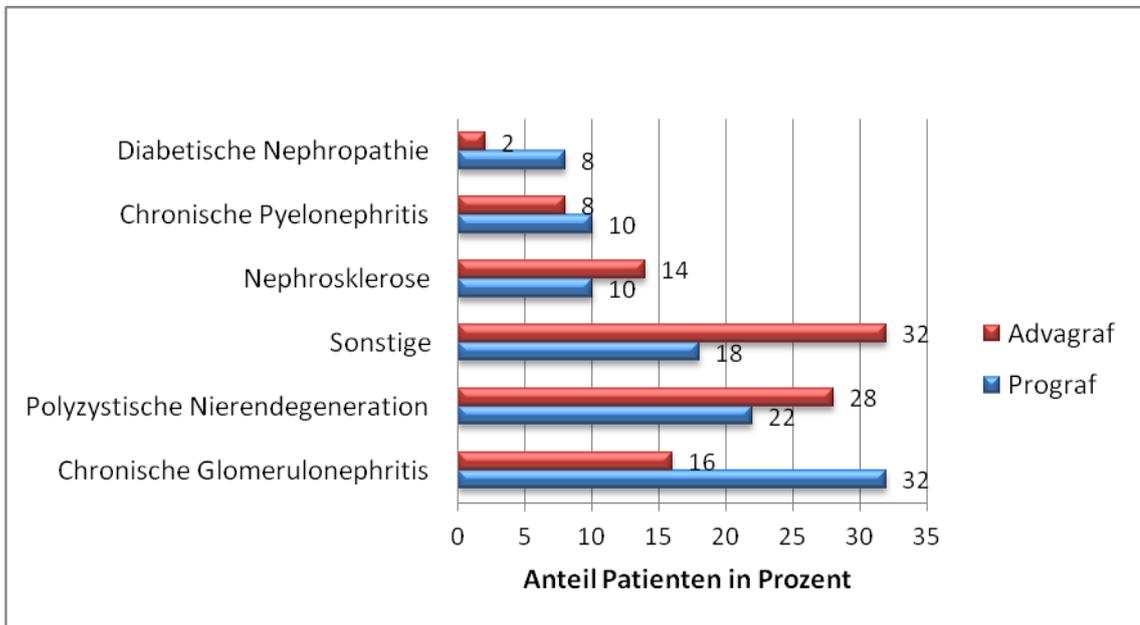


Abbildung 6: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz im Empfängerkollektiv

Das Patientenalter beider Gruppen war mit einem Durchschnitt von 50,3 (Prograf) bzw. 52,7 (Advagraf) Jahren vergleichbar ($p=0,3727$). Der jüngste Empfänger war bei Transplantation 22, der älteste 70 Jahre in beiden Gruppen. 25 Patienten nahmen mit über 65 Jahren am ESP teil.

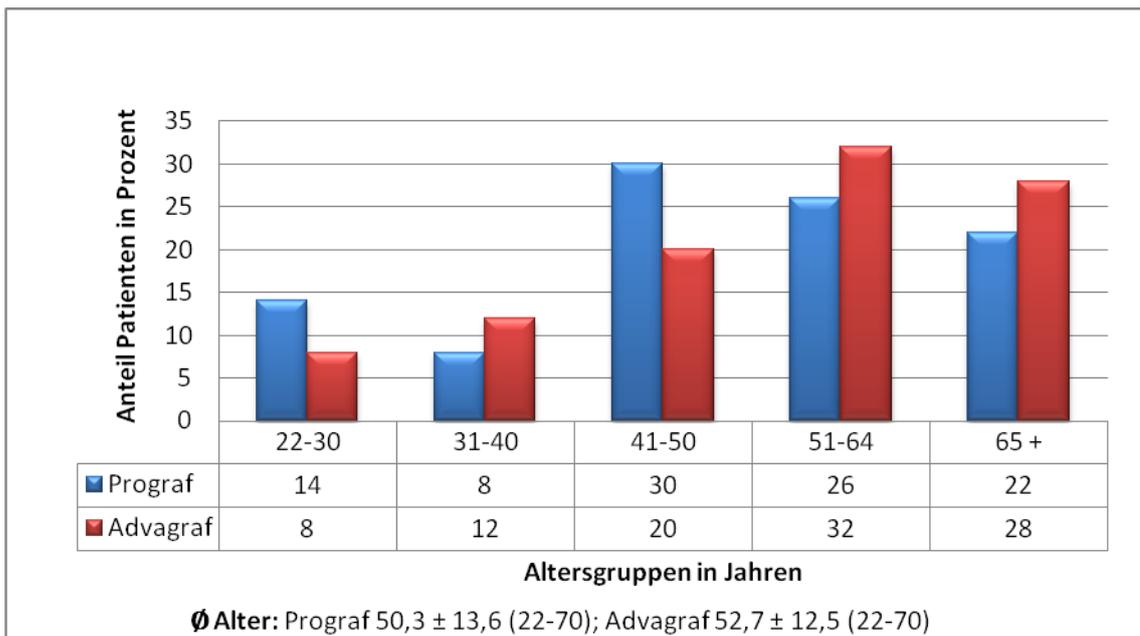


Abbildung 7: Altersverteilung des Empfängerkollektivs

Die Anzahl an Nichtübereinstimmungen zwischen Spender und Empfänger im HLA-Mismatch zeigt Abbildung 8. Die Durchschnittswerte waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,3976$). Eine Full-House-Niere mit vollständiger Organkompatibilität konnte in der Prograf-Gruppe fünf Mal und in der Advagraf-Gruppe drei Mal transplantiert werden. Es wurde in beiden Gruppen, die Lebendspenden eingeschlossen, immer ABO-kompatibel transplantiert.

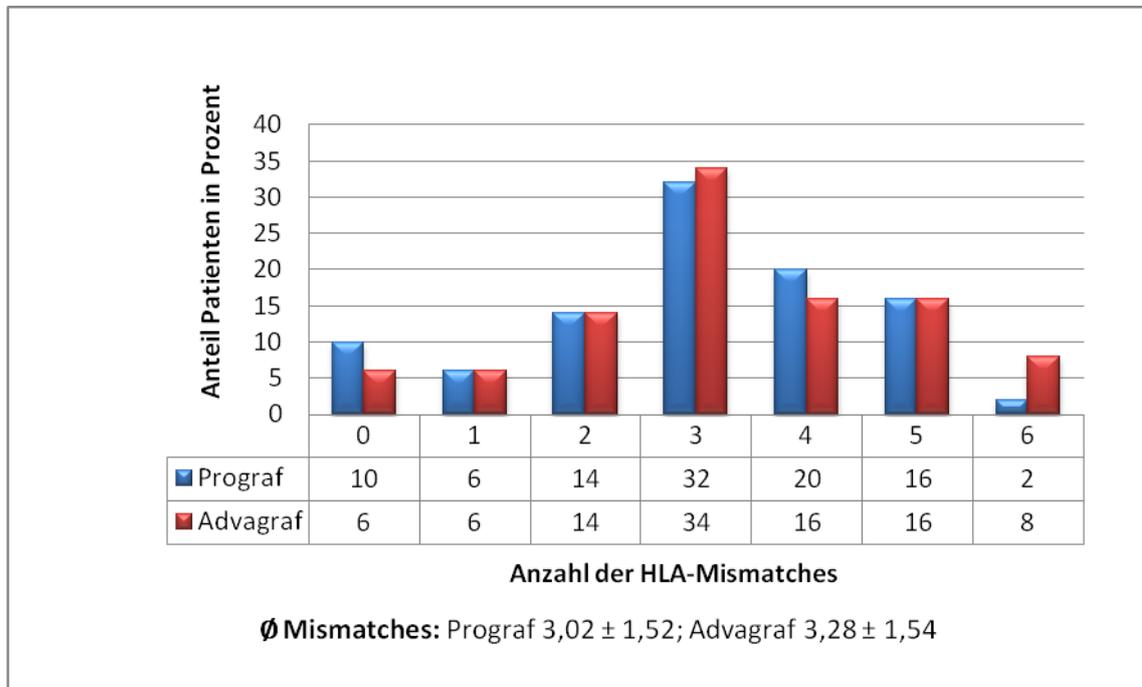


Abbildung 8: Anzahl der HLA-Mismatches

4.2 Immunsuppression

4.2.1 Primäre Immunsuppression - Dosierung und Talspiegel

Die Tacrolimus-Dosis pro Tag wurde für Prograf als Summe der morgendlichen und abendlichen Dosierung und für Advagraf als Einzeldosis erfasst und in Relation zum Körpergewicht gestellt. Routinekontrollen mit Erfassung der Tacrolimus-Dosierung und des Tacrolimus-Talblutspiegels erfolgten an Tag (1), 7, 30, 90, 180 und 360 (Abb. 9, 11), wobei der erste stationäre Aufenthalt mit Initial- und Entlassungsdosis genauer in Abbildung 10 illustriert ist.

Es konnte zu jeder Zeit des Beobachtungszeitraums ein hochsignifikanter ($p<0,001$) Unterschied in der Dosierung zwischen Prograf und Advagraf nachgewiesen werden. In der Advagraf-Gruppe wurde täglich im Schnitt 55% mehr Tacrolimus verabreicht um stabile Zielblutspiegel zu erreichen (siehe Abb. 12). Weiter zeigt sich eine deutlich größere interindividuelle Variabilität der Tacrolimus-Dosierung in der Advagraf-Gruppe über alle

Kontrollen, welche aber in beiden Gruppen im Verlauf abnimmt. Gemeinsam war eine maximale Dosierung nach einem Monat und eine stabile Minimaldosis mit 0,07 (Prograf) und 0,1 (Advagraf) mg/kgKG/d am Ende des Beobachtungszeitraums.

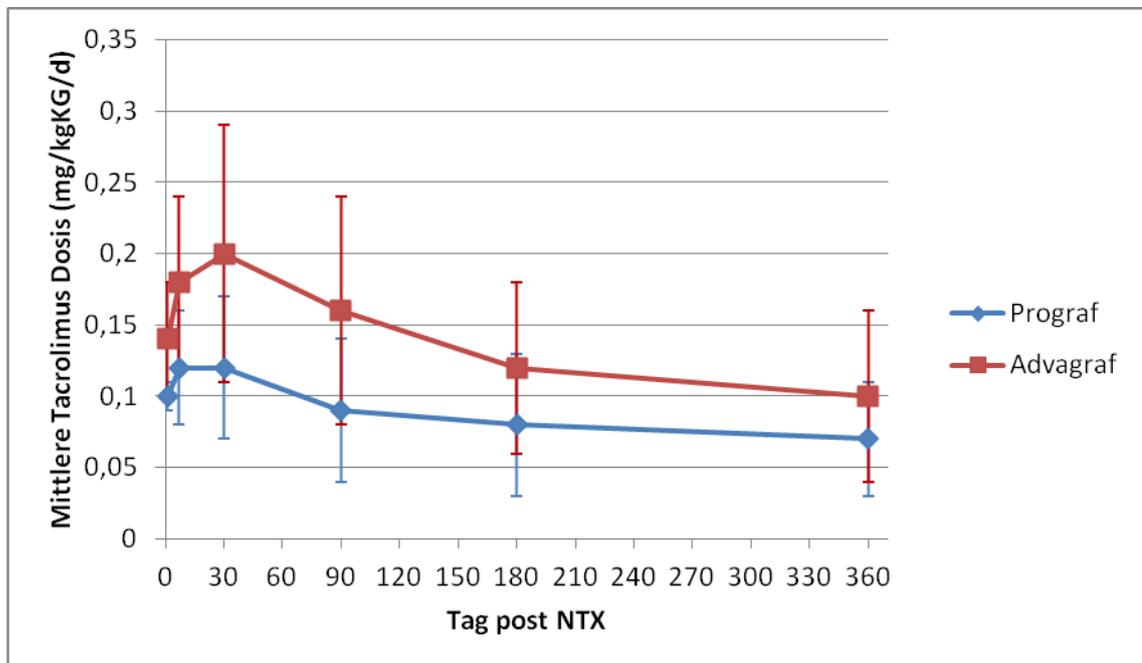


Abbildung 9: Mittlere (\pm SD) Tacrolimus Dosis pro Tag in Abhängigkeit vom Körpergewicht im ersten Jahr

Die mittlere Tacrolimus-Dosis betrug in der Prograf-Gruppe $0,1 \pm 0,01$ und in der Advagraf-Gruppe $0,14 \pm 0,04$ mg/kgKG/d am Tag der Transplantation. Diese steigerte sich bis zur Entlassung in beiden Gruppen auf $0,12 \pm 0,05$ (Pro) und $0,2 \pm 0,08$ (Adv) mg/kgKG/d mit der schon oben angesprochenen höheren Streubreite in der Advagraf-Gruppe.

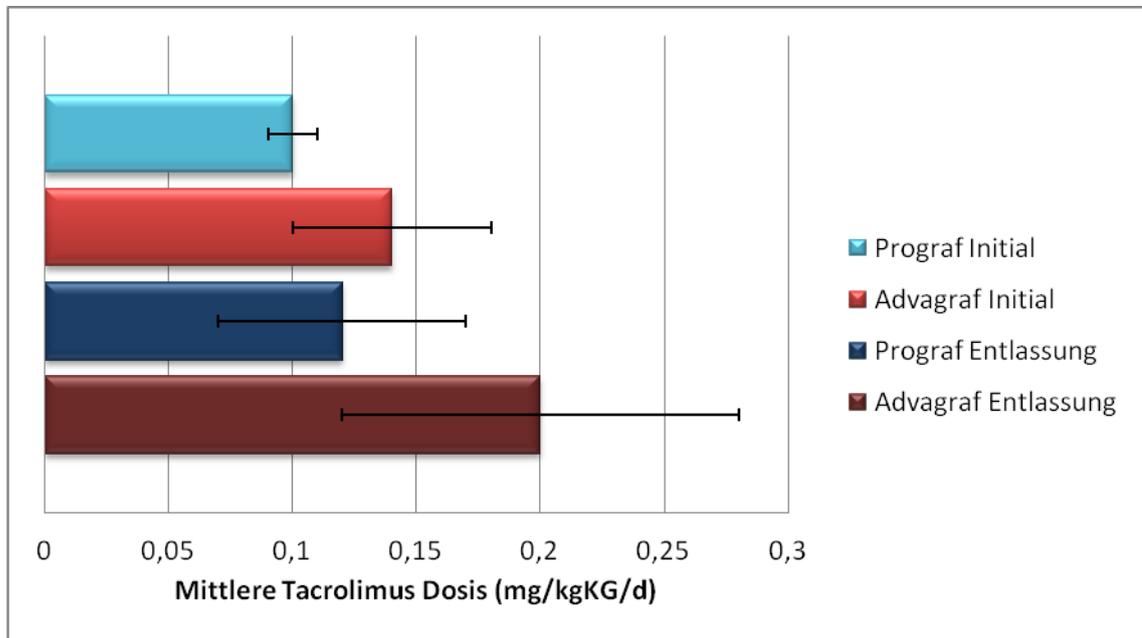


Abbildung 10: Mittlere (\pm SD) Tacrolimus-Dosis pro Tag in Abhängigkeit vom Körpergewicht während des ersten stationären Aufenthalts

Die Patienten waren bis zur Entlassung nach Transplantation vergleichbar lang $19,3 \pm 7,53$ (Pro) und $20,02 \pm 9,91$ (Adv) hospitalisiert ($p=0,6864$). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums hatten die Patienten beider Gruppen ebenfalls ähnlich viele stationäre Tage $40,02 \pm 24$ vs. $40,24 \pm 33$.

Innerhalb des ersten stationären Aufenthalts musste die Dosierung in der Prograf-Gruppe durchschnittlich $2,86 \pm 1,44$ Mal, in der Advagraf-Gruppe $3,18 \pm 1,75$ Mal angepasst werden ($p=0,326$). Das bedeutete einen mittleren Dosiswechsel alle 7 bzw. 6 (Pro/Adv) Tage.

Die mittleren Tacrolimus-Talblutspiegel waren über den gesamten Studienzeitraum in der Advagraf-Gruppe im Vergleich zur Prograf-Medikation leicht erhöht. Der größte Unterschied bestand sieben Tage nach Transplantation mit einem mittleren Tacrolimusspiegel von $8,27 \pm 2,56$ (Pro) und $9,37 \pm 3,39$ (Adv) ng/ml ($p=0,0734$). Die Standardabweichung als Maß der Variabilität war auch hier bis Tag 180 in der Advagraf Gruppe konstant größer. In der ein-Jahres-Kontrolle hingegen war die Streuung der Patienten unter Prograf mit $6,65 \pm 2,51$ vs. $7,01 \pm 2,03$ ng/ml höher als unter Advagraf ($p=0,4587$). Am Tag der Entlassung war der mittlere

Tacrolimus-Talblutspiegel mit $9,29 \pm 3,11$ vs. $11,2 \pm 6,19$ ng/ml ($p=0,326$) nach Advagraf-Einnahme um 20% höher.

Der Zieltalblutspiegel von 10-13ng/ml wurde unter Prograf im Mittel nach $7,02 \pm 3,44$ und unter Advagraf nach $5,75 \pm 6,2$ Tagen erreicht ($p=0,1981$). Auch hier zeigte sich eine größere Streuung unter Advagraf. Der Zieltalblutspiegel wurde während des ersten stationären Aufenthalts unter Prograf von 4 Patienten und unter Advagraf von 2 Patienten nicht erreicht. Nach dem ersten Jahr befanden sich 48% der Prograf und 57% der Advagraf Patienten im Bereich des Zieltalblutspiegels von 5-8ng/ml ($p=0,5174$).

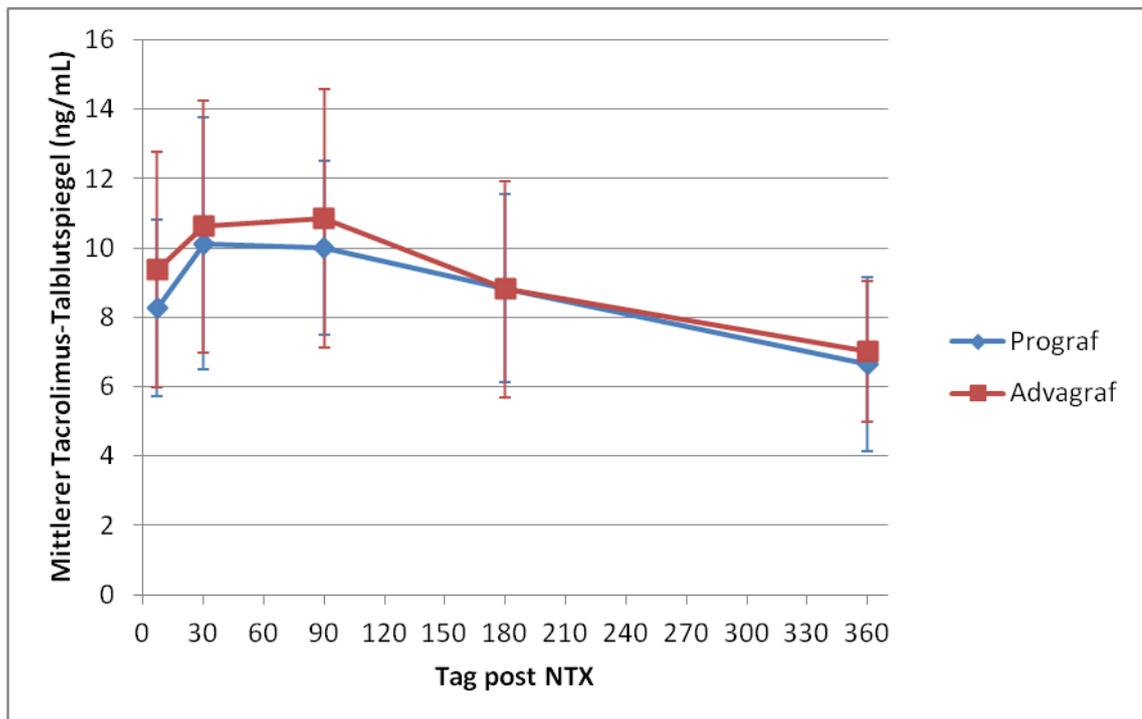


Abbildung 11: Mittlerer (\pm SD) Tacrolimus-Talblutspiegel im ersten Jahr

Abbildung 12 illustriert das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Dosierung und den daraus im Mittel resultierenden Talblutspiegeln in beiden Gruppen. Es konnte wie oben beschrieben gezeigt werden, dass durchschnittlich deutlich höhere Advagraf-Dosen nötig waren, um vergleichbare Serumkonzentrationen zu erreichen.

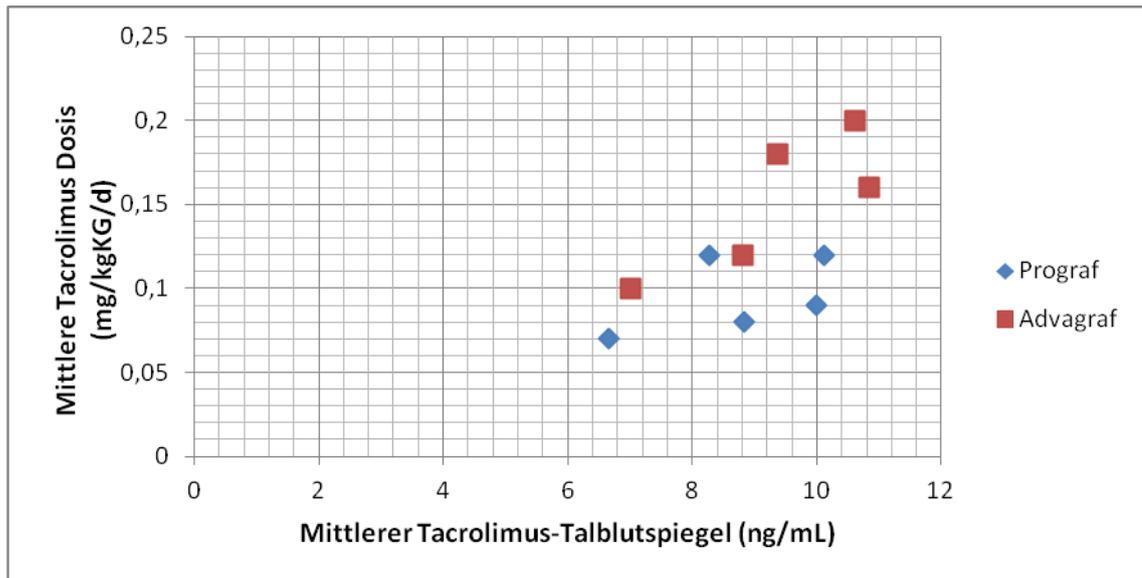


Abbildung 12: Relation der Tacrolimus-Talblutspiegel mit der Tacrolimus-Dosierung

4.2.2 Co-Medikation

Im Rahmen der Triple-Therapie wurden begleitend zum Tacrolimus das Glucocorticoid Methylprednison (Urbason) und Mycophenolat-Mofetil MMF (CellCept oder Myfortic) verabreicht.

Der grundlegende Verlauf der Glucocorticoid-Dosierung war in beiden Gruppen über den Studienzeitraum vergleichbar, jedoch zeigte sich nach dem ersten und dritten Monat ein deutlich erhöhter Bedarf an Methylprednison unter Prograf-Medikation (siehe Abb. 13). Die mittlere Dosierung an Tag 30 betrug $23,8 \pm 22,43\text{mg}$ vs. $17,77 \pm 3,67\text{mg}$ ($p=0,0781$) sowie $22,53 \pm 4,56\text{mg}$ vs. $10,28 \pm 3,93\text{mg}$ ($p < 0,0001$) an Tag 90 für Prograf- bzw. Advagraf-Patienten. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren die Dosierungen beider Gruppen entsprechend auf $5,04 \pm 3,69\text{mg}$ und $5,52 \pm 2,93\text{mg}$ gesunken. Zwölf Monate nach Transplantation waren drei Prograf-Patienten und ein Advagraf-Patient Steroid-frei. Nach Absetzen des Urbasons kam es bei keinem dieser Patienten zum klinischen Verdacht einer Rejektion und es wurde auch bis Beobachtungsende nicht wieder angesetzt.

Analog zur primären Immunsuppression war auch bei der Glucocorticoid-Dosierung über den gesamten Zeitraum eine größere Variabilität in der Prograf-Gruppe festzustellen. Die Standardabweichung wurde aufgrund der teils hohen Werte zur besseren Darstellung in Abbildung 13 ausgelassen.

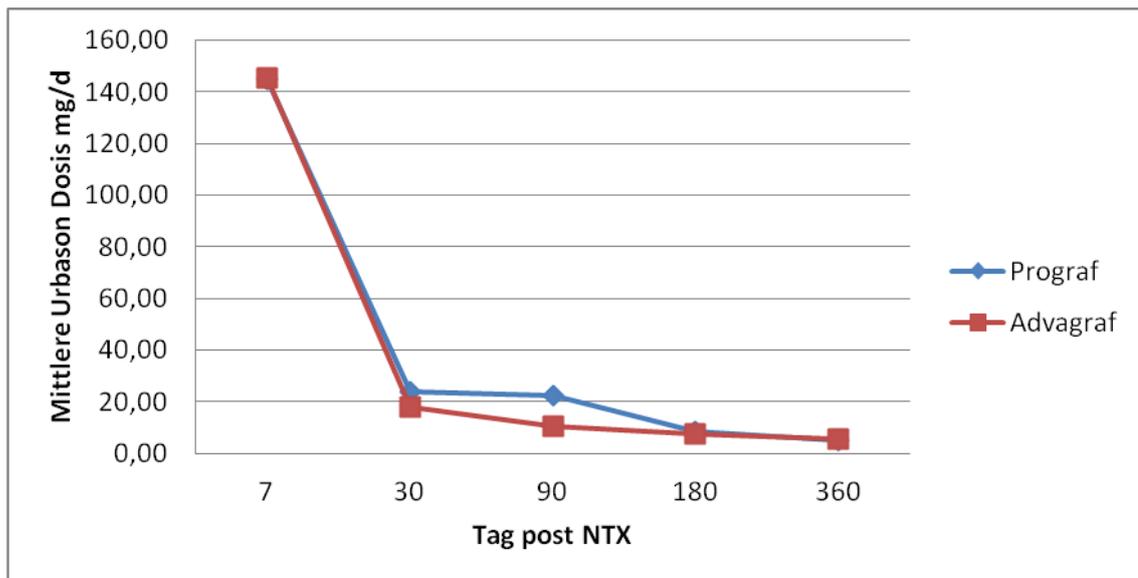


Abbildung 13: Mittlere Urbason-Dosierung im ersten Jahr

Die Mycophenolat-Mofetil-Dosierung war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar. Es konnte lediglich nach einem Monat ein signifikant erhöhter Einsatz des MMF in der Prograf-Gruppe mit $1,99 \pm 0,38\text{g}$ gegenüber $1,63 \pm 0,52\text{g}$ unter Advagraf nachgewiesen werden. Die Streuung war zu jeder Zeit vergleichbar. Ein Patient der Prograf-Gruppe erhielt aufgrund von Kontraindikationen anstelle des MMF Azathioprin (Imurek). Bei sieben Patienten der Prograf- und fünf der Advagraf-Gruppe war MMF aufgrund von unerwünschten Wirkungen im Verlauf abgesetzt worden.

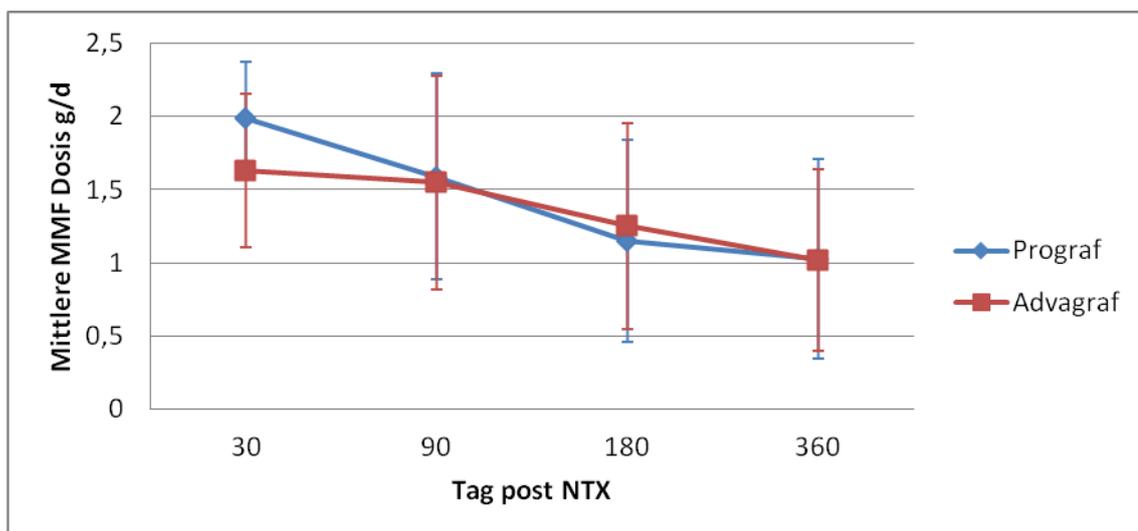


Abbildung 14: Mittlere (\pm SD) Mycophenolat-Mofetil-Dosierung im ersten Jahr

4.3 Nierenfunktion

4.3.1 Delayed Graft Function

Die verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) des Transplantates wurde bei Notwendigkeit mindestens einer Dialyse innerhalb der ersten Woche post NTX angenommen.

Die Inzidenz einer DGF war unter Prograf mit 64% gegenüber Advagraf mit 38% signifikant erhöht ($p=0,0159$).

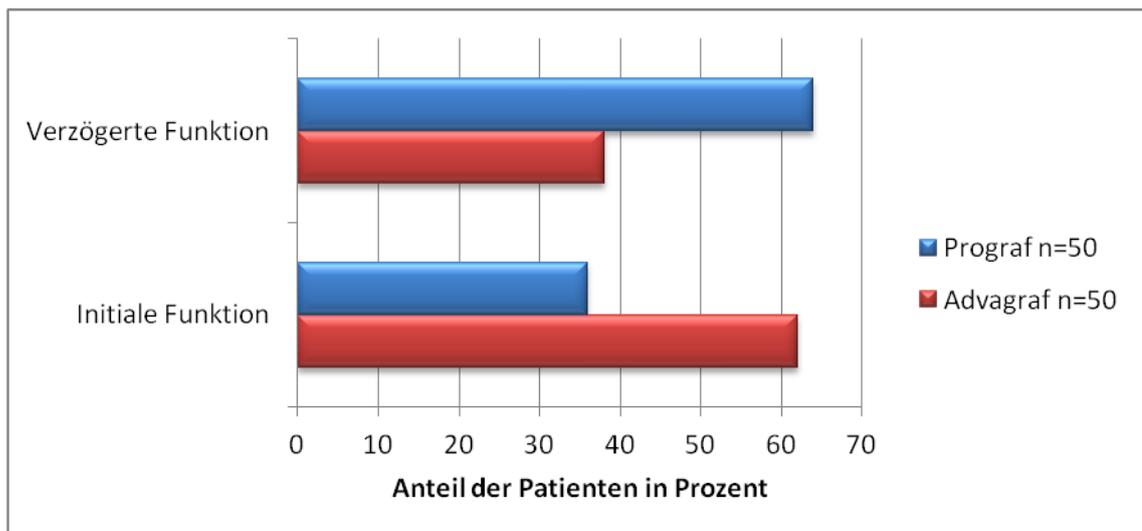


Abbildung 15: Auftreten einer Delayed Graft Function in beiden Gruppen

Im gesamten Kollektiv war das Auftreten einer DGF mit durchschnittlich niedrigeren Tacrolimus-Talblutspiegeln und längeren kalten Ischämiezeiten (CIT) assoziiert. Der Talblutspiegel bei Patienten beider Gruppen mit DGF betrug eine Woche nach NTX im Mittel $8,6 \pm 2,6$ ng/ml im Vergleich zu Patienten mit initialer Funktion (IGF) mit $9,1 \pm 3,5$ ng/ml ($p=0,5447$). Die CIT maß durchschnittlich $497,85 \pm 324$ min bzw. $408,31 \pm 331$ min bei Patienten mit oder ohne Auftreten einer DGF ($p=0,1812$). Ebenfalls verlängert war die mittlere Anastomosenzeit $42,39 \pm 15$ min gegenüber $37,94 \pm 13$ min ($p=0,128$).

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit Vorliegen einer DGF des Transplantates eine erheblich reduzierte Nierenfunktion nach einer Woche, was sich aber bis Ende des Studienzeitraums stetig an die Gruppe mit IGF angleich. Die glomeruläre Filtrationsrate, als wichtigste Größe zur Abschätzung der Nierenfunktion, lag für dialysepflichtige Patienten nach einer Woche im Mittel hochsignifikant niedriger bei $16,74 \pm 17$ vs. $32,83 \pm 17$ ml/min/1,73 m² als für Patienten mit initialer Funktionsaufnahme ($p < 0,0001$). Ein Jahr nach Transplantation hatte sich die DGF-Gruppe mit $41,99 \pm 21$ vs. $45,58 \pm 19$ ml/min/1,73m² weitestgehend erholt ($p=0,3985$).

Gleiches konnte für das Serumcreatinin beobachtet werden. An Tag 7 bestand ein hochsignifikanter Unterschied von $467 \pm 231 \mu\text{mol/l}$ gegenüber $235,94 \pm 140 \mu\text{mol/l}$, falls eine DGF vorlag. Nach einem Jahr war auch diese Differenz auf $174,02 \pm 68 \mu\text{mol/l}$ und $150,66 \pm 49 \mu\text{mol/l}$ gesunken ($p=0,069$). Eine Therapie mit Prograf oder Advagraf hatte in diesem Zusammenhang keine Auswirkung.

Insgesamt waren in der Prograf-Gruppe während des ersten stationären Aufenthalts mit $2,76 \pm 3$ vs. $1,86 \pm 4$ mehr Dialysen nötig als in der Advagraf-Gruppe ($p=0,2167$). Patienten mit DGF waren durchschnittlich eine Woche länger hospitalisiert $22,98 \pm 10$ vs. $16,2 \pm 5$ Tage ($p < 0,0001$).

Es konnte zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung ein statistischer Zusammenhang zwischen einer Delayed Graft Function und dem Auftreten einer Rejektion im Verlauf des ersten Jahres gezeigt werden. Auch hatten weder Spender- oder Empfängeralter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer DGF. Die Risikokonstellation eines weiblichen Spenders auf männlichen Empfänger oder das Spendergeschlecht allgemein zeigten in unserer Studie keine Auswirkung auf die Funktionsaufnahme der Nieren. Die vorausgegangene Dialysedauer und eine eventuelle ATG-Induktionstherapie hatten ebenso keinen Einfluss.

4.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate und Serumcreatinin

Die Nierenfunktion wurde anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach MDRD-Formel und des Serumcreatinins bestimmt.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums konnte kein signifikanter Unterschied in der GFR zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die größte Differenz bestand an Tag sieben mit $21,6 \pm 15$ (Prograf) und $27,74 \pm 22 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Advagraf) ($p=0,1066$). Nach einem Jahr hatte die Prograf-Gruppe im Mittel eine GFR von $45,01 \pm 20$ gegenüber $42,67 \pm 19 \text{ ml/min/1,73m}^2$ unter Advagraf ($p=0,58$). Die Streubreite der Werte unterschied sich in beiden Gruppen nicht wesentlich.

Die maximal erreichte GFR betrug unter Prograf nach einem Jahr $95,5$ und unter Advagraf $95,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. In beiden Fällen handelte es sich um Kadaverspenden mit je drei Mismatches ohne Auftreten von klinischen Anzeichen einer Abstoßung.

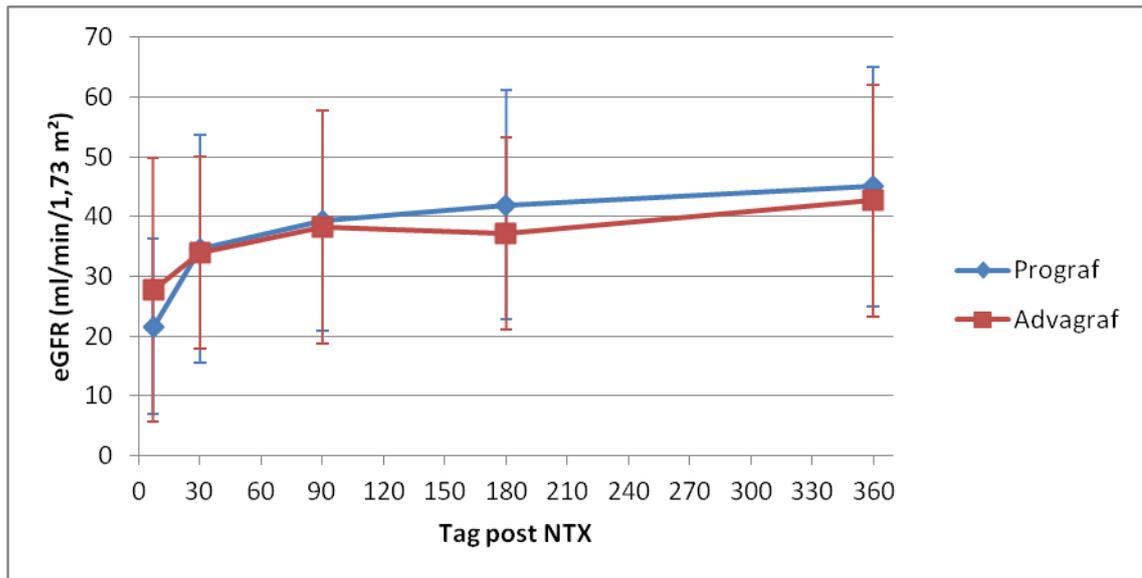


Abbildung 16: Mittlere (\pm SD) glomeruläre Filtrationsrate im ersten Jahr

Am Ende des Beobachtungszeitraums bestand in beiden Gruppen bei 56% der Patienten eine Transplantatdysfunktion, festgelegt als $GFR < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Trotz vergleichbarer Tacrolimus-Dosis mit $0,084 \pm 0,6$ bei Empfängern mit einer $GFR < 40$ und $0,083 \pm 0,6 \text{ mg/kg KG/d}$ bei einer $GFR \geq 40$ konnte bei Patienten mit Transplantatdysfunktion ein deutlich niedrigerer Tacrolimustalblutspiegel nachgewiesen werden. Dieser lag im Mittel bei $6,39 \pm 2 \text{ ng/ml}$ respektive $7,33 \pm 2 \text{ ng/ml}$ ($p=0,0621$). Ebenfalls zeigte sich, dass Patienten mit insuffizienter Nierenfunktion im Durchschnitt mit $54,81 \pm 13$ gegenüber $46,97 \pm 12$ Jahren älter ($p=0,0044$) waren und hochsignifikant ältere Spendernieren erhalten hatten ($60,94 \pm 12$ vs. $45,97 \pm 13$ Jahre ($p < 0,0001$)). Innerhalb des ersten Jahres waren sie mit $48,89 \pm 34$ zu $31,49 \pm 18$ Tagen ($p=0,0029$) signifikant länger hospitalisiert. Die kalte Ischämiezeit und das Auftreten einer Delayed Graft Function hatten wie oben erwähnt keinen bedeutsamen Einfluss auf die Nierenfunktion am Ende des Beobachtungszeitraums.

Analog zur glomerulären Filtrationsrate verhielt sich das Serumcreatinin. Es bestand zu keinem Kontrolltermin ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Variabilität der Werte war entsprechend. Die Serumcreatininkonzentrationen fielen stetig von $378,1 \pm 224$ und $327,8 \pm 222 \text{ } \mu\text{mol/L}$ nach Woche 1 auf durchschnittlich $156,78 \pm 54$ und $166,7 \pm 65 \text{ } \mu\text{mol/L}$ nach einem Jahr jeweils unter Prograf bzw. Advagraf.

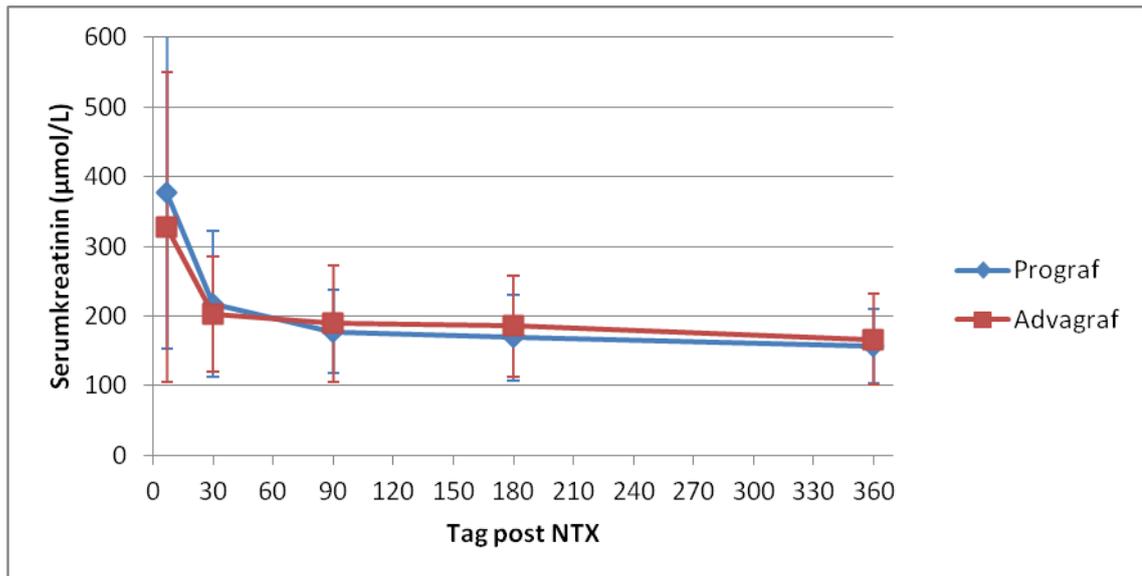


Abbildung 17: Mittleres (\pm SD) Serumcreatinin im ersten Jahr

Betrachtet man die Nierenfunktion nach einem Jahr in Abhängigkeit vom mittleren Tacrolimus-Talblutspiegel ergab sich gleichsam für Immunsuppression unter Prograf und Advagraf die niedrigste GFR bei Patienten, die sich im Zielbereich des Talblutspiegels von 5-8 ng/ml befanden. Weder unter Prograf noch Advagraf war jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten im Zielbereich und denen zu niedrig oder zu hoch dosierten festzustellen. Die beste Nierenfunktion erreichten die zu hoch eingestellten Prograf-Patienten mit einer GFR von durchschnittlich 9,7 ml/min/1,73m² höher als die Gruppe im Zielspiegel ($p=0.1688$).

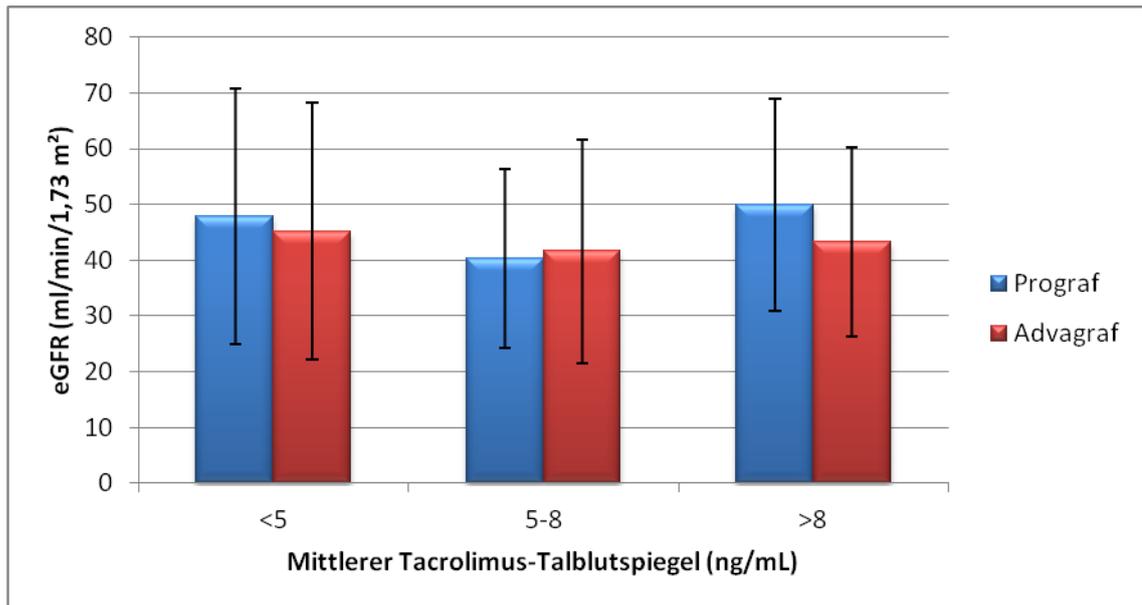


Abbildung 18: Vergleich der glomerulären Filtrationsrate zu mittleren (\pm SD) Tacrolimustalblutspiegeln nach einem Jahr. Zieltalblutspiegel 5-8 ng/ml

4.4 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit beider Tacrolimus-Formulierungen wurde anhand der Rejektionsraten verglichen. Eine Rejektion wurde wie oben beschrieben klinisch und laborchemisch diagnostiziert und retrospektiv bei Vorliegen einer Urbasonstoßtherapie über mindestens drei Tage angenommen.

Es konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenzen einer Abstoßungsreaktion zwischen der Prograf- und Advagraf-Gruppe festgestellt werden. Abbildung 19 illustriert den Anteil rejektionsfreier Patienten beider Gruppen im ersten Jahr nach Transplantation. Die höchste Inzidenz erstmaliger Rejektionsepisoden fand in beiden Gruppen innerhalb der ersten Woche statt. Diese akzelerierte Form der Abstoßung trat unter Prograf in 15, unter Advagraf in 19 Fällen auf. Nach Tag 30 bis zum Ende des ersten Jahres kam es in der Prograf-Gruppe nur noch bei vier, in der Advagraf-Gruppe bei zwei Patienten zum Erstauftreten einer behandlungspflichtigen Rejektion. Somit war der Anteil rejektionsfreier Patienten ab diesem Zeitpunkt weitestgehend stabil. Nach 360 Tagen waren in beiden Gruppen je 42% der Patienten ohne Hinweise einer Abstoßungsreaktion geblieben und hatten keinen Steroid-Stoß erhalten.

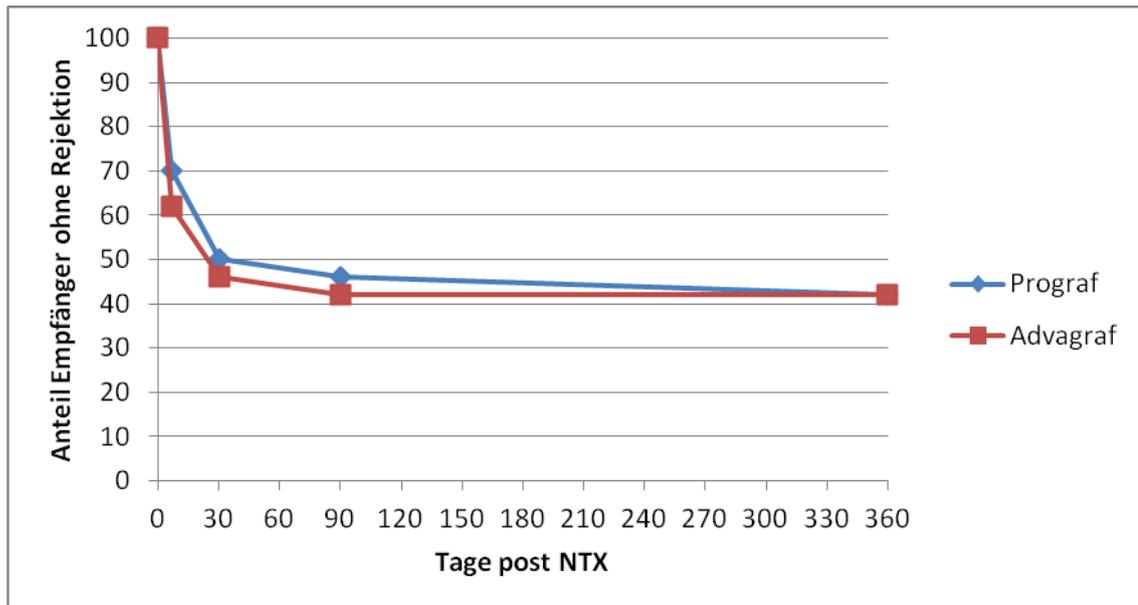


Abbildung 19: Anteil der Empfänger ohne behandlungsbedürftige Rejektion im ersten Jahr nach Transplantation in beiden Gruppen

Kumulativ wurden im ersten Jahr in der Prograf-Gruppe 38 Urbasonstoßtherapien durchgeführt, unter Advagraf 44. Dies bedeutete im Schnitt $0,76 \pm 0,9$ (Prograf) und $0,88 \pm 0,9$ (Advagraf) pro Patient ($p=0,5066$). Eine additive Abstoßungstherapie mittels Antithymozytenglobulin bei Steroidresistenz war unter Prograf in sechs und Advagraf in acht Fällen notwendig.

Patienten die nach einem Jahr frei von Rejektionsepisoden waren, hatten durchschnittlich ein höheres Alter ($52,9 \pm 12$ vs. $50,7 \pm 14$), ein geringeres Mismatch ($3,0 \pm 2$ vs. $3,3 \pm 1$) und postoperativ weniger Dialysen ($1,9 \pm 4$ vs. $2,6 \pm 3$) als Patienten mit mindestens einer Rejektion. Ein statistisch relevanter Unterschied bestand dabei nicht. Es fiel auf, dass die kalte Ischämiezeit bei Rejektionsfreiheit im ersten Jahr mit $561,1 \pm 358$ min gegenüber $382,55 \pm 285$ min signifikant verlängert war ($p=0,0108$).

Die Nierenfunktion, abgeschätzt durch die eGFR, war über den gesamten Beobachtungszeitraum bei Patienten, die keine Abstoßungsepisode erlitten, signifikant besser (siehe Abb. 20). Nach einem Jahr lag die eGFR bei $53,25 \pm 20$ gegenüber $38,24 \pm 17$ ml/min/1,73m² ($p=0,0007$). Ebenso verhielt sich das Serumcreatinin mit $133,35 \pm 48$ gegenüber $179,2 \pm 60$ µmol/L für Patienten mit oder ohne Rejektion ($p=0,0001$). Patienten mit Auftreten von Abstoßungsreaktionen hatten keine signifikant unterschiedliche Tacrolimusdosierung oder Tacrolimustalblutspiegel.

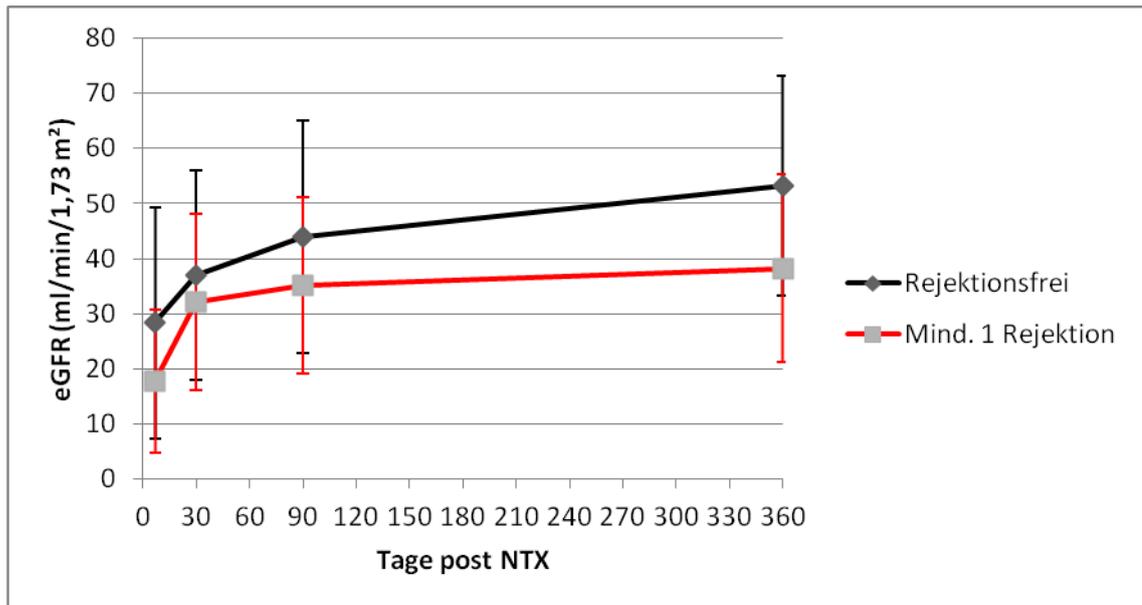


Abbildung 20: Mittlere (\pm SD) glomeruläre Filtrationsrate im ersten Jahr bei Patienten mit oder ohne Vorliegen mindestens einer steroidpflichtigen Rejektion

Es konnte weiter bei Auftreten einer Rejektion eine enge Korrelation des Creatininanstiegs mit einer Erhöhung des Urin-CRPs gezeigt werden. Insgesamt wurde bei 57 Patienten eine Urbasonstoßtherapie aufgrund klinisch-laborchemischer Rejektionszeichen durchgeführt. In 33 Fällen war analog ein Anstieg des Serumcreatinins und CRP-U im Vergleich zu den Vorwerten zu verzeichnen. Bei 17 Patienten war lediglich das Creatinin angestiegen, fünf Patienten erhielten den Steroidstoß aufgrund eines Urin-CRP-Anstiegs ohne Erhöhung des Creatinins. In zwei Fällen war keiner der Werte angestiegen und die Rejektion klinisch vermutet.

Sechs Patienten unter Prograf sowie drei unter Advagraf erhielten bei unklarem Verdacht auf Rejektion eine Transplantatnierenbiopsie. Eine Rejektion konnte in keinem Fall histologisch bestätigt werden.

4.5 Unerwünschte Wirkungen - Komplikationen

Abbildung 21 illustriert die am häufigsten aufgetretenen chirurgischen und internistischen Komplikationen innerhalb des Beobachtungszeitraums. Nicht aufgelistet sind in diesem Zusammenhang die Delayed Graft Function und die Rejektionen, welche an anderer Stelle genauer beschrieben werden. Ebenso fehlen in der Grafik vorbestehende Erkrankungen wie ein arterieller Hypertonus oder Diabetes Mellitus, die in Tabelle 9 Seite 28 aufgelistet sind.

Insgesamt kam es in der Prograf-Gruppe bei 74% und in der Advagraf-Gruppe bei 68% zu behandlungspflichtigen Komplikationen; DGF und Rejektionen ausgeschlossen. Diese mitbetrachtet, waren nur zwei respektive sechs Patienten Prograf/Advagraf im ersten Jahr

ausnahmslos frei von unerwünschten Ereignissen. Die Inzidenzen der einzelnen Komplikationen waren unter Prograf und Advagraf vergleichbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

Unter Prograf traten weiter eine Psychose, eine vermutlich Prograf-induzierte Polyneuropathie und ein hirnorganisches Psychosyndrom auf. In der Advagraf-Gruppe traten bei einem Patienten als neurologische Komplikationen Drehschwindel und eine depressive Episode auf.

Seltene chirurgische Komplikationen waren in beiden Gruppen Ureterstrikturen und Anastomosenleckagen. Eine tiefe Beinvenenthrombose wurde in jeweils zwei Fällen diagnostiziert. Neben den häufigen CMV- und Harnwegsinfektionen kam es bei einem Patienten zu einer EBV-Infektion, die ohne Auftreten einer Posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) blieb. In beiden Gruppen kam es vereinzelt zu Elektrolytentgleisungen und Leukozytopenien unter Cymeven und Cellcept.

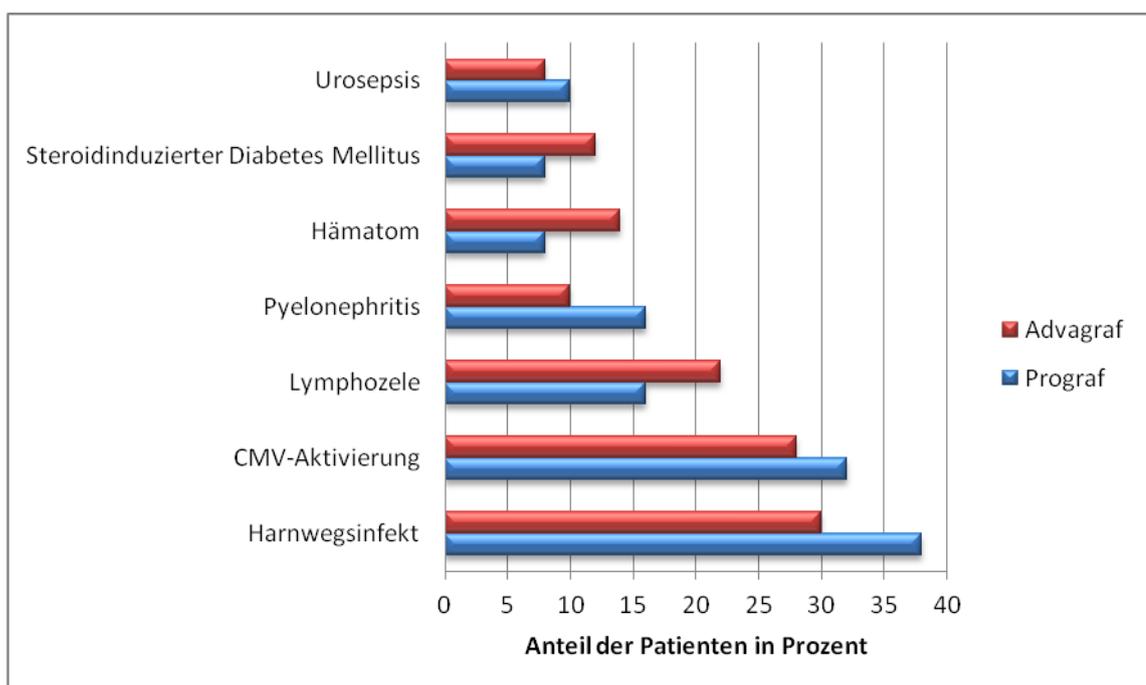


Abbildung 21: Auftreten unerwünschter Wirkungen in Prozent in beiden Gruppen

4.6 Weitere Ergebnisse

4.6.1 Resultate im European Senior Program

Patienten des ESP hatten mit $432,6 \pm 233$ min gegenüber $441,19 \pm 362$ min eine vergleichbar lange CIT wie Patienten unter 65 Jahren. Es konnte jedoch erwartungsgemäß ein deutlicher Unterschied bezüglich der Anzahl der HLA-Mismatches und der Wartezeit (präop. Dialysedauer) gezeigt werden. Teilnehmer des Old for Old Programms hatten durchschnittlich

4,4 ± 1 Mismatches und eine Wartezeit von 30,16 ± 26 Monaten. Empfänger unter 65 Jahren warteten im Mittel 58,8 ± 43 Monate bei einem Mismatch von 2,75 ± 1 (jeweils $p < 0,001$). Der Anteil nicht-immunisierter Empfänger war im ESP deutlich erhöht ($p < 0,001$).

Die Nierenfunktion am Ende des ersten Jahres war mit einer GFR von 29,14 ± 8 zu 48,78 ± 20 ml/min/1,73m² hochsignifikant schlechter in der ESP-Gruppe. Weiter zeigte sich, dass Patienten >65J einer durchschnittlich signifikant geringeren Tacrolimus-Dosierung bedurften um den Tacrolimus-Zieltalblutspiegel zu erreichen. Am Tag Sieben post NTX hatte die Gruppe älterer Patienten trotz deutlich niedrigerer Dosierung (0,13 ± 0,05 vs. 0,15 ± 0,06 mg/kg KG/d ($p = 0,08$)) einen signifikant höheren Tacrolimusspiegel mit 10,14 ± 3 vs. 8,38 ± 3 ng/ml. Am Ende des ersten Jahres war die Dosierung für Patienten älter 65 auf eine signifikant geringere Dosis angepasst (0,068 ± 0,03 vs. 0,088 ± 0,06 mg/kg KG/d ($p = 0,05$), um den Zielblutspiegel zu erreichen 6,77 ± 2/6,86 ± 2 ng/ml für >65/<65J. Beide Gruppen waren im ersten Jahr ähnlich lang hospitalisiert.

Patienten über 65 Jahre hatten nach einer Woche mit 28 Prozent eine niedrigere Inzidenz an akuten Rejektionen als Patienten jünger 65 mit 36 Prozent und einen nicht-signifikant höheren Anteil einer DGF (60% zu 48% ($p = 0,359$)). Am Ende des Beobachtungszeitraums hatten beide Gruppen mit 57 respektive 60 Prozent einen vergleichbaren Anteil Patienten mit mindestens einer klinischen Rejektion.

4.6.2 Resultate nach Lebendspende

Erwartungsgemäß hatten Patienten nach Lebendnierenspende eine hochsignifikant kürzere CIT von 41,92 ± 21 min im Vergleich zu Patienten die eine Kadaverniere erhalten hatten mit 59,22 ± 25 min ($p < 0,001$). Daraus resultierte ein vermindertes Auftreten einer DGF. Eine postoperative Dialyse war so innerhalb der ersten Woche nach Kadaverspende bei 55% und nach Lebendspende bei 40% der Patienten erforderlich ($p = 0,251$).

Innerhalb des ersten Jahres konnte hingegen zu keinem Zeitpunkt ein statistisch relevanter Unterschied zwischen Transplantation nach Lebend- oder Kadaverspende in Hinblick auf Tacrolimus-Dosierung, Tacrolimustalblutspiegel oder glomerulärer Filtrationsrate (*obgleich numerisch erhöht*) nachgewiesen werden.

Ein signifikant größerer Anteil an LSP-Patienten als nach KSP zeigte innerhalb der ersten Woche post transplantationem klinische Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion. 56% der Empfänger erhielten innerhalb der ersten 7 Tage einen Urbasonstoß. Nach Kadaverspende waren es 27% ($p = 0,0136$). Nach einem Jahr war die Differenz auf 72% nach LSP bzw. 53% nach

KSP gefallen ($p=0,16$). Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Mismatches (im Schnitt $3,15 \pm 1,6$ bzw. $3,2 \pm 1,4$) nicht wesentlich. Patienten, die durch LSP transplantiert wurden, hatten eine hochsignifikant verkürzte Wartezeit im Vergleich zu Patienten der KSP ($16,28 \pm 23$ vs. $63,43 \pm 40$ Monate). 3 von 25 Empfängern der LSP-Gruppe waren vor Transplantation nicht auf eine Dialyse angewiesen.

4.6.3 Resultate immunisierter Empfänger

Patienten mit Vorliegen präexistenter zytotoxischer Antikörper (PRA) hatten eine maßgeblich verlängerte Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan. Sie waren vor Transplantation $81,85 \pm 35$ Monate im Vergleich zu nicht-immunisierten Empfängern mit $23,75 \pm 24$ Monate auf eine Dialyse angewiesen ($p<0,001$). Ein statistischer Zusammenhang zwischen Immunisierungsstatus und dem Auftreten einer DGF, veränderter Nierenfunktion oder Tacrolimusbedarf konnte nicht gezeigt werden.

Patienten mit historischen oder aktuellen Antikörpern hatten eine vergleichbare Inzidenz an Rejektionen innerhalb des ersten Jahres wie nicht-immunisierte Empfänger.

5. Diskussion

Die Entwicklung der neuen retardierten Tacrolimus-Formulierung Advagraf hatte zum Ziel eine zum etablierten Prograf vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit mit dem Vorteil einer einmal-täglichen Einnahme unter Verwendung des gleichen therapeutischen Drug Monitorings zu verbinden. Verschiedene Phase II- und Phase III-Studien wurden bis zur Markteinführung 2007 durchgeführt, um diese Ansprüche zu überprüfen. Wenige klinische Studien bewerten bislang den de-novo Einsatz des Advagrafs. Diese retrospektive Studie vergleicht die ersten klinischen Erfahrungen mit Advagraf als primärem Immunsuppressivum mit dem am NTZ Halle langjährig eingesetzten Prograf. Die Untersuchung hatte zum Ziel aufzuzeigen wie sich Advagraf mit einmal-täglicher Einnahme gegenüber Prograf mit zweimal-täglicher Einnahme hinsichtlich immunsuppressivem Potential und klinischer Steuerbarkeit verhält. Hierzu wurden weiter das Auftreten unerwünschter Wirkungen, Abstoßungsraten sowie das Erreichen eines stabilen Blut-Tacrolimusspiegels verglichen.

5.1 Immunsuppression

Die pharmakologischen Eigenschaften beider Tacrolimus-Formulierungen stehen in dieser Arbeit im besonderen Fokus. Aufgrund des engen therapeutischen Indexes ist ein genaues Monitoring insbesondere in der Frühphase nach NTX unerlässlich, um die gewünschte systemische Exposition zu gewährleisten. Infolge großer inter- und intraindividuelle Schwankungen dienen Dosierungsempfehlungen lediglich als Leitstrukturen, so dass eine an den jeweiligen Patienten angepasste Therapie zum Erreichen und Halten der Zielspiegel notwendig ist.

Unsere Daten bestätigen die bislang durchgeführten Studien in der Erkenntnis, dass im Vergleich zu Prograf eine um 55 Prozent signifikant höhere Advagrafdosierung erforderlich ist, um die jeweiligen Zielspiegel zu erreichen (vgl. Abbildung 9 & 12). Dieser deutliche Unterschied bestand analog zur Literatur vor allem in der Frühphase nach NTX und war im Verlauf regredient, aber fortwährend hochsignifikant (Silva et al. 2007; Krämer et al. 2010; Wlodarczyk et al. 2009; Crespo et al. 2009; Fischer et al. 2011; Trunečka et al. 2010; Andres et al. 2010). Die größte Differenz bestand nach dem ersten Monat mit $0,12 \pm 0,05$ (Prograf) und $0,2 \pm 0,08$ (Advagraf) mg/kgKG/d. Während die Prografdosierung nur um $0,02$ mg/kgKG/d im Vergleich zur in unserem Zentrum üblichen Initialdosis von $0,1$ mg/kgKG/d angepasst wurde, musste die Advagrafdosierung bis zur Entlassung mit $0,06$ mg/kgKG/d um 70 Prozent gesteigert werden, um die gewünschte Exposition zu erreichen (vgl. Abbildung 10). Die Ursache für diese unterschiedliche Bioverfügbarkeit wird in einer veränderten Absorption des Advagrafs im

Gastrointestinaltrakt gesehen und ist Gegenstand weiterer Studien (Fischer et al. 2011). Die mittleren Tacrolimus-Talblutspiegel waren über den gesamten Studienzeitraum vergleichbar (vgl. Abbildung 11). Ein signifikanter Unterschied konnte trotz deutlich höherer Advagrafdosen zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Die Talblutspiegel lagen in beiden Gruppen insbesondere in der Frühphase nur marginal innerhalb des von Hersteller und Literatur empfohlenen Rahmens von 10-20ng/ml. Dies ist auf die niedrigen Tagesdosierungen in unserem Zentrum zurückzuführen, welche auch bei stabilen Spiegeln niedriger lagen als in der Literatur üblich (Andres et al. 2010; Krämer et al. 2010). Ziel ist es so die dosisabhängige Nephrotoxizität, welche unter anderem mit dem Auftreten von DGF und AR assoziiert ist, insbesondere in der kritischen Posttransplantationsphase zu minimieren. Wie oben beschrieben war jedoch eine Steigerung der Dosierung bis Entlassung in beiden Gruppen nötig, so dass eine generell erhöhte Initialdosis zu überdenken ist. Krämer empfiehlt auf Basis einer multizentrischen, randomisierten Studie mit 667 de novo Nierentransplantierten eine Initialdosis von 0,2 für Prograf und 0,25 mg/kgKG/d für Advagraf sowie einen Zielspiegel von 15 ng/ml innerhalb des ersten Monats nach NTX (Krämer et al. 2010). Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Steigerung des Advagrafs auf 0,3 mg/kgKG/d die Wirksamkeit nicht weiter verbessern konnte (Albano et al. 2013).

Ein Schwachpunkt unserer Untersuchung ist die fehlende Bestimmung der AUC, um einen exakten Vergleich der Bioverfügbarkeit beider Formulierungen zu ermöglichen. Es konnte jedoch eine ähnlich gute Korrelation zwischen AUC_{0-24} und C_{min} für Prograf und Advagraf nachgewiesen werden, so dass die Bestimmung des Talblutspiegels einen zuverlässigen Marker der systemischen Exposition darstellt und somit das gleiche Monitoring und die gleichen Zielblutspiegel verwendet werden können (siehe Anhang Abbildung 23) (Krämer 2009; Fischer et al. 2011; Wlodarczyk et al. 2009).

Obgleich unsere Untersuchung keine negativen Auswirkungen der initial höheren Advagrafdosen nachweisen konnte, ist jedoch der wirtschaftliche Aspekt eines fast verdoppelten Tacrolimusbedarfs bei circa 4-5€/mg insbesondere in der Frühphase nicht zu vernachlässigen (Andres et al. 2010). Während beide Gruppen bis Entlassung und innerhalb des ersten Jahres vergleichbar lang hospitalisiert waren, zeigte sich unter Advagraf vor allem in der Frühphase nach NTX eine deutlich größere interindividuelle Variabilität in der Dosierung, was ein kostenintensiveres Monitoring und häufigere Dosisanpassungen erforderten (nicht signifikant). Advagraf scheint also bis zum Erreichen stabiler Talblutspiegel schwieriger einzustellen. Die hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Tacrolimusexposition ist ein bekanntes Problem und kann teilweise durch genetische Unterschiede in der CYP4503A5- und

P-Glykoprotein-Expression erklärt werden, welche an der Metabolisierung des Tacrolimus beteiligt sind (Ihara et al. 1995; Macphee et al. 2002). Die Variabilität der Tacrolimusspiegel ist ebenso in der Einstellungsphase bis zum Erreichen stabiler Spiegel unter Advagraf größer, nach einem Jahr jedoch niedriger als unter Prograf. Dies wurde analog in der Literatur beobachtet und ermöglicht ein im Verlauf selteneres Monitoring und weniger Dosisanpassungen unter Advagraf (Alloway et al. 2005; Florman et al. 2005). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die erhöhte Compliance unter der einmal täglichen Einnahme des Advagrafs. Trotz deutlich erhöhter Lebensqualität im Vergleich zur Dialyse sind die Non-Compliance-Raten insbesondere nach NTX mit 22-55% sehr hoch (Dew et al. 2007; Butler et al. 2004). Das Risiko eines Transplantatverlustes ist bei Non-Compliance um das Siebenfache erhöht und ein Großteil aller AR (Akuten Rejektionen) kann auf Non-Compliance zurückgeführt werden. Neben vielen anderen Einflussgrößen der Compliance wie Alter, soziale Strukturen oder psychologische Erkrankungen stellt die Dosierungsfrequenz einen entscheidenden Risikofaktor dar. Mit einem Odds Ratio von 2,35 ($p=0,003$) zeigte Weng, dass eine einmal-tägliche Einnahme die Wahrscheinlichkeit einer guten Compliance gegenüber einer zweimal täglichen Einnahme mehr als verdoppeln kann (siehe Anhang Abbildung 24) (Weng 2005). Über einen fünfjährigen Zeitraum konnten aufgrund verbesserter Compliance unter Advagraf pro Patient \$9411 gespart werden (Abecassis et al. 2008). Weiter konnte gezeigt werden, dass die Compliance mit zunehmender Zeit nach NTX abnimmt (Siegal und Greenstein 1999). Dies unterstützt die These größerer Variabilitäten bei Einnahme komplexer Dosierungen wie unter Prograf im späten Verlauf nach NTX im Vergleich zu Advagraf. Non-Compliance stellt also im Langzeitverlauf nach Transplantation einen entscheidenden und oft unterschätzten Einflussfaktor für Funktion und Überleben des Transplantates dar. Maßnahmen zur Vereinfachung des IS-Regimes durch Reduktion der Einnahmefrequenz bei gleicher Wirksamkeit haben das Potential, die seit vielen Jahren stagnierenden Langzeitergebnisse zu verbessern.

Abschließend konnte gezeigt werden, dass vor allem nach Erreichen stabiler Spiegel Advagraf eine gut steuerbare Alternative unter Verwendung des gleichen Monitorings zur etablierten Tacrolimusformulierung Prograf darstellt, die das Potential hat Compliance und Langzeitergebnisse zu verbessern.

Der adjuvante Einsatz von Steroiden und Mycophenolat neben Tacrolimus im Rahmen der Triple-Therapie ist trotz des hohen Nebenwirkungsprofils nach wie vor Goldstandard in der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Insbesondere die bei Langzeitbehandlung mit Steroiden auftretenden cushingoiden Effekte wie erhöhtes Infektionsrisiko, Gewichtszunahme

oder Störung des Glukosestoffwechsels sind Motivation IS-Regime zu definieren, welche auf eine frühzeitige oder gänzliche Steroid-Vermeidung setzen. Diese waren in der Vergangenheit mit einem erhöhten Risiko für AR assoziiert im Vergleich zu einem Ausschleichen nach mehr als drei Monaten post NTX (Augustine 2006). Insbesondere Patienten mit niedrigem immunologischen Risiko konnten in den vergangenen Jahren mit den neueren CNI wie Tacrolimus auch ohne Steroide wirksam therapiert werden (Pascual 2011; Lightner et al. 2011). Die besten Resultate lieferten Studien, die bei Verzicht auf Steroide eine Antikörperinduktion vornahmen (Augustine 2006). Langzeitstudien müssen nun die Grundlage für zukünftige Therapieempfehlungen zum frühzeitigen oder gänzlichen Verzicht auf Steroide bilden.

Die Glucocorticoid-Dosierung in unserer Studie verhielt sich in beiden Gruppen vergleichbar. Lediglich an Tag 90 zeigte sich mit $22,53 \pm 4,56\text{mg}$ vs. $10,28 \pm 3,93\text{mg}$ ein hochsignifikant erhöhter Bedarf an Methylprednison in der Prograf-Gruppe. Dies ist möglicherweise den unter Prograf-Therapie nur marginal im Zielbereich liegenden Tacrolimus-Talblutspiegeln geschuldet (vgl. Abbildung 11), was einen erhöhten Einsatz von Steroiden erfordert haben könnte. Ein erhöhter Anteil an AR, welche eine Abstoßungstherapie mittels Urbasonstoß benötigen hätten, lag unter Prograf nicht vor (vgl. Abbildung 19).

Ein analoger Verlauf der Mycophenolat-Mofetil-Dosierung zeigte sich innerhalb beider Gruppen. In der Literatur finden sich aufgrund der starken hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen verschiedene Dosierungsempfehlungen. Insbesondere im amerikanischen Raum werden zusammen mit einer Antikörperinduktion höhere MMF-Dosen eingesetzt als im Eurotransplantraum üblich (Krämer et al. 2010). Squifflet et al. empfehlen auf Basis einer Multicenter-Studie eine Erhaltungsdosis von 1g nach 14 Tagen post NTX. Eine Dosierung von 2g/d war mit höherer Toxizität assoziiert ohne die Wirksamkeit weiter zu steigern (Squifflet et al. 2001). Wichtig sei die Verabreichung der täglichen Dosis in möglichst vielen Einzeldosen, um die Nebenwirkungen zu minimieren (Mourad et al. 2001).

Eine individualisierte Therapie könnte helfen die starken Nebenwirkungen der Immunsuppressiva einzugrenzen, damit die Compliance zu verbessern und die ökonomischen Belastungen für das Gesundheitssystem zu minimieren.

5.2 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist unabhängig vom immunsuppressiven Regime das wichtigste Outcome nach Nierentransplantation. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass während des gesamten Beobachtungszeitraums keine signifikanten Unterschiede der glomerulären Filtrationsrate

oder des Serumcreatinins zwischen beiden Gruppen bestanden. Dies ist konkordant mit den Ergebnissen sämtlicher bislang veröffentlichten Studien, die den de-novo Einsatz beider Tacrolimus-Dosierungen vergleichen (Albano et al. 2013; La Manna 2013; Krämer et al. 2010). Nach 12 Monaten lag die GFR mit $45,01 \pm 20$ vs. $42,67 \pm 19$ ml/min/1,73m² für Prograf/Advagraf in unserer Kohorte niedriger als bei Krämer et al. mit 55 ml/min/1,73m², der 667 Patienten untersuchte. Ähnliche Resultate hatten Silva et al. mit einer GFR >57 ml/min/1,73m² in allen Gruppen nach 12 Monaten. Diese Unterschiede sind möglicherweise durch spender- oder empfängerdemographische Differenzen der Kohorten zu erklären. Der Anteil von Patienten im ESP (>65J) lag in unserer Studie fast doppelt so hoch wie in den oben genannten (Krämer et al. 2010; Silva et al. 2007). Analog dazu zeigte sich in unserer Studie in beiden Gruppen mit 56% ein hoher Anteil an Patienten mit Transplantatdysfunktion (GFR < 40 ml/min/1,73m²), was ebenso auf den vielfachen Einsatz von ECD-Nieren (ECD = Expanded Criteria Donors) zurückgeführt werden kann (Albano et al. 2013). So ist einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer chronischen Allograftdysfunktion (CAD) das Spenderalter, welches bei Vorliegen einer CAD in unserer Studie hochsignifikant erhöht war (Fadili et al. 2013).

Es fiel auf, dass Patienten mit Transplantatdysfunktion trotz nahezu identischer Tac-Dosierung ($p=0,91$) einen durchschnittlich deutlich niedrigeren Tacrolimustalblutspiegel aufwiesen ($6,39 \pm 2$ ng/ml gegenüber $7,33 \pm 2$ ng/ml ($p=0,0621$)). Unter Berücksichtigung der im Rahmen des ESP diskutierten Tatsache (Seite 58), dass mit fortgeschrittenem Alter der Tacrolimus-Blutspiegel bei gleicher Dosierung tendenziell sogar höher ausfällt, stellt sich in dieser Gruppe ($54,81 \pm 13$ gegenüber $46,97 \pm 12$ Jahren bei Patienten ohne CAD) die Frage nach mangelnder Compliance als Ursache für die niedrigen Spiegel. Obgleich der durchschnittliche Spiegel zwar im Zielbereich von 5-8ng/ml lag, konnte hierunter eine adäquate Nierenfunktion nicht erreicht werden. Es wäre also von Interesse, die Compliance als Bias durch Befragungen dieser Patientengruppe mit reduzierter Funktion ausschließen zu können, um ggf. individuell höhere Zielspiegel auch nach einem Jahr anzusetzen. In Abbildung 18 wird klar, dass die strikte Fokussierung auf Zielspiegel nach Schema nicht zwangsläufig mit der besten Nierenfunktion assoziiert ist. Es konnte keine signifikant bessere Nierenfunktion für Patienten, deren Tacrolimusblutspiegel im Zielbereich lagen, festgestellt werden.

5.3 Delayed Graft Function

Die verzögerte Funktionsaufnahme transplanteder Nieren (DGF) stellt neben den akuten und chronischen Rejektionen die größte Herausforderung an Transplantationsmediziner, da sie

einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitüberleben von Transplantat und Empfänger zeigt. Sie ist gleichzeitig Outcome und Prädiktor des Verlaufs einer Nierentransplantation.

In unserer Studienpopulation trat die DGF insgesamt bei 51% der Patienten mit einem signifikant höheren Anteil in der Prograf-Gruppe auf (siehe Abb. 15). Die Vergleichbarkeit zu anderen Arbeiten ist aufgrund international unterschiedlicher Definitionen und zwischen den Transplantationszentren variierenden Dialyseindikationen erschwert. Die Inzidenz einer Studie mit 13.846 Patienten in den USA lag bei gleicher Definition 2003 bei 23,7% (Irish 2003), schwankt je nach Autor aber zwischen 5-80% (Halloran und Hunsicker 2001; Yarlagadda et al. 2008; Siedlecki et al. 2011; Requião-Moura et al. 2015). Insgesamt ist die Inzidenz der DGF innerhalb der letzten Jahrzehnte trotz verbesserter Immunsuppression, Operations- und Konservierungstechniken gestiegen, was in der Transplantation von Nieren mit erweiterten Spendekriterien (ECD) bei ständig wachsenden Wartelisten begründet ist.

Es konnten in unserer Auswertung keine statistischen Zusammenhänge zwischen Spender- oder Empfängerfaktoren und einer DGF nachgewiesen werden. Während diverse Autoren in Nomogrammen zur Risikostratifizierung der DGF Alter, Geschlechterkonstellation bei TX, Mismatches, Spendercreatinin oder vorausgegangene Dialysedauer einbinden, zeigte sich bei uns kein signifikanter Unterschied dieser Faktoren bei Vorliegen der DGF (Halloran und Hunsicker 2001; Irish 2003; Siedlecki et al. 2011).

Die DGF ist die klinische Manifestation des sogenannten Konservierungs-Reperfusionsschadens (*engl.: ischemia-reperfusion injury - IRI*), welcher durch die Hypothermie während der kalten Ischämiezeit und die darauffolgende Reperfusion nach Abschluss der warmen Ischämiezeit hervorgerufen wird und histologisch als akute Tubulusnekrose identifiziert werden kann. CIT und WIT waren in unserer Studie jeweils bei Patienten mit DGF im Vergleich zu denen mit IGF vergleichbar ($p=0,1812$) & ($p=0,128$). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen vieler Studien, die in der CIT einen der entscheidendsten Risikofaktoren für das Auftreten einer verzögerten Funktionsaufnahme sehen (Halloran und Hunsicker 2001; Siedlecki et al. 2011). Das Risiko einer DGF erhöht sich bei einer CIT länger als 24 Stunden um 57%, die Inzidenz steigt um 23% je sechsstündiger Verzögerung (Cheung et al. 2010).

Ogleich unsere Studie keinen signifikanten Zusammenhang liefern konnte, muss es Ziel sein, insbesondere bei Einschluss marginaler Spenderorgane, die Allokation so zu gestalten, dass modifizierbare Risikofaktoren für eine DGF wie die kalte und warme Ischämiezeit minimiert und die Organkonservierung währenddessen optimiert werden. Moers et al. konnten an 672 Empfängern über drei Jahre eine signifikante Reduktion der DGF und ein erhöhtes

Transplantatüberleben für Nieren zeigen, die hypotherm maschinell perfundiert wurden im Vergleich zur gängigen Praxis der kalten Lagerung (Moers et al. 2009; Moers et al. 2012).

Eine Möglichkeit bietet hier die Lebendspende, welche in unserer Studie hochsignifikant kürzere CIT ermöglichte und somit das Auftreten einer DGF um 15% auf 40% reduzierte. Trotz dieser Reduktion scheint der Anteil bei LSP im Vergleich zur Literatur sehr hoch, wo Raten von 1,6-18,3% beschrieben werden (Halloran und Hunsicker 2001; Salamzadeh et al. 2012). Wie oben erläutert ist die Vergleichbarkeit schwierig.

Die Nierenfunktion, gemessen am Serumcreatinin und der GFR, war initial erwartungsgemäß bei Vorliegen einer DGF stark vermindert ($p < 0,0001$ Tag 7), was Ausdruck des IRI ist. Auch wenn die Nierenfunktion über den gesamten Zeitraum im Vergleich zur IGF-Gruppe vermindert war, konnte jedoch ab Tag 30 kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Diese Angleichung der Gruppen wurde ebenfalls in der Literatur beobachtet (Cheung et al. 2010; Bonmann 2013; Albano et al. 2013) und zeigt möglicherweise das Potential der Transplantatnieren, einen initialen IRI zu kompensieren. Analog konnte die DGF nicht als Prädiktor für das Auftreten einer Rejektion nachgewiesen werden, was sehr kontrovers diskutiert und durch die ähnliche Pathophysiologie zwischen beiden erschwert wird (Quiroga 2006; Cheung et al. 2010).

Die DGF besitzt neben der funktionellen Beeinträchtigung der Nierenfunktion auch einen erheblichen wirtschaftlichen Impact. Mit der erhöhten Liegedauer von einer Woche in unserer Population bis Entlassung, der engeren laborchemischen und gegebenenfalls histologischen Überwachung, der Anpassung der Immunsuppression und nicht zuletzt der Dialysen entstehen deutliche Mehrkosten während des ersten Aufenthalts (Freedland und Shoskes 1999).

Bemerkenswerte Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich der Inzidenzen der DGF zwischen den beiden Tacrolimus-Formulierungen. Der Anteil dialysepflichtiger Patienten war innerhalb der ersten Woche in der Prograf-Gruppe um 26% höher als bei Therapie mit Advagraf ($p=0,0159$), gleichzeitig waren aber während des ersten Aufenthaltes durchschnittlich vergleichbar viele Dialysen notwendig $2,76 \pm 3$ vs. $1,86 \pm 4$. Die Nephrotoxizität stellt neben der Neurotoxizität die schwerwiegendste Nebenwirkung der Calcineurin-Inhibitoren dar und spielt insbesondere nach Nierentransplantation eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der DGF und der chronischen Transplantatnephropathie (CAN) (Halloran und Hunsicker 2001; Astellas 2006; Kemper 2014). So konnte histologisch gezeigt werden, dass zehn Jahre nach NTX Zeichen der CNI-Nephrotoxizität universell vorhanden waren und 60% der Patienten eine CAN entwickelt hatten (Nankivell et al. 2003). Die für die Entstehung der DGF entscheidende akute

dosisabhängige CNI-Nephrotoxizität basiert auf einer akuten Arteriopathie, hervorgerufen durch Vasokonstriktion der Arteriolen afferentes (Naesens et al. 2009). Der signifikante Unterschied zwischen Prograf und Advagraf bezüglich der Ausbildung einer DGF konnte durch die Literatur nicht bestätigt werden (Krämer et al. 2010; La Manna 2013). Bislang gibt es im Kontrast zu Ciclosporin wenig Literatur, die den Zusammenhang zwischen Tacrolimus und der DGF erörtert. Ein Vergleich zwischen Prograf und Advagraf diesbezüglich ist noch nicht beschrieben worden. Es stellt sich also die Frage, worin der Unterschied beider Gruppen bei vergleichbarer Spender- und Empfängerdemographie begründet liegt. Betrachtet man Abbildung 10 zeigt sich sogar eine im Mittel initial geringere Tacrolimustagesdosis der Prograf-Gruppe ($p < 0,001$). Ein möglicher Erklärungsansatz könnte in der unterschiedlichen Pharmakokinetik beider Formulierungen gefunden werden. Studien konnten zeigen, dass unter Advagraf trotz vergleichbarer Bioverfügbarkeit (Area under the concentration-time curve von 0 bis 24 Stunden; AUC₂₄) sowie vergleichbarer Talblutspiegel niedrigere Peak-Konzentrationen im Tagesverlauf gemessen wurden (Hardinger et al. 2004; Barraclough et al. 2011; Carcas-Sansuán et al. 2013). Aufgrund der zweimal täglichen Einnahme des Prografs kommt es zu zwei Tacrolimusspitzen pro Tag im Vergleich zur stetigen Freisetzung des Advagrafs (vgl. Anhang Abbildung 25). Obgleich bislang nicht wissenschaftlich belegbar, könnte es durch diese Peaks und dem höheren C_{max} unter Prograf insbesondere in dieser hochimmunisierten Frühphase nach NTX zu einer Verstärkung der akuten Nephrotoxizität der CNI kommen. Protokolle mit verzögerter Einführung oder gänzlichem Verzicht des Tacrolimus wurden vielfach evaluiert, konnten aber kein vergleichbares immunsuppressives Potential aufweisen, so dass es zu signifikant höheren Raten an Rejektionen kam (Halloran und Hunsicker 2001; Nankivell et al. 2003; Kemper 2014). Es muss also ein Mittelweg in der Tacrolimus-Dosierung zur Minimierung der Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der notwendigen Spiegel zur Prävention einer Abstoßung gefunden werden.

Therapeutische Ansätze der DGF beinhalten den histologischen Ausschluss einer akuten Rejektion oder ATN, Vermeidung hämodynamischer Instabilität und Nephrotoxine sowie den Einsatz einer antilymphozytären Therapie wie z.B. ATG, was keinen Effekt auf die DGF selbst hat, aber die in der Literatur beschriebene hohe Rate an Rejektionen assoziiert mit DGF minimieren kann (Siedlecki et al. 2011). Eine Induktion mittels ATG hatte in unserer Population keinen Einfluss auf das Auftreten einer DGF. Maßnahme zur Reduktion der Nephrotoxizität der unvermeidlichen Tacrolimusgabe könnte die Gabe vasodilatativer Substanzen wie Calciumkanalblockern darstellen (Kemper 2014).

Die DGF bleibt angesichts entscheidender funktioneller und wirtschaftlicher Aspekte die Achillesferse in der Frühphase nach Nierentransplantation. Nomogramme zur Abschätzung des Risikos einer DGF können hilfreich sein, sind aber, wie in unserer Studie gezeigt werden konnte, nicht endgültig zuverlässig. Ein möglicher Schritt wäre die Festlegung einer einheitlichen Definition zur Gewährleistung einer internationalen Vergleichbarkeit, auf deren Grundlage stadienabhängige Therapierichtlinien festgelegt werden können. Zuletzt stellt die DGF eher ein Symptom verschiedener Pathologien innerhalb der ersten Tage nach NTX dar, welche weiter mit besonderem Augenmerk auf Tacrolimus verstanden werden müssen.

5.4 Wirksamkeit

Das immunsuppressive Potential beider Tacrolimus-Formulierungen drückt sich vor allem in der Verhinderung akuter Rejektionen (AR) aus, was großen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Transplantat und Empfänger hat (Jurewicz 2003; Sijpkens et al. 2003). Durch Einführung des Tacrolimus konnte eine signifikant höhere Wirksamkeit in der Abstoßungsprävention und eine Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils bei gleichzeitig geringerer IS-Medikation im Vergleich zu CsA erreicht werden (Krämer et al. 2008). Unsere Ergebnisse bestätigen die bislang veröffentlichten De Novo- und Konversionsstudien in der Beobachtung einer vergleichbaren Rejektionsinzidenz zwischen Prograf und Advagraf (Silva et al. 2007; Crespo et al. 2009; Krämer et al. 2010; Lauzurica et al. 2012; Fanous et al. 2013; La Manna 2013; Albano et al. 2013; Oh et al. 2014). Der Anteil von 58% mit klinischen Zeichen einer Rejektion in beiden Gruppen innerhalb des ersten Jahres ist aufgrund fehlender histologischer Bestätigung schwierig mit anderen Studien zu vergleichen. Hier werden Inzidenzen von 10-50% beschrieben (Sijpkens et al. 2003). In einer Studie von Hamza et al. wurde nur bei 68% der klinisch vermuteten AR die Diagnose histologisch bestätigt (Hamza 2006). Die Mehrzahl unserer Abstoßungen war steroidsensitiv und mild in ihrer Ausprägung, so dass eine supportive ATG-Therapie in beiden Gruppen selten nötig war.

Bei Betrachtung von Abbildung 19 fällt auf, dass ein deutlich erhöhter Anteil der Rejektionen innerhalb der ersten Woche beziehungsweise des ersten Monats in beiden Gruppen stattfand. Im weiteren Verlauf waren steroidpflichtige Rejektionen nur noch selten zu beobachten. Dies wird durch die Literatur bestätigt und basiert auf den in der Einleitung erwähnten zeitlich unterschiedlichen Pathomechanismen (Sijpkens et al. 2003; Schiffer et al. 2012). Sijpkens et al. erklären diesen frühen Peak und die darauffolgende Abnahme der Inzidenzen durch das zunehmende Verschwinden antigenpräsentierender dendritischer Zellen des Spenders im

Verlauf nach NTX, welche für die Aktivierung von T-Zellen und damit der Ausbildung einer akuten Rejektion verantwortlich sind (Sijpkens et al. 2003; Veroux 2012).

In der Literatur wird eine frühe AR bis sechs Monate nach NTX von einer späten AR unterschieden, was einen kausalen aber auch prognostischen Aspekt hat. Während AR innerhalb der ersten Monate keine Langzeitschäden am Transplantat verursachten, hätten insbesondere späte AR einen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion und das Auftreten einer chronischen Allograftnephropathie (Sijpkens et al. 2003; Schiffer et al. 2012). Unsere Daten zeigen jedoch eine hochsignifikant schlechtere Nierenfunktion am Ende des Beobachtungszeitraums für Patienten, welche mindestens eine Rejektionsepisode erlitten hatten (vgl. Abbildung 20), obgleich diese fast ausschließlich in der Frühphase auftraten. Da Abstoßungen in unserer Studie jedoch vorwiegend klinisch bei Rückgang der GFR und Erhöhung des Creatinins festgestellt wurden, waren diese Ergebnisse zu erwarten. Eine Über- oder Unterdosierung des Tacrolimus konnte als Ursache für die AR nicht gezeigt werden. Ebenso hatten andere etablierte Risikofaktoren wie HLA-Mismatch, Spender-/ Empfängeralter, DGF oder die CIT keinen signifikanten Einfluss (Sijpkens et al. 2003).

In unserer Studie wurde routinemäßig das CRP im Urin (CRPu) bei Verdacht auf Rejektion bestimmt. Dies steht im Zusammenhang mit den Arbeiten von A. Hamza, ehemaligem Leiter des NTZ Halle, worin er die Wertigkeit der Transplantatbiopsie im Vergleich zur laborchemischen Diagnostik bei akuter Rejektion beurteilt (Hamza 2006). Aufgrund der teilweisen Divergenz zwischen histologischen und klinisch/laborchemischen Befunden, der komplikationsbehafteten TX-Biopsie sowie der psychologischen und ökonomischen Belastungen werden seit Beginn der neunziger Jahre Methoden entwickelt, um die Biopsie zu ersetzen (Hamza 2006). Steinhoff et al. identifizierten das CRPu schon früh als sensitiven Marker einer akuten Rejektion, ein Akute-Phase-Protein, dessen Expression lange nur innerhalb der Leber vermutet wurde (Steinhoff et al. 1992; Steinhoff et al. 1997). Jabs et al. konnten die analog zum Schweregrad einer Rejektion steigende Expression von CRPu durch Sammelrohr- und glomeruläre Zellen schließlich immunhistochemisch beweisen (Jabs et al. 2003). Hamza et al. zeigten in einer Studie mit 40 klinisch gesicherten und mit Erfolg behandelten Rejektionen in 75% ein erhöhtes CRPu, während nur in 25% ein histologisches Korrelat zu finden war. 98% der Patienten wiesen bei Steinhoff ein erhöhtes CRPu bei histologisch gesicherter Rejektion auf (Steinhoff et al. 1997). Analog fand sich in unserer Studie bei 67% der klinisch vermuteten Rejektionen eine Erhöhung des CRPu, was den Stellenwert der laborchemischen Diagnostik unterstreicht. Steinhoff und Hamza postulieren eine routinemäßige Bestimmung des CRPu, um in Korrelation mit GFR, Serumcreatinin und Klinik

eine Rejektion sicher diagnostizieren zu können und die Biopsie nur im Zweifelsfall durchzuführen. Der Verzicht auf eine Biopsie könnte Kosten und Komplikationen wie AV-Fisteln oder perirenale Hämatome reduzieren, gleichzeitig fehlt aber die Möglichkeit der Klassifikation, Vergleichbarkeit mit anderen Zentren und Differentialdiagnose der Rejektion. Trotz hoher Sensitivität des CRP bei Rejektion müssen spezifischere Parameter gefunden werden, um die AR von anderen Nierenfunktionseinschränkenden Pathologien wie der ATN oder DGF abzugrenzen (Aquino-Dias et al. 2008).

Eine frühzeitige Erkennung und adäquate Therapie der AR sind entscheidend, um langfristige Auswirkungen auf das Transplantat zu minimieren. Der Einsatz neuer Medikamente neben Steroiden und ATG in der Rejektionstherapie wie beispielsweise dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab ist Gegenstand aktueller Forschung und hat das Potential, die nach wie vor hohen Inzidenzen zu senken (Schiffer et al. 2012).

5.5 Unerwünschte Wirkungen - Komplikationen

Innerhalb des Beobachtungszeitraums konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen zwischen Prograf- und Advagraf-Therapie festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit den seit Einführung des Advagrafs veröffentlichten Studien (Krämer et al. 2010; La Manna 2013; Fanous et al. 2013; Budde et al. 2014). Etwa ein Drittel beider Gruppen erlitt innerhalb des ersten Jahres einen HWI. Im Gegensatz zu MMF, ATG oder Azathioprin konnte bislang keine Assoziation zwischen Tacrolimus und dem Auftreten eines HWI, nachgewiesen werden (Giessing 2012; Chuang et al. 2005). Dennoch muss dessen Überdosierung bei Abklärung eines HWIs immer ausgeschlossen werden. In der Therapie des HWIs ist die zum Tacrolimus zusätzliche Nephrotoxizität verschiedener Antibiotika wie Gentamicin oder Cotrimoxazol zu berücksichtigen (Giessing 2012). Eine CMV-Infektion nach Transplantation trat analog in beiden Gruppen bei vergleichbarer Prädisposition (vgl. Tabelle 8 und 9) auf. Ein Unterschied unter Prograf- oder Advagraf-Therapie konnte bislang auch durch andere Studien nicht gezeigt werden (Silva et al. 2007; Krämer et al. 2010; La Manna 2013). Es wurde jedoch eine signifikant niedrigere Rate an CMV-Infektionen bei herztransplantierten Patienten festgestellt, welche Tacrolimus im Vergleich zum früheren Goldstandard Ciclosporin als primäres Immunsuppressivum erhalten hatten (Rodriguez-Serrano et al. 2014). Die häufige Tacrolimus-assoziierte Neurotoxizität war in unseren Gruppen selten. Inzidenzen bis 40% werden jedoch bei längerer Beobachtung beschrieben (Pontello 2012). Eine routinemäßige Erfassung milder neurologischer Auswirkungen wie Tremor oder Kopfschmerz erfolgte in unserem Kollektiv nicht, könnte aber die differenziertere Betrachtung beider Formulierungen

ermöglichen. Die vaskulären Auswirkungen des Tacrolimus, insbesondere die thrombotische Mikroangiopathie, wurden ausführlich untersucht und gelten als dosisabhängig (Pham et al. 2000; Saito et al. 2008). Da das Risiko einer TVT bei postoperativer Hospitalisation mit Raten bis 20% grundsätzlich erhöht ist (Paul D. Stein et al. 2006; Cushman 2007), scheint ein Zusammenhang mit Tacrolimus unwahrscheinlich. Eine weitere bedeutende Komplikation stellt der Post-transplantations Diabetes Mellitus (PTDM) dar, welcher insbesondere unter IS-Regimen auftritt, die Tacrolimus und Steroide nutzen. Die Inzidenzen variieren stark zwischen 5 und knapp 60% je nach Autor und IS (Backman 2004; Cho et al. 2003). Ähnlich der DGF ist die Vergleichbarkeit aufgrund uneinheitlicher Definitionen schwierig. In unserer Studie trat bei neun Patienten ein behandlungspflichtiger PTDM auf, ohne signifikanten Unterschied beider Gruppen. Eine signifikant erhöhte Dosierung von Tacrolimus oder Steroiden konnte für Patienten mit PTDM zu keiner Zeit nachgewiesen werden. Backman und Cho empfehlen auf Basis ihrer Ergebnisse ein Routinescreening für PTDM insbesondere in der Initialphase nach NTX und die frühestmögliche Reduktion von Tacrolimus und Steroiden.

Bei der retrospektiven Auswertung der Daten wurden die CNI-afektierten Parameter Blutdruck und Cholesterinspiegel nicht erfasst. Ein Unterschied zwischen beiden Tacrolimus-Formulierungen wurde bislang in großen Studien nicht festgestellt (Krämer et al. 2010; Silva et al. 2007). Auch hier konnte aber eine Reduktion dieser kardiovaskulären Risikofaktoren für Tacrolimus gegenüber CsA festgestellt werden (Jurewicz 2003).

Der Großteil der nach NTX aufgetretenen Komplikationen scheint insgesamt nicht Tacrolimus-assoziiert zu sein. Ein längerer Beobachtungszeitraum und größere Fallzahlen müssen in Zukunft die Unterschiede zwischen beiden Formulierungen aufzeigen.

5.6 ESP

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Ziele des 1999 eingeführten European Senior Program, ein stärkerer Einschluss von Nieren über 65-jähriger Spender, Reduktion der Wartezeit älterer Patienten (in unserer Studie Halbierung) ohne deutliche Verschlechterung der Langzeitergebnisse (Cohen et al. 2005), erreicht werden konnten. Die Erweiterung des Spenderpools durch Einführung des ESP ließ den Anteil transplantierte Nieren über 65-jähriger Spender von 10% 1998 auf 29% 2014 steigen (DSO), was durch unsere Daten (25%) bestätigt werden konnte (Cohen et al. 2005). Dies ist eine Maßnahme, dem durch den demographischen Wandel konstant wachsenden Anteil älterer Menschen auf den Wartelisten zu begegnen. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten über 65 Jahren die Lebenserwartung durch NTX im Vergleich zur Dialyse verdoppelt werden kann (Oniscu 2005). Das Ziel einer verkürzten CIT im

ESP bei erhöhter Anfälligkeit älterer Transplantate gegen ischämische Schäden wurde in unserer Population nicht erreicht (Alexander et al. 1994). Gleichzeitig konnte aber ein den ESP-Leitlinien konformes hochsignifikant schlechteres HLA-Mismatch für Transplantationen dieser älteren Patienten gefunden werden. Diese ungünstige Konstellation lässt eine, wie in der Literatur beschriebene (Fritsche et al. 2003; Frei et al. 2008), erhöhte Inzidenz an DGF und Rejektionen vermuten, was statistisch durch unsere Ergebnisse nicht belegt werden konnte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Bevorzugung nicht-immunisierter Empfänger im ESP (Fritsche et al. 2003; Cohen et al. 2005). Ihr Anteil war in unserer Studie im Vergleich zu Empfängern unter 65 Jahren hochsignifikant erhöht. Ein weiterer Aspekt ist die Reduktion der immunologischen Reagibilität im Alter, sowie eine höhere Sensitivität gegenüber Immunsuppressiva (Bradley, B. A. 2000; Fijter et al. 2001; Smits, Jacqueline M. A. et al. 2002). Obgleich der Hersteller weder für Prograf noch Advagraf eine Dosisanpassung für ältere Patienten empfiehlt, konnten wir eine signifikant veränderte Tacrolimus-Disposition in dieser Gruppe finden, was durch die Literatur bestätigt wird (Jacobson et al. 2012; Andres et al. 2010). Patienten älter 65J hatten im Vergleich zu denen <65J über den gesamten Zeitraum ein signifikant erhöhtes Verhältnis des Tacrolimustalblutspiegels zur Dosierung. Trotz niedrigerer Dosen wurden erhöhte Spiegel erreicht. Der genaue Mechanismus ist bislang unbekannt, P. Jacobson et al. vermuten als Ursache jedoch u.a. einen altersabhängigen Rückgang der Tacrolimus-Clearance, eine veränderte CYP450-Metabolisierung in der Leber, eine verlangsamte gastrointestinale Motilität sowie mehr Arzneimittelinteraktionen durch erhöhte Co-Medikationen (Jacobson et al. 2012).

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob eine initial altersadaptiert niedrigere Tacrolimus-Dosierung das Potential hätte, DGF und Rejektionen suffizient zu verhindern, gleichzeitig aber die CNI-abhängige Toxizität in dieser Hoch-Risikogruppe zu verringern und so die in unserer Studie deutlich eingeschränkte Nierenfunktion im Verlauf zu verbessern. Die Wahl der Tacrolimus-Formulierung zeigt in unserer Studie keine Unterschiede bei älteren Patienten.

Trotz der bislang guten Ergebnisse des ESP müssen aufgrund des wachsenden Anteils älterer Patienten auf den Wartelisten weitere Optimierungen in Allokation und Therapie dieser Gruppe unternommen werden, um eine gerechte Verteilung mit bestmöglichem Outcome zu ermöglichen.

5.7 LSP

Die Lebendnierenspende (LSP) stellt eine wichtige Möglichkeit dar, der insbesondere nach Allokationsskandal stetig wachsenden Diskrepanz zwischen Spendernierenbedarf und Organangebot zu begegnen (vgl. Anhang Abbildungen 26 & 27). Waren es beispielsweise am Nierentransplantationszentrum Halle zwischen 1983 und 1997 weniger als 0,8 Prozent (Al-Mwalad 2005), lag der Anteil an LSP in unserer Studie bei 25 Prozent, im ET-Raum 2013 bei 31,9%. In den USA übersteigt seit 2001 der Anteil an LSP den der KSP (Brennan et al. 2004). Das Ziel, die Wartezeit und die damit verbundenen Risiken zu minimieren, konnte erreicht werden. Die Patienten der LSP-Kohorte waren durchschnittlich 4 Jahre kürzer auf Dialyse angewiesen als diese der KSP-Gruppe. Trotz signifikant kürzerer CIT, ähnlichem Mismatch, vergleichbarem Vorliegen von PRA und einer nicht-signifikant unterschiedlichen Rate an DGF für die Gruppen LSP/KSP, zeigte sich insbesondere innerhalb der ersten Woche ein deutlich erhöhter Anteil steroidpflichtiger akuter Rejektionen (AR) bei Patienten nach LSP ($p=0,0136$). Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Nierenfunktion, welche innerhalb des ersten Jahres zu jedem Zeitpunkt gegenüber der KSP numerisch überlegen war. Brennan et al. identifizierten Spenderalter und warme Ischämiezeit als unabhängige Risikofaktoren für schlechte initiale Transplantatfunktion beziehungsweise AR nach LSP, dies konnten wir nicht bestätigen. Verschiedene Autoren beschreiben einen engen Zusammenhang zwischen DGF und dem Auftreten einer AR nach LSP (Halloran und Hunsicker 2001; Brennan et al. 2004), der Anteil an Patienten, die eine AR erlitten, war auch in unserer Studie nach DGF höher, eine Signifikanz zeigte sich aufgrund der kleinen Population nach LSP ($n=25$) nicht ($p=0,659$). Für unsere Studie entscheidend konnte kein Unterschied beider Gruppen bezüglich des Tacrolimus-Bedarfs oder der Tacrolimustalblutspiegel während des ersten Jahres beobachtet werden.

Eine deutliche Überlegenheit der Lebendnierenspende aufgrund idealer Transplantationsinfrastruktur und Spenderorgane konnte bei uns im Gegensatz zu größeren Studien nicht gezeigt werden (Foss et al. 1998; Brennan et al. 2004). Dies ist möglicherweise den kleinen Fallzahlen unserer Studie geschuldet. Trotzdem wird das Feld der Lebendspende auch in Zukunft eine immer größere Bedeutung erlangen. Eine individualisiertere primäre Immunsuppression insbesondere in der Frühphase könnte die hohe Rate an Rejektionen mindern und Steroidstöße vermeiden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 100 Nierentransplantatempfänger untersucht, welche zwischen 2006 und 2008 nach Lebend- oder Kadaverspende ein passendes Spenderorgan erhalten hatten. 50 Patienten wurden primär mit Prograf und 50 mit Advagraf in Kombination mit MMF und Methylprednison immunsupprimiert. Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und dem klinischen Handling beider Tacrolimus-Formulierungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation wurden erfasst und retrospektiv ausgewertet. Gleichzeitig wurde der Einsatz beider Medikamente in speziellen Transplantationssituationen wie der Lebendspende oder dem European Senior Program verglichen.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die retardierte Tacrolimus-Formulierung Advagraf ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei de-novo Nierentransplantierten aufweist wie das etablierte Prograf. Inzidenzen und Spektrum der Nebenwirkungen waren unter beiden Therapien ähnlich und die meisten Komplikationen nicht Tacrolimus-assoziiert. Die Delayed Graft Function trat signifikant häufiger unter Prograf auf. Dies kann durch die günstigere Pharmakokinetik des Advagrafs erklärt werden, da es im Vergleich zu Prograf mit zwei täglichen Peaks eine kontinuierlichere Freisetzung mit nur einem niedrigeren Peak aufweist. Die Nierenfunktion hatte in beiden Gruppen einen analogen Verlauf.

Patienten beider Gruppen, die am Ende des Beobachtungszeitraums eine Transplantatdysfunktion ($GFR < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$) aufwiesen, zeigten trotz adäquater Dosierung einen durchschnittlich erniedrigten Tacrolimusblutspiegel, so dass nach Ausschluss anderer Ursachen mangelnde Compliance als Grund für diese Diskrepanz in den Fokus rückt. Die Rejektionsraten in Früh- und Spätphase als Maß der Wirksamkeit waren unter beiden Therapien ebenfalls vergleichbar. Das CRP im Urin konnte als hilfreicher Marker zur Diagnostik einer Abstoßung bestätigt werden, kann eine Biopsie zur Klassifizierung und Therapieplanung aber nicht gänzlich ersetzen. MMF und Methylprednison als Adjuvantien im Rahmen der Tripple Therapie wurden neben Prograf und Advagraf über den Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen gleichermaßen dosiert. Auch konnte kein Unterschied in der Immunsuppression nach Lebendspende oder im ESP für die Präparate festgestellt werden. Interessanterweise wiesen Patienten des ESP eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber Tacrolimus unabhängig von der Formulierung auf, so dass eine niedrigere Initialdosis für Patienten über 65 Jahren Nebenwirkungen reduzieren könnte ohne die Wirksamkeit zu gefährden.

Bedeutsame Unterschiede zeigten sich allerdings beim klinischen Handling beider Formulierungen. Insbesondere in der Frühphase waren signifikant höhere Advagrafdosen

notwendig, um zum Prograf vergleichbare Spiegel zu erzielen. Weiter waren bis zum Erreichen stabiler Spiegel aufgrund höherer interindividueller Variabilität unter Advagraf häufigere Dosisanpassungen erforderlich. Die Variabilität der Blutspiegel war initial unter Advagraf größer, nach einem Jahr jedoch niedriger als unter Prograf. Dies ermöglicht ein im Verlauf selteneres Monitoring und weniger Dosisanpassungen unter Advagraf und ist Hinweis auf eine erhöhte Compliance unter der einmal täglichen Einnahme des Advagrafs.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ist ein immunsuppressives Schema anzustreben, welches die Vorteile beider Tacrolimus-Formulierungen kombiniert. Wir empfehlen daher die initiale Immunsuppression mit zweimal-täglicher Einnahme des Prografs. So kann die Wirksamkeit durch vereinfachtes klinisches Handling aufgrund besserer Steuerbarkeit gesteigert werden. Bei Erreichen stabiler Tacrolimustalblutspiegel kann im Verlauf dosisäquivalent auf das einmal-tägliche einzunehmende Advagraf umgestellt und so das Risiko für Non-Compliance bei gleichwertiger Wirksamkeit minimiert werden.

Bislang durchgeführte Konversionsstudien belegen Wirksamkeit und Sicherheit der vom Hersteller empfohlenen 1:1 Umstellung von Prograf auf Advagraf bei nierentransplantierten Patienten mit stabilen Tacrolimustalblutspiegeln. Die Mehrzahl der Studien ergab einen geringen Abfall der Blutspiegel um 10-13% unter Advagraf. Dies hatte jedoch keine negativen Auswirkungen, erfordert nur ein intensives Monitoring in der frühen Postkonversionszeit (Guirado et al. 2011; Tran et al. 2014). Oh et al. empfehlen auf Basis einer de-novo Konversionsstudie eine Umstellung einen Monat nach Transplantation als idealen Zeitpunkt. Hier sei die Dosisfindung meist abgeschlossen und ein Großteil der Patienten habe stabile Blutspiegel. Desweiteren seien nach vier Wochen häufig Routinekontrollen angesetzt und Patienten könnten bereits frühzeitig im ambulanten Setting von einer vereinfachten Einnahme profitieren (Oh et al. 2014).

Dieses Schema hat das Potential durch Kombination des etablierten Prografs mit den Vorzügen des Advagrafs einen Fortschritt in der Immunsuppression nierentransplantierte Patienten zu ermöglichen und so Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Ökonomie der Therapie zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

Abecassis MM, Seifeldin R, Riordan ME (2008) Patient outcomes and economics of once-daily tacrolimus in renal transplant patients: results of a modeling analysis. *Transplant Proc* 40:1443–1445.

Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N (2013) OSAKA Trial. *Transplantation* 96:897–903.

Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ (1994) Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation* 57:871–876.

Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, Hariharan S, Pirsch J, Matas A, Zaltzman J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR (2005) Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 37:867–870.

Al-Mwalad M (2005) Urinfisteln und Ureterstenosen nach Nierentransplantation. Dissertation, Halle-Wittenberg: Universität.

Amann K (2010) Transplantatbiopsien. *Nephrologe* 5:67-76.

Andres A, Delgado-Arranz M, Morales E, Dipalma T, Polanco N, Gutierrez-Solis E, Morales JM, Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E (2010) Extended-release tacrolimus therapy in de novo kidney transplant recipients: single-center experience. *Transplant Proc* 42:3034–3037.

Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva, D M, Berdichevski RH, Ribeiro AR, Veronese, F J V, Goncalves LF, Manfro RC (2008) Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int* 73:877–884.

Augustine JJ (2006) Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1080–1089.

Backman LA (2004) Post-transplant diabetes mellitus: The last 10 years with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 19:vi13–vi16.

Baenkler H *Innere Medizin*. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 990-995.

Barracough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staatz CE (2011) Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs* 71:1561–1577.

Bartel G, Schwaiger E, Böhmig GA (2011) Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection. *Transplant International* 24:1142–1155.

Bonmann T (2013) Evaluation der Nierentransplantationsdaten der Jahre 2008 und 2009 am Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg - Die Bedeutung von Protokollbiopsien. Dissertation, Erlangen-Nürnberg: Universität.

Bradley, B. A. (2000) Does the risk of acute rejection really decrease with increasing recipient age? *Transpl Int* 13:42–44.

Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, Bostrom A, Tomlanovich SJ, Feng S (2004) Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes. *Am J Transplant* 4:971–979.

Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, Rostaing L (2014) Novel once-daily extended-release tacrolimus (Icpt) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of phase iii, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant* 14:2796–2806.

Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, Budde K (2013) Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (Icpt): the phase iii randomized melt trial. *Am J Transplant* 13:760–769.

Carcas-Sansuán AJ, Hierro L, Almeida-Paulo GN, Frauca E, Tong HY, Díaz C, Piñana E, Frías-Iniesta J, Jara P (2013) Conversion from Prograf to Advagraf in adolescents with stable liver transplants: Comparative pharmacokinetics and 1-year follow-up. *Liver Transplantation* 19:1151–1158.

Cheung CY, Chan HW, Chan YH, Chau KF, Li CS (2010) Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J* 16:378–382.

Cho YM, Park KS, Jung HS, Jeon HJ, Ahn C, Ha J, Kim SJ, Rhee BD, Kim SY, Lee HK (2003) High incidence of tacrolimus-associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 26:1123–1128.

Chuang P, Parikh CR, Langone A (2005) Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clinical Transplantation* 19:230–235.

Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U (2005) Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 20:34–41.

Conrad C (2008) Wirksamkeitsprüfung von Anti-T-Lymphozyten-Globulinen; Entwicklung und Validierung von In-vitro-Methoden als Ersatz des Affenhaut-Transplantationstests. Dissertation, Frankfurt am Main: Universität.

Crespo M, Mir M, Marin M, Hurtado S, Estadella C, Gurí X, Rap O, Moral R, Puig JM, Lloveras J (2009) De novo kidney transplant recipients need higher doses of Advagraf compared with Prograf to get therapeutic levels. *Transplant Proc* 41:2115–2117.

Cushman M (2007) Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62–69.

Dantal J, Pohanka E (2007) Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 22:i4.

Albers B (2012) Das neue Transplantationsgesetz verbessert die Rahmenbedingungen für die Lebendspende entscheidend. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. <http://www.dgfn.eu/presse/aktuelles/meldungen/artikel/das-neue-transplantationsgesetz-verbessert-die-rahmenbedingungen-fuer-die-lebendspende-entscheidend.html>. Zugegriffen: 21. März 2015.

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (2012) DGfN Das Nierenportal : Nierentransplantation. <http://www.dgfn.eu/index.php?id=74>. Zugegriffen: 26. November 2012.

Dieplinger G (2009) Prävalenz der verzögerten Funktion von Nierentransplantaten (delayed graft function, DGF) und Prädiktion mittels demografischer und genetischer Marker. Dissertation, München: Universität.

Dreikorn Urologie in Deutschland; Bilanz und Perspektiven ; 100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Urologie ; 100 Jahre Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Springer Medizin, Heidelberg, 2007, S. 151-159.

Eberlin M (2010) Compliance lebertransplantierte Patienten mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus bei 2x täglicher im Vergleich zu 1x täglicher Einnahme. Dissertation, Mainz: Universität.

Estler C, Schmidt H Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer, Stuttgart, 2007, S. 368.

Fadili W, Habib Allah M, Laouad I (2013) Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention. *Arab J Nephrol Transplant* 6:45–50.

Fanou H, Zheng R, Campbell C, Huang M, Nash MM, Rapi L, Zaltzman JS, Prasad, G. V. R. (2013) A comparison of the extended-release and standard-release formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a 12-month outcome study. *Clin Kidney J (Clinical Kidney Journal)* 6:45–49.

Fijter J de, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC (2001) Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 12:1538–1546.

Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL (2003) Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transplantation* 9:57–61.

Fischer L, Trunečka P, Gridelli B, Roy A, Vitale A, Valdivieso A, Varo E, Seehofer D, Lynch S, Samuel D, Ericzon B, Boudjema K, Karpf C, Undre N (2011) Pharmacokinetics for once-daily versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo liver transplantation: A randomized, open-label trial. *Liver Transplantation* 17:167–177.

Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Lake K, Bak T, Klein A, Klintmalm G, Busque S, Brandenhagen D, Lake J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR (2005) Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 37:1211–1213.

Foss A, Leivestad T, Brekke IB, Fauchald P, Bentdal O, Lien B, Pfeffer P, Sodal G, Albrechtsen D, Soreide O, Flatmark A (1998) Unrelated living donors in 141 kidney transplantations: a one-center study. *Transplantation* 66:49–52.

Freedland SJ, Shoskes DA (1999) Economic impact of delayed graft function and suboptimal kidneys. *Transplantation Reviews* 13:23–30.

Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C (2008) Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—a 5-year analysis of the eurotransplant senior program. *Am J Transplant* 8:50–57.

Fritsche L, Horstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening S, Neuhaus P, Neumayer H, Frei U (2003) Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant* 3:1434–1439.

Bundestag (2012) Gesetz zur Regelung der Entscheidungslösung im Transplantationsgesetz.
https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/krankenhaus/gesetzgebung/gesetz_entscheidungsloesung_transplantationsgesetz_180712.pdf. Zugegriffen: 26. November 2012.

Giessing M (2012) Urinary tract infection in renal transplantation. *Arab Journal of Urology* 10:162–168.

Girndt M (2008) Zytomegalievirusinfektion nach Nierentransplantation. *Nephrologe* 3:51-62.

Guba M, Graeb C, Jauch K, Geissler EK (2004) Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 77:1777–1782.

Guirado L, Cantarell C, Franco A, Huertas EG, Fructuoso AS, Fernández A, Gentil MA, Rodríguez A, Paul J, Torregrossa JV, Alonso A, Hernández D, Burgos D, Jiménez C, Jimeno L, Lauzurica R, Mazuecos A, Osuna A, Plumed JS, Ruiz JC, Zárraga S (2011) Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 11:1965–1971.

Hallbach J *Klinische Chemie für den Einstieg*. 2. Aufl. Thieme, 2006, S. 110-112.

Halloran PF, Hunsicker LG (2001) Delayed graft function: State of the art, November 10–11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant* 1:115–120.

Hamza A (2005) Therapie der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation – Offene oder laparoskopische Operationstechnik? *Transplantationsmedizin* 17:50–55.

Hamza A (2006) Wertigkeit der Transplantatbiopsie im Vergleich zur laborchemischen Diagnostik der akuten Rejektion bei Z. n. Nierentransplantation. *Transplantationsmedizin* 18:62–66.

Hamza A (2009) Diagnostik und Therapie der Komplikationen nach Nierentransplantation anhand klinischer, laborchemischer und immunologischer Parameter. Habilitation, Halle-Wittenberg: Universität.

Hardinger KL, Park JM, Schnitzler MA, Koch MJ, Miller BW, Brennan DC (2004) Pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: Twice daily versus once daily dosing. *Am J Transplant* 4:621–625.

Hautmann R *Urologie*. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2010, S. 482-490.

Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F (1995) Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients — importance of trough level as a practical indicator. *International Journal of Urology* 2:151–155.

Irish WD (2003) Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 14:2967–2974.

Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber E, Klinger, Matthias Heinrich Friedrich, Fricke L, Steinhoff J (2003) The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol (European Journal of Immunology)* 33:152–161.

Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, Israni A (2012) Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am J Transplant* 12:3326–3336.

Jamil B, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG (1999) Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation* 68:1597–1603.

Jocham D, Miller K *Praxis Urologie*. 3. Aufl. Thieme, 2007, S. 497-498.

Jung S (2009) Tacrolimus oder Ciclosporin A-Welches Immunsuppressivum ist der bessere Partner für Mycophenolat Mofetil in der Behandlung nach Herztransplantation? Dissertation, München.

Jurewicz WA (2003) Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18:i7–i11.

Kaiser H, Kley H *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*. Thieme, 2002, S. 453.

Keller CK, Geberth SK *Praxis der Nephrologie*. 3. Aufl. Springer, Berlin, , New York, 2010, S. 303-310.

Kemper J *Pathophysiology and treatment of calcineurin inhibitor nephrotoxicity*, 2014.

Kershner RP, Fitzsimmons WE (1996) Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 62:920–926.

Kihm LP, Schwenger V, Zeier M, Sommerer C, Morath C (2009) Infektionen nach Nierentransplantation. *Nephrologie* 4:239-249.

Krämer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuno J, Sester U, Kunzendorf U, Dietl K, Bonomini V, Rigotti P, Ronco C, Taberero JM, Rivero M, Banas B, Muhlbacher F, Arias M, Montagnino G (2008) Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant* 23:2386–2392.

Krämer BK (2009) Tacrolimus prolonged release in kidney transplantation. *Expert Review of Clinical Immunology* 5:127–133.

Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva Jr HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguiet E, Mourad G, Sola R, Rigotti P, Mirete JO, for the Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group (2010) Tacrolimus once daily (Advagraf) versus twice daily (Prograf) in de novo renal transplantation: A randomized phase III study. *Am J Transplant* 10:2632–2643.

La Manna G (2013) Advagraf vs. Prograf immunosuppressive therapy in de novo kidney transplant: A single center experience. *J Transplant Technol Res* 4:1–5.

Land W, Abendroth D *Ciclosporin in der Transplantationsmedizin*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 2.

Land W *Immunsuppressive Therapie*. 1. Aufl. Thieme Georg Verlag, Stuttgart, 2006, S. 270-282.

Lauzurica R, Morales JM, van Hooff J (2012) Renal function and safety in stable kidney transplant recipients converted from immediate-release to prolonged-release tacrolimus. *Transpl Int* 25:48–55.

Lemmer B, Brune K, Palm D, Fülgraff G *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. 14. Aufl. Springer, Berlin, 2011, S. 167-174.

Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright, JT, Jr (1998) Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853–906.

Lightner A, Concepcion W, Grimm P (2011) Steroid avoidance in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16:477–482.

Mange KC, Joffe MM, Feldman HI (2001) Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 344:726–731.

Groth J (2004) Meine Moleküle, deine Moleküle; Von der molekularen Individualität. <http://www.meine-molekuele.de/transplantation-und-transfusion/>. Zugegriffen: 11. April 2016.

Miehle W Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2003, S. 60-62.

Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC (2000) Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 69:875–880.

Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ (2012) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 366:770–771.

Moers C, Smits JM, Maathuis MJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide, Jaap J. Homan, Squifflet J, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ (2009) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 360:7–19.

Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, Meyer M de, König J, Schepers R, Squifflet JP, Wallemacq P (2001) Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clinical Chemistry* 47:88–94.

Naesens M, Kuypers, D. R. J., Sarwal M (2009) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:481–508.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung, Caroline L. -S., O'Connell PJ, Allen, Richard D. M., Chapman JR (2003) The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349:2326–2333.

Pontello N (2012) Neurotoxicity and Tacrolimus: Relationship with Serum Levels and Magnesium. *American Academy of Neurology*. http://www.neurology.org/cgi/content/meeting_abstract/78/1_MeetingAbstracts/P04.168. Zugegriffen: 14. April 2015.

Nowack R, Birck R, Weinreich T Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal. 3. Aufl. Springer, Berlin, 2009, S. 16-18.

Oh C, Huh KH, Lee JS, Cho HR, Kim YS (2014) safety and efficacy of conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus one month after transplantation: randomized controlled trial in adult renal transplantation. *Yonsei Med J* 55:1341–1347.

Oniscu GC (2005) Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:1859–1865.

Pascual J (2011) Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16:600–605.

Paul D. Stein, Afzal Beemath, Frederick A. Meyers, Elias Skaf, Julia Sanchez, Ronald E. Olson (2006) Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 119:60–68.

Pedrosa MC, Rohrer RM, Kaplan MM (1995) Alternate-day prednisone in the maintenance immunosuppressive therapy after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 9:322–325.

Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R (Hrsg) (2001) *Organtransplantation; Transplantation thorakaler und abdomineller Organe.* de Gruyter, Berlin.

Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, Danovitch GM (2000) Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 36:844–850.

Pihusch R, Holler E, Muhl bayer D, Gohring P, Stotzer O, Pihusch M, Hiller E, Kolb H (2002) The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30:347–354.

Astellas (2006) Prograf Fachinformation.

http://www.dccv.de/uploads/tx_chcforum/PrografFachinfo.pdf. Zugegriffen: 23. Januar 2013.

Quiroga I (2006) Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 21:1689–1696.

Requião-Moura LR, Durão Junior, Marcelino de Souza, Matos, Ana Cristina Carvalho de, Pacheco-Silva A (2015) Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. *Einstein (São Paulo)* 13:129–135.

Rettkowski O (2004) Wenn die Nierenfunktion ausfällt. *Scientia Halensis* 12:9–10.

Ridker PM (2007) C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129–2138.

Rodriguez-Serrano M, Sanchez-Lazaro I, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, Portoles-Sanz M, Rivera-Otero M, Salvador-Sanz A (2014) Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation? *Clin Transplant* 28:88–95.

Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB (1991) The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 51:1115-1118.

Saito M, Satoh S, Kagaya H, Tsuruta H, Obara T, Kumazawa T, Inoue T, Inoue K, Miura M, Yuasa T, Komatsuda A, Tsuchiya N, Habuchi T (2008) Thrombotic microangiopathy developing in early stage after renal transplantation with a high trough level of tacrolimus. *Clin Exp Nephrol* 12:312–315.

Salamzadeh J, Sahraee Z, Nafar M, Parvin M (2012) Delayed graft function (DGF) after living donor kidney transplantation: a study of possible explanatory factors. *Ann Transplant* 17:69–76.

Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jurgens C, Schroeder C, Zoerner A, Pullmann K, Brocker V, Becker J, Dammrich M, Trader J, GrosZhennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W (2012) Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 13:1–8.

Schlich T Die Erfindung der Organtransplantation; Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930). 1. Aufl. Campus, Frankfurt, 1998, S. 7-23.

Seeger W (2005) Untersuchung von nierentransplantierten Patienten unter Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität und der Dynamik der HLA-Antikörperbildung. Dissertation, Berlin: Universität.

Sezgin Y (2007) Untersuchungen zur Bedeutung der HLA-DR für die Entstehung und Abheilung von Abstoßungsreaktionen. Dissertation, Berlin: Universität.

Siedlecki A, Irish W, Brennan DC (2011) Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 11:2279–2296.

Siegal B, Greenstein S (1999) Compliance and noncompliance in kidney transplant patients: cues for transplant coordinators. *J Transpl Coord* 9:104–108.

Sijpkens Y, Doxiadis, Ilias I. N., Mallat, Marko J. K., de Fijter, Johan W., Bruijn JA, Claas, Frans H. J., Paul LC (2003) Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 75:204–208.

Silva HT, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, Roy First M (2007) One-year results with extended-release tacrolimus/mmf, tacrolimus/mmf and cyclosporine/mmf in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 7:595–608.

Smits, Jacqueline M. A., Persijn GG, Van Houwelingen, Hans C., Claas, Frans H. J., Frei U, all the Eurotransplant Senior Program Centers (2002) Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2:664–670.

Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL (2009) Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney International* 75:317–326.

Squifflet J, Bäckman L, Claesson K, Dietl KH, Ekberg H, Forsythe JL, Kundendorf U, Heemann U, Land W, Morales JM, Mühlbacher F, Talbot D, Taube D, Tyden G, van Hooff J, Schleibner S, Vanrenterghem Y, for the European Tacrolimus-MMF Renal Study Group (2001) Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 72:63–69.

Starzl TE (1993) The french heritage in clinical kidney transplantation. *Transplant rev (Orlando)* 7:65–71.

Steinhoff J, Buhner U, Feddersen A, Wood WG, Preuss R, Fricke L, Faerber P, Dodt C, Hoyer J, Sack K (1992) C-reactive protein in the urine. The differential diagnosis of renal functional disorders following kidney transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 117:894–899.

Steinhoff J, Einecke G, Niederstadt C, Groot K de, Fricke L, Machnik H, Sack K (1997) Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine. *Transplantation* 64:443–447.

Tada H, Satoh S, Iinuma M, Shimoda N, Murakami M, Hayase Y, Kato T, Suzuki T (2003) Chronopharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: Occurrence of acute rejection. *J Clin Pharmacol* 43:859–865.

- Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A (1995) Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 17:584–591.
- Tönshoff B (2007) Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin vs. Basiliximab nach Nierentransplantation. *Nephrologe* 2:47-48.
- Tran D, Vallee M, Collette S, Senecal L, Lafrance J, Dandavino R, Boucher A (2014) Conversion from twice-daily to once-daily extended-release tacrolimus in renal transplant recipients: 2-year results and review of the literature. *Exp Clin Transplant* 12:323–327.
- Trunečka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon B, Troisi RI, Baccarani U, Ortiz de Urbina, J., Wall W (2010) Once-daily prolonged-release tacrolimus (Advagraf) versus twice-daily tacrolimus (Prograf) in liver transplantation. *Am J Transplant* 10:2313–2323.
- Undre NA (2003) Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 18:i12.
- Veroux M, Veroux P (Hrsg) (2012) *Kidney transplantation; Challenging the future*. Bentham Books, Sharjah, United Arab Emirates.
- Weisser H (2007) Immunsuppression nach Nierentransplantation - Therapie vereinfachen und damit die Chancen für Compliance verbessern. *Dialyse aktuell* 11:52–53.
- Weng FL (2005) Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:1839–1848.
- Wlodarczyk Z, Squifflet J, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, Vanrenterghem Y, Kramer BK, Abramowicz D, Oppenheimer F, Pietruck F, Russ G, Karpf C, Undre N (2009) Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 9:2505–2513.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725–1730.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR (2008) Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 23:2995–3003.

Ziętek I, Ziętek Z, Sulikowski T, Nowacki M, Zair L, Romanowski M, Żukowski M, Rość D, Ostrowski M (2009) Minimally invasive methods for the treatment of lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc* 41:3073–3076.

8. Thesen

1. Die Tacrolimus-Formulierungen Prograf und Advagraf in Kombination mit MMF und Methylprednison zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil bei de-novo Nierentransplantierten innerhalb des ersten Jahres.
2. Insbesondere in der Frühphase nach Transplantation sind signifikant höhere Advagraf-Dosen notwendig um zum Prograf vergleichbare Talblutspiegel zu erreichen.
3. Advagraf weist in der Frühphase eine größere interindividuelle Variabilität der Dosierung und der Tacrolimusspiegel auf als Prograf und ist somit initial schwerer einzustellen.
4. Im Verlauf ist die interindividuelle Variabilität der Tacrolimusspiegel unter Advagraf niedriger als unter Prograf und ermöglicht so ein selteneres Monitoring und weniger Dosisanpassungen.
5. Patienten beider Gruppen mit Transplantatdysfunktion zeigten in der Langzeitbeobachtung trotz adäquater Dosierung einen durchschnittlich erniedrigten Tacrolimusblutspiegel, was möglicherweise ein Ausdruck mangelnder Compliance ist.
6. Die Delayed Graft Function tritt signifikant häufiger unter Prograf auf, was bedingt ist durch die ungünstigere Pharmakokinetik verglichen mit Advagraf. Prograf besitzt zwei tägliche Tacrolimus-Peak-Konzentrationen und ein höheres C_{max} . Advagraf weist eine kontinuierlichere Freisetzung mit nur einem Peak auf.
7. Patienten des ESP weisen eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber Tacrolimus unabhängig von der Formulierung auf, so dass eine niedrigere Initialdosis für Patienten über 65 Jahren Nebenwirkungen reduzieren kann ohne die Wirksamkeit zu gefährden.
8. Die Lebendnierenspende begegnet der wachsenden Diskrepanz zwischen Spendernierenbedarf und Organangebot, reduziert die Wartezeit unter Dialyse um vier Jahre und zeigt unabhängig von der Tacrolimus-Formulierung gute Ergebnisse im ersten Jahr.

9. Anlage

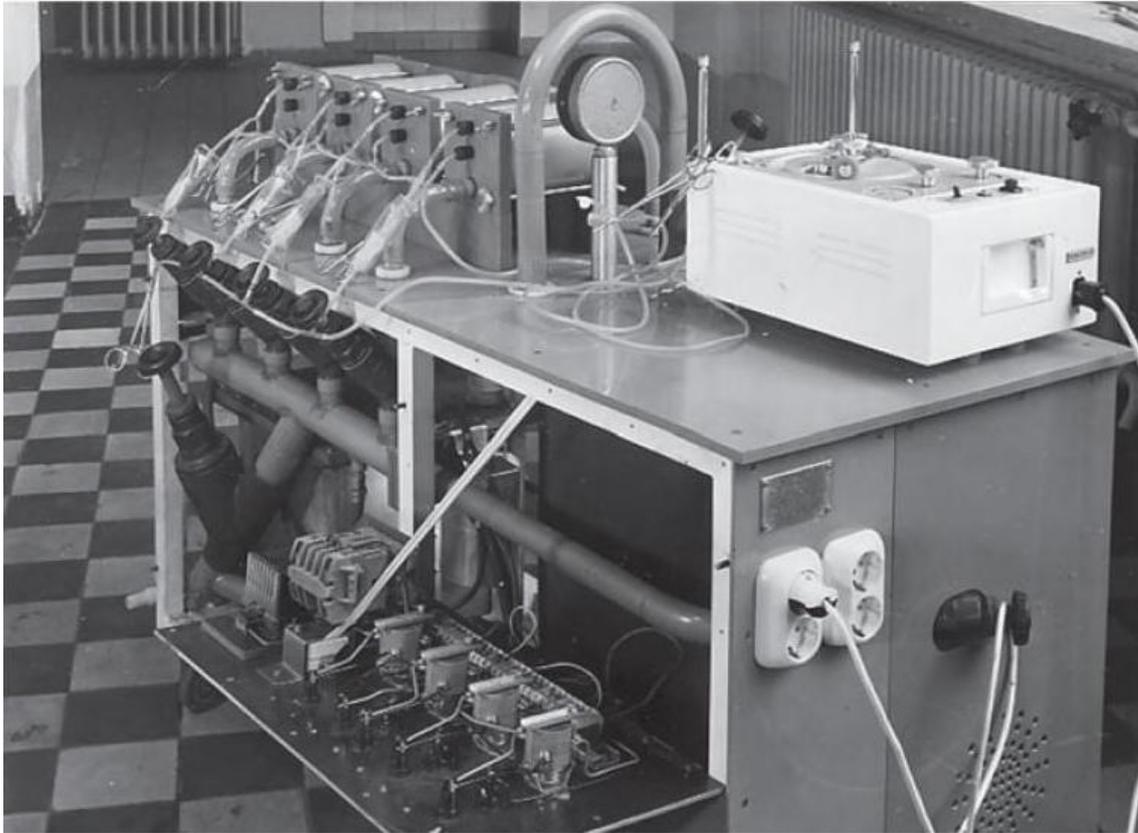


Abbildung 22: Althaus-Niere von 1966 (Quelle: Konert 2002)

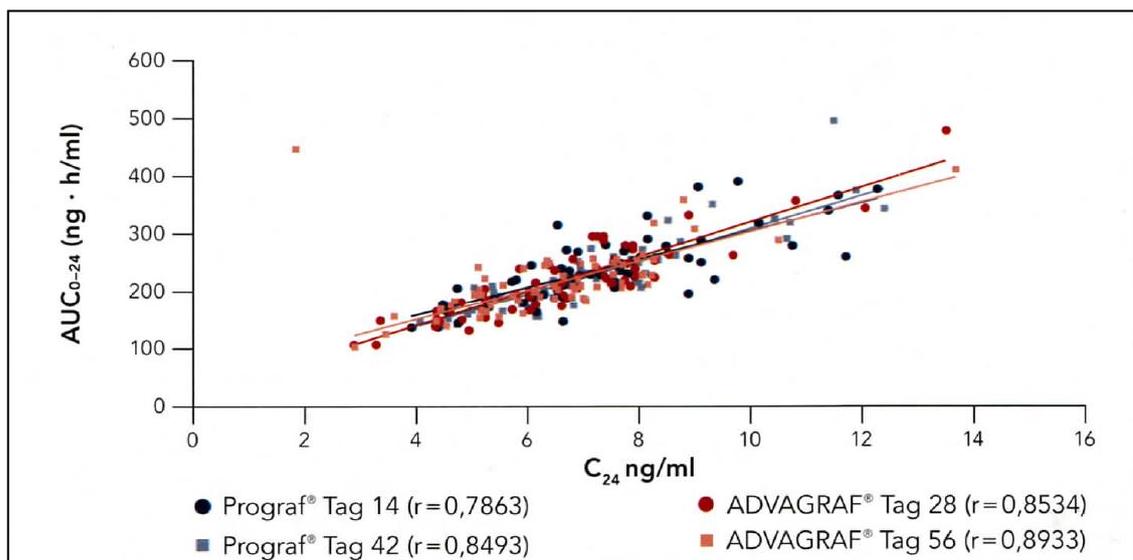


Abbildung 23: Korrelation von AUC₀₋₂₄ und C_{min} für Prograf und Advagraf in Konversionsstudie (modifiziert nach van Hooff, 2005) (Weisser 2007)

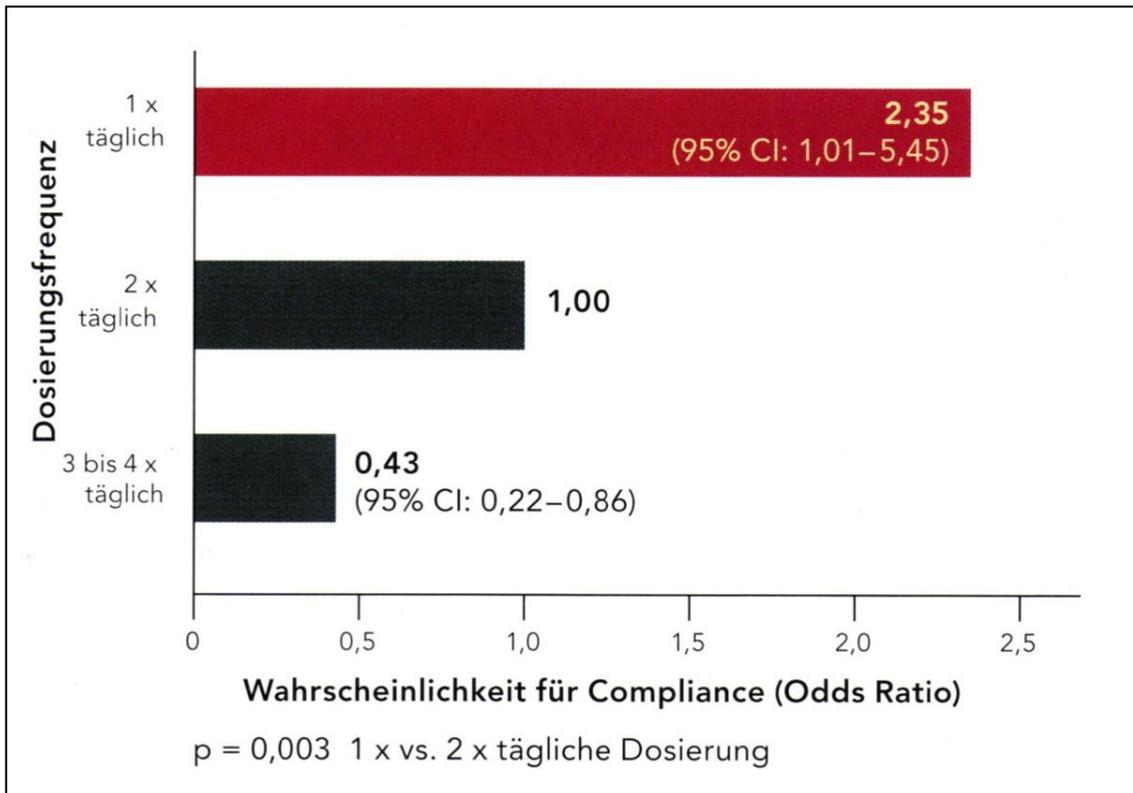


Abbildung 24: Einfluss der Dosierungsfrequenz auf die Compliance (modifiziert nach Weng et al., 2005) (Astellas 2007)

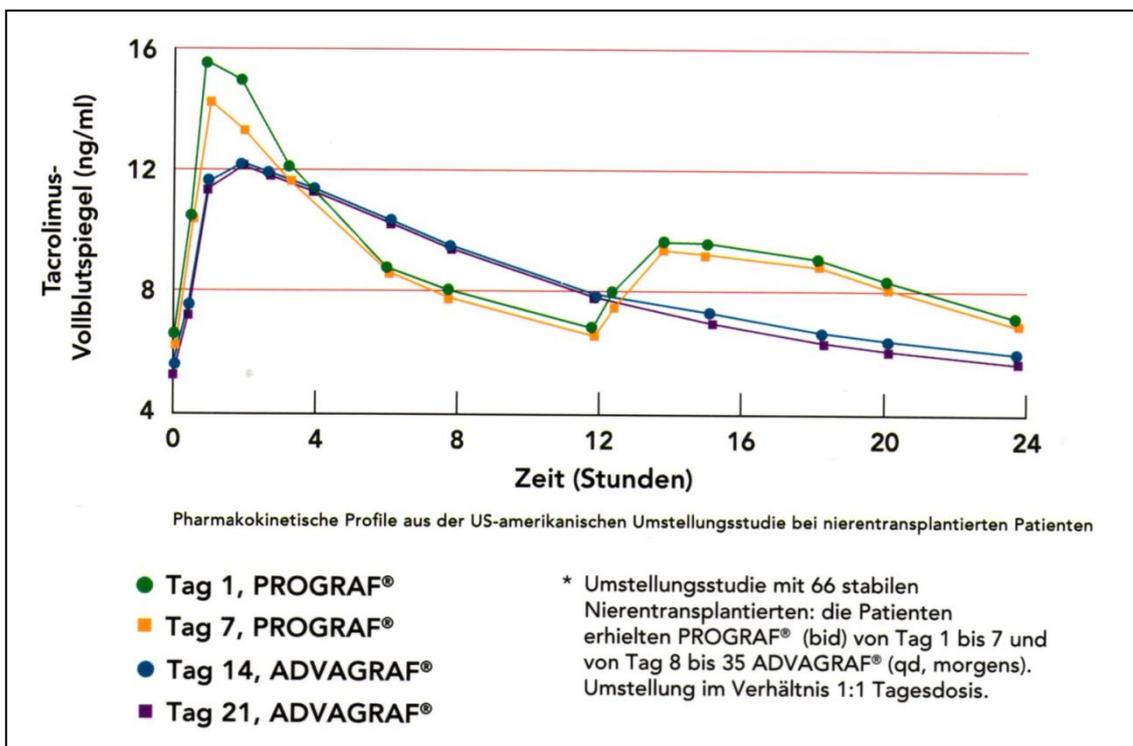


Abbildung 25: Unterschiedliche Blutspiegelprofile von Prograf und Advagraf (Alloway et al. 2005)

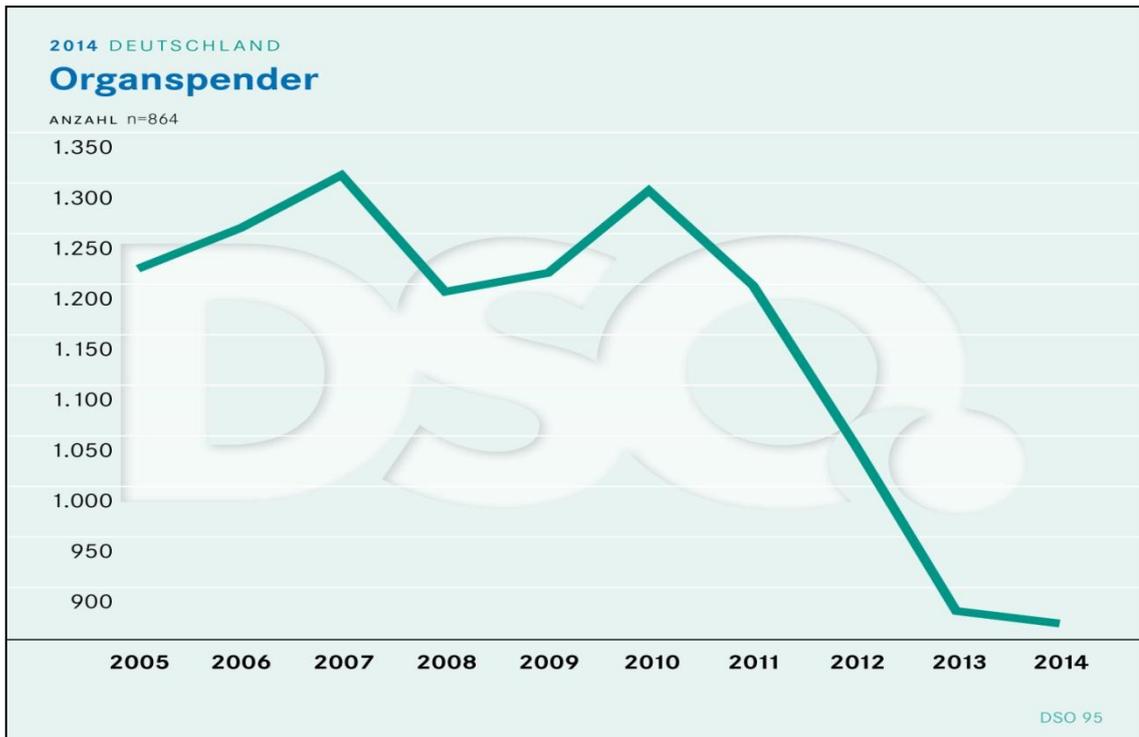


Abbildung 26: Anzahl Organspender in Deutschland (Quelle: DSO, 2014)

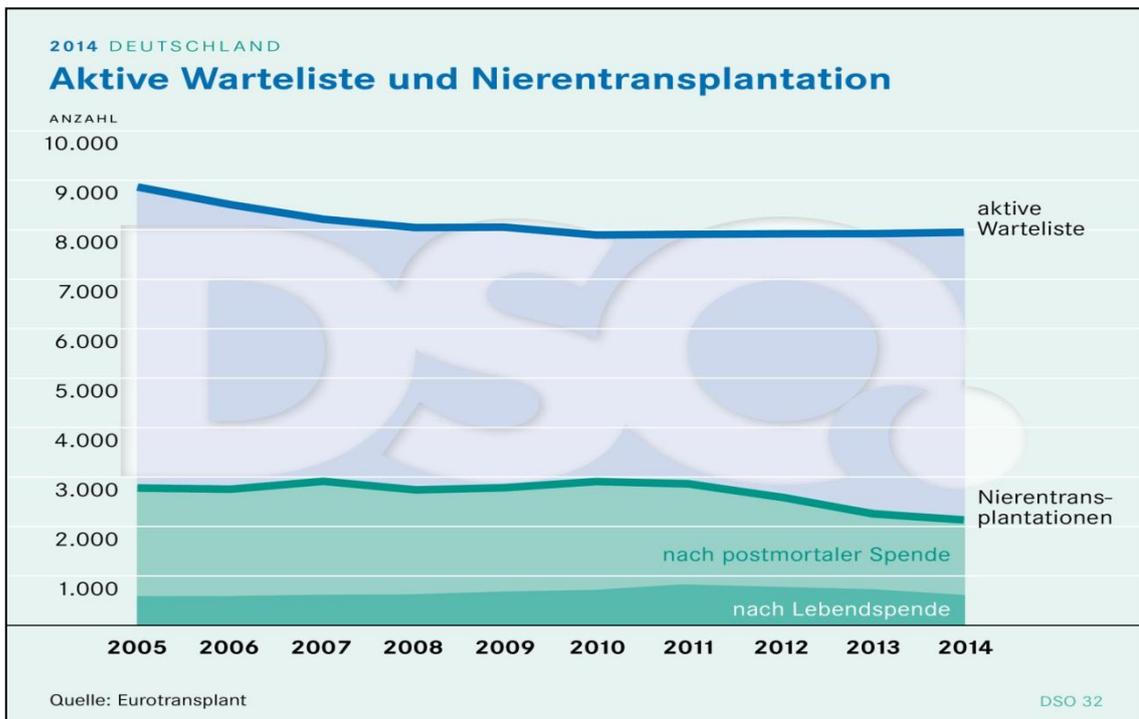


Abbildung 27: Aktive Warteliste und Nierentransplantation (Quelle: DSO, 2014)

10. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Tobias Hoheisel
Geburtsdaten: 03.06.1986 in Stade, Niedersachsen
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

Anschrift Tobias Hoheisel
Clara-Zetkin-Straße 4
72074 Tübingen
Tel.: +49- (0) 176 6320 6456
E-Mail: tobiashoheisel@gmx.de

Berufliche Tätigkeit

05/13 - 08/15 Assistenzarzt in Weiterbildung für den Facharzt Orthopädie und Unfallchirurgie Klinik Gut St. Moritz / Chur, Schweiz
11/14 Ärztlicher Austausch Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen, Prof. Stöckle, Prof. Höntzsch
07/16 - Assistenzarzt in Weiterbildung für den Facharzt Orthopädie und Unfallchirurgie Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen

Ausbildung

1998 – 2002 Gymnasium Süd Buxtehude
2002 – 2003 Bolton Highschool, Alexandria, LA, USA
2003 – 2005 Gymnasium Halepaghen-Schule Buxtehude, Abschluss: Abitur
2005 – 2006 Zivildienst Lebenshilfe Buxtehude
2006 – 2012 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2009 – 2010 Universidad de València, Spanien, ERASMUS-Stipendiat
November 2012 Zweites Staatsexamen (Note: Sehr gut) und Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

08/11 - 12/11 Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie Halle
12/11 - 03/12 Chirurgie Klinik Gut St. Moritz, Schweiz
03/12 - 06/12 Innere Medizin Spital Zweisimmen, Schweiz

Wissenschaftliche Tätigkeiten

seit 2009	Promotion Universitätsklinik Urologie Halle
2011	Posterpräsentation Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation Akademie der Deutschen Urologen
2009 - 2011	Wissenschaftlicher Mitarbeiter und OP-Assistent Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie Halle
2008 - 2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Anatomisches Institut Halle; Betreuung Präparierkurs und Mikroskopierkurs

Fort- und Weiterbildungen

09/11	Stipendiat DGOU Summerschool, Prof. Mittelmeier, Rostock
04/13	SFA Basiskurs Kniearthroskopie, Aesculap Akademie, Berlin
09/13	Zertifizierungskurs Extrakorporale Stosswellentherapie (ESWT), Swiss Dolorclast Academy, Zürich
12/13	AOTrauma Course - Basic Principles of Fracture Management, Davos
01/14	ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course - ATLS Provider, Basel
07/14	Basiskurs Knieendoprothetik, Aesculap Akademie, Tuttlingen

Mitgliedschaften

- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
- Junges Forum der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie

11. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Tübingen, den

Tobias Hoheisel *

* Mit der Unterschrift bestätige ich sowohl die Korrektheit der Angaben im Lebenslauf, als auch der Selbstständigkeitserklärung.

12. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren oder Promotionsversuch unterzogen habe. Bisher wurde weder an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg noch an einer anderen Hochschule ein von mir gestellter Promotionsversuch abgelehnt. Ich versichere, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Tübingen, den

Tobias Hoheisel

13. Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara, dem Direktor der Universitäts- und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik bearbeiten zu können.

Mein Dank gilt weiter Prof. Dr. med. habil. Amir Hamza, Chefarzt der Klinik für Urologie des Klinikums St. Georg in Leipzig, für die Überlassung des Themas und die Betreuung innerhalb des ersten Jahres.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Karl Weigand, Leiter des Nierentransplantationszentrums Halle, für die anschließende Betreuung, die fachliche Unterstützung und immerwährende Motivation zum Abschluss der Arbeit. Ihm und dem gesamten Team des Nierentransplantationszentrums Halle danke ich für die fachlich prägende Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter und PJ-Student.

Ebenso danke ich ganz herzlich Stefanie Kalks für ihre unermüdliche Unterstützung und Annette Haberland für Ihre Hilfe bei der Datenerhebung.

Meine allergrößte Dankbarkeit gilt meiner lieben Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder, denen ich diese Arbeit widmen möchte. Für Eure bedingungslose und vor allem maßlose Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung und ganz besonders im schweren vergangenen Jahr, für das offene Ohr zu jeder Zeit, für die konstruktive Kritik und Korrektur dieser Arbeit sowie die stetige Motivation.