

Aus der  
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und  
Internistische Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Frei)

HABILITATIONSSCHRIFT

**VERBESSERUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE BEI PATIENTEN NACH  
KOMBINierter PANKREAS- UND NIERENTRANSPLANTATION**

Zur Erlangung der Venia legendi  
Für das Fach Innere Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Humboldt Universität zu Berlin  
von

Dr. med. Andreas Kahl

**Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen**

**Gutachter: 1. Prof. R. Margreiter**

**2. Prof. B. Grabensee**

**Datum der Habilitation: 26.02.2004**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	FRAGESTELLUNG	2
<b>2</b>	<b>BEENDIGUNG DER STEROIDTHERAPIE NACH KOMBINierter PANKREAS- UND NIERENTRANSPLANTATION</b>	<b>4</b>
2.1	RATIONALE FÜR DAS ABSETZEN VON STEROIDEN NACH KOMBINierter PANKREAS- UND NIERENTRANSPLANTATION	4
2.2	MATERIAL UND METHODEN	5
2.2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	6
2.2.2	<i>Spenderkollektiv</i>	8
2.2.3	<i>Statistische Auswertung</i>	8
2.3	ERGEBNISSE	11
2.3.1	<i>Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben des gesamten Patientenkollektivs</i>	11
2.3.2	<i>Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben der Patienten, die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt werden konnten</i>	12
2.3.3	<i>Nierentransplantatfunktion</i>	13
2.3.4	<i>Pankreastransplantatfunktion</i>	15
2.3.5	<i>Immunsuppression</i>	17
2.3.5.1	Absetzbarkeit der Steroide und Steroiddosis	17
2.3.5.2	Tacrolimusdosis und -spiegel	21
2.3.5.3	Mycophenolat Mofetildosis und -spiegel	23
2.3.5.4	Induktion mit Anti-T-Zell-Globulin und Methylprednisolon	24
2.3.6	<i>Rejektionen</i>	25
2.3.7	<i>Blutdruck, Glukose- und Fettstoffwechsel</i>	29
2.3.8	<i>Komplikationen und Nebenwirkungen</i>	35
2.3.8.1	Nicht-operationspflichtige Komplikationen	35
2.3.8.2	Operationspflichtige Komplikationen	36
2.4	DISKUSSION	38
2.4.1	<i>Beendigung der Steroidtherapie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation: Pro und Contra</i>	38
2.4.2	<i>Beendigung der Steroidtherapie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation oder alleiniger Nierentransplantation</i>	39
2.4.3	<i>Steroidfreie Therapien bei kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation oder alleiniger Nierentransplantation</i>	42
2.4.4	<i>Patienten- und Transplantatüberlebensrate</i>	43

2.4.5	<i>Rejektionen</i>	43
2.4.6	<i>Glukose-, Lipidstoffwechsel und Blutdruck</i>	45
2.4.7	<i>Komplikationen</i>	47
<b>3</b>	<b>VERGLEICH DER IMMUNSUPPRESSIVEN WIRKUNG VON TACROLIMUS UND DER CYCLOSPORIN A-MIKROEMULSION IN KOMBINATION MIT MYCOPHENOLAT MOFETIL UND PREDNISOLON BEI PATIENTEN NACH KOMBINierter PANKREAS- UND NIERENTRANSPLANTATION</b>	<b>49</b>
3.1	RATIONALE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG DIESER STUDIE	49
3.2	MATERIAL, METHODIK UND IMMUNSUPPRESSIVES PROTOKOLL	49
3.2.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	52
3.2.2	<i>Empfängerkollektiv</i>	53
3.2.3	<i>Spenderkollektiv</i>	54
3.2.4	<i>Statistische Auswertung</i>	54
3.3	ERGEBNISSE	56
3.3.1	<i>Beendigung der Studie</i>	58
3.3.2	<i>Überleben von Patienten, Pankreastransplantat und Nierentransplantat</i>	60
3.3.3	<i>Nierentransplantatfunktion</i>	62
3.3.4	<i>Pankreastransplantatfunktion</i>	64
3.3.5	<i>Immunsuppression</i>	66
3.3.5.1	Anti-T-Zell Globulin	66
3.3.5.2	Tacrolimus und Cyclosporin A: Dosis und Spiegel	67
3.3.5.3	Mycophenolat Mofetil: Dosis und Spiegel	68
3.3.6	<i>Absetzbarkeit der Steroide und kumulative Steroiddosis</i>	70
3.3.7	<i>Rejektionen</i>	71
3.3.8	<i>Glukose-, Fettstoffwechsel und Blutdruck</i>	76
3.3.9	<i>Komplikationen und Nebenwirkungen</i>	78
3.4	DISKUSSION	80
3.4.1	<i>Patienten-, Nierentransplantat- und Pankreastransplantatüberlebensrate</i>	81
3.4.2	<i>Pankreastransplantatfunktion</i>	83
3.4.3	<i>Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Steroiden</i>	84
3.4.4	<i>Rejektionen</i>	85
3.4.5	<i>Metabolische Veränderungen und Blutdruck</i>	87
3.4.6	<i>Komplikationen</i>	88
<b>4</b>	<b>EINSATZ VON SIROLIMUS ZUR THERAPIE SPÄTER AKUTER OKT3- UND/ODER STEROIDRESISTENTER REJEKTIONEN NACH SIMULTANER PANKREAS- UND NIERENTRANSPLANTATION</b>	<b>91</b>
4.1	RATIONALE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG DIESER THERAPIEMAßNAHME	91
4.2	MATERIAL UND METHODEN	91
4.3	ERGEBNISSE	96

4.3.1	<i>Nachbeobachtungszeit</i> .....	96
4.3.2	<i>Nierentransplantatfunktion</i> .....	96
4.3.3	<i>Pankreastransplantatfunktion</i> .....	98
4.3.4	<i>Dosis der immunsuppressiven Erhaltungstherapie</i> .....	100
4.3.5	<i>Lipide, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen</i> .....	101
4.3.6	<i>Nebenwirkungen von Sirolimus</i> .....	102
4.3.7	<i>Rejektionen nach Aufnahme der Sirolimus-Therapie und kumulativ verabreichte Rejektionstherapie</i> .....	103
4.4	DISKUSSION.....	104
4.4.1	<i>Späte akute Rejektionen</i> .....	104
4.4.2	<i>Steroidresistente Rejektionen</i> .....	105
4.4.3	<i>Therapie antikörper- und/oder steroidresistenter später akuter Rejektionen mit Sirolimus</i> .....	105
4.4.4	<i>Weitere Effekte und Nebenwirkungen von Sirolimus</i> .....	108
	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>109</b>
	<b>SUMMARY</b> .....	<b>113</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>116</b>
	<b>ANHANG</b> .....	<b>138</b>
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	138
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	140
	DANKSAGUNG.....	141

## 1 Einleitung

Seit der ersten Pankreastransplantation von Kelly und Lillehei<sup>1</sup> im Jahre 1966 wurden weltweit mehr als 16000 dieser Eingriffe durchgeführt. Jährlich kommen über 1500 weitere hinzu, was darauf hindeutet, dass sich die Pankreastransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einer Therapiemaßnahme mit kalkulierbarem Risiko weiterentwickelt hat. Dies wiederum wurde durch Fortschritte im chirurgisch-technischen Bereich<sup>2, 3, 4</sup> und eine Verbesserung der immunsuppressiven Therapie ermöglicht<sup>2, 5, 6, 7</sup>.

Nach den Zahlen des Internationalen Pankreastransplantationsregisters ist die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und terminaler Niereninsuffizienz mit 85% die am häufigsten durchgeführte Art der Pankreastransplantation. Wesentlich seltener werden Pankreastransplantationen nach alleiniger Nierentransplantation (10%) und alleinige Pankreastransplantationen (5%) registriert<sup>8</sup>.

In der hier vorgelegten Arbeit wird ausschließlich über Ergebnisse nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation berichtet. Die 1-Jahres-Patienten-, Pankreas- und Nierentransplantat- und Nierentransplantatüberlebensrate wird für diese Patienten in einer großen Sammelstatistik mit 95%, 82% und 92% angegeben<sup>8</sup>. Auch bei längerer Nachbeobachtungszeit werden mit dieser Behandlungsmethode ausgezeichnete Ergebnisse erzielt, so dass die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation – bei richtiger Selektion der Patienten – als lebensverlängernde Maßnahme bezeichnet werden kann<sup>9</sup>.

<sup>10, 11</sup>

Die Erarbeitung von Therapierichtlinien für die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation hat sich allerdings wegen der geringen Transplantationsfrequenz als äußerst schwierig erwiesen (Transplantationen in Deutschland im Jahr 2002: Nierentransplantationen [mit Lebendspenden]: 2325, kombinierte Pankreas- und Nierentransplantationen: 140). Relativ häufig werden deshalb Verbesserungen der Therapie, die bei nierentransplantierten Patienten mit Erfolg erprobt wurden, auf den Pankreastransplantationsbereich übertragen, indem meist kleinere Studien oder Anwendungsbeobachtungen initiiert werden. Dies gilt auch für die in dieser Arbeit beschriebenen Therapieansätze.

## 1.1 Fragestellung

Seit dem Start des Pankreastransplantationsprogramms an unserer Klinik arbeiten wir an einer Optimierung der immunsuppressiven Therapie mit dem Ziel, eine Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens, eine Verminderung von Rejektionsepisoden, eine Reduktion der durch die Immunsuppression bedingten Nebenwirkungen sowie eine Standardisierung der immunsuppressiven Therapie zu erreichen. Darüber hinaus wird versucht, die immunsuppressiven Behandlungsstrategien – bei gleichbleibend hoher Effizienz – den individuellen Bedürfnissen der transplantierten Patienten anzupassen.

In dieser Arbeit wird über drei Untersuchungen berichtet, die zur Weiterentwicklung immunsuppressiver Therapiestrategien bei kombiniert pankreas- und nierentransplantierten Patienten einen Beitrag leisten konnten.

Die Fragestellungen dieser Untersuchungen lauteten:

1. Läßt sich bei kombiniert pankreas- und nierentransplantierten Patienten dauerhaft eine steroidfreie immunsuppressive Therapie durchführen? Zur Beantwortung dieser Frage wurde versucht, bei 35 Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation die Glukokortikoidtherapie bis spätestens 15 Monate nach der Transplantation zu beenden.
2. Ist die immunsuppressive Wirksamkeit der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A-Mikroemulsion bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation als gleichwertig zu bezeichnen? Dieser Fragestellung wurde durch Teilnahme unseres Transplantationszentrums an einer prospektiven randomisierten europäischen Multicenterstudie nachgegangen, wobei unsere Einrichtung maßgeblich an der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie beteiligt war und die meisten Patienten rekrutieren konnte.
3. Ist das Makrolid Sirolimus bei kombiniert pankreas- und nierentransplantierten Patienten zur Therapie einer OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen geeignet? Zur Beantwortung dieser Frage wurden 7 Patienten mit Sirolimus therapiert, bei denen sich nach der kombinierten Pankreas- und Nierentransplanta-

tion eine OKT 3- und/oder steroidresistente Rejektion entwickelt hatte, welche das Überleben der Transplantate stark gefährdete.



## **2 Beendigung der Steroidtherapie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation**

### **2.1 Rationale für das Absetzen von Steroiden nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation**

Glukokortikoide können bei der Organtransplantation mit hoher Effizienz sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von Rejektionen eingesetzt werden. Allerdings ist ihre Einnahme meistens nicht nebenwirkungsfrei. Als für den transplantierten Patienten (Pat.) relevante Nebenwirkungen seien exemplarisch genannt: Diabetogenität, Osteopathie, verzögerte Wundheilung, Steroidakne, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Hypertonie, Natriumretention mit Ödembildung, Katarakt- und Glaukomentwicklung, Stimmungsschwankungen, Gastritis bis hin zum Ulcus ventriculi, Pankreatitis, Petechien/Ekchymosen, Störungen der Sexualhormonproduktion, Erhöhung des Thromboserisikos, mäßige Leukozytose, Lymphopenie und Polyglobulie. Art und Ausprägung dieser steroid-assoziierten Nebenwirkungen sind nicht sicher vorhersagbar. Sie hängen u. a. von der Therapiedauer und der kumulativ eingenommenen Steroiddosis, aber auch von konstitutionellen Faktoren ab.

Um steroid-assoziierte Nebenwirkungen zu vermindern, wurden und werden steroidreduzierende bzw. -freie Protokolle in allen Bereichen der Organtransplantation untersucht. Für den Bereich der alleinigen Nierentransplantation (NTX) sind nach Absetzen von Steroiden sowohl positive<sup>12, 13</sup> als auch negative Erfahrungen<sup>14, 15, 16, 17</sup> in Bezug auf Pat.- und Transplantatüberleben sowie die Reduktion von Nebenwirkungen gesammelt worden.

Für den Bereich der kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation (PTX/NTX) liegen nur kleinere Studien oder Kasuistiken vor<sup>18, 19, 20, 21, 22, 23, 24</sup>, die sich mit dem Absetzen oder der Dosisreduktion von Steroiden befassen. Da die unerwünschten metabolischen Effekte des Glukokortikoids einen wesentlichen Erfolg der PTX/NTX, nämlich die Unabhängigkeit von der exogenen Insulinzufuhr, stark beeinträchtigen können, ist das erfolgreiche Absetzen von Steroiden bei diesen Pat. von besonders großem klinischen Interesse.

Aus diesem Grund sah unser immunsuppressives Protokoll vom 1.6.96-31.8.98 die Verabreichung der in Tabelle (Tab.) 1 aufgeführten hochpotenten Immunsuppression vor. Da bei einer derart hochdosierten immunsuppressiven Therapie das Risiko der Überimmunsuppression besteht, wurde versucht, zumindest bei Pat. mit längerem komplikationslosen Verlauf und fehlenden immunologischen Risiken, die aus drei Immunsuppressiva bestehende Therapie auf eine immunsuppressive Zweifachtherapie zu reduzieren. Wir entschieden uns wegen des o.a. Nebenwirkungsprofils der Steroide primär für das Absetzen dieser Substanz. Ein weiterer Grund für das Absetzen der Steroide war die Tatsache, dass Mycophenolat Mofetil (MMF), das ebenfalls für einen Absetzversuch in Frage gekommen wäre, über antiproliferative Eigenschaften verfügt, die das Auftreten eines chronischen Transplantatversagens möglicherweise verzögern könnten<sup>25</sup>. Auf diesen potentiell positiven Langzeiteffekt des MMF wollten wir nicht ohne zwingenden Grund verzichten.

## **2.2 Material und Methoden**

Die Induktionstherapie bestand aus einem Anti-T-Zell-Globulin (ATG-Fresenius® 3 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage), Tacrolimus (=Tac, = Prograf®, mit einer „loading dose“ von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag, dann weiter nach Zielspiegel, siehe Tab. 1), Mycophenolat Mofetil (= MMF, = Cell Cept®, 2 x 1 g/ Tag) und Glukokortikoiden, die zuerst als Methylprednisolon, dann als Prednisolon (siehe Tab. 1) verabreicht wurden.

Nach Beendigung der Antikörpertherapie wurde in den ersten 12 Monaten nach der PTX/NTX eine Dreifach-Immunsuppression, bestehend aus Tac, MMF und Prednisolon verabreicht.

Um das Risiko glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen zu verringern, sah das Protokoll vor, die Steroidtherapie möglichst ab dem 12., spätestens aber bis zum 15. Monat nach erfolgreicher Transplantation zu beenden, wenn:

1. bis zu diesem Zeitpunkt eine stabile Transplantatfunktion ohne Rejektionen zu beobachten war und
2. die tägliche MMF-Dosis mindestens 1000 mg betrug.

Auch nach stattgehabter akuter Rejektion wurde versucht, die Steroidtherapie zu beenden, wenn die erfolgreiche Transplantation mindestens 12 Monate und die letzte Rejektionsepisode mindestens 6 Monate zurücklag. Das immunsuppressive Protokoll ist in Tab. 1 aufgeführt.

<u>Induktionstherapie:</u>			
1. ATG-Fresenius®	3 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage		
2. Mycophenolat Mofetil	2 x 1000mg/Tag		
3. Tacrolimus	0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag, (initialer Zielspiegel: 15 -20 ng/ml)		
4. Methylprednisolon	500mg/ 250mg/ 100mg (Tag 0 -2)		
<u>Erhaltungstherapie:</u>			
<b>Zeitpunkt (postop.)</b>	<b>Prednisolondosis (mg)</b>	<b>Tac-Zielspiegel (ng/ml)</b>	<b>MMF-Dosis (mg)</b>
Tag 4-30	40-20 mg	15-20 ng/ml	2000 mg
Monat 2	15 mg	12-15 ng/ml	2000 mg
Monat 3	10 mg	10-12 ng/ml	2000 mg
Monat 4-6	7,5 mg	8-10 ng/ml	2000 mg
Monat 7-9	5 mg	6-8 ng/ml	2000 mg
Monat 10-12	2,5 mg	6-8 ng/ml	2000 mg
Monat 13-15	stop	6 ng/ml	2000 mg
Monat 15+	0	6 ng/ml	2000 mg

Tab. 1: Immunsuppressives Protokoll für PTX/NTX-Pat. der Charité, Campus Virchow-Klinikum vom 1.6.96-31.8.98

### 2.2.1 Patientenkollektiv

Zur Auswertung kamen die Daten aller 35 Typ I-Diabetiker, die im Zeitraum zwischen dem 1.6.96-31.8.98 in unserer Klinik einer PTX/NTX zugeführt wurden. Alle Pat. hatten sich 3 Wochen bis 8 Monate vor der Transplantation in unserer Klinik einer sogenannten Evaluierungsuntersuchung zur PTX/NTX unterzogen und waren nach dieser Untersuchung als geeignete Kandidaten für eine PTX/NTX eingestuft worden. Die Pat. wurden nach dem o.a. immunsuppressiven Schema behandelt. Die exokrinen Pankreassekrete wurden entweder durch Drainage in die Blase (Blasen Anastomose=BD) oder durch Drainage in den Dünndarm (enterale Anastomose=ED) abgeleitet. Die venöse Drainage der endokrinen Pankreassekrete erfolgte in allen Fällen systemisch, d. h.

über die Iliacalgefäße und nicht als sog. portalvenöse Drainage (d. h. über die V. mesenterica superior oder V. portae). Die weitere Patientencharakteristik ist Tab. 2 zu entnehmen.

Patienten	35
Geschlecht	16 männlich/19 weiblich
Nachbeobachtungszeit	55 Monate (40-72) Stand: 30.6.02
Alter	38 Jahre (25-59)
Diabetesdauer	27 Jahre (14-40)
Hämodialyse	27 Patienten
Peritonealdialyse	2 Patienten
Keine Dialyse	6 Patienten
Dialysedauer vor PTX/NTX	12 Monate (0-84)
Krea präoperativ	6,6 mg/dl (2,6-10,3)
HbA1c präoperativ	8,3% (6,8-12,3)
C-Peptid präoperativ	0,1 ng/ml (0,08-0,56)
HLA-Mismatch	4 (1-6)
PRA (direkt vor PTX/NTX)	0% (0-20)
Cross-Match	immer negativ
Gewicht	62 kg (44-94)
Größe	169 cm (154-184)
CMV-Konstellation Spender (-)/Empfänger (+)	8 Patienten (23% des Gesamtkollektivs)
Blasendrainage	14 Patienten
Darmdrainage	21 Patienten

Tab. 2: Pat., die zwischen dem 1.6.96-31.8.98 in der Charité, Campus Virchow-Klinikum einer PTX/NTX zugeführt wurden und bei denen versucht wurde, die Steroidtherapie zu beenden. Angaben entweder als absolute Zahlen oder als Median [min-max]

Zwischen den Pat., bei denen das Steroid bis zum 15. postoperativen Monat abgesetzt werden konnte und solchen, bei denen das nicht möglich war, zeigten sich bis auf eine Ausnahme keine Unterschiede:

Es waren 3 (1-6) HLA-Mismatches (Median [min-max]) bei den Pat. mit fristgerechtem Absetzen der Steroide und 5 (1-6) HLA-Mismatches (Median [min-max]) bei den Pat. ohne fristgerechtes Absetzen der Steroide nachweisbar ( $p < 0,05$ ). Dieser Unterschied

bestand auch für die Einzelmerkmale HLA-A und HLA-B, nicht aber für das Merkmal HLA-DR.

### 2.2.2 Spenderkollektiv

Die Charakteristika des Spenderkollektivs sind in Tab. 3 aufgeführt.

Alter	34 Jahre (12-49)	[n=35]
Geschlecht	22 männlich/ 13 weiblich	
Gewicht	75 kg (50-110)	[n=34]
Kreatinin bei Organentnahme	0,85 mg/dl (0,51-1,95)	[n=26]
GFR berechnet nach Cockcroft-Gault	125 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (36-190)	[n=26]
Perfusionslösung	32 x UW	[n=32]
Kalte Ischämiezeit NTX	10 Std (3-15)	[n=35]
Kalte Ischämiezeit PTX	9 Std (3-15)	[n=33]
Todesursachen:		
Schädel-Hirn-Trauma	18	[n=33]
Hirnblutung (nicht traumatisch)	14	[n=33]
Hypoxie	1	[n=33]

Tab. 3: Charakteristika der 35 Spender für die Pat., die zwischen dem 1.6.96-31.8.98 in der Charité, Campus Virchow-Klinikum einer PTX/NTX zugeführt wurden (in Klammern Anzahl der Spender, von denen der jeweilige Parameter verfügbar war). Angaben entweder als absolute Zahlen oder als Median [min-max]. Nach Zuordnung der Spenderdaten zu den Gruppen: „Steroide fristgerecht abgesetzt“ oder „Steroide nicht fristgerecht abgesetzt“ ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Pat., bei denen das Steroid bis zum 15. postoperativen Monat abgesetzt werden konnte und den Pat., bei denen das nicht möglich war.

### 2.2.3 Statistische Auswertung

Alle 35 Pat., die sich zwischen dem 1.6.96-31.8.98 in unserem Klinikum einer PTX/NTX unterzogen, wurden nach dem o.a. immunsuppressiven Protokoll behandelt und nach ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung regelmäßig klinisch und laborche-

misch in unserer Transplantationsambulanz kontrolliert und therapiert. 32 Pat. kamen für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden in Frage (siehe 3.2).

Neben dem Pat.- und Transplantatüberleben wurden die Funktionsparameter der Transplantate, die Dosis und – so weit vorhanden – die Spiegel der immunsuppressiven Medikation, die Rejektionsraten und -therapien sowie das Blutdruckverhalten und die beobachteten Komplikationen analysiert. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse zwischen den Pat., bei denen das Steroid bis zum 15. Monat abgesetzt werden konnte und den Pat., bei denen das nicht der Fall war, über einen Nachbeobachtungszeitraum miteinander verglichen, der für jeden Pat. mindestens 4 Jahre betrug.

Zur Beschreibung der untersuchten Parameter wurden für metrische Merkmale das arithmetische Mittel (Mittelwert), die Standardabweichung, der Median, die 25%- und die 75%-Perzentile, das Minimum und das Maximum berechnet. Bei nominal skalierten Merkmalen oder ordinal skalierten Merkmalen mit wenig Ausprägungen wurden die absolute und die relative (prozentuale) Häufigkeit ermittelt.

Da es sich bei den metrischen Merkmalen um nicht normalverteilte Daten aus kleinen Stichproben handelte, wurden bei der statistischen Testung durchgängig nichtparametrische Verfahren gewählt.

Beim Gruppenvergleich kam der Mann-Whitney-U-Test (Rangtest zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben) zur Anwendung.

Sollten abhängige Beobachtungen (Zeitverläufe) verglichen werden, wurde im Fall von 2 Messungen der Wilcoxon-Test angewandt, im Fall von mehr als 2 Messungen wurde der Friedman-Test herangezogen. Im Signifikanzfalle wurden im Anschluss die Gruppen, die sich signifikant voneinander unterschieden, wiederum mittels Wilcoxon-Test identifiziert.

Die Untersuchung der Hauptergebnisse, die über 4 Jahre wiederholt erhoben wurden, erfolgte durch die nichtparametrische Varianzanalyse für Daten mit Messwiederholung<sup>26</sup>. Diese Methode lieferte Aussagen über Behandlungseffekte, Zeiteffekte und Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Zeit.

Für die Analyse der Häufigkeitsverteilung nominaler Merkmale (und ordinaler Merkmale mit wenigen Ausprägungen) wurde der Chi-Quadrat-Test (Kontingenztafelanalyse) bzw.

Fishers exakter Test angewandt. Im Falle von Signifikanzen wurden die standardisierten Residuen ausgewertet, die Auskunft darüber geben, welche Zellen für die Gesamt-signifikanz verantwortlich sind. Standardisierte Residuen oberhalb +1,96 bzw. unterhalb -1,96 sind interessant (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$ ). Sie berechtigen zu der Aussage, wo sich signifikant mehr bzw. weniger beobachtete Fälle befinden als unter Gültigkeit der Nullhypothese zu erwarten wäre.

Das Maß des Zusammenhangs zweier wenigstens ordinal skaliertes Merkmale wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman beschrieben.

Eine multivariate Analyse von Einflussgrößen (z. B. der Spenderdaten) auf die Hauptergebnisse dieser Untersuchung wurde wegen der über die Zeit zunehmenden Datenausfälle und der kleinen Fallzahl als nicht sinnvoll angesehen.

Bei den Überlebensanalysen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und beim Vergleich verschiedener Untergruppen der Log-Rang-Test und der Tarone-Ware-Test ausgeführt.

Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$  (entspricht 5%) angenommen; das ist die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art, also die Nullhypothese  $H_0$  fälschlicherweise abzulehnen. Bei jedem Test wurde der p-Wert berechnet, dieser entspricht der Wahrscheinlichkeit, unter der Gültigkeit der Nullhypothese  $H_0$  das vorliegende Resultat der Teststatistik oder ein noch extremeres Resultat zu erhalten. Mit Hilfe des p-Wertes wird die Testentscheidung gefällt ( $p < \alpha$ :  $H_0$  wird abgelehnt,  $p \geq \alpha$ :  $H_0$  kann nicht abgelehnt werden). Der Gebrauch des p-Wertes ist äquivalent zur Verwendung der klassisch tabellierten kritischen Werte der jeweiligen Teststatistik, um zu entscheiden, ob der errechnete Wert im Ablehnungsbereich liegt oder nicht.

## 2.3 Ergebnisse

### 2.3.1 Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben des gesamten Patientenkollektivs

Zum Stichtag der Datenerfassung (30.6.2002) hatten alle Pat. eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Jahren erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 35 Pat. betrug zu diesem Zeitpunkt 55 Monate (40-72, min-max). Die Überlebensrate von Pat., PTX und NTX lag zu diesem Zeitpunkt bei 91%, 86%, 86%.

PTX-Versagen wurde definiert als Notwendigkeit der exogenen Zufuhr von Insulin, NTX-Versagen wurde definiert als (erneute) Dialysepflichtigkeit.

Die Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate sowie wichtige damit im Zusammenhang stehende Funktionsparameter sind in Tab. 4 – nach Jahren aufgeschlüsselt – dargestellt.

Zeitpunkt nach PTX/NTX	präop	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Pat.-Überleben (%)		100	100	100	94
PTX-Überleben (%)		94	94	89	86
NTX-Überleben (%)		100	100	94	89
Serumkreatinin (mg/dl)	6,6	1,3	1,2	1,1	1,1
HbA1c (%)	8,3	5,7	5,7	5,5	5,6

Tab. 4: Pat.-, PTX- und NTX-Überleben sowie Serumkreatinin und HbA1c aller 35 Pat. im zeitlichen Verlauf. HbA1c-Werte und Serumkreatininwerte sind nur für Pat. angegeben, die zum Zeitpunkt der Erfassung keine exogene Zufuhr von Insulin bzw. keine Dialyse benötigten.

Insgesamt waren bis zum 30.6.2002 drei Pat. verstorben und fünf PTX sowie fünf NTX nicht mehr funktionstüchtig. Die Gründe hierfür waren:

- Tod eines Pat. 43 Monate nach der PTX/NTX mit voll funktionierenden Transplantaten (Krea 1,1 mg/dl, HbA1c 6,1%). Todesursache war eine Hypoxie, die durch Aspiration hervorgerufen worden war und sich 7 Tage nach Operation einer abdominalen Narbenhernie ereignet hatte.



- Tod einer Pat. 59 Monate nach PTX/NTX an den Folgen einer fehlgeschlagenen Dilatation und Stentanlage im Bereich eines koronaren Seitenastes, welche von unserem Transplantationszentrum als nicht indiziert angesehen wurde und deshalb in einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte. Die Pat. benötigte bei V. a. chronische PTX-Rejektion seit dem 34. Monat nach PTX/NTX 0-12 E Insulin/Tag. Ihr Serumkreatinin lag mit 0,9 mg/dl im Normbereich.
- Tod eines Pat. 40 Monate nach der PTX/NTX an einem Adenokarzinom der Lunge. Das PTX war am 3. postoperativen Tag bei Transplantatpankreatitis/thrombose entfernt worden, was auf einen Konservierungsschaden zurückgeführt wurde. Das NTX funktionierte gut (Kreatinin 1,4 mg/dl).
- Verlust eines voll funktionsfähigen PTX 6 Wochen nach PTX/NTX wegen einer lebensbedrohlichen Arrosionsblutung aus der arteriellen Gefässanastomose.
- Verlust eines NTX 39 Monate nach PTX/NTX durch eine chronische Rejektion.
- Verlust eines NTX 12 Monate und eines PTX 24 Monate nach PTX/NTX, beide durch chronische Rejektion bei derselben Pat..

### 2.3.2 Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantatüberleben der Patienten, die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt werden konnten

3 der 35 Pat. konnten für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden nach PTX/NTX nicht berücksichtigt werden, da lange vor dem geplanten Absetzen des Steroids (nämlich 1, 2 bzw. 4 Monate nach der PTX/NTX) eine gravierende Änderung der basalen Immunsuppression vorgenommen worden war, indem Tac durch Cyclosporin A-Mikroemulsion (=CyA, =Optoral<sup>®</sup>) ersetzt wurde. Gründe für die Umstellung von Tac auf CyA waren in 2 Fällen eine Tac-assoziierte diabetische Stoffwechsellaage und in einem Fall eine Tac-assoziierte Neurotoxizität.

**Im Folgenden wird ausschließlich über die 32 Pat. berichtet, bei denen das Hauptimmunsuppressivum Tac zumindest bis zum 15. postoperativen Monat (POM) eingenommen wurde, d. h. bis zu dem Zeitpunkt, an dem entschieden wurde, ob**

**die Steroide fristgerecht (also bis zum 15. POM) abgesetzt worden waren oder nicht.**

Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese 32 Pat. am 30.6.02 betrug 56 Monate (42-72, min-max). Die Überlebensrate von Pat., PTX und NTX lag zu diesem Zeitpunkt bei 94%, 87%, 87%. Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate sowie wichtige damit im Zusammenhang stehende Funktionsparameter sind in Tab. 5 – nach Jahren aufgeschlüsselt – dargestellt. Es bestand bei allen in Tab. 5 aufgeführten Parametern kein Unterschied zwischen der Pat.-Gruppe, bei der das Steroid fristgerecht abgesetzt werden konnte und der Pat.-Gruppe, bei der dies nicht möglich war.

Zeitpunkt nach PTX/NTX	präop	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Pat.-Überlebensrate (%)		100	100	100	97
PTX-Überlebensrate (%)		97	97	91	87
NTX-Überlebensrate (%)		100	97	97	91
Serumkreatinin (mg/dl)	6,6	1,3	1,1	1	1,1
HbA1c (%)	8,5	5,7	5,6	5,5	5,6

Tab. 5: Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate sowie Serumkreatinin und HbA1c im Verlauf, nach Jahren aufgeschlüsselt für die 32 Pat., die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt werden konnten. HbA1c-Werte und Serumkreatininwerte sind nur für Pat. angegeben, die zum Zeitpunkt der Erfassung keine exogene Zufuhr von Insulin bzw. keine Dialyse benötigten.

Die Liste der bis zum 30.6.2002 verstorbenen Pat. bzw. der Pat. mit PTX- und/oder NTX-Verlust ist identisch mit der unter 2.3.1 aufgeführten Liste bis auf die Tatsache, dass der Pat., der an einem Adenokarzinom der Lunge verstarb, wegen frühzeitiger Umstellung seiner Tac- auf eine CyA-Therapie nicht zu den 32 Pat. gehörte, bei denen die Absetzbarkeit des Steroids analysiert wurde.

### 2.3.3 Nierentransplantatfunktion

Die Funktion des Nierentransplantats wurde nicht nur durch Messung der Serumkreatininwerte, sondern auch durch Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) charakterisiert. Die Abschätzung der GFR erfolgte, wie nach K/DOQI-Richtlinien (= Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) empfohlen, mit Hilfe der Cockcroft-Gault Formel,

deren Ergebnis zusätzlich auf 1,73 m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche) bezogen wurde, was ebenfalls den K/DOQI Empfehlungen entspricht<sup>27</sup>.

Die Serumkreatininkonzentration und die GFR der 32 Pat. sind im zeitlichen Verlauf aus Tab. 6 ersichtlich. Es zeigte sich für den Zeitraum der Verlaufsbeobachtung eine Normalisierung des Serumkreatinins. Die für die Abschätzung der Nierenfunktion exaktere, nach Cockcroft-Gault berechnete GFR/1,73 m<sup>2</sup> KOF (in ml/min) zeigte ebenfalls eine sehr gute, nicht aber eine normalisierte Nierenfunktion an. Die Nierenfunktion verbessert sich nicht nur direkt nach der Transplantation, sondern noch über das erste Jahr hinaus.

Zeitpunkt nach der PTX/NTX	Präop	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
GFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> KOF (Cockcroft-Gault)	12* (6-33)	64** (39-91)	65** (28-101)	76 (43-94)	76 (16-111)	79 (44-111)
Serumkreatinin mg/dl	6,6 <sup>+</sup> (2,6-10,3)	1,3 <sup>++</sup> (0,8-1,9)	1,3 <sup>++</sup> (0,8-2,3)	1,1 (0,8-1,8)	1 (0,7-4,6)	1,1 (0,7-1,7)
n	32	32	32	31	31	29

Tab. 6: GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>KOF (nach Cockcroft-Gault) und Serumkreatinin (Median [min-max]) der 32 Pat., die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt werden konnten, im zeitlichen Verlauf. Verstorbene Pat. oder Pat. mit NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. das NTX funktionierte. Der Longitudinalvergleich der Daten ergab: \*= Messwert niedriger als alle anderen GFR-Messwerte (p<0,01), \*\*= Messwert niedriger als die GFR-Messwerte nach 2, 3 und 4 Jahren (p<0,05) / + = Messwert höher als alle anderen Messwerte für Serumkreatinin (p<0,01) / ++ Messwerte höher als die Serumkreatininwerte nach 2, 3 und 4 Jahren (p<0,01), [Ausnahme: Serumkreatinin zwischen 1. und 2. Jahr: p<0,05].

Serumkreatinin und GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF (nach Cockcroft-Gault) korrelierten im gesamten Beobachtungszeitraum gut miteinander (r 0,7 bis 0,9, p<0,01). Beim Vergleich von GFR und Serumkreatinin zwischen den Pat., bei denen die Steroide bis zum 15. Monat nach PTX/NTX abgesetzt werden konnten und den Pat., bei denen dies nicht möglich war, wurde kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gefunden. Dies wird in Abb. 1 exemplarisch anhand der GFR dargestellt.

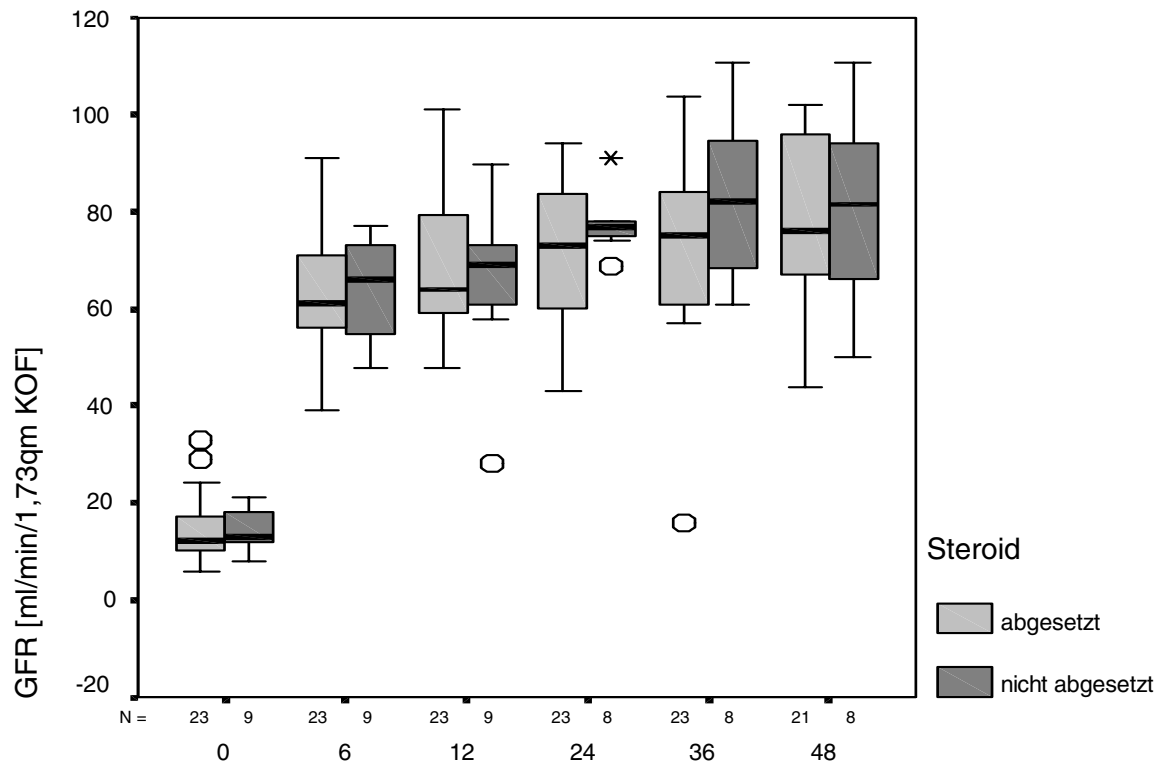


Abb. 1: GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF (nach Cockcroft-Gault) der 23 Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten und der 9 Pat., bei denen dies nicht möglich war, im zeitlichen Verlauf als Box and Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. das NTX funktionierte.

### 2.3.4 Pankreastransplantatfunktion

Die PTX-Funktionsparameter C-Peptid (nüchtern), HbA1c und Lipase der 32 Pat. sind in Tab. 8 dargestellt. Analog zur Nierenfunktion ist auch bei der Funktion des PTX bis zum 2. Jahr nach dem Eingriff eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung (gemessen am HbA1c) nachweisbar. Der initiale Anstieg des präoperativ bei fast allen Pat. nicht nachweisbaren C-Peptids steht für die Insulinsekretion des PTX. Diese befand sich nach einem Jahr auf einem konstanten Niveau. Die Konzentration der Serumlipase war präoperativ höher als postoperativ und zeigte auch im weiteren Verlauf geringfügige Schwankungen.

Zeitpunkt nach der PTX/NTX	Präop	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
HbA1c (%)	8,5 <sup>+</sup> (6,8-12,3)	6,1 <sup>++</sup> (4,3-7,6)	5,7 <sup>+++</sup> (4,7-6,8)	5,6 (4,8-6,4)	5,4 (4,3-6,7)	5,5 (4,3-6,3)
C-Peptid (ng/ml)	0,1 <sup>*</sup> (0,1-0,6)	3,5 <sup>**</sup> (1,7-14,7)	2,5 (1-12,4)	2,5 (1,2-5,2)	2,4 (1-5,9)	2,4 (1-5,9)
Lipase (U/l)	36 <sup>#</sup> (7-178)	26 <sup>##</sup> (13-90)	26 <sup>###</sup> (10-1090)	19 <sup>####</sup> (5-68)	19 (5-86)	21 (7-51)
n	32	31	31	31	29	28

Tab. 7: HbA1c, C-Peptid (nüchtern) und Lipase (Median [min-max]) der 32 Pat., die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt werden konnten, im zeitlichen Verlauf. Es wurden nur Werte von Pat. berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Erfassung lebten und keine exogene Zufuhr von Insulin benötigten. Der Longitudinalvergleich der Daten ergab: <sup>+</sup>=Messwert höher als alle anderen Messwerte für HbA1c (p<0,01) / <sup>++</sup>=Messwert höher als die HbA1c-Werte nach 1 (p<0,05), 2, 3 und 4 (p<0,01) Jahren / <sup>+++</sup>=Messwert höher als die HbA1c-Werte nach 2, 3 und 4 (p<0,05) Jahren / <sup>\*</sup>= Messwert niedriger als alle anderen Messwerte für C-Peptid (p<0,01) / <sup>\*\*</sup>= Messwert höher als die C-Peptid-Werte nach 1, 2, 3 und 4 Jahren (p<0,01) / <sup>#</sup>= Messwert höher als die Lipase-Werte nach 2, 3 und 4 Jahren (p<0,01) / <sup>##</sup>= Messwert höher als die Lipase-Werte nach 2 Jahren (p<0,01) / <sup>###</sup>= Messwert höher als die Lipase-Werte nach 2 (p<0,01) und 3 Jahren (p<0,05) / <sup>####</sup>= Messwert niedriger als die Lipase-Werte nach 4 Jahren (p<0,05).

Die Messwerte von HbA1c, C-Peptid und Lipase unterschieden sich jedoch nicht voneinander, wenn zwischen Pat. mit fristgerechter (d. h. bis zum 15. Monat nach PTX/NTX) und nicht fristgerechter Absetzung der Steroide (>15 Monate nach PTX/NTX) unterschieden wurde. Dies wird exemplarisch in Abb. 2 anhand des HbA1c gezeigt.

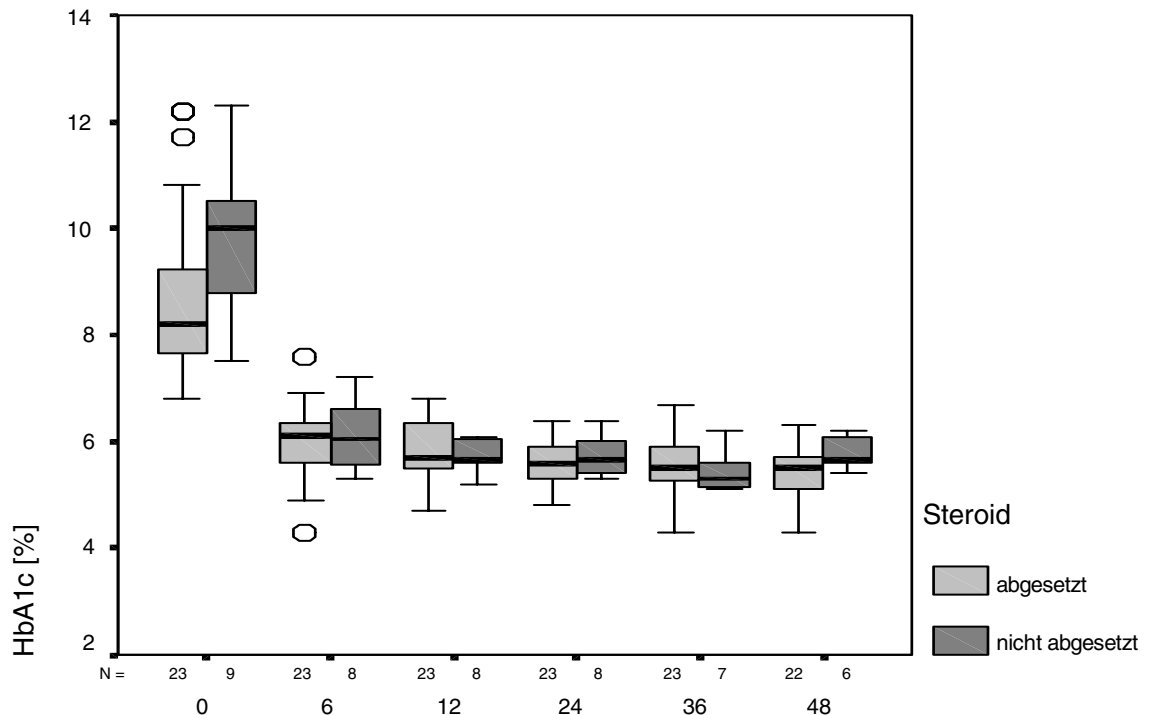


Abb. 2: HbA1c der 23 Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten und der 9 Pat., bei denen das nicht möglich war, im zeitlichen Verlauf als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit PTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. das PTX funktionierte.

## 2.3.5 Immunsuppression

### 2.3.5.1 *Absetzbarkeit der Steroide und Steroiddosis*

Wie bereits unter 2.3.2 ausgeführt, konnten 32 Pat. für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden nach PTX/NTX berücksichtigt werden. **Bei 72% dieser Pat. (23/ 32) gelang es, die Steroide bis spätestens zum 15. Monat nach PTX/NTX abzusetzen.**

Gründe für das nicht fristgerechte Absetzen des Steroids bei 9 der 32 Pat. waren:

1. Absetzen von MMF wegen MMF-assoziiertes Nebenwirkungen\*\*, aus diesem Grunde Fortführung der Steroidgabe 5 Patienten  
  
\*\* 2 Pat. wegen gastrointestinaler Probleme, 3 Pat. wegen Leukopenie und/oder CMV-Infektion
2. Patientenwunsch, (vorerst) weiter mit Steroiden therapiert zu werden 3 Patienten
3. Späte akute Rejektion vor Absetzen der Steroide. Nach Stabilisierung wurde im weiteren Verlauf MMF abgesetzt 1 Patient

Auch bei 2 dieser 9 Pat. wurde die Steroidgabe abgesetzt, allerdings zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich 19 bzw. 22 Monate nach der PTX/NTX. Diese beiden Pat. blieben bis zum Ende der Nachbeobachtung „steroidfrei“.

Die weitere Subgruppenanalyse der 23 Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie ergab, dass nach dem Absetzen der Steroide bis zum Ende der Beobachtungsperiode 6 Pat. (26%) insgesamt 11 Rejektionen entwickelten. Diese Rejektionsepisoden traten 17 Monate (11-51, Median [min-max]) nach Absetzen des Steroids auf. In allen Fällen wurde die Steroidtherapie wieder aufgenommen. Die Rejektionen konnten bei 4 der 6 Pat. erfolgreich behandelt werden, führten in einem Fall jedoch zum Verlust des NTX (Dialysepflichtigkeit bei normaler Diurese) und in einem anderen Fall zum (partiellen) Verlust der PTX-Funktion (Insulinbedarf von 0-10 Einheiten/Tag).

Nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren waren 62,5% (20/32) der Pat. ohne Steroidtherapie. Von diesen stammten 18 aus der Gruppe der 23 Pat. (=56%), die die Steroide fristgerecht abgesetzt hatten und 2 aus der Gruppe der 9 Pat. (=6%), die die Steroide nicht fristgerecht abgesetzt hatten. Die Verteilung der steroidfreien und nicht steroidfreien Therapie auf alle 32 Pat. ist in Tab. 8 im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Zeitpunkt nach PTX/NTX	6 Monate	1 Jahr	15 Monate	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Anteil der steroidfreien Pat. am Gesamtkollektiv, bei denen das Prednisolon <u>bis zum 15. Monat</u> nach PTX/NTX abgesetzt wurde	<b>3%</b> (1/32)	<b>44%</b> (14/32)	<b>72%</b> (23/32)	<b>66%</b> (21/32)	<b>59%</b> (19/32)	<b>56%</b> (18/32)
Anteil der steroidfreien Pat. am Gesamtkollektiv, bei denen das Prednisolon <u>nicht bis zum 15. Monat</u> nach PTX/NTX abgesetzt wurde	<b>0%</b> (0/32)	<b>0%</b> (0/32)	<b>0%</b> (0/32)	<b>6%</b> (2/32)	<b>6%</b> (2/32)	<b>6%</b> (2/32)
Anteil <u>aller steroidfreien</u> Pat. des Gesamtkollektivs	<b>3%</b> (1/32)	<b>44%</b> (14/32)	<b>72%</b> (23/32)	<b>72%</b> (23/32)	<b>66%</b> (21/32)	<b>63%</b> (20/32)

Tab. 8: Anteil der Pat. mit steroidfreier Immunsuppression (in %). Zeile 1 zeigt den Anteil der steroidfreien Pat. aus der Gruppe der Pat., bei denen das Steroid innerhalb von 15 Monaten nach der PTX/NTX abgesetzt werden konnte. Zeile 2 zeigt den Anteil der steroidfreien Pat. aus der Gruppe der Pat., bei denen das Steroid nicht innerhalb von 15 Monaten nach der PTX/NTX abgesetzt werden konnte. Zeile 3 zeigt den Anteil aller steroidfreien Pat. zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Als weitere wesentliche Änderungen der Immunsuppression nach dem 15. postoperativen Monat, also nachdem die Patienten der Gruppe „steroidfreie“ oder „nicht steroidfreie Immunsuppression“ zugeordnet worden waren, sind zu nennen:

1. Umstellung von Tac auf CyA wegen anhaltender Neurotoxizität: 1 Patient
2. Selbstständiges Absetzen von MMF mit sich daraus ergebender Tac-Monotherapie: 1 Patient
3. Umstellung von MMF auf Sirolimus (SRL) bei akuter bzw. chronischer Rejektion: 2 Patienten

Die verschiedenen, vom ersten bis vierten Jahr nach PTX/NTX zum Einsatz gebrachten immunsuppressiven Therapiekombinationen sind, unter prozentualer Angabe der Häufigkeit ihrer Verabreichung, in den Abbildungen 3a-d dargestellt.



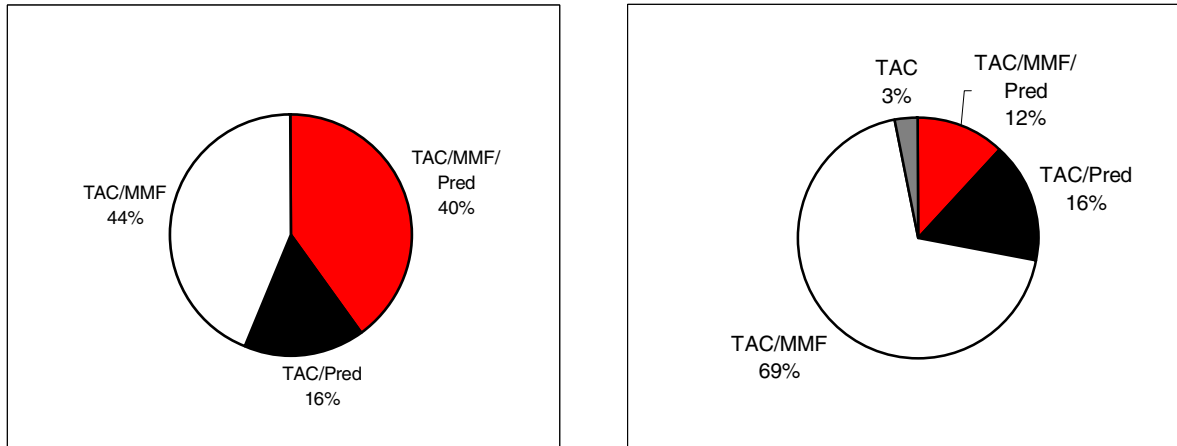


Abb. 3a und b: Immunsuppressive Therapie der 32 Pat. im ersten (links) und zweiten Jahr (rechts) nach PTX/NTX

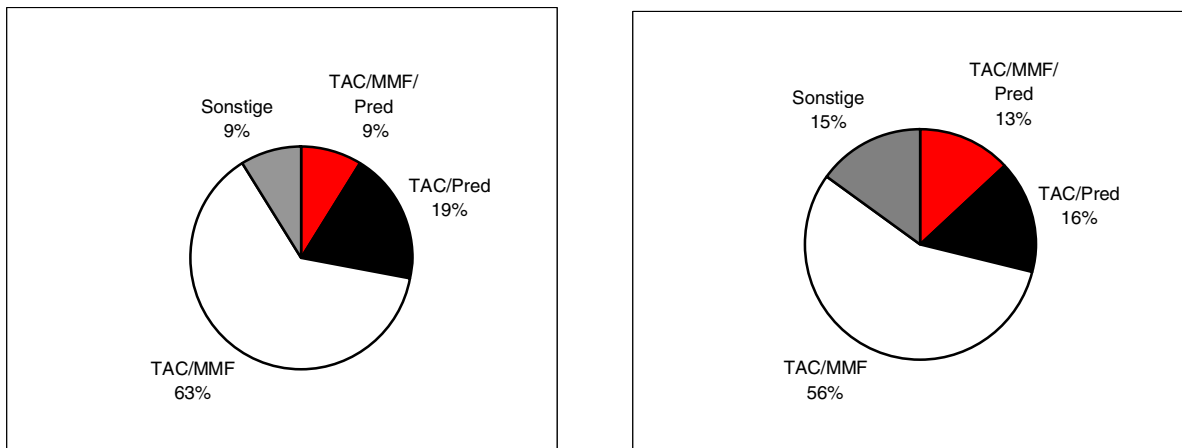


Abb. 3c und d: Immunsuppressive Therapie der 32 Pat. im dritten (links) und vierten Jahr (rechts) nach PTX/NTX. „Sonstige“ Therapien sind in Abb. 3c: Tac-Monotherapie (1x), die Kombination Tac/SRL/Pred (1x) und die Beendigung der immunsuppressiven Therapie nach PTX- und NTX-Verlust (1x). In Abb. 3d sind unter „Sonstige“ Therapien die drei unter Abb. 3c aufgezählten Therapien sowie die Kombination CyA/Azathioprin (1x) und die Beendigung der Immunsuppression durch den Tod eines Pat. (1x) zu verstehen.

Die nach 6 Monaten/1/2/3/4 Jahren verabreichte Prednisolondosis/Tag betrug im Median 5/ 2,5/ 0/ 0/ 0 mg (bzw. 5,6/ 2/ 0/ 0/ 0 mg Prednisolon/1,73 m<sup>2</sup> KOF/Tag). Es bestand eine gute Korrelation zwischen Prednisolondosis und Prednisolondosis bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> KOF ( $r=0,7$  bis  $0,9$ ,  $p<0,01$ ). Zwischen den Pat., bei denen das Prednisolon innerhalb von 15 Monaten abgesetzt werden konnte und den Pat., bei denen das nicht gelang, ergaben sich – erwartungsgemäß – ab dem ersten Jahr nach PTX/NTX bis zum Ende der Beobachtung signifikante Unterschiede ( $p<0,01$ ) in Bezug auf die Höhe der Prednisolondosis, was in Tab. 9 dargestellt ist.

Zeit nach PTX/NTX	1 Monat	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Prednisolondosis in mg/1,73 m <sup>2</sup> KOF/Tag, Steroid fristgerecht abgesetzt (n=23)	15* (0-23)	6* (0-10)	0 (0-6)	0 (0-8)	0 (0-6)	0 (0-5)
Prednisolondosis in mg/1,73 m <sup>2</sup> KOF/Tag, Steroid <u>nicht</u> fristgerecht abgesetzt (n=9)	14 <sup>+</sup> (0-16)	6 <sup>++</sup> (5-7)	4 (0-6)	4 (0-12)	2 <sup>+++</sup> (0-18)	2 (0-6)
Gruppenvergleich Zeile 2 vs. Zeile 3	ns	ns	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Tab. 9: Prednisolondosis/1,73 m<sup>2</sup> KOF/Tag in mg (Median [min-max]) der 32 Pat., die für die Analyse der Absetzbarkeit von Steroiden berücksichtigt wurden, aufgeschlüsselt nach Pat., bei denen die Steroidtherapie nach spätestens 15 Monaten abgesetzt (n=23) oder nicht abgesetzt werden konnte (n=9), im zeitlichen Verlauf. Der Longitudinalvergleich der Daten (d. h. die Änderung im zeitlichen Verlauf) ergab: \* = p<0,01 ein Mo. und 6 Mo. vs. 1, 2, 3, 4 Jahre/ /// <sup>+</sup> = p<0,05 ein Mo. vs. 6 Mo., 1, 2, 3, 4 Jahre/ / <sup>++</sup> = p<0,05 sechs Mo. vs. 1 und 4 Jahre/ / <sup>+++</sup> = p<0,05 drei Jahre vs. 4 Jahre.

### 2.3.5.2 Tacrolimusdosis und -spiegel

Im ersten Jahr nach der PTX/NTX wurde Tac so dosiert, dass die in Tab. 1 angegebenen Zielspiegel erreicht wurden. Abgesehen von einer Pat., die wegen Tac-assoziiierter Nebenwirkungen im Monat 42 nach der PTX/NTX auf CyA umgestellt wurde (siehe 2.3.5.1) wurden alle Pat. weiter mit Tac behandelt. Die auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bezogene Tac-Dosis und der Tac-Spiegel der 32 Pat. sind, im zeitlichen Verlauf, aus Tab. 10 ersichtlich.

Zeit nach PTX/NTX	1 Monat	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Tac-Dosis (mg/ 1,73 m <sup>2</sup> KOF)	13* (0-34)	7* (3-16)	5 (2-9)	5 (1-9)	4 (0-9)	4 (0-9)
Tac-Spiegel (ng/ml)	14,2 <sup>+</sup> (8,1-24)	9 <sup>+</sup> (4,7-17,6)	7,1 (4,7-11,4)	6,8 (3,5-12,2)	6,5 (4,3-9,8)	6,3 (4,4-8,3)

Tab. 10: Tac-Dosis/1,73 m<sup>2</sup> KOF/Tag und Tac-Spiegel aller 32 Pat. im zeitlichen Verlauf (Median [min-max]). Der Longitudinalvergleich der Daten ergab: \* = p<0,01 ein bzw. 6 Mo. vs. 1, 2, 3, 4 Jahre. <sup>+</sup> = p<0,01 ein und 6 Mo. vs. 1, 2, 3, 4 Jahre.

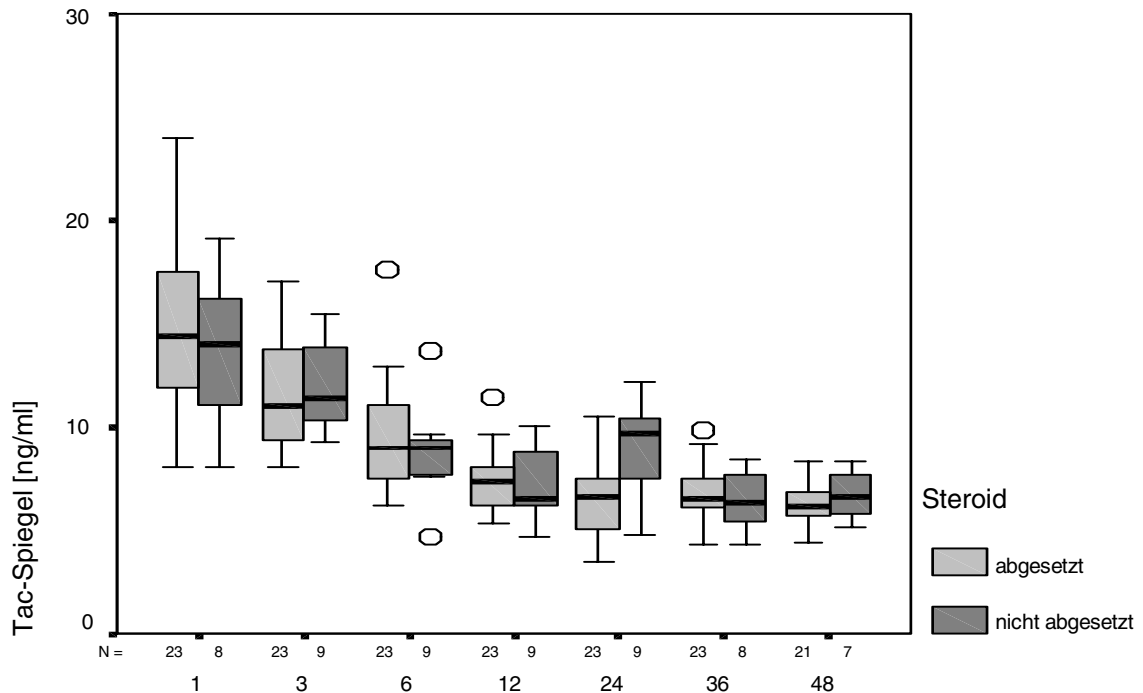


Abb. 4: Tac-Spiegel der 23 Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten und den 9 Pat., bei denen das nicht möglich war, im zeitlichen Verlauf als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Es fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen mit Ausnahme des Messwertes 2 Jahre nach PTX/NTX: hier war der Messwert bei den Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie höher als bei den Pat. mit fristgerecht beendeter Steroidtherapie 9,7 ng/ml (4,8-12,2) vs. 6,6 ng/ml (3,5-10,5) [ $p < 0,01$ , Median [min-max]].

Die applizierte Tac-Gesamtdosis/Tag und die auf  $1,73 \text{ m}^2$  KOF bezogene Tac-Dosis/Tag korrelierten ( $r=0,92-0,97$ ,  $p$  jeweils  $< 0,01$ ) zu allen Messzeitpunkten gut miteinander. Auch fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, wenn die Tac-Gesamtdosis oder die Tac-Dosis/ $1,73 \text{ m}^2$  KOF und Tac-Spiegel zwischen den Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt wurden und den Pat., bei denen dies nicht geschah, verglichen wurden.

(Ausnahme: Der Tac-Spiegel 2 Jahre nach PTX/NTX war bei den Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie höher als bei den Pat. mit fristgerecht beendeter Steroidtherapie (siehe Abb. 4).

Zwischen Tac-Dosis und Tac-Spiegel fand sich keine Korrelation, auch wenn die verabreichte Dosis auf  $1,73 \text{ m}^2$  KOF bezogen wurde.

### 2.3.5.3 Mycophenolat Mofetildosis und -spiegel

Die angestrebte MMF-Dosierung sollte durchgehend 2 g/Tag betragen (siehe Tab. 1). Sie wurde zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten deutlich unterschritten und betrug nach 1 bis 4 Jahren jeweils 1 g pro Tag (0-2, Median [min-max]). Nur einer der 32 Pat. nahm bis zum Ende der Verlaufsbeobachtung (30.6.02) ohne Unterbrechung 2 g MMF ein. Gründe für eine kurz- oder längerfristige Reduktion der MMF-Dosis waren: Abfall der Leukozyten unter 3,5/nl (12x), gastrointestinale Probleme, besonders Durchfall (9x), CMV-Infektionen (7x), unspezifische Allgemeinsymptome (4x), Transaminasenerhöhung (1x), Alopezie (1x) und der V. a. Poliomavirusinfektion (1x), der sich aber im Verlauf nicht bestätigte. Bei 6 Pat. waren die Nebenwirkungen so gravierend, dass das MMF komplett abgesetzt werden musste (siehe 2.3.5.1). Weitere Erläuterung zum Verhalten der Leukozytenzahlen und der Häufigkeit von CMV-Infektionen finden sich im Kapitel 2.3.8.

Ab dem 6. postoperativen Monat wurden in der Gruppe „Steroide fristgerecht abgesetzt“ im Vergleich zu der Gruppe mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie höhere MMF-Dosen verabreicht (1,2 vs. 0,3 mg/1,73 m<sup>2</sup> KOF/Tag, p<0,05, siehe Tab. 11). Die MMF-Gesamtdosis pro Tag und die MMF-Dosis/1,73 m<sup>2</sup>KOF/Tag korrelierten zu allen Zeitpunkten gut (r=0,93-0,96, p jeweils<0,01).

Zeit nach PTX/NTX	1 Monat	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
MMF-Dosis mg/1,73 m <sup>2</sup> KOF bei Pat. mit fristgerechtem Absetzen der Steroide n=23	1,6* (0,5-2,3)	1,2** (0-2,3)	1,1 (0-1,8)	1,3 (0-1,8)	1,3 (0-1,8)	1,1 (0-2,5)
MMF-Dosis mg/1,73 m <sup>2</sup> KOF bei Pat. mit nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide n=9	1,6+ (0-2,2)	0,3 (0-2)	0,3 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1,4)	0 (0-1,4)
Gruppenvergleich Zeile 2 vs. Zeile 3	ns	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05

Tab. 11: Vergleich der applizierten täglichen MMF-Dosis (mg/1,73 m<sup>2</sup> KOF, Median [min-max]) zwischen den Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt wurden (obere Zeile) und den Pat., bei denen das nicht der Fall war (untere Zeile). Der Longitudinalvergleich der Daten ergab: \*= p<0,01 ein Monat vs. 6 Mo., 1 und 4 Jahre und p<0,05 ein Monat vs. 2 und 3 Jahre. \*\* = p<0,01 sechs Monate vs. 1 Jahr. + = p<0,05 ein Mo. vs. 6 Mo., 1, 2, 3, 4 Jahre.

Die MMF-Spiegel für alle 32 Pat. lagen, soweit vorhanden, nach 1/2/3/4 Jahren bei 1,7/1,8/1,7/2,3 µg/ml. Es bestand kein Unterschied zwischen den Pat. mit und ohne fristgerechte Beendigung der Steroidtherapie. Allerdings wurden die MMF-Spiegel nur sporadisch gemessen, so dass zu den verschiedenen Messpunkten nur zwischen 13 und 27 von maximal 32 möglichen Werten vorlagen. Außerdem befanden sich unter den 9 Pat. der Gruppe mit nicht fristgerechter Steroidabsetzung ab dem 6. postoperativen Monat immer 3 bis 6 Pat., die zumindest vorübergehend kein MMF einnahmen. Eine Korrelation zwischen der verabreichten MMF-Dosis und dem gemessenen Spiegel wurde zu keinem Zeitpunkt gefunden.

#### *2.3.5.4 Induktion mit Anti-T-Zell-Globulin und Methylprednisolon*

Zur Induktionstherapie erhielten alle Pat. das Anti-T-Zell-Globulin der Fa. Fresenius® (3 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage). Die im Median verabreichte ATG-Gesamtdosis betrug 1341 mg/Pat./1,73 m<sup>2</sup> KOF (1121-2931 min-max). ATG-Gesamtdosis/Pat. und ATG-Gesamtdosis/Pat./1,73 m<sup>2</sup> KOF korrelierten gut (r= 0,85, p<0,01) miteinander. Pat. mit und ohne fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie erhielten vergleichbare Dosierungen des ATG.

Alle Pat. erhielten zwischen Tag 0-2 drei hochdosierte Methylprednisolongaben (500, 250 und 100 mg, siehe Tab. 1). Die durchschnittliche zur Induktionstherapie zwischen Tag 0-2 verabreichte Methylprednisolondosis betrug 872 mg/Pat./1,73 m<sup>2</sup> KOF (688-1063, Median [min-max]) und zeigte keinen Unterschied zwischen den Pat. mit fristgerechter und nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie.

Die Korrelation zwischen Methylprednisolondosis/Pat. und Methylprednisolondosis/Pat./1,73 m<sup>2</sup> KOF war gut (r=0,83, p<0,01).

### 2.3.6 Rejektionen

Innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX ereigneten sich 14 Rejektionen bei 11 (**34%**) der 32 nachbeobachteten Pat.. Dies entspricht einer **Ein-Jahres-Rejektionsrate von 0,44/Pat..**

Bis zum Ende der Beobachtungsphase am 30.6.02 wurden bei 15 der 32 Pat. insgesamt 29 Rejektionsepisoden beobachtet. Somit zeigten **47%** der Pat. zumindest eine Rejektionsepisode. Die **Rejektionsrate betrug am Ende der Beobachtungsperiode 0,91/Pat..**

Die Rejektionsfrequenz zeigte keinen Unterschied zwischen Pat. mit und ohne fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie.

Frühe und späte akute Rejektionen verteilten sich wie folgt:

- **Frühe akute** Rejektionen (0.-3. Monat nach PTX/NTX)      38% (11 von 29 Rejektionen)
- **Späte akute** Rejektionen (ab 4. Monat nach PTX/NTX)      59% (17 von 29 Rejektionen)
- **Chronische** Rejektion      3% (1 von 29 Rejektionen)

Die Transplantate waren in folgender Weise von den 29 Rejektionen betroffen:

- Nierentransplantat:**      **66%**
- Bioptisch gesicherte Rejektionen      59% (17 von 29 Rejektionen)
  - Klinisch vermutete Rejektionen (ohne Biopsie)      7% (2 von 29 Rejektionen)

- Pankreastransplantat:**      **24%**
- Klinisch vermutete Rejektionen      24% (7 von 29 Rejektionen)
  - Bioptisch gesicherte Rejektionen      0%

- Pankreas- und Nierentransplantat:**      **10%**
- 2 x NTX-Rejektionen 1. Grades + klinisch PTX Rejektion      7% (2 von 29 Rejektionen)
  - 1 x klinisch NTX- + PTX-Rejektion      3% (1 von 29 Rejektionen)

Anhand aller **19 NTX-Biopsien**, also auch der beiden Biopsien, die bei der gemeinsamen NTX- und PTX-Rejektion gewonnenen wurden, ließen sich nach der Banff-Klassifikation diagnostizieren:

- Borderline Rejektionen 31% ( 6 der 19 NTX-Biopsien)
- Rejektionen 1. Grades 53% (10 der 19 NTX-Biopsien)
- Rejektionen 2. Grades 11% ( 2 der 19 NTX-Biopsien)
- Chronische Rejektion 5% ( 1 der 19 NTX-Biopsien)

**Die Therapie** der 29 Rejektionen erfolgte mit:

- Methylprednisolonstoss (3 x 500 mg Urbason) 93%\* (27 von 29 Rejektionen)
- OKT 3 (5 x 5mg) 31%\* ( 9 von 29 Rejektionen)
- Sirolimus (an Stelle von MMF) zusätzlich zu Tac und Pred 7%\* ( 2 von 29 Rejektionen)

\*(3 Rejektionsepisoden wurden mit je 2 aufeinanderfolgenden Methylprednisolonstosstherapien behandelt, die als eine Therapie gewertet wurden. 8 OKT 3-Therapien und einer Sirolimustherapie ging jeweils eine Methylprednisolonstosstherapie voraus).

Die **Ansprechraten auf die 29 Rejektionstherapien** waren:

- Steroidsensibel 48%\*\* (13 der 27 Methylprednisolonstosstherapien)
- Steroidresistent 48%\*\* (13 der 27 Methylprednisolonstosstherapien)
- Steroid- und sirolimusresistent 4%\*\* ( 1 der 27 Methylprednisolonstosstherapien)
- OKT 3-sensibel 89% ( 8 der 9 OKT 3-Therapien)
- OKT 3-resistent 11% ( 1 der 9 OKT 3-Therapien)
- Sirolimussensibel 50% ( 1 der 2 Sirolimus-Therapien)

\*\* (Eine Rejektionstherapie erfolgte primär mit OKT 3, eine primär mit Sirolimus, deshalb kann nur zu 27 von 29 Rejektionen eine Aussage getroffen werden, ob sie steroidsensibel waren oder nicht).

Die **Organfunktion nach 29 Rejektionstherapien** stellte sich wie folgt dar:

- Normalisierung der Transplantatfunktion 52% (15 von 29 Rejektionen)
- Besserung der Transplantatfunktion 24% ( 7 von 29 Rejektionen)
- keine Änderung der Transplantatfunktion 10% ( 3 von 29 Rejektionen)
- Transplantatverlust 14% ( 4 von 29 Rejektionen)

Bei Vergleich der Pat. mit fristgerechter und nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie fand sich kein Unterschied in Bezug auf die Anzahl aller Rejektionen, die Anzahl der Pat., die Rejektionsepisoden erlitten, die Anzahl der frühen und späten Rejektionen sowie die Anzahl von NTX-, PTX- und gemeinsamen NTX/PTX-Rejektionen (Tab. 12). Allerdings zeigten Pat. mit nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide mehr späte als frühe akute Rejektionen (14 vs. 86%,  $p < 0,05$ , Tab. 12).

	Anzahl der Rejektionen	Pat. mit Rejektionen	Frühe Rejektionen	Späte Rejektionen	NTX-Rejektionen	PTX-Rejektionen	PTX+NTX Rejektionen
Pat. mit fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=23)	22	12 (52%)	10 (45%)	12 (55%) <sup>+</sup>	16 (72%)	5 (23%)	1 (5%)
Pat. mit <u>nicht</u> fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=9)	7	3 (33%)	<b>1 (14%)</b>	<b>6 (86%)*</b>	3 (42%)	2 (29%)	2 (29%)
p Zeilen 1 vs. 2	ns	ns	Ns ( $p < 0,08$ )	ns	ns ( $p < 0,06$ )	ns	ns

Tab. 12: Charakterisierung der Rejektionen, aufgeteilt nach Pat. mit fristgerechtem und nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide (\*= $p < 0,05$  für den Vergleich späte vs. frühe akute Rejektionen bei Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie/ // <sup>+</sup>=eine der späten Rejektionen wurde bei Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie als chronische Rejektion eingestuft)

Alle der 11 frühen akuten Rejektionen konnten erfolgreich therapiert werden (d. h. TX-Funktion gebessert oder normalisiert), wohingegen dies nur bei 11 der 17 (65%) späten akuten Rejektionen und nicht bei der einen chronischen Rejektion gelang.

Des Weiteren fand sich bei Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie ein besseres Ansprechen auf die Rejektionstherapie mit Methylprednisolon (Tab. 13).



	Anzahl der Rejektionen	Anzahl Methylpred.-stosstherapie	Anzahl OKT 3-Therapie	Rejektion steroid-sensibel	Rejektion steroid-resistent	Rejektion OKT 3-sensibel	Rejektion OKT 3-resistent
Pat. mit fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=23)	22	21 (95%)	6 (27%)	<b>12 (57%)</b>	9 (43%)	6 (100%)	0%
Pat. mit <u>nicht</u> fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=9)	7	6 (86%)	3 (43%)	<b>1 (17%)</b>	5 (83%)	2 (67%)	1 (33%)
p Zeilen 1 vs. 2	ns	ns	ns	<b>p&lt;0,05</b>	ns	ns	ns

Tab. 13: Anzahl der Rejektionstherapien mit Methylprednisolon und OKT 3 sowie Angabe über die Effektivität dieser Therapien, aufgeteilt nach Pat. mit fristgerechtem und nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide.

Auch war bei den Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie eine größere Tendenz zur vollständigen Normalisierung der Transplantatfunktion nach Beendigung der Rejektionstherapie zu erkennen (Tab. 14).

	Anzahl der Rejektionen	TX-Funktion normalisiert	TX-Funktion gebessert	TX-Funktion unverändert	Transplantat-Verlust
Pat. mit fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=23)	22	<b>14 (64%)</b>	5 (23%)	1 (5%)	2 (9%)
Pat. mit <u>nicht</u> fristgerechtem Absetzen der Steroide (n=9)	7	<b>1 (14%)</b>	2 (29%)	2 (29%)	2 (29%)
p Zeilen 1 vs. 2	ns	<b>p&lt;0,05</b>	ns	ns	ns

Tab. 14: Charakterisierung des Erfolgs der Rejektionstherapien, aufgeteilt nach Pat. mit fristgerechtem und nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide

Die weitere Subgruppenanalyse der 23 Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie ergab, dass bis zum Ende der Beobachtungsperiode (30.6.02) **nach dem Absetzen der Steroide 6 Pat. (26%) insgesamt 11 Rejektionen** entwickelten. Diese Rejektionsepisoden traten 17 Monate (11-51, Median [min-max]) nach Absetzen des Steroids auf.

Der Zeitpunkt des Steroidabsetzens war bisher für die Entstehung einer Rejektion nicht von Bedeutung, da bei Pat., die nach dem Absetzen des Steroids eine Rejektion entwickelten, das Steroid 12,5 Monate (9-15, Median [min-max]) und bei Pat., die nach Ab-

setzen des Steroids keine Rejektion entwickelten, das Steroid 12 Monate (4-14, Median [min-max]) nach PTX/NTX abgesetzt wurde.

### 2.3.7 Blutdruck, Glukose- und Fettstoffwechsel

Die Entwicklung wichtiger Parameter des Glukosestoffwechsels (HbA1c, C-Peptid) wurde bereits im Kapitel 2.3.4 dargestellt. Die routinemäßig für alle 32 Pat. bestimmten erhobenen Serumparameter für Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin sind im zeitlichen Verlauf aus Tab. 15 ersichtlich. Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride fielen besonders im 1. Jahr nach der PTX/NTX deutlich ab. Das HDL-Cholesterin blieb hingegen konstant.

Bei Vergleich der Pat. mit fristgerechtem und nicht fristgerechtem Absetzen der Steroide fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Einzige Ausnahme war, dass das präoperativ gemessene Cholesterin bzw. der 4 Jahres-Messwert für LDL-Cholesterin bei Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie höher war als bei Pat. mit fristgerechtem Steroidabsetzen (Cholesterin [präop.] 263 mg/dl (157-312) vs. 208 mg/dl (116-303), LDL-Cholesterin [4 Jahre] 86 mg/dl (56-116) vs. 111 mg/dl (68-123) [Median, min-max],  $p < 0,01$ ).

Zeitpunkt nach der PTX/NTX	vor PTX/NTX	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Cholesterin (mg/dl)	212* (116-312)	185** (135-285)	185 (133-240)	180 (110-258)	176 (121-241)	167 (110-220)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	58 (31-137)	64 (37-121)	64 (25-109)	65 (34-98)	60 (46-101)	62 (42-97)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	125 <sup>+</sup> (80-178)	99 <sup>++</sup> (62-170)	103 <sup>+++</sup> (67-162)	101 (48-163)	91 (63-154)	92 (56-123)
Triglyceride (mg/dl)	123 <sup>#</sup> (48-449)	91 <sup>##</sup> (53-204)	77 (34-194)	79 (42-182)	76 (39-294)	72 (42-175)

Tab. 15: Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin (in mg/dl, Median [min-max]) aller 32 Pat. im zeitlichen Verlauf. Der Longitudinalvergleich der Daten ergab: \*=Cholesterin vor der PTX/NTX höher als alle anderen Messwerte im Verlauf ( $p < 0,01$  bzw.  $0,05$  für den Zeitpunkt 6 Monate) / \*\*= Cholesterin zum Zeitpunkt 6 Monate höher als nach 3 und 4 Jahren ( $p < 0,01$ ) / \*\*\* =LDL-Cholesterin vor der PTX/NTX höher als alle anderen Messwerte im Verlauf ( $p < 0,01$ ) / += LDL-Cholesterin zum Zeitpunkt 6 Monate höher als nach 3 und 4 Jahren ( $p < 0,05$ ) / ++= LDL-Cholesterin zum Zeitpunkt 1 Jahr höher als nach 3 Jahren ( $p < 0,05$ ) / ///#=Triglyceride vor der PTX/NTX höher als alle anderen Messwerte im Verlauf ( $p < 0,01$ ) / ##= Triglyceride zum Zeitpunkt 6 Monate höher als nach 1, 3 ( $p < 0,05$ ) und 4 Jahren ( $p < 0,01$ ).

Lipidsenkende Medikamente wurden präoperativ bei 8 (25%) und postoperativ bei 9 (28%) der 32 Pat. verabreicht. Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt wurden und Pat., bei denen das nicht der Fall war, wurden in gleicher Weise mit Lipidsenkern behandelt.

Die ambulante 24 Stunden-Blutdruckmessung zeigte für alle systolischen und fast alle diastolischen Verlaufswerte einen deutlichen und anhaltenden Blutdruckabfall nach der Transplantation. In Abhängigkeit vom Messzeitpunkt fehlten jedoch leider 13-50% der ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmessungen (Tab. 16).

	Vor PTX/NTX	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
24 Stunden Blutdruck (systolisch, mmHg)	140* (114-169)	127** (99-158)	126 (98-144)	123 (100-141)	120 (90-138)
24 Stunden Blutdruck (diastolisch, mmHg)	82+ (64-104)	77 (62-93)	76 (59-97)	73 (60-84)	70 (60-84)
n	28	26	20	18	16

Tab. 16: Ambulante 24 Stunden-Blutdruckmessung (systolisch und diastolisch) aller 32 Pat., soweit vorhanden, im zeitlichen Verlauf. Messwerte in mmHg als Median (min-max). \*=Systolischer Blutdruck vor PTX/NTX höher als nach 1 und 2 ( $p<0,05$ ) sowie 3 und 4 Jahren ( $p<0,01$ ), \*\*= Systolischer Blutdruck nach 1 Jahr höher als nach 4 Jahren ( $p<0,01$ ) += diastolischer Blutdruck vor PTX/NTX höher als nach 1, 3 und 4 Jahren ( $p<0,01$ ).

Die systolischen und diastolischen ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmesswerte der Pat. mit und ohne fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie wurden mit Hilfe der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner<sup>26</sup> verglichen, die alle während des Beobachtungszeitraums durchgeführten Messungen berücksichtigt. Hierbei wurden für die Pat. mit fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie sowohl für die Gesamtheit der systolischen ( $p<0,01$ , Abb. 5) als auch der diastolischen Blutdruckwerte ( $p<0,05$ , Abb. 6) ein niedrigeres Blutdruckniveau ermittelt, obwohl bei Einzelvergleich der Messwerte nur zu einem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied gefunden wurde. (Der diastolische Blutdruck war zum Messzeitpunkt 2 Jahre nach PTX/NTX in der Gruppe mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie höher (80 mmHg (73-85) vs. 70 mmHg (59-97) Median [min-max],  $p<0,05$ , siehe Abb. 5).

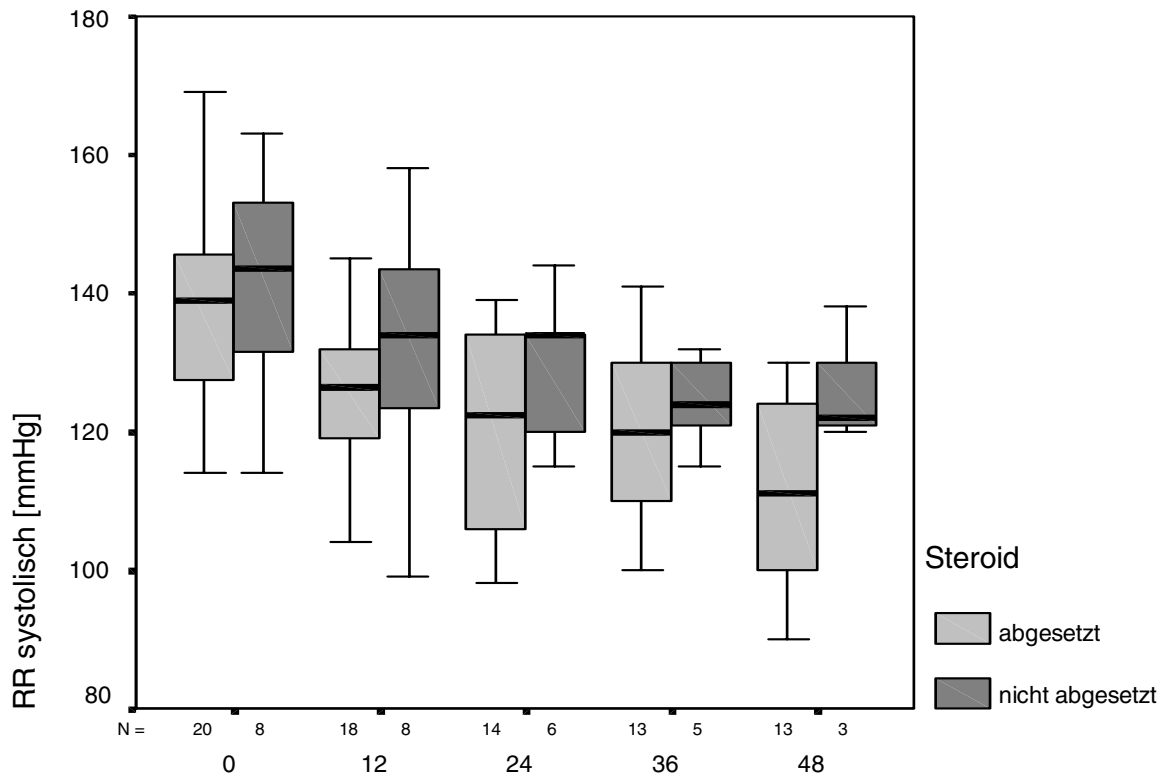


Abb. 5: Systolischer Blutdruck (RR) der ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmessung, der 23 Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten und der 9 Pat., bei denen das nicht möglich war, im zeitlichen Verlauf als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit PTX- und/oder NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. die Transplantate funktionierten. Die hohe Anzahl der fehlenden Messwerte erklärt sich dadurch, dass nicht alle Pat. zu regelmäßigen Nachkontrollen bereit waren.

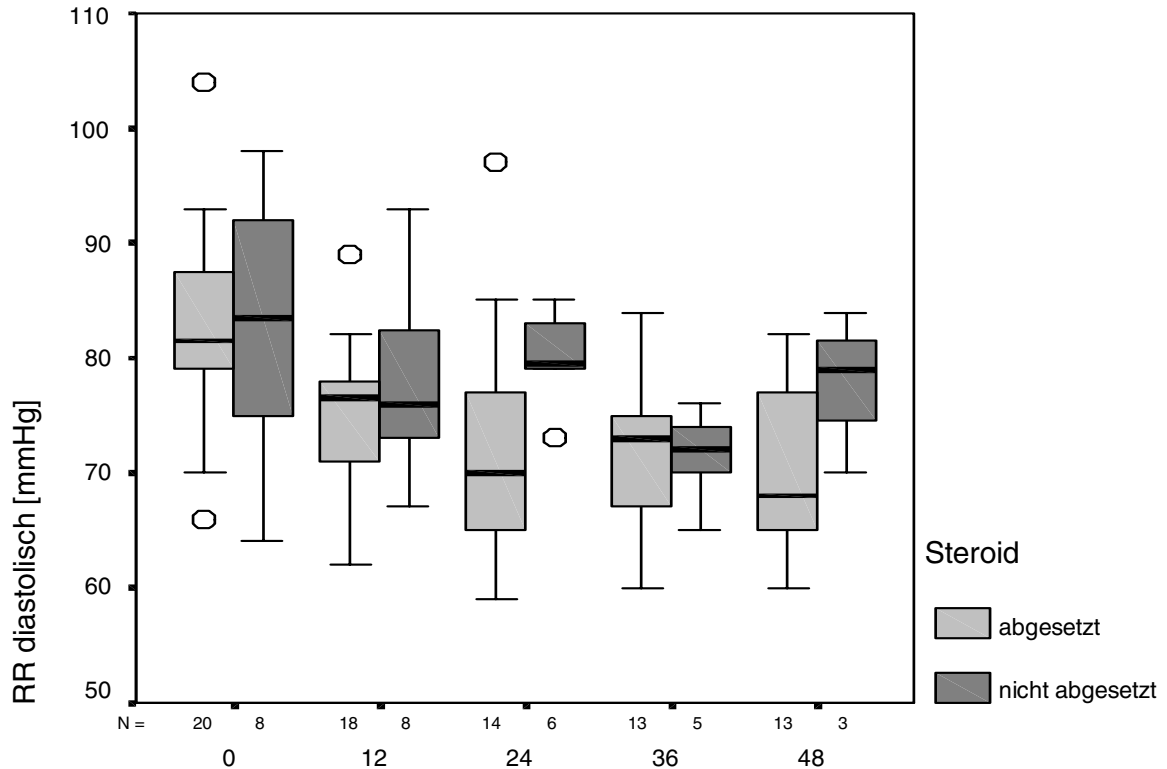


Abb. 6: Diastolischer Blutdruck (RR) der ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmessung, der 23 Pat., bei denen die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten und der 9 Pat., bei denen das nicht möglich war, im zeitlichen Verlauf als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit PTX- und/oder NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. die Transplantate funktionierten. Die hohe Anzahl der fehlenden Messwerte erklärt sich dadurch, dass nicht alle Pat. zu regelmäßigen Nachkontrollen bereit waren.

Insgesamt wurden bei den 32 Pat. präoperativ sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum 2 (0-4) Antihypertensiva (Median, min-max) verabreicht, wobei Diuretika nicht eingerechnet wurden und kein Unterschied zwischen Pat. mit fristgerechter und nicht fristgerechter Absetzung der Steroide gefunden wurde.

Bei Gruppierung der Pat. in solche, die mit Blasendrainage (BD) bzw. enteraler Drainage (ED) versorgt wurden, fielen die mit BD versorgten Pat. in der nicht parametrischen Varianzanalyse durch ihr im Vergleich zu ED-Pat. niedrigeres systolisches (aber nicht diastolisches) Blutdruckniveau auf ( $p < 0,05$ , Abb. 7). Der Einzelvergleich der Messwerte erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

Deutlicher fiel der Unterschied zwischen den mit ED und BD behandelten Pat. bei Betrachtung der Anzahl der verabreichten antihypertensiven Medikamente aus. Hier konnte bereits im ersten Jahr nach der Transplantation festgestellt werden, dass BD-Pat. weniger blutdrucksenkende Medikamente benötigten als ED-Pat. ( $p < 0,01$ , Abb. 8). Der Einzelvergleich der Daten erbrachte hier für alle Zeitpunkte nach der PTX/NTX signifikante Unterschiede.

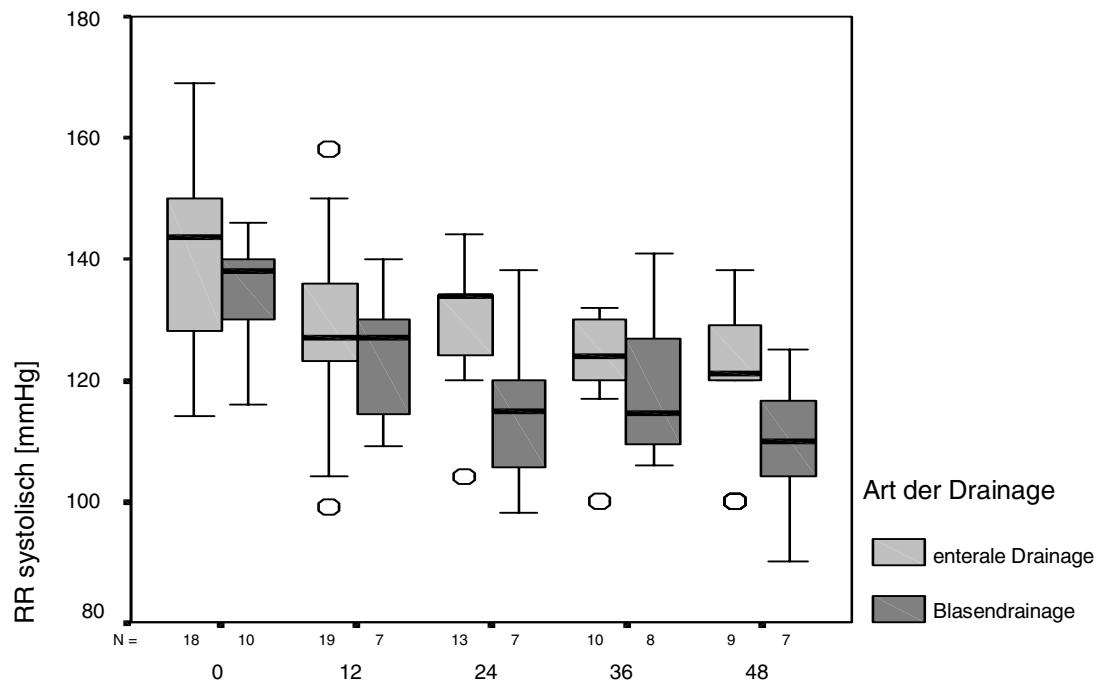


Abb. 7: Systolischer Blutdruck (RR) der ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmessung, der 20 Pat., die eine ED erhalten hatten und der 12 Pat., die mit BD versorgt wurden, im zeitlichen Verlauf nach PTX/NTX als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit PTX- und/oder NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. die Transplantate funktionierten. Die hohe Anzahl der fehlenden Messwerte erklärt sich dadurch, dass nicht alle Pat. zu regelmäßigen Nachkontrollen bereit waren.

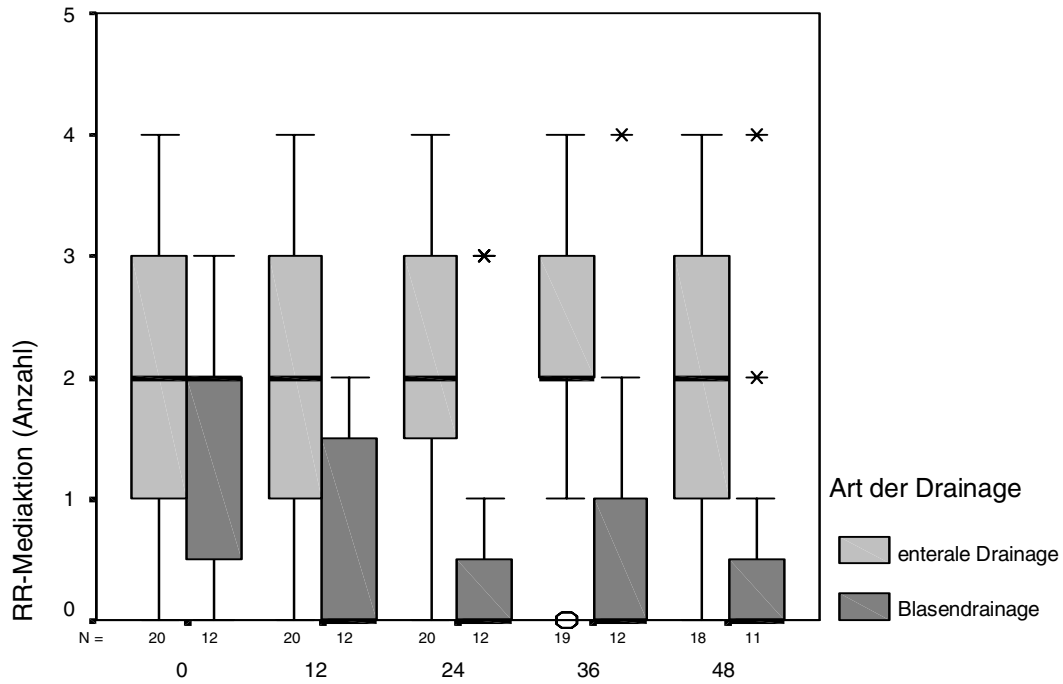


Abb. 8: Anzahl der Antihypertensiva bei den 20 Pat., die eine ED erhalten hatten und den 12 Pat., die mit BD versorgt wurden, im zeitlichen Verlauf nach PTX/NTX als Box und Whiskers-Darstellung. Obere Reihe der Abszisse: Anzahl der Pat., die untersucht werden konnten, untere Reihe der Abszisse: Monate nach der PTX/NTX. Verstorbene Pat. oder Pat. mit PTX- und/oder NTX-Versagen wurden nur so lange berücksichtigt, wie sie lebten bzw. die Transplantate funktionierten.

## 2.3.8 Komplikationen und Nebenwirkungen

### 2.3.8.1 Nicht-operationspflichtige Komplikationen

Folgende nicht operationspflichtige Komplikationen wurden bei mindestens 3 der 32 Pat. registriert:

<b>Komplikation</b>	<b>Anteil</b>
Rezidivierende Harnwegsinfekte	52% (17/32)
CMV-Infektionen (pos. CMV-APAAP)	50% (16/32)*
Durchfall (intermittierend)	34% (11/32)
Rez. Blutungen im Bereich des Augenhintergrunds	31% (10/32)
Haarausfall	28% (9/32)
Wundheilungsstörungen der unteren Extremität im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms	25% (8/32)
Katarakt	25% (8/32)
Ösophagitis/Gastritis/Duodenitis (ggf. mit Ulcus)	25% (8/32)
Depressive Verstimmungen (intermittierend)	19% (6/32)
Rezidivierendes, direkt nach der PTX/NTX einsetzendes und erst nach Wochen beherrschbares Erbrechen	13% (4/32)
Vitrektomie	9% (3/32)
Spontanfrakturen (meist Mittelfuß und rezidivierend)	9% (3/32)
Polyglobulie (therapiebedürftig: Aderlass, ACE-Hemmer)	9% (3/32)
Orthostase (therapiebedürftig: Mineralokortikoide, Sympathikomimetika)	9% (3/32)

Tab. 17: Alle nicht operationspflichtigen Komplikationen, die bei mindestens 3 der 32 Pat. registriert wurden.

\*=Signifikanter Unterschied bei Vergleich der Gruppen fristgerechtes und nicht fristgerechtes Absetzen der Steroide (siehe Text).

Rezidivierende Harnwegsinfekte (definiert als mindestens 2 Antibiotikatherapien/Jahr wegen zweier gesicherter oder vermuteter Harnwegsinfekte bei entsprechender klinischer Symptomatik) waren die häufigsten postoperativen Komplikationen (Tab. 17). Es fand sich bei Vergleich der Pat. mit fristgerechter und nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie kein Unterschied in der Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfekte. In der Gruppe der Pat., die mit BD versorgt wurden, fanden sich rezidivierende Harn-



wegsinfekte bei 75% der Pat. (d. h. 9 von 12 Pat.), wohingegen die Rate der rezidivierenden Harnwegsinfekte für die mit ED versorgten Pat. bei 40% (d. h. 8 von 20 Pat.) lag. Dieser Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ( $p < 0,055$ ).

CMV-Infektionen (d. h. intraleukozytärer Nachweis des CMV-Antigens mittels CMV-APAAP Technik) fanden sich bei Pat. mit fristgerechter Steroidabsetzung in 39% (9 von 23 Pat.) und bei Pat. ohne fristgerechte Steroidabsetzung in 77% (7 von 9 Pat.) der Fälle ( $p < 0,05$ ).

Pat., bei denen der Spender einen positiven und der Empfänger vor der PTX/NTX einen negativen CMV-Status aufwies (CMV-IgG pos. bzw. neg.) hatten im Vergleich zu den anderen Pat. kein erhöhtes Risiko, einen CMV-Infekt zu akquirieren (60% [6 von 10] vs. 45% [10 von 22 Pat.]).

Unterschiedliche Entwicklungen in Bezug auf Veränderungen des Blutbilds konnten zwischen den Pat. mit und ohne fristgerechte Steroidabsetzung nicht festgestellt werden. So zeigten z. B. die Leukozytenzahlen im Verlauf keinen Unterschied zwischen den Pat. mit und ohne fristgerechte Beendigung der Steroidtherapie und lagen für alle 32 Pat. präoperativ, nach 1/2/3/4 Jahren im Median bei 7,3/6,6/5,7/6,1 und 6,5 pro nl.

### *2.3.8.2 Operationspflichtige Komplikationen*

Von den nach der PTX/NTX erforderlichen Operationen entfielen 20 von 23 (87%) auf die Gruppe der Pat., bei denen das Steroid abgesetzt werden konnte ( $p < 0,01$ ). Dieser Unterschied war sowohl für die frühen (Monat 0-3 nach PTX/NTX) als auch für die späten (>Monat 3 nach PTX/NTX) operationspflichtigen Komplikationen nachweisbar ( $p < 0,01$ , Tab. 18).

Von den 6 frühen operationspflichtigen Komplikationen waren 4 (66%) Folge der Transplantation (Bridenileus 2x, PTX-Entfernung, Ureteropyelostomie).

Von den 17 späten operationspflichtigen Komplikationen waren 8 (47%) Folge der Transplantation (Umwandlung von BD in ED 2x, Narbenhernie 2x, PTX-Entfernung, NTX-Entfernung, Harnröhrenstriktur und Lösung von Briden ohne Ileus).

<b>Frühe operationspflichtige Komplikationen</b>	<b>Anzahl</b>
Bridenileus	2 x
Pankreastransplantat entfernt	1 x*
Cholecystektomie	1 x
Hämorrhoiden	1 x
Ureteropyelostomie	1 x
<b>Späte operationspflichtige Komplikationen</b>	
Vitrektomie	3 x
Umwandlung Blasen- in enterale Anastomose	2 x
Karpaltunnelsyndrom	2 x
Narbenhernie	2 x
Operative Korrekturen am diabetischen Fuß	2 x
PTX entfernt	1 x*
NTX entfernt	1 x*
Papillotomie	1 x
Harnröhrenstriktur	1 x
Lösung von Briden ohne Ileus	1 x
Cholecystektomie	1 x

Tab. 18: Frühe (d. h. innerhalb von 3 Monaten nach der PTX/NTX) und späte operationspflichtige Komplikationen (d. h. >3 Monate nach PTX/NTX). Nicht mit \* markierte Komplikationen traten bei Pat. auf, bei denen das Steroid fristgerecht abgesetzt wurde. Mit \* markierte Komplikationen traten bei Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie auf.

Neoplasien traten bis zum Ende der Beobachtungsperiode nicht auf. Der Pat., der an einem Adenokarzinom der Lunge verstarb, gehörte nicht zu den hier beschriebenen 32 Pat., da er frühzeitig von Tac auf CyA umgestellt worden war. Eine Pat. wies ein im MRT des Schädels nachgewiesenes Prolaktinom auf, das zu vermehrter Sekretbildung der Brustdrüsen führte, was durch Gabe des Dopaminagonisten Carbergolin (Dostinex®) unterdrückt werden konnte. Bei einer anderen Pat. bestand eine 1x1,5 cm große, nicht hormonaktive Raumforderung im Bereich der Nebenniere, die über ein Jahr beobachtet wurde und nicht an Größe zugenommen hatte. Bei einer Pat. wurde eine als Präkanzerose geltende „Parapsoriasis en petit plaques“ diagnostiziert, die bis Beobachtungsende auf lokale Therapiemaßnahmen gut ansprach.

## 2.4 Diskussion

Hauptanliegen dieser Untersuchung war es, zu zeigen, dass im Rahmen der Einführung neuer potenter Immunsuppressiva – in diesem Fall der Substanzen Tac und MMF – eine effektive Immunsuppression bei Pat. mit PTX/NTX trotz Beendigung der Steroidtherapie möglich ist, ohne ein erhöhtes Risiko für die Pat. oder Transplantate einzugehen. Rejektionsepisoden werden häufiger bei PTX/NTX-Pat. beobachtet als bei Pat., die sich einer alleinigen NTX unterzogen haben<sup>28, 29</sup>. Dies ist möglicherweise der Grund dafür, dass zum Zeitpunkt des Beginns unserer Untersuchung nur in einer kleineren prospektiven PTX/NTX-Studie über den Versuch einer steroidfreien Erhaltungstherapie nach PTX/NTX berichtet wurde<sup>18</sup>. Bei der erstmaligen Präsentation unserer Daten im Jahre 1999 waren wir das erste Zentrum, das über eine Beendigung der Steroiddauertherapie bei mit Tac/MMF behandelten PTX/NTX-Pat. berichtete<sup>30</sup>.

### 2.4.1 Beendigung der Steroidtherapie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation: Pro und Contra

Als wichtigste Gründe, die für eine steroidfreie Immunsuppression bei Pat. mit PTX/NTX sprechen, dürften die arterielle Hypertonie, die glukokortikoid-assoziierte Diabetogenität, die Osteopathie (mit Frakturen und [Hüftkopf-] Nekrosen) und die Kataraktbildung angesehen werden. Nach 1999 angestellten Hochrechnungen beliefen sich die auf Komplikationen einer Steroidbehandlung zurückzuführenden 10-Jahres-Folgekosten auf 5300 US-Dollar pro Pat.<sup>31</sup>. Andere Gründe für eine steroidfreie Immunsuppression könnten die vermutete Überlegenheit neuerer Medikamente bei der Verzögerung oder Verhinderung eines chronischen Transplantatversagens sein. Dies konnte z. B. für die Substanzen MMF und SRL gezeigt werden<sup>32, 33, 34</sup>.

Gründe, die gegen das Absetzen der Steroide zumindest nach alleiniger NTX sprechen, sind die von einigen<sup>14,15,16</sup>, aber nicht allen Autoren<sup>12,13</sup> beobachteten höheren Rejektionsraten und/oder schlechteren Langzeitüberlebensraten des NTX nach Beendigung einer Steroidtherapie. Für Pat. nach PTX/NTX liegen hierzu keine gesicherten Erkenntnisse vor. Ein anderer, gegen eine steroidfreie Immunsuppression sprechender Grund ist das höhere Infektionsrisiko, wenn an Stelle der steroidhaltigen Immunsuppression eine andere, noch stärker immunsuppressiv wirkende Kombination verabreicht

wird. So wurden z. B. unter der Kombination Tac/MMF vermehrt komplizierte CMV-Infekte beschrieben<sup>35</sup>. Auch in Bezug auf ein mögliches Karzinom- oder Lymphomrisiko ist eine Intensivierung der Immunsuppression mit einem gesteigerten Tumorrisiko vergesellschaftet<sup>36, 37, 38, 39</sup>. Eine Ausnahme von dieser Regel stellt, zumindest bei einigen Tumorarten, der Einsatz von SRL dar, da diese Substanz zumindest bei einigen Tumoren die Tumorentstehung und das Tumorwachstum hemmen kann<sup>37,40,41</sup>.

Somit zeigt die Diskussion der für bzw. gegen eine steroidfreie Immunsuppression sprechenden Argumente, dass diese Frage von vielen Faktoren abhängig ist und häufig erst im Verlauf der Transplantation bzw. anhand der individuellen Voraussetzungen entschieden werden kann.

#### 2.4.2 Beendigung der Steroidtherapie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation oder alleiniger Nierentransplantation

In der hier vorgestellten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Glukokortikoidtherapie bei 72% der 32 Pat., die initial mit der Immunsuppression ATG, Tac, MMF und Prednisolon behandelt wurden, zwischen dem 4.-15. Monat nach PTX/NTX beendet werden konnte. Die große Spannweite von 11 Monaten zwischen dem ersten und dem letzten Pat., bei dem die Steroide fristgerecht abgesetzt werden konnten, erklärt sich dadurch, dass der hier vorgestellten Untersuchung kein Studienprotokoll zugrunde lag, das unter allen Umständen strikt eingehalten werden musste. Bei der von uns eingesetzten Immunsuppression handelte es sich vielmehr um ein Therapieprotokoll, das nach Durchsicht der vorhandenen Literatur von den am PTX/NTX-Programm beteiligten Ärzten unseres Klinikums aufgestellt wurde, um unseren PTX/NTX-Pat. eine Behandlung mit hoher Effizienz und geringer Nebenwirkungsrate zu ermöglichen.

Der Anteil der steroidfreien Pat. lag nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten bei 3, 44, 72, 66 und 63%. Durch (erneut auftretende) Rejektionen und den Tod eines Pat. reduzierte sich die Anzahl der steroidfreien Pat. ab dem 2. Jahr der Verlaufsbeobachtung. In der Literatur finden sich für PTX/NTX-Pat. nur kleine prospektiven Studien, die sich primär mit dem Absetzen von Steroiden beschäftigen. So berichtete Cantarovich<sup>18</sup> Anfang der neunziger Jahre, dass nach 12 bzw. 33 Monaten bei 63 bzw. 72% seiner 40 PTX/NTX-Pat., die mit ALG oder IL-2 Rezeptor Ak, CyA und Azathioprin (Aza) behandelt wurden,

die Steroide abgesetzt werden konnten. Die Pat.-, NTX- und PTX-Überlebensrate war nach 33 Monaten mit 97, 91 und 80% etwas schlechter als die in der hier vorgestellten Studie beschriebene, die Rejektionsrate jedoch mit 35% für damalige Verhältnisse ungewöhnlich niedrig. Der Erfolg dieser von anderen Autoren leider nie überprüften Ergebnisse wurde mit der strikten Einhaltung hoher CyA-Spiegel (200 -300 ng/ml über die gesamte Nachbeobachtungsperiode) begründet. Jordan<sup>22</sup> konnte bei 50% seiner Pat. Steroidfreiheit nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren erzielen (109 PTX/NTX-Pat. ohne Antikörperinduktion, aber mit einer Dauermedikation bestehend aus Tac/MMF oder Tac/Aza). Allerdings wurde nur bei Pat. mit stabilem Transplantationsverlauf versucht, die Steroide abzusetzen. Eine etwas andere Vorgehensweise wird von der Arbeitsgruppe aus Minneapolis berichtet: Hierbei wurden im Durchschnitt 17 Monate nach stabilem PTX/NTX-Verlauf bei 16 Pat. die Steroide abgesetzt und bei 13 Pat. die Steroidtherapie weitergeführt (alle Pat. erhielten eine nicht näher spezifizierte Induktionstherapie, Tac und MMF). Nach einer 6monatigen Nachbeobachtungsphase blieben alle Pat. steroidfrei und ohne Rejektionsepisode<sup>20</sup>. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte ein Jahr vorher über 14 von insgesamt 360 zwischen 1994 und 1998 transplantierte PTX-Pat. berichtet, bei denen wegen starker Nebenwirkungen der Steroidtherapie versucht wurde, diese zu beenden. Die Erfolgsrate dieser im Durchschnitt 18 Monate nach PTX/NTX durchgeführten Maßnahme lag bei 72%<sup>21</sup>.

Schließlich wurde in der EURO-SPK-Studie (Europäische simultane Pankreas- und Nierentransplantationsstudie) darüber berichtet (siehe Kapitel 3 dieser Arbeit), dass nach 12 Monaten 36% der 205 PTX/NTX-Pat. keine Steroide mehr erhielten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den von Jordan<sup>22</sup> und den in der hier vorgestellten Untersuchung<sup>42</sup> ermittelten Daten. Der Vorteil dieser 3 Untersuchungen ist, dass von ihnen (fast) alle in einem bestimmten Zeitraum transplantierten PTX/NTX-Pat. in die Analyse eingeschlossen wurden. Dadurch kamen die Ergebnisse dieser Untersuchungen der klinischen Realität wesentlich näher als z. B. die Ergebnisse der Studien von Gruessner<sup>20</sup> und Humar<sup>21</sup>, die ein sehr selektioniertes Patientengut untersuchten. Somit ist für den PTX/NTX-Bereich festzuhalten, dass weiterhin eine große vergleichende Studie fehlt, die sich prospektiv und über einen längeren Zeitraum mit dem Absetzen bzw. der Weiterführung einer Steroidtherapie beschäftigt.

Für NTX-Pat. existieren zu diesem Thema größere Studien und Metaanalysen mit längeren Nachbeobachtungszeiten, wobei die meisten Pat. mit CyA, Aza und Steroiden behandelt wurden. In den meisten dieser Untersuchungen wurde nach Beendigung der Steroidtherapie über höhere Rejektions- und Transplantatverlusten<sup>14,15,16</sup> oder zumindest eine Verschlechterung der NTX-Funktion mit Zunahme der Proteinurie<sup>17</sup> berichtet. In einer größeren kanadischen Untersuchung findet sich hingegen (nach Adjustierung der Spender- und Empfängerdaten) kein Unterschied zwischen steroidfreien und mit Steroiden behandelten Pat.<sup>12</sup>. Die Collaborative Transplant Study (CTS-Studie) beschrieb im Langzeitverlauf eine signifikant höhere 5 Jahres-Pat.- und NTX-Überlebensrate für die ca. 10% von über 12.000 ausgewerteten Pat., bei denen die Steroiddauertherapie beendet wurde. Hieraus kann allerdings nicht der Umkehrschluss gezogen werden, dass dieses Vorgehen für die Mehrheit der NTX-Pat. die optimale Therapieoption darstellt, zumal die steroidfreien Pat. höhere CyA-Spiegel aufwiesen, als die Pat., die dauerhaft Steroide erhielten<sup>13</sup>. Von Studien aus dem NTX-Bereich ist weiterhin bekannt, dass der Einsatz modernerer Immunsuppressiva, wie z. B. MMF, das Steroidabsetzen erleichtern kann. Hierbei gilt, dass ein frühes Absetzen von Steroiden (2 Monate nach NTX) bei einer CyA- und MMF-haltigen Immunsuppression mit einer höheren Rejektionsrate<sup>43</sup> bei vergleichbarem NTX-Überleben vergesellschaftet ist<sup>44</sup>. Enthielt die Induktionstherapie allerdings einen Antikörper (ATG oder OKT 3), dann zeigten die Rejektionsraten zwischen der steroidfreien und der steroidhaltigen Immunsuppression keinen Unterschied mehr<sup>44</sup>. Ein späteres Absetzen der Steroide (>6 Monate nach NTX) ruft hingegen auch bei mit CyA und MMF behandelten NTX-Pat. ohne Antikörperinduktion keine vermehrten Raten akuter oder chronischer Rejektionen oder Transplantatverluste hervor<sup>45</sup>.

Für den Bereich der PTX/NTX könnte sich aus diesen Daten ableiten lassen, dass die Beendigung einer Steroidtherapie 6 oder besser 12 Monate nach der Transplantation erfolgen, für die Erhaltungstherapie MMF an Stelle von Aza eingesetzt werden und die Dosis des eingesetzten Calcineurininhibitors nach Absetzen des Steroids nicht zu niedrig gewählt werden sollte. Diesen Anforderungen haben wir in der hier durchgeführten Untersuchung entsprochen. Zusätzlich gingen wir von der Annahme aus, dass das Tac im Vergleich zu CyA eine vergleichbare oder stärkere immunsuppressive Wirkung aufweist.

### 2.4.3 Steroidfreie Therapien bei kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation oder alleiniger Nierentransplantation

Eine noch effektivere Methode zur Einsparung bzw. zum Absetzen von Steroiden stellen Therapiestrategien dar, bei denen nur für die ersten 5 Tage nach der PTX/NTX Steroidgaben erfolgen<sup>23</sup> oder gar keine Steroidgaben vorgesehen sind<sup>24</sup>. Die Rejektionsraten in den entsprechenden Untersuchungen lagen nach 12 bzw. durchschnittlich 16 Monaten bei 2,5<sup>23</sup> bzw. 7%<sup>24</sup>. Die Pat.-, NTX- und PTX-Überlebensrate betrug für die gleichen Zeiträume 100/100/100%<sup>23</sup> und 96/96/75%<sup>24</sup>. Zur Induktionstherapie wurde von beiden Arbeitsgruppen ATG eingesetzt, die Dauertherapie wurde mit Tac/MMF oder Tac/SRL<sup>23</sup> bzw. CyA/MMF<sup>24</sup> weitergeführt. Die guten Kurzzeitergebnisse für PTX/NTX-Pat., die ohne Steroidgaben behandelt wurden, erklären die Autoren der Studie damit, dass eine steroidfreie Therapie in der akuten Phase nach der Transplantation zu einer höheren Expression der für die ATG-Therapie relevanten Zielantigene führt und somit die Bedingungen für eine effektive ATG-Therapie optimiert werden<sup>24</sup>. Die Autoren, die ihre PTX/NTX-Pat. nur 5 Tage mit Steroiden behandelten, stellen diesen Effekt nicht in Abrede, wollen zur Vermeidung früher akuter Rejektionen aber nicht auf die Wirkung der initialen Steroidpulstherapie verzichten<sup>23</sup>. Sie vermuten für den Langzeitverlauf nach der Transplantation, dass durch eine langfristige Steroidgabe ein Gleichgewicht aufgebaut wird, das einerseits aus einer steroidbedingten Verminderung der Cytokinproduktion und andererseits aus einer ebenfalls steroidbedingten vermehrten Expression von proinflammatorischen Cytokinrezeptoren auf T-Zellen besteht. Wird dieses Gleichgewicht durch Reduktion oder Absetzen des langfristig verabreichten Steroids gestört, könnte hieraus eine Rejektion resultieren<sup>23</sup>.

Für NTX-Pat. liegt zum Thema „steroidfreie Immunsuppression“ eine Langzeitbeobachtung über 4 Jahre bei mit ATG, CyA, MMF aber ohne jegliche Steroidgabe behandelten Pat. vor<sup>24a</sup>. Die 4 Jahres Pat.-Überlebensrate wird mit 99% angegeben. Die NTX-Überlebensrate nach 1/2/3/4 Jahren betrug 97/96/90/82% und zeigte somit einen starken Abfall nach 3 und 4 Jahren. Das Serumkreatinin nach 1/2 und 3 Jahren wird mit 159/206 und 242 µmol/l angegeben und zeigte eine relativ schnell steigende Tendenz, so dass derzeit noch offen ist, ob die hervorragenden durch eine steroidfreie Therapie erzielten Ein- und Zweijahresergebnisse auch über einen längeren Zeitraum Bestand haben.

Leider sind die derzeit verfügbaren immunsuppressiven Strategien nicht in der Lage, im Wirt die völlige Toleranz eines transplantierten Organs zu induzieren. Es wäre jedoch schon ein großer Fortschritt, wenn zuverlässige Tests existieren würden, die anzeigen könnten, welche Zielantigene zur Verhinderung möglicher Abstoßungsreaktionen durch eine spezifische Therapie beeinflusst werden müssten. Aus diesem Grunde wird derzeit z. B. untersucht, ob die Indikation und Effizienz einer Steroidtherapie durch Bestimmung der Anzahl von Glukokortikoidrezeptoren auf den entsprechenden Effektorzellen vorhergesagt werden kann<sup>46</sup>.

#### 2.4.4 Patienten- und Transplantatüberlebensrate

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die 4 Jahres Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate der 32 von uns untersuchten Pat.. Sie betrug 97, 87 und 91%, obwohl 47% unserer Pat. im Verlauf der vierjährigen Nachbeobachtung eine oder mehrere Rejektionsepisoden erlebten (37% davon innerhalb des ersten Jahrs nach PTX/NTX). Dieses Resultat übertrifft deutlich die von den US-amerikanischen Transplantationszentren an das IPTR gemeldeten Ergebnisse (4 Jahres Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate von 87, 72 und 80% n=2602, Transplantationsperiode 1996-1998)<sup>8</sup>.

#### 2.4.5 Rejektionen

Da die Schwere der bei unseren Pat. diagnostizierten Rejektionen in der Mehrzahl der Fälle geringeren Grades war (Borderline oder 1. Grades), ist zu vermuten, dass durch die in unserm Zentrum praktizierte engmaschige Patientenbetreuung – mit mindestens 14-tägiger persönlicher Vorstellung innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX - pathologische Veränderungen rascher und aggressiver diagnostiziert und therapiert wurden. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Borderlinerejektionen geht, zumindest bei NTX-Pat., mit einem verbesserten Transplantatüberleben einher<sup>47,48</sup>. Möglicherweise ist die bei unseren Pat. durchgeführte intensive Nachsorge und aggressive Therapie auch grenzwertiger Abstoßungen ein Grund dafür, dass deren



Transplantatüberleben trotz der im internationalen Vergleich relativ hohen Rejektionsraten bisher überdurchschnittlich gut ist.

38% der diagnostizierten Rejektionen (d. h. 11 von 29) waren frühe akute Rejektionen (<3 Monate nach PTX/NTX) und 59% (17/29) späte akute Rejektionen (>3 Monate nach PTX/NTX). Dies steht in Widerspruch zu Berichten aus dem NTX- bzw. PTX/NTX-Bereich, wonach die Mehrzahl der akuten Rejektionen in den ersten Wochen nach der Transplantation abläuft<sup>44,49,50,51</sup>. Andererseits konnte für PTX/NTX-Pat. gezeigt werden, dass Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie zu einem ca. 30%igen Rückgang der frühen akuten Rejektionen (<3 Monate nach PTX/NTX), bei unveränderter Häufigkeit (6-12%) später akuter Rejektionen (d. h. zwischen dem 4.-12. Monat nach PTX/NTX) führen<sup>51</sup>. Darüber hinaus ist aus der NTX-Literatur bekannt, dass im Rahmen von Protokollbiopsien akute subklinische Rejektionen 2 Jahre nach NTX mit einer Häufigkeit von 9-32%<sup>52,53</sup> sowie 3 und 5 Jahre nach NTX mit einer Häufigkeit von 19 und 16% entdeckt werden<sup>53</sup>. Somit könnte die von uns am Ende der Beobachtungszeit registrierte höhere Rate von späten akuten Rejektionen zum einen durch die effiziente Wirkung der initial verabreichten Immunsuppression, zum anderen durch die relativ lange Nachbeobachtungszeit bedingt sein. Auch könnte die kontinuierliche Reduktion der Immunsuppression bei einigen Pat. zur Unterschreitung der für eine adäquate Immunsuppression minimal erforderlichen Dosis und somit zur späten akuten Rejektion geführt haben. Nicht auszuschließen ist auch, dass ein Teil der diagnostizierten Rejektionen durch unsere aggressive Diagnostik frühzeitig entdeckt wurde, da im Zweifelsfall immer die Durchführung einer Transplantatbiopsie angestrebt wurde.

Alle Fälle von früher akuter Rejektion konnten in dieser Untersuchung durch die Rejektionstherapie erfolgreich behandelt, d. h. eine Normalisierung oder zumindest eine Verbesserung der TX-Funktion erzielt werden. Die späten akuten Rejektionen führten hingegen in 35% der Fälle (6 von 17) zu keiner Verbesserung der TX-Funktion bzw. zum Transplantatverlust. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit aus der NTX-Literatur bekannten Daten<sup>50,53,54,55,56,57</sup>. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass späte akute Rejektionen besonders häufig bei Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie auftraten (siehe Tab. 12), da bei Bestätigung dieser Ergebnisse eine Überlegenheit der MMF-Therapie, die den steroidfreien Pat. verabreicht wurde, über die Prednisolontherapie, die den nicht steroidfreien Pat. verabreicht wurde, postuliert werden könnte. Wegen der kleinen Fallzahl (9 Pat. mit 6 späten akuten Rejektionen in

der Gruppe der Pat., bei denen das Steroid nicht fristgerecht abgesetzt wurde) können aus diesem Ergebnis jedoch keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden.

Auch das bessere Ansprechen von Pat. mit erfolgreicher Beendigung der Steroidtherapie auf die im Rahmen einer Rejektion verabreichte Methylprednisolonstoßtherapie (siehe Tab. 13) sowie die bei diesen Pat. häufiger beobachtete Normalisierungen der TX-Funktion nach Beendigung der Rejektionstherapie (siehe Tab. 14) bedarf einer Bestätigung durch größere Untersuchungen. Diese Ergebnisse sind nicht nur wegen der kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren, sondern auch, weil ein Teil der Methylprednisolonstoßtherapien zu einem Zeitpunkt erfolgte, als die Pat. ihr Prednisolon noch nicht abgesetzt hatten. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die Gruppe der Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie nicht eine zu Beginn der Untersuchung definierte Kontrollgruppe war, sondern aus Pat. bestand, bei denen das primär geplante Vorgehen, nämlich die fristgerechte Beendigung der Steroidtherapie, nicht durchführbar war.

#### 2.4.6 Glukose-, Lipidstoffwechsel und Blutdruck

Das Absetzen der Steroide hatte keinen Einfluss auf die von uns gemessenen Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass die Steroiddosis bei den Pat., bei denen die Steroidtherapie nicht beendet wurde, zu gering war (Prednisolondosis bei Pat. ohne Beendigung der Steroidtherapie nach 1, 2, 3 und 4 Jahren: 4, 4, 2, 2 mg). Dies wurde auch von anderen Autoren beobachtet<sup>58</sup>. Außerdem ist die individuell unterschiedliche Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch andere Medikamente, insbesondere durch Tac, in Betracht zu ziehen<sup>49,59</sup>. Ferner wurde das Gesamtergebnis dadurch beeinflusst, dass alle Pat., die ein LDL-Cholesterin von >100 mg/dl aufwiesen, mit einem Lipidsenker (meist einem HMG-Co A Reduktasehemmer) behandelt wurden. Wir behandelten unsere Patienten frühzeitig mit einer lipidsenkenden Therapie, da unserer Meinung nach Diabetiker, die wegen ihrer Grunderkrankung eine (prä)terminale Niereninsuffizienz aufweisen, als kardiale Hochrisikopatienten anzusehen sind, welche nach Empfehlung der Guidelines des National Cholesterol Education Program (NCEP) bereits bei Überschreiten eines LDL-Cholesterins von 100 mg/dl einer lipidsenkenden Therapie zugeführt werden sollten<sup>60</sup>.

Der relativ niedrige Anteil von nur 9 Pat., die postoperativ eine lipidsenkende Therapie benötigten, erklärt sich vermutlich durch die positive Beeinflussung des Lipidstoffwechsels nach erfolgreicher Pankreastransplantation<sup>61,62,63,64</sup> und die Applikation von Tac, das im Gegensatz zu CyA in der Regel keine Hyperlipidämie auslöst oder verstärkt<sup>49</sup>.

Nach erfolgreicher Organtransplantation wird häufig ein Anstieg des Blutdrucks registriert<sup>65,66,67</sup>. Dieser Blutdruckanstieg ist unter CyA stärker ausgeprägt als unter Tac<sup>49,68</sup>. Neben der Einnahme von Calcineurininhibitoren können aber auch Steroide eine Erhöhung des Blutdrucks begünstigen<sup>17,43,69</sup>. Dies konnte auch in der hier vorgestellte Studie beobachtet werden: Pat. mit erfolgreicher Beendigung der Steroidtherapie wiesen einen etwas niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck auf als Pat., bei denen die Steroidtherapie fortgeführt wurde (Tab. 5 und 6). Der Unterschied fiel vermutlich nicht deutlicher aus, weil die im Langzeitverlauf applizierten Steroiddosen sehr niedrig waren.

Im Gegensatz zu den Berichten über einen Blutdruckanstieg nach Transplantation solcher Organe wird nach erfolgreicher PTX/NTX bei vielen Pat. ein Abfall des Blutdrucks registriert<sup>66,70,71,72,73</sup>, was auch in der vorliegenden Untersuchung durch die ambulante 24 Stunden-Blutdruckmessung für beide Patientengruppen bestätigt werden konnte. Als Erklärung hierfür werden die Verbesserung des Glukose- und Insulinstoffwechsels<sup>71</sup>, eine Volumen- und Natriumdepletion, die durch den Verlust des an Natriumbicarbonat reichen Pankreassekrets bedingt ist, und weitere, bisher nicht bekannte Faktoren genannt<sup>66,70,71,72,73</sup>.

Ein weiterer blutdrucksenkender Effekt nach PTX/NTX könnte von der Anlage einer Blasendrainage ausgehen. Diese Beobachtung wurde 1999 von uns mitgeteilt<sup>72</sup> und von anderen Autoren zum Teil bestätigt<sup>66</sup>. In der hier vorgelegten Untersuchung konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Pat. mit BD signifikant weniger antihypertensive Medikamente als ED-Pat. benötigten (Abb. 8). Darüber hinaus wurden bei BD-Pat. auch niedrigere systolische Blutdruckwerte gemessen als bei ED-Pat., wenn alle Messwerte der Nachbeobachtungsperiode bei der Analyse berücksichtigt wurden (Abb. 7). Möglicherweise war der blutdrucksenkende Effekt bei den BD-Pat. nicht noch stärker ausgeprägt, weil bereits eine deutliche Reduktion der antihypertensiven Medikation erfolgt war. Andererseits müssen diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da das untersuchte Kollektiv sehr klein war und die Daten nicht vollständig von allen Pat. erhoben

werden konnten. Auch konnte der im Vergleich zu ED-Pat. vermutete stärkere antihypertensive Effekt für BD-Pat. in der im zweiten Teil dieser Arbeit diskutierten EURO-SPK-Studie nicht sicher nachgewiesen werden (Tab. 38).

#### 2.4.7 Komplikationen

Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie erlitten mehr CMV-Infekte als Pat., bei denen das Steroid nach spätestens 15 Monaten abgesetzt wurde. Der Grund hierfür ist am ehesten in der Tatsache zu sehen, dass die Pat., bei denen die Steroidgabe nicht fristgerecht beendet werden konnte, vermehrt Leukopenien und/oder CMV-Infekte aufwiesen, was als Nebenwirkung der hochdosierten Tac/MMF-Therapie mit Antikörperinduktion angesehen werden muss<sup>35</sup>. In diesen Kontext lässt sich auch die Verlaufsbeobachtung der Blutleukozyten einordnen: Es fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen, weil bei den Pat. ohne fristgerechte Beendigung der Steroidtherapie die MMF-Dosis so lange reduziert wurde, bis eine Leukopenie nicht mehr nachweisbar war und zu diesem Zeitpunkt die MMF-Dosis meist so niedrig war, dass ein Absetzen der Steroidtherapie nicht in Frage kam.

Erwartungsgemäß wurden zwar von der Anzahl her mehr CMV-Infekte bei Risikopatienten (Donor CMV-IgG positiv/ Empfänger CMV-IgG negativ) als bei Pat. ohne erhöhtes CMV-Risiko beobachtet, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p < 0,06$ ), was sich am ehesten durch die kleine Fallzahl erklären lässt.

Die Tatsache, dass operationspflichtige Komplikationen fast ausschließlich in der Gruppe der Pat. auftraten, bei denen das Steroid fristgerecht abgesetzt wurde, ist ein unerwarteter und bisher ungeklärter Befund, der sowohl bei frühen (<3 Monate postoperativ) als auch bei späten (>3 Monate postoperativ) operationspflichtigen Komplikationen beobachtet wurde. Das Merkmal „Steroid fristgerecht abgesetzt“ kann zumindest für das Auftreten der frühen operationspflichtigen Komplikationen nicht von Relevanz sein, da sich zu diesem Zeitpunkt die Höhe der Steroiddosis bei Pat. mit und ohne fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie nicht voneinander unterschied. Möglicherweise ist auch hier die relativ geringe Zahl der untersuchten Pat. für das Ergebnis verantwortlich. Dies gilt auch für die Beobachtung, dass alle bisher erforderlichen Transplantatentfernungen (2 x PTX, 1 x NTX) ausschließlich bei Pat. ohne fristgerechte Be-

endigung der Steroidtherapie vorgenommen wurden. Weitere Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von Pat. mit und ohne fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie wurden nicht gefunden, was aber auch bei der im Langzeitverlauf verabreichten, relativ niedrigen Prednisolondosis (siehe Tab. 9) nicht anders zu erwarten war.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Pat. mit Tac/MMF basierter Immunsuppression in 72% der Fälle eine Beendigung der Steroidtherapie innerhalb von 15 Monaten nach PTX/NTX möglich war, wenn die Prednisolondosis bei stabilem Verlauf über einen längeren Zeitraum langsam reduziert wurde. Die Mehrzahl der Pat. blieb innerhalb der 4jährigen Nachbeobachtungsperiode steroidfrei. Die 1- und 4-Jahres Patienten-, PTX- und NTX-Überlebensrate war mit 100/97/100% und 97/87/91% exzellent, wobei kein Unterschied zwischen Pat. mit fristgerecht und nicht fristgerecht beendeter Steroidtherapie beobachtet wurde. Auch unterschieden sich die Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels nicht zwischen den beiden Patientengruppen.

Die akuten Rejektionen erwiesen sich bei den Pat., bei denen das Steroid innerhalb von 15 Monaten nach der PTX/NTX abgesetzt werden konnte, im Vergleich zu den Pat., bei denen dies nicht der Fall war, häufiger als steroidsensibel und führten häufiger zu einer Normalisierung der Transplantatfunktion. Darüber hinaus wiesen die steroidfreien Pat. trotz Einnahme einer höheren MMF-Dosis eine geringere Inzidenz von CMV-Infektionen, ein häufigeres bisher nicht zu erklärendes Auftreten operationspflichtiger Komplikationen und einen niedrigeren Blutdruck auf.

Bei Pat. mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie wurden hingegen mehr späte als frühe akute Rejektionen beobachtet.

Diese erstmals für den Bereich der PTX/NTX über einen so langen Nachbeobachtungszeitraum erhobenen Daten zeigen, dass bei Anwendung der o.a. Immunsuppression ein großer Teil der Pat. in der immunsuppressiven Langzeittherapie ohne Steroide auskommt. Ob die so behandelten Pat. von der steroidfreien Therapie mehr profitieren als von einer steroidhaltigen, kann nur durch große vergleichende, prospektive Studien mit langer Laufzeit geklärt werden.

### **3 Vergleich der immunsuppressiven Wirkung von Tacrolimus und der Cyclosporin A-Mikroemulsion in Kombination mit Mycophenolat Mofetil und Prednisolon bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation**

#### **3.1 Rationale für die Durchführung dieser Studie**

Cyclosporin-Mikroemulsion (Optoral®=CyA) und Tacrolimus (Prograf®=Tac) sind die derzeit bei Transplantation solider Organe am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva. Die Wirksamkeit und Sicherheit beider Substanzen wurden für den NTX-Bereich mehrfach in großen prospektiven Studien miteinander verglichen<sup>74,75</sup>. Für den Bereich der PTX/NTX existieren zu diesem Thema hingegen nur kleinere Untersuchungen<sup>76,77</sup> oder Studien, die sich nur indirekt mit dem Vergleich der beiden Immunsuppressiva beschäftigen<sup>6,78</sup>; dies wiederum liegt in erster Linie an der relativ kleinen Fallzahl der weltweit durchgeführten PTX/NTX. In dem Bemühen, auch für den Bereich der PTX/NTX Therapiestandards bzw. Therapieempfehlungen zu erarbeiten, wurde die EURO-SPK-Studie (Europäische simultane Pankreas- und Nierentransplantationsstudie) initiiert.

#### **3.2 Material, Methodik und immunsuppressives Protokoll**

Bei der Euro-SPK-Studie handelt es sich um eine offene, prospektive, randomisierte Studie, in die zwischen dem 28.5.1998-14.9.2000 insgesamt 205 PTX/NTX-Pat aus 11 europäischen Zentren (inkl. Israel) eingeschlossen wurden. Ziel dieser Studie war die vergleichende Untersuchung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der Calcineurininhibitoren Tac und CyA bei Pat nach PTX/NTX. Die Studie wurde von den teilnehmenden Transplantationszentren initiiert, wobei die Planung und Durchführung der Studie maßgeblich durch unser Transplantationszentrum erfolgte, welches auch die meisten Patienten in die Studie einschloss.

Primäre Studienendpunkte waren: Die Inzidenz bioptisch gesicherter Rejektionen ein Jahr nach der Transplantation und die Inzidenz aller Ursachen, die zum Studienabbruch führten.

Sekundäre Studienendpunkte waren: Die Pat.-, NTX- und PTX-Überlebensrate, der histologische Schweregrad der akuten Rejektionen, die kumulative Dosis der verabreichten Kortikosteroide, die NTX-Funktion gemessen am Serumkreatinin, der berechneten glomerulären Filtrationsrate (nach Cockcroft-Gault) und dem Erfordernis einer Nierenersatztherapie sowie die PTX-Funktion, gemessen an den Nüchternblutspiegeln für Glukose und C-Peptid, der Menge von exogen zugeführtem Insulin sowie der Konzentration für HbA1c.

Von Pat., die aus der Studie ausschieden, wurden nur noch folgende Parameter erfasst: Patienten- und Transplantatüberleben, Art (aber nicht Dosis) der Immunsuppression, Anzahl der Rejektionen und bei funktionierenden Transplantaten das Serumkreatinin, die HbA1c- und Nüchternglukosekonzentration im Blut.

Die Gesamtlaufzeit der Studie wurde auf 3 Jahre festgelegt. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse (30.6.02) lagen in der Brüsseler Studienzentrale von allen Pat. die Daten der Verlaufsbeobachtung des ersten Jahres vor, über die im Folgenden berichtet wird. Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und vom Ethik-Komitee jedes an der Studie teilnehmenden Zentrums genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Studienteilnehmern eingeholt.

Die beteiligten Zentren brachten die folgende Anzahl von Pat. in die Studie ein:

Genf	2
Brüssel	5
Huddige	6
Leuven	8
Mailand	16
Tel Aviv	20

Innsbruck	22
Barcelona	25
München	31
Prag	35
Berlin	35

Alle Pat. erhielten über 4 Tage ein Anti-T-Zell-Globulin (entweder ATG-Fresenius® [4 mg/kg Körpergewicht] oder Thymoglobulin Merieux® [1,25 mg/kg Körpergewicht]), wobei die erste Dosis des ATG möglichst vor Reperfusion der Transplantate infundiert wurde. Außerdem wurde Mycophenolat Mofetil (MMF=Cell Cept®) in der angestrebten Dosis von initial 2 g und dann je nach Verträglichkeit und Therapiestandard des jeweiligen Zentrums in einer Dosis 2-3 g/Tag, aufgeteilt in 2 Tagesdosen, verabreicht. Ebenfalls nach Therapiestandard des behandelnden Zentrums erfolgte die Festlegung der Steroiddosis. Die Pat. wurden entsprechend ihrer Randomisierung der „Gruppe Tac“ oder der „Gruppe CyA“ zugeordnet. Die initiale Dosierung für Tac betrug in der frühen postoperativen Phase 0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag mit einem angestrebten Zielspiegel von 8-15 ng/ml. Nach 6 Monaten sollte der Zielspiegel bei 5-10 ng/ml liegen. Die initiale Dosierung für CyA betrug 7 mg/kg Körpergewicht/Tag mit einem angestrebten Zielspiegel von 150 -250 ng/ml während der frühen postoperativen Phase und 100-200 ng/ml nach 6 Monaten. Außerdem wurde angestrebt, die Steroidtherapie nach 6 Monaten zu beenden (Tab. 19).



<u>Induktionstherapie:</u>			
1.	<b>ATG-Fresenius® bzw. ATG-Merieux®:</b> 4 bzw. 1,25 mg/kg Körpergewicht/Tag über 4 Tage		
2.	<b>Tacrolimus:</b> 0,2 mg/kg Körpergewicht. Zielspiegel: 8-15ng/ml		
	<b>oder</b>		
	<b>Cyclosporin A-Mikroemulsion:</b> 7 mg/kg Körpergewicht/Tag. Zielspiegel: 150-250 ng/ml		
3.	<b>Mycophenolat Mofetil:</b> 2 x 1000 mg/Tag		
4.	<b>Methylprednisolon:</b> 500/125/20 mg, Tag 0-2		
<u>Erhaltungstherapie im weiteren Verlauf:</u>			
<b>A) Tac-Arm:</b>			
<b>Zeitpunkt</b>	<b>Prednisolondosis (mg)</b>	<b>Tac-Zielspiegel (ng/ml)</b>	<b>MMF-Dosis (postop.) (mg)</b>
Monat 0-6	20 → 0 mg	8 -15 ng/ml	2-3 g
Monat >6	0 mg	5 -10 ng/ml	2-3 g
<b>B) CyA-Arm:</b>			
<b>Zeitpunkt</b>	<b>Prednisolondosis (mg)</b>	<b>CyA-Zielspiegel (ng/ml)</b>	<b>MMF-Dosis (postop.) (mg)</b>
Monat 0-6	20 → 0 mg	150 -250 ng/ml	2-3 g
Monat >6	0 mg	100 -150 ng/ml	2-3 g

Tab. 19: Immunsuppressives Protokoll der Euro-SPK 01 Studie untergliedert in: Induktionstherapie und Dosierungsschema im weiteren Verlauf, letzteres wiederum unterteilt in:

- A) Pat., die Tac als Basisimmunsuppressivum erhielten und
- B) Pat., die die CyA-Mikroemulsion als Basisimmunsuppressivum erhielten

### 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur C-Peptid negative Pat. im Alter von 18-55 Jahren in die Studie eingeschlossen, die sich erstmals einer Transplantation unterzogen hatten und bei denen die Ableitung des exokrinen Pankreassekrets entweder über die Blase (Blasendrainage=BD) oder über den Darm (enterale Drainage=ED) erfolgte. Eine PTX/NTX mit Okklusion des Pankreasgangs war nicht zulässig. Das präoperativ durchgeführte T-Zell Crossmatch musste negativ sein.

Ein Pat. durfte nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn folgende Kontraindikationen vorlagen: Allergie oder Intoleranz gegenüber den in der Studie eingesetzten Im-

munsuppressiva, aktive oder signifikante Lebererkrankungen, definiert als Anstieg der Transaminasen oberhalb des Dreifachen der Norm, anamnestisch bekannte bösartige Neubildungen sowie die Transplantation von lebend gespendeten Organen oder die Transplantation von Organen, die von Spendern stammten, die älter als 50 Jahre waren.

Die Charakteristika der 205 in die Studie eingeschlossenen Pat. und der 205 Organspender sind aus Tab. 20 und 21 ersichtlich.

### 3.2.2 Empfängerkollektiv

	<b>Tac (n=103)</b>	<b>CyA A (n=102)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	40±8 (103 von 103)	39±6 (103 von 103)
<b>Männlich/ weiblich</b>	66/ 37	61/ 41
<b>Cross-Match negativ</b>	alle	alle
Panel reactive antibody>5%	8% (7 von 89)	8% (7 von 89)
HLA-Mismatch	4 ±1 (90 von 103)	4 ±1 (90 von 102)
<b>Dialyse vor PTX/NTX</b>	91%* (94 von 103)	81%* (83 von 102)
<b>Anteil Hämodialyse</b>	73% (75 von 103)	59% (60 von 102)
<b>Anteil Peritonealdialyse</b>	18% (19 von 103)	22% (23 von 102)
<b>Dialysedauer vor TX (Monate)</b>	19±16 (94 von 103)	23±22 (83 von 102)
<b>Serumkreatinin (mg/dl)</b>	7,2±2,8 (100 von 103)	7,3±2,8(100 von 102)
<b>Diabetesdauer (Monate)</b>	20±12 (86 von 103)	20±10 (93 von 102)
<b>HbA1c (%)</b>	8,4±1,5 (69 von 103)	8,5±1,7 (71 von 102)
<b>CMV-Status: Donor positiv, Rezipient negativ</b>	22% (22 von 98)	26% (27 von 98)
<b>Exokrine Drainage: Blase</b>	17% (18 von 103)	17% (17 von 102)
<b>Exokrine Drainage: Enteral</b>	83% (85 von 103)	83% (85 von 102)
<b>Venöse Drainage: systemisch</b>	91% (94 von 103)	98% (100 von 102)
<b>Venöse Drainage: portal</b>	9% (9 von 103)	2% (2 von 102)

Tab. 20: Charakteristik der 205 Pat., die in die EURO-SPK-Studie eingeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Pat., die entweder das Basisimmunsuppressivum Tac oder das Basisimmunsuppressivum CyA erhielten. Die Daten wurden, soweit möglich, als MW±SD angegeben. In Klammern der Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte. \* = p < 0,05 zwischen Tac- und CyA-Gruppe.

### 3.2.3 Spenderkollektiv

	<b>Tac (n=103)</b>	<b>CyA (n=102)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	29±11 (101 von 103)	28±11 (101 von 102)
<b>Männlich/ weiblich</b>	66/ 36 (102 von 103)	59/ 41 (100 von 102)
<b>Spendergewicht (kg)</b>	69±13 (103 von 103)	69±12 (100 von 102)
<b>Todesursache:</b>		
<b>Schädel-Hirn Trauma</b>	51% (53 von 103)	60% (61 von 102)
<b>Cerebrovaskulärer Tod</b>	43% (44 von 103)	34% (35 von 102)
<b>Andere Todesursache</b>	6% (6 von 103)	6% (6 von 102)
<b>Kreatinin bei Entnahme (mg/dl)</b>	0,9±0,4 (99 von 103)	0,9±0,2 (98 von 102)
<b>Cockcroft-Gault Clearance vor Explantation (ml/min)</b>	115±61 (98 von 103)*	121±44 (96 von 102)*
<b>Kalte Ischämie PTX (Std)</b>	12±5 (100 von 103)	12±5 (98 von 102)
<b>Kalte Ischämie NTX (Std)</b>	13±5 (100 von 103)	13±5 (98 von 102)
<b>Perfusion mit UW-Lösung</b>	92% (95 von 103)	96% (93 von 102)
<b>Perfusion mit anderer Lösung</b>	8% (8 von 103)	4% (4 von 102)

Tab. 21: Charakteristik der 205 PTX/NTX-Spender für die 205 Pat., die in die EURO-SPK-Studie eingeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Spendern, deren Organe entweder an Empfänger mit der Basisimmunsuppression Tac oder an Empfänger mit der Basisimmunsuppressivum CyA transplantiert wurden. Die Daten wurden, soweit möglich, als MW±SD angegeben. In Klammern der Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte. \*= $p < 0,05$  zwischen Tac und CyA Gruppe.

### 3.2.4 Statistische Auswertung

Die geplante Patientenzahl dieser offenen, randomisierten, multizentrischen, prospektiven Studie betrug 200 Studienteilnehmer. Die Pat. wurden eins zu eins in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert und nach dem o.a. immunsuppressiven Protokoll behandelt. Zur Analyse der Effektivität und Sicherheit der angewandten Therapie wurden die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Pat. verwendet (sog. „Intent to treat“-Analyse). Bei Ausscheiden aus der Studie wurden von den betroffenen Pat. allerdings nur noch die Basisdaten (Pat.- und Transplantatüberleben, Anzahl der Rejektionen und die Art der Immunsuppression ohne Angabe der Dosierung) dokumentiert.

Ein Pat. galt als in die Studie eingeschlossen, wenn die Transplantation durchgeführt worden war und er mindestens ein Mal die Studienmedikation erhalten hatte. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung mussten sich die Pat. regelmäßig zu festgesetzten Terminen in der Transplantationsambulanz des jeweiligen Studienzentrums zu klinischen und laborchemischen Kontrolluntersuchungen und zur Festlegung der weiteren Therapie einfinden.

Neben dem Pat.- und Transplantatüberleben wurden die Funktionsparameter der Transplantate, die Dosis und – soweit vorhanden – die Spiegel der immunsuppressiven Medikation, die Rejektionsraten und -therapien sowie das Blutdruckverhalten und die beobachteten Komplikationen analysiert. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse zwischen den Pat. der Tac- und der CyA-Gruppe über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr miteinander verglichen.

Berechnet wurden für metrische Merkmale das arithmetische Mittel (Mittelwert), die Standardabweichung, der Median, die 25%- und 75%-Perzentile, das Minimum, das Maximum und die Spannweite.

Bei ordinal oder nominal skalierten Merkmalen wurden die absolute und die relative (prozentuale) Häufigkeit berechnet.

Beim Gruppenvergleich kam der Mann und Whitney U-Test zur Anwendung.

Für die Testung paariger Beobachtungen (Zeitverläufe) wurde im Fall von 2 Messreihen der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewandt. Wenn mehr als 2 Gruppen verglichen werden sollten, wurde der Friedman-Test gewählt. Im Signifikanzfalle wurden im Anschluss die Gruppen, die sich signifikant voneinander unterschieden, wiederum mittels Wilcoxon-Test identifiziert.

Für die Analyse der Häufigkeitsverteilung wurde der Chi-Quadrat- und Fishers exakter Test (Kontingenztafelanalyse) angewandt.

Die Überlebensanalyse wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Die vereinbarte Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $\alpha=5\%$ . Bei jedem Test wurde die exakte Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ berechnet, die zwischen 0 und 1 liegen kann. Nach dieser Nomenklatur entspricht dem  $\alpha=5\%$  ein  $p=0,05$ .

### **3.3 Ergebnisse**

Insgesamt wurden 232 Pat. für die Studie randomisiert, von denen schließlich jedoch nur 205 Pat. in die sog. „Intent to treat“-Analyse aufgenommen werden konnten. Ausschlussgründe für die endgültige Aufnahme in die Studie trotz Randomisierung waren: Zu hohes Alter von Spender und/oder Empfänger, C-Peptid Nachweis beim Empfänger, bereits stattgehabte Vortransplantationen beim Empfänger, Nicht-Durchführbarkeit der geplanten Transplantation.

Nach einem Jahr befanden sich noch 127 Pat. in der Studie (siehe Abb. 9). Die Basisdaten der Pat., die sich nicht mehr in der Studie befanden, wurden weiterhin erhoben, um eine „Intent to treat“-Analyse durchführen zu können.

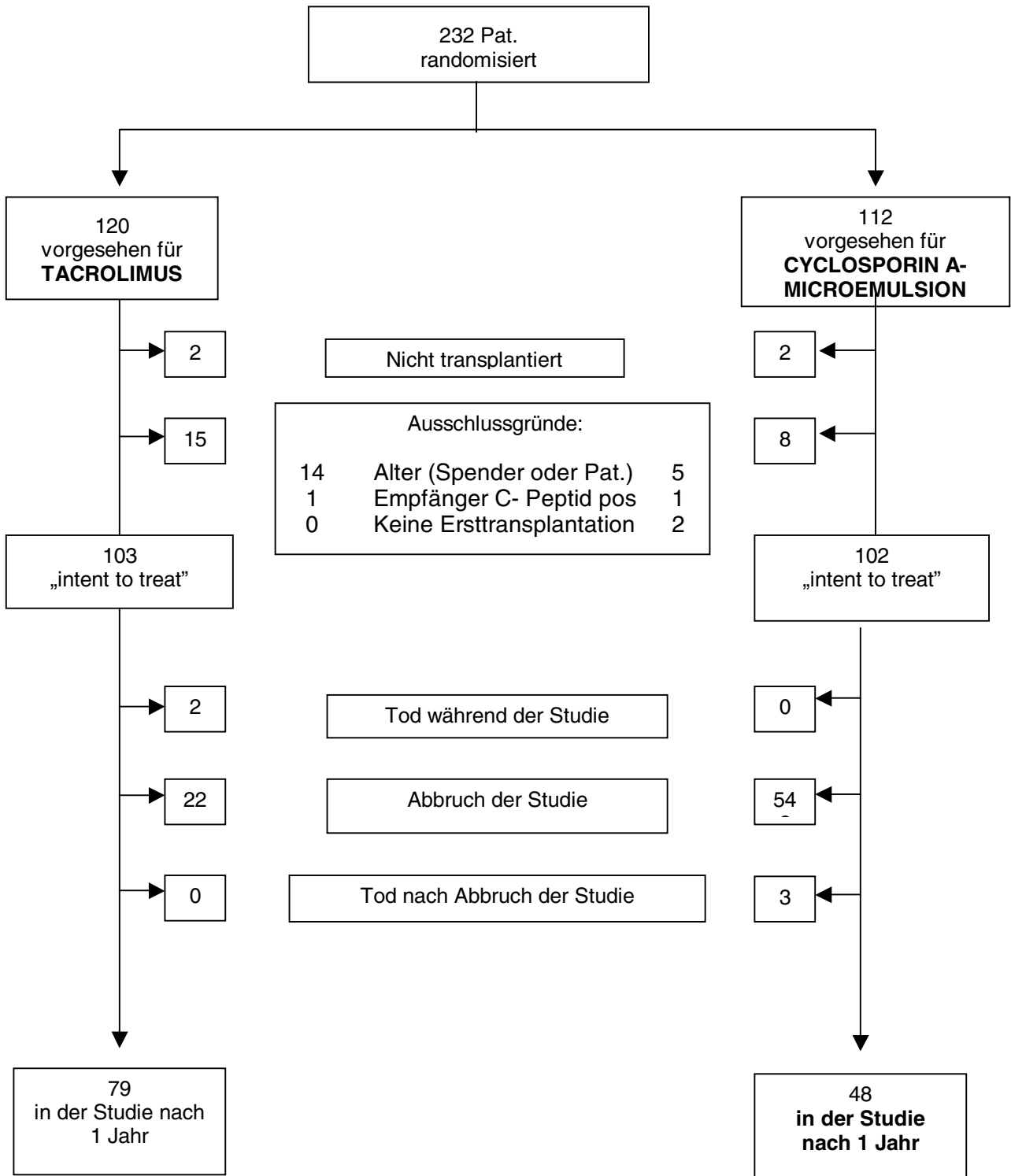


Abb. 9: Entwicklung der EURO-SPK 01 Studie während des ersten Beobachtungsjahrs, beginnend mit der Anzahl der für die Studie randomisierten Pat. und endend mit der Anzahl der nach einem Jahr noch in der Studie befindlichen Pat.

### 3.3.1 Beendigung der Studie

Abb. 10 verdeutlicht, zu welchem Zeitpunkt die Pat. aus der Studie ausschieden.

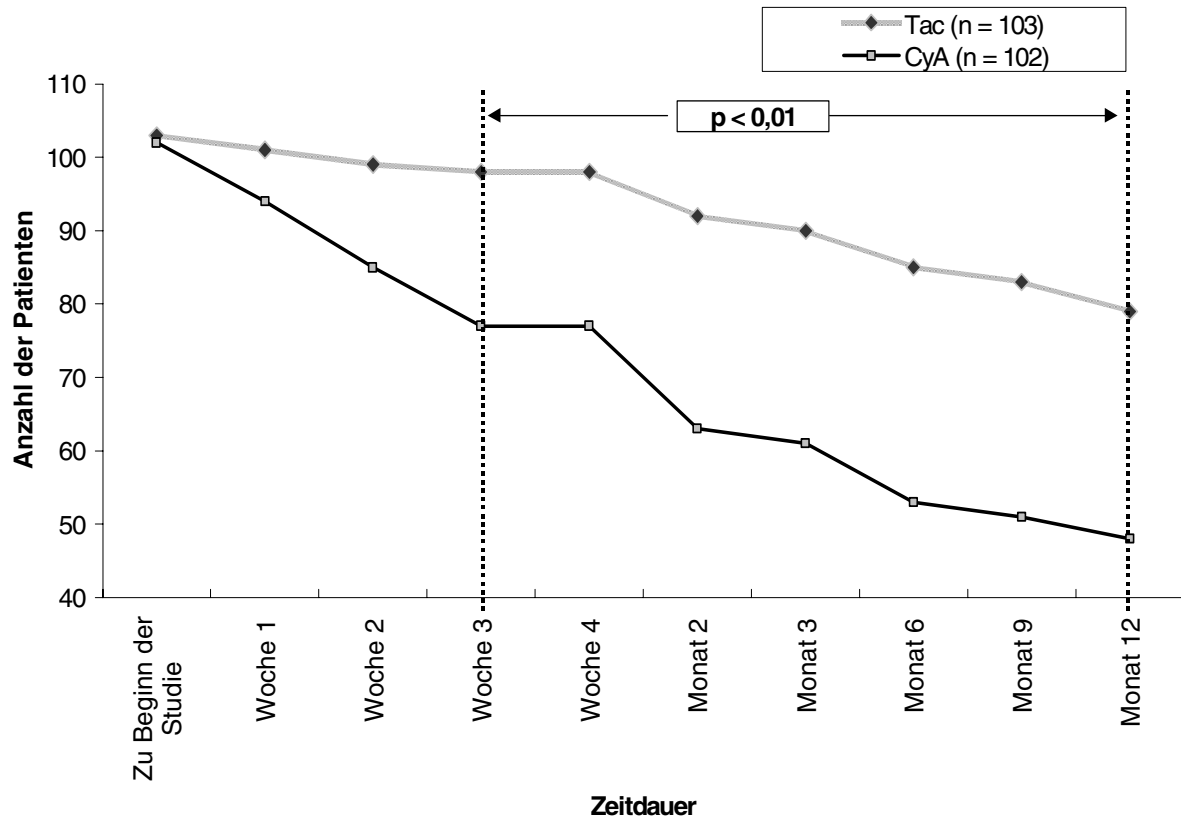


Abb. 10: Anzahl der Pat., die sich zum jeweils angegebenen Zeitpunkt noch in der Studie befanden unterteilt nach Pat., die initial mit Tac bzw. CyA behandelt wurden. Bereits ab der 3. Woche nach der PTX/NTX befanden sich signifikant mehr Tac- als CyA-Pat. in der Studie.

**Ein Transplantatverlust führte immer zur Beendigung der Studie, ebenso eine Veränderung der immunsuppressiven Medikation, die nicht vom Protokoll vorgegeben war.**

Die Gründe, die für die Beendigung der Studie im Verlauf des ersten Jahres nach PTX/NTX verantwortlich waren, sind in Tab. 22 zusammengefasst und im Folgenden detailliert aufgeführt:

In 22 Fällen wurde CyA aus immunologischen Gründen durch Tac ersetzt. In einem Fall erfolgte die Umstellung von Tac auf CyA wegen einer gleichzeitig auftretenden akuten Rejektion und thrombotischen Mikroangiopathie.

Vier Umstellungen von Tac auf CyA erfolgten aus nicht immunologischen Gründen wegen vermuteter Tac-assoziiierter Diabetogenität (3x) und Neurotoxizität (1x).

Ein Wechsel von Tac auf Sirolimus (SRL) erfolgte wegen chronischen Transplantat-schädigungen.

9 Umstellungen von CyA auf Tac erfolgten aus nicht immunologischen Gründen wegen schlechter Absorption des CyA (3x), Hypertrichiose (2x), CyA-Toxizität (2x) und Verschlechterung der PTX-Funktion (2x).

MMF musste bei 10 Pat. abgesetzt werden, in 9 Fällen waren davon Pat. der Tac-Gruppe aus folgenden Gründen betroffen: Leukopenie (4x), Infektionen (3x), vermutete Schwangerschaft (1x) sowie Anstieg von Serum-Amylase und -Lipase (1x). Bei einem Pat. der CyA-Gruppe wurde die MMF-Gabe wegen therapieresistenter Diarrhoe abgesetzt.

Grund für den Studienabbruch	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
Wechsel von Tac oder CyA wegen akuter Rejektionen	1	22	p<0,01
Wechsel von Tac oder CyA aus anderen Gründen	5	9	ns
Transplantatverlust	7	21	ns
Absetzen von MMF	9	1	p<0,05
Tod des Pat.	2	0	ns
Sepsis	0	1	ns
Studienabbruch im 1. Jahr (alle)	24	54	p<0,01

Tab. 22: Anzahl der Pat., die die Studie innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX abbrechen mit Angabe der Gründe, warum das geschah. Bei den Angaben wurde unterschieden zwischen Pat., die initial mit Tac und Pat., die initial mit CyA behandelt wurden

Die Gründe für den Tod oder Transplantatverlust von in die Studie aufgenommenen Pat. werden in den Abschnitten 3.3.2 bis 3.3.4 dargelegt.



### 3.3.2 Überleben von Patienten, Pankreastransplantat und Nierentransplantat

Im Folgenden wird, wenn nicht anders angegeben, über die 1-Jahresergebnisse der EURO-SPK-Studie berichtet, die sich aus der sogenannten „Intent to treat“ Analyse ergaben, d. h. von den 103 Pat., die in den Tac-Arm und von den 102 Pat., die in den CyA-Arm der Studie randomisiert wurden.

Die 1-Jahres Pat.-, PTX- und NTX-Überlebensrate aller 205 Pat. betrug 98, 83 bzw. 94%.

Die Todesursachen der innerhalb des ersten Jahres nach der PTX/NTX verstorbenen Pat. lautete für die zwei initial mit Tac behandelten Pat.:

- Hirnödem (am 46. postop Tag) und
- Suizid (am 304. postop Tag).

Die drei innerhalb des ersten Jahres nach der PTX/NTX verstorbenen Pat. des CyA Arms starben:

- in 2 Fällen an einer nicht beherrschbaren Peritonitis (am 163. bzw. 297. postop Tag) und
- in einem Fall an einem (wahrscheinlichen) Herzinfarkt (am 273. postop Tag).

Die 1-, 3-, 6- und 12-Monatsüberlebensrate der Pat. sowie ihrer PTX und NTX ist aus Abb. 11-13 ersichtlich. Pat.- und NTX-Überlebensrate unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Funktionsfähige PTX wurden hingegen nach einem Jahr wesentlich häufiger in der Tac-Gruppe als in der CyA-Gruppe beobachtet (91 vs. 75%,  $p < 0,01$ , Abb. 12).

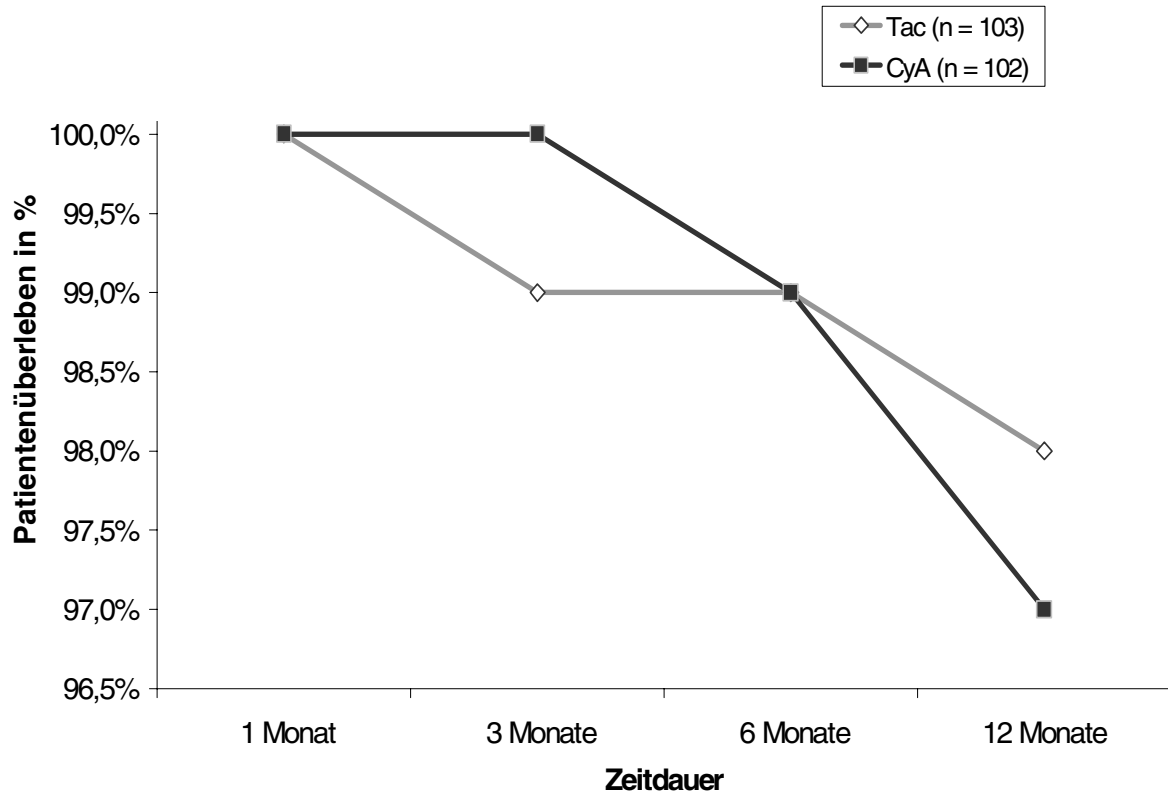


Abb. 11: Pat.-Überlebensrate aller in die Euro-SPK-Studie eingeschlossenen Pat. 1, 3, 6 und 12 Monate nach PTX/NTX, aufgeschlüsselt nach Pat., die initial Tac und Pat., die initial CyA erhielten: Es ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

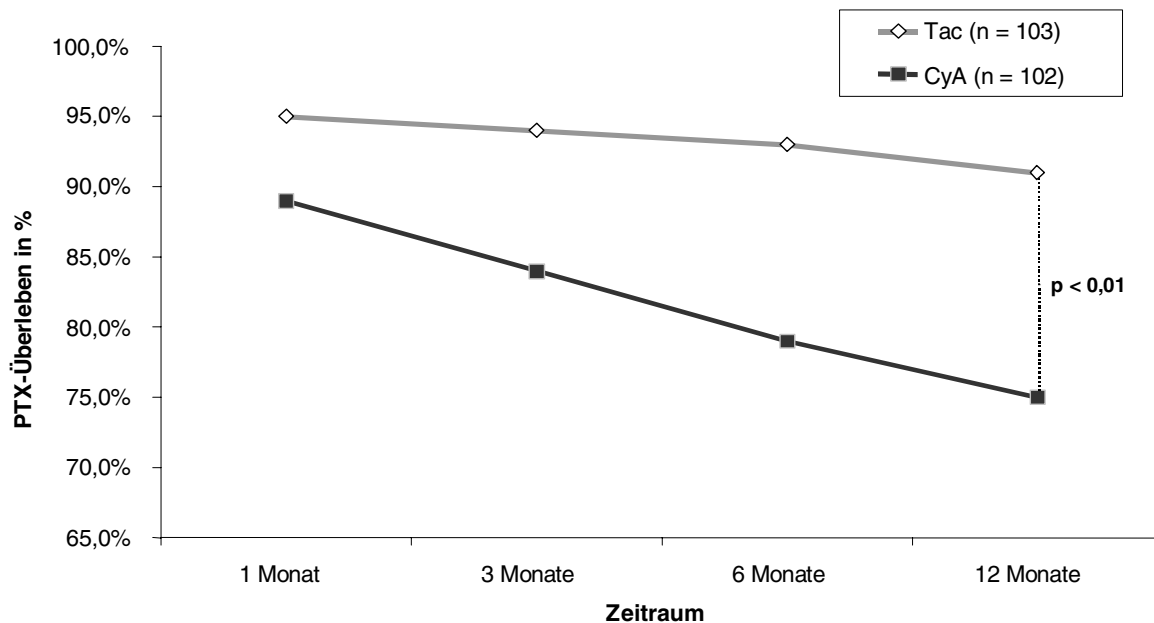


Abb 12: PTX-Überleben aller in die Euro-SPK Studie eingeschlossenen Pat 1, 3, 6 und 12 Monate nach PTX/NTX, aufgeschlüsselt nach Pat, die initial Tac und Pat, die initial CyA erhielten: Es ergab sich zum Zeitpunkt 12 Monate nach PTX/NTX ein Unterschied zwischen der Tac- und CyA- Gruppe (91 vs. 75%,  $p < 0,01$ ).

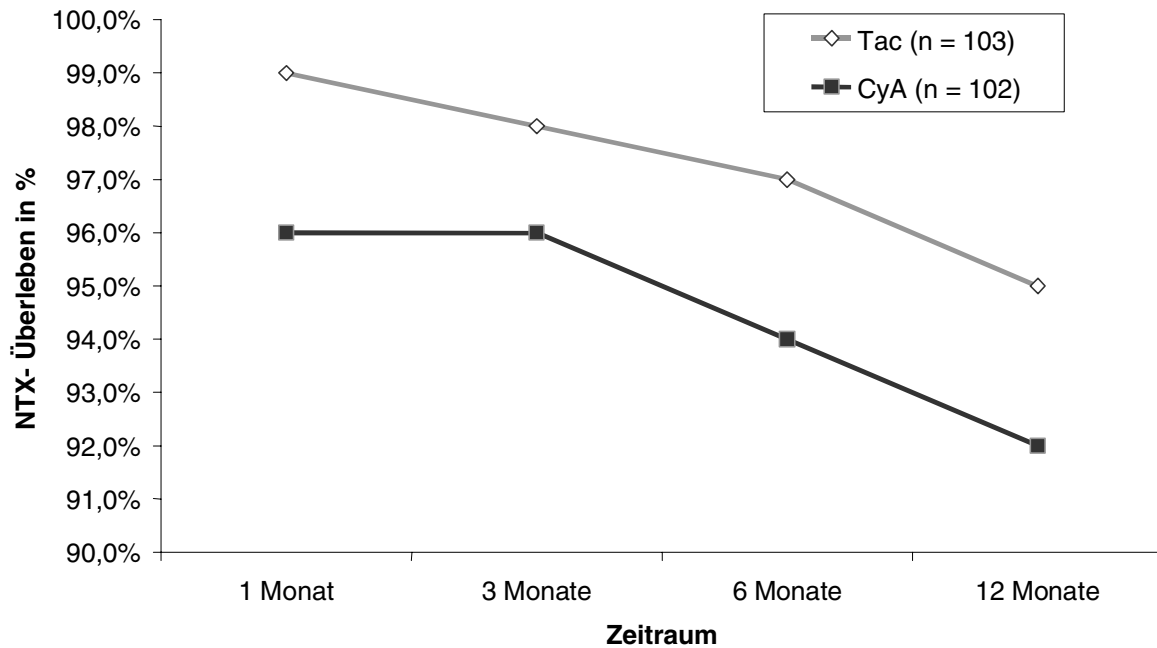


Abb 13: NTX-Überleben aller in die Euro-SPK Studie eingeschlossenen Pat. 1, 3, 6 und 12 Monate nach PTX/NTX, aufgeschlüsselt nach Pat., die initial Tac und Pat., die initial CyA erhielten: Es ergab sich kein Unterschied zwischen der Tac- und CyA-Gruppe.

### 3.3.3 Nierentransplantatfunktion

9% der Tac-Pat. und 19% der CyA-Pat. konnten vor Einleitung der Dialysetherapie transplantiert werden ( $p < 0,05$ ). Bei den zum Zeitpunkt der Transplantation dialysepflichtigen Pat. war die Hämodialyse in beiden Studienarmen das bevorzugte Verfahren der Nierenersatztherapie. Pat. der CyA-Gruppe erhielten im Vergleich zu Pat. der Tac-Gruppe Organe, die vor der Explantation eine bessere Kreatininclearance aufgewiesen hatten (Cockcroft-Gault-Clearance des Spenders CyA vs. Tac Gruppe: 121 vs 115 ml/min,  $p < 0,05$ , siehe Tabelle 21).

Die Funktionsfähigkeit der Nierentransplantate 1, 3, 6 und 12 Monate nach PTX/NTX, ausgewertet anhand des Merkmals „dialysepflichtig“ und „nicht dialysepflichtig“, ist aus Abb. 13 ersichtlich, die Ursachen für die NTX-Verluste (=Dialysepflichtigkeit) aus Tab. 23. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Tac und den mit CyA behandelten Pat..

Grund des NTX-Verlustes	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
Rejektion	1	1	ns
Akute Tubulusnekrose	1	1	ns
NTX-Verlust nach Biopsie		2	ns
Mykotisches Aneurysma	1	1	ns
Infektionen		1	ns
NTX-Thrombosen		1	ns
Tod mit funktionierendem Transplantat	2	2	ns
<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>ns</b>

Tab. 23: Ursachen des NTX-Versagens innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX, aufgeschlüsselt nach Pat., die initial mit Tac und Pat., die initial mit CyA behandelt wurden.

Die Entwicklung des Serumkreatinins und der nach Cockcroft-Gault berechneten Kreatinin-Clearance zum Zeitpunkt der Transplantation sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten ist aus Tab. 24 und Abb. 14 ersichtlich. Hierbei war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar.

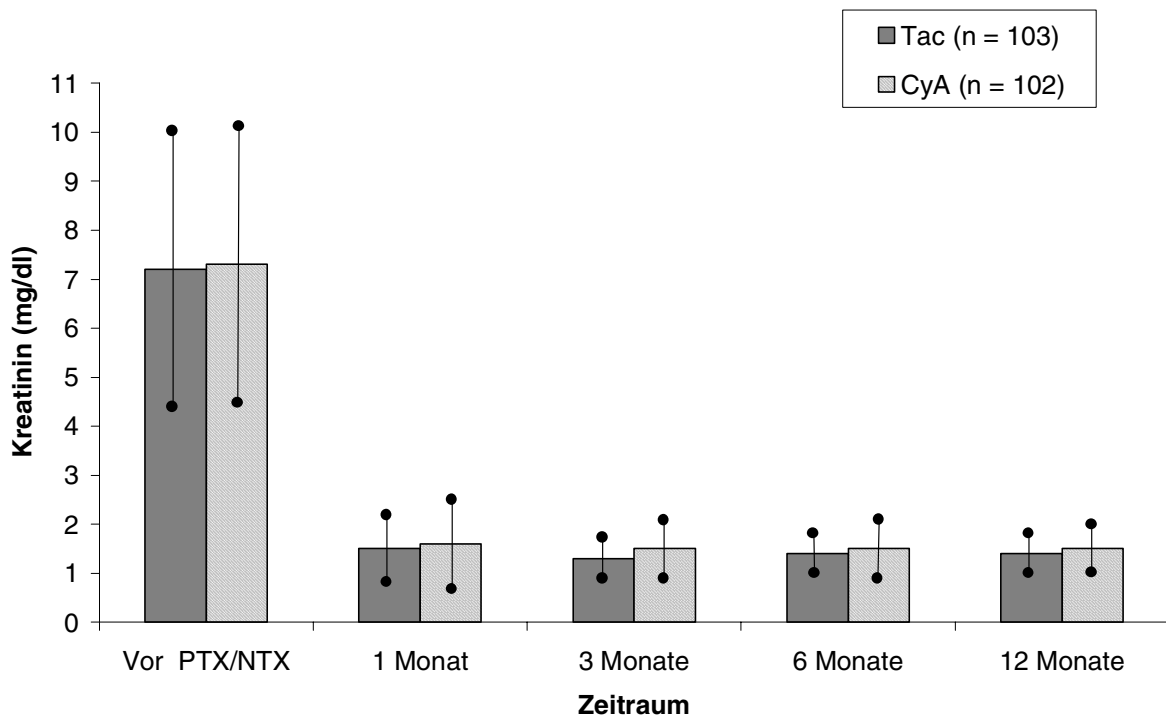


Abb. 14: Serumkreatinin (mg/dl, MW±SD) aller Pat. im zeitlichen Verlauf nach PTX/NTX, unterteilt in Pat., die initial Tac und Pat., die initial CyA erhielten.

Clearance nach Cock-croft-Gault (ml/min)	TAC (n=103)	CyA (n=102)	p
1 Monat	60±16 (96/102)	62±19 (96/ 98)	ns
3 Monate	66±17 (95/101)	67±21 (94/ 98)	ns
6 Monate	68±23 (97/100)	66±17 (91/ 96)	ns
12 Monate	68±21 (93/ 98)	67±19 (91/ 94)	ns

Tab. 24: Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault in ml/min (MW±SD) aller Pat. nach PTX/NTX im zeitlichen Verlauf, unterteilt in Pat., die initial Tac oder CyA erhielten. In Klammern der Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte in Bezug zu den Pat., die zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mit funktionierendem Transplantat lebten.

### 3.3.4 Pankreastransplantatfunktion

Das signifikant schlechtere PTX-Überleben der initial mit CyA behandelten Pat. im Vergleich zu den initial mit Tac behandelten Pat. wird durch Tab. 25 verdeutlicht. Als Zeitpunkt des PTX-Verlustes wurde die erneute Abhängigkeit eines Pat. von der exogenen Insulinzufuhr oder der Tod des Pat. angesehen. Ursachen für den Verlust der PTX-Funktion waren:

Grund des PTX-Verlustes	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
PTX-Thrombose	2	10	<b>p&lt;0,01</b>
Rejektion	2	5	ns
Blutung	1	3	ns
Infektion	1	3	ns
Leckage		1	ns
Insulinresistenz		1	ns
Schlechte Organqualität (Fibrose)		1	ns
Primäre Nicht-Funktion	1		ns
Tod mit funktionierendem PTX	2	2	ns
<b>ALLE ZUSAMMEN</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Tab. 25: Ursachen des PTX-Versagens innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX, aufgeschlüsselt nach Pat., die initial Tac und Pat., die initial CyA erhielten.

Die PTX-Thrombosen in der Tac-Gruppe traten an den Tagen 6 und 10 und in der CyA-Gruppe an den Tagen 1, 1, 3, 11, 12, 13, 16, 31, 118, 187 auf.

Der CyA-Spiegel in der 1. Woche nach der Transplantation lag bei den 10 Pat. der CyA-Gruppe, die eine Thrombose entwickelten bei  $336 \pm 146$  ng/ml (MW $\pm$ SD), bei den 92 Pat. der CyA-Gruppe, die keine Thrombose entwickelten bei  $226 \pm 99$  ng/ml (MW $\pm$ SD,  $p < 0,05$ ).

HbA1c und Nüchtern glukose unterschieden sich während des ersten Jahres nicht zwischen den Pat. der beiden Behandlungsarme und lagen bei Pat. mit funktionierendem PTX im Normbereich (Tab. 26 und 27). Beim C-Peptid wurden nach 6 Monaten einmalig höhere Spiegel für die Pat. der CyA-Gruppe gemessen ( $3,6 [\pm 1,5]$  vs.  $5,4 [\pm 3,9]$  ng/ml,  $p < 0,05$ , Abb. 15).

HbA1c (%)	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
Vor PTX/NTX	8,4 $\pm$ 1,5 (69/103)	8,5 $\pm$ 1,7 (71/102)	ns
1 Monat	5,9 $\pm$ 1,0 (52/98)	5,9 $\pm$ 0,8 (49/91)	ns
3 Monate	5,2 $\pm$ 0,6 (61/97)	4,9 $\pm$ 0,6 (60/86)	ns
6 Monate	5,5 $\pm$ 0,6 (68/96)	5,5 $\pm$ 0,9 (64/81)	ns
12 Monate	5,4 $\pm$ 0,7 (76/94)	5,6 $\pm$ 1,3 (60/76)	ns

Tab. 26: HbA1c in% (MW $\pm$ SD) aller Pat. im zeitlichen Verlauf und aufgeteilt nach Pat., die initial Tac oder CyA erhielten. In Klammern der Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte in Bezug gesetzt zu den Pat., die zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mit funktionierendem Transplantat lebten (Für die vor der Transplantation angegebenen Werte gilt: Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte in Bezug gesetzt zu den in die Studie eingeschlossenen Pat.)

Nüchtern glukose (mg/dl)	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
1 Monat	99 $\pm$ 29 (88/98)	94 $\pm$ 27 (86/91)	ns
3 Monate	91 $\pm$ 20 (85/97)	92 $\pm$ 20 (77/86)	ns
6 Monate	92 $\pm$ 17 (89/96)	94 $\pm$ 32 (71/81)	ns
12 Monate	88 $\pm$ 14 (85/96)	96 $\pm$ 39 (68/76)	ns

Tab. 27: Nüchtern glukose in mg/dl (MW $\pm$ SD) aller Pat. im zeitlichen Verlauf, unterteilt in Pat., die initial Tac oder CyA erhielten. In Klammern der Anteil der Pat., bei denen der betreffende Parameter erhoben werden konnte in Bezug gesetzt zu den Pat., die zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mit funktionierendem Transplantat lebten.

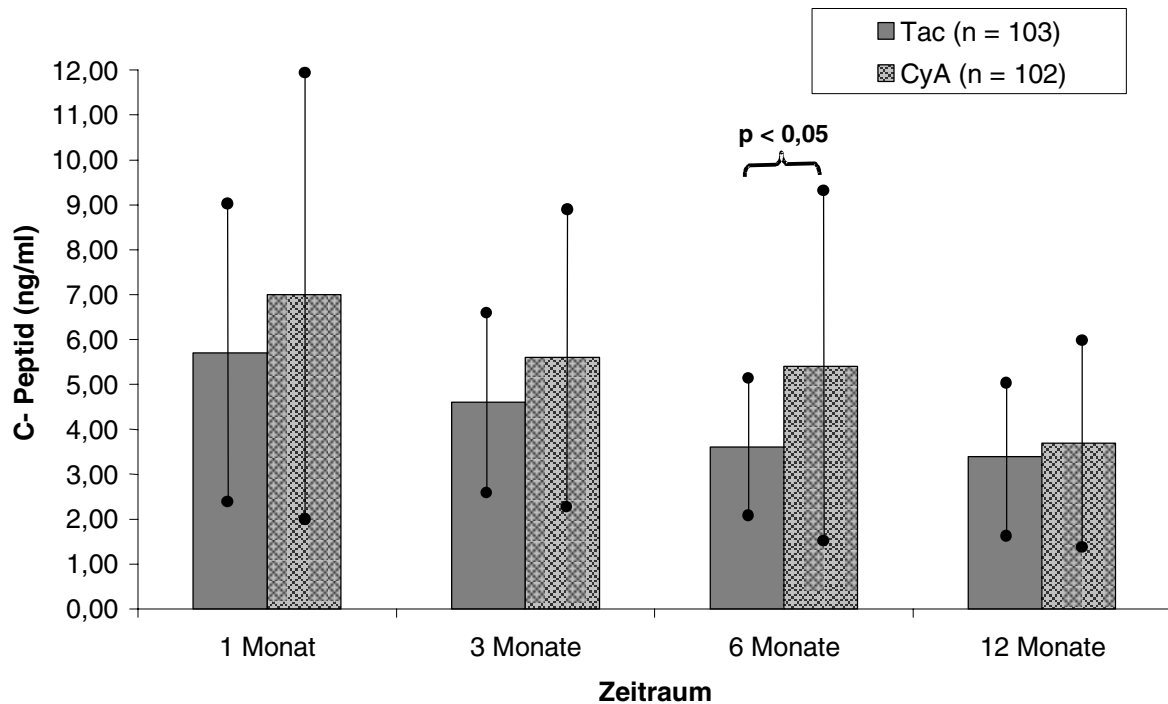


Abb 15: C-Peptid (Ordinate in ng/ml [MW ± SD]) aller Pat im zeitlichen Verlauf, unterteilt in Pat, die initial Tac oder die CyA erhielten. Bis auf den Messzeitpunkt 6 Monate (3,6 vs. 5,4 ng/ml) ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Studiengruppen.

### 3.3.5 Immunsuppression

#### 3.3.5.1 *Anti-T-Zell Globulin*

ATG-Fresenius<sup>®</sup> wurde insgesamt bei 150 Pat., ATG-Merieux<sup>®</sup> bei 49 und andere ATG-Präparationen bei 6 Pat. eingesetzt. Die Verteilung und Dosierung aller eingesetzten ATG-Präparate unterschied sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen (Tab. 28). Das jedem Pat. insgesamt 4mal verabreichte ATG wurde in einer täglichen Dosis von  $3,9 \pm 0,7$  mg/kg Körpergewicht/Tag (ATG-Fresenius<sup>®</sup>) bzw.  $1,3 \pm 0,3$  mg/kg Körpergewicht/Tag (ATG-Merieux<sup>®</sup>) appliziert.

	<b>Tac (n=103)</b>	<b>CyA (n=102)</b>	<b>p</b>
Pat. mit ATG-Fresenius®	74	76	ns
Pat. mit ATG-Merieux®	26	23	ns
Pat. mit anderem ATG	3	3	ns
Tagesdosis des ATG-Fresenius®	3,9±0,6 mg/kg/d (74/74)	3,9±0,7 mg/kg/d (76/76)	ns
Tagesdosis des ATG-Merieux®	1,2±0,3 mg/kg/d (26/26)	1,3±0,3 mg/kg/d (22/23)	ns

Tab. 28: Angabe, wie viele Pat. welche ATG-Präparation in welcher Dosierung (mg/kg Körpergewicht/Tag, MW±SD) erhielten, unterteilt in Pat., die initial Tac oder CyA erhielten.

### 3.3.5.2 Tacrolimus und Cyclosporin A: Dosis und Spiegel

Im Verlauf des ersten Jahres nach PTX/NTX wurde bei 6 Pat. der Tac-Gruppe und bei 31 Pat. der CyA-Gruppe die Calcineurininhibitorthherapie geändert. Die Gründe hierfür sind in Tab. 22 aufgeführt.

Die im Protokoll angestrebten Tac- und CyA-Zielspiegel (Tab. 19), wurden im Verlauf des ersten halben Jahres eingehalten, bei der 1-Jahreskontrolle aber in beiden Gruppen überschritten (Abb. 16). Tab. 29 gibt die im Verlauf des ersten Jahres nach der Transplantation verabreichten Tac- und CyA-Dosierungen an.

	<b>Tac (n=103) Tac-Dosis (mg/kgKG/Tag)</b>	<b>CyA (n=102) CyA-Dosis (mg/kgKG/Tag)</b>
Woche 1	0,14±0,05 (99/103)	6,8±2,2 (99/102)
Woche 2	0,15±0,06 (96/99)	7,2±3,6 (80/ 85)
Woche 3	0,14±0,07 (95/98)	6,1±2,2 (74/ 77)
Woche 4	0,15±0,07 (94/98)	5,8±2,4 (72/77)
Monat 2	0,14±0,06 (89/92)	5,0±1,6 (65/63)
Monat 3	0,13±0,05 (87/90)	4,8±1,5 (63/61)
Monat 6	0,11±0,05 (78/85)	4,5±1,0 (52/ 53)
Monat 12	0,10±0,04 (75/79)	4,2±1,1 (46/48)

Tab. 29: Tac- bzw CyA-Dosis in mg/kg Körpergewicht/Tag (MW±SD) aller Pat., die entweder in die CyA-Gruppe oder die Tac-Gruppe randomisiert wurden, im zeitlichen Verlauf nach PTX/NTX. Von aus der Studie ausgeschiedenen Pat. ging die jeweils verabreichte CyA- oder Tac-Dosis bis zu dem Zeitpunkt in die Auswertung ein, zu dem der Pat. aus der Studie ausschied. In Klammern die Anzahl der Pat., bei denen die CyA- oder Tac-Dosis zum jeweiligen Zeitpunkt erfasst werden konnte und die Anzahl der Pat., die sich zum Beobachtungszeitpunkt noch in der Studie befanden.



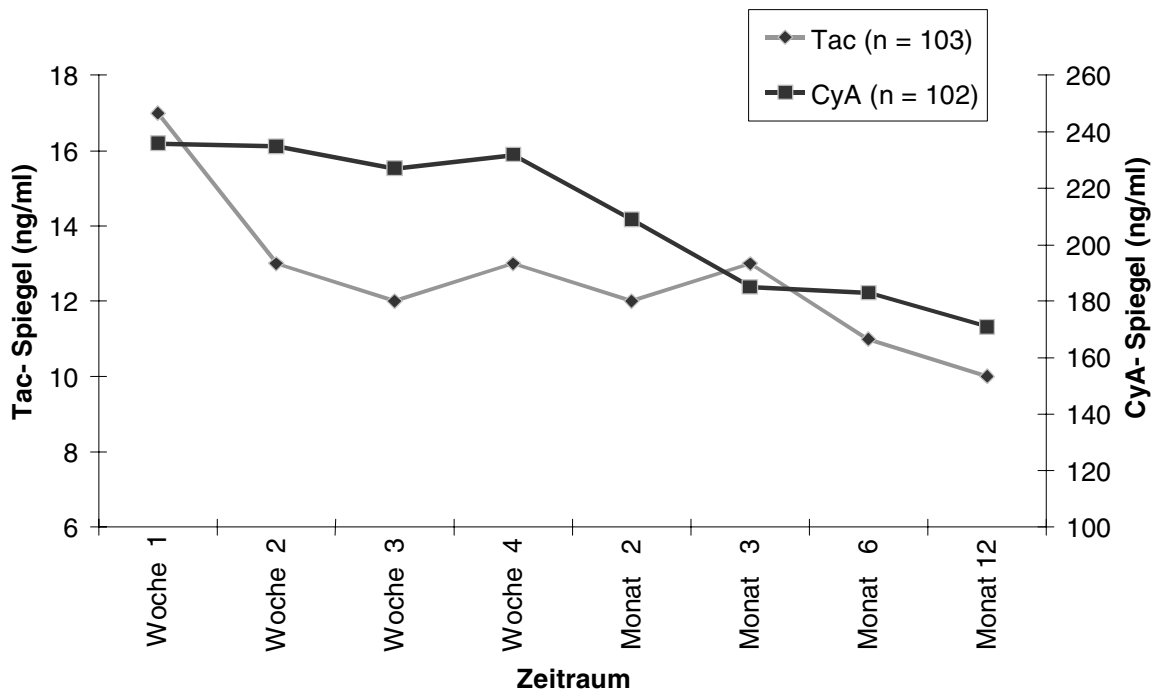


Abb 16: Tac- bzw. CyA- Spiegel in ng/ml (MW ± SD) aller Pat nach PTX/NTX, die entweder in die CyA- Gruppe oder die Tac- Gruppe randomisiert wurden, im zeitlichen Verlauf. Von aus der Studie ausgeschiedenen Pat. ging der CyA- oder Tac-Spiegel bis zu dem Zeitpunkt in die Auswertung ein, zu dem der Pat. aus der Studie ausschied.

### 3.3.5.3 Mycophenolat Mofetil: Dosis und Spiegel

Bei 9 Pat. der Tac-Gruppe und einem Pat. der MMF-Gruppe wurde die Studie abgebrochen, weil das MMF abgesetzt werden musste (siehe Tab. 22). Auch eine Dosisreduktion des MMF musste häufiger bei den mit Tac behandelten Pat. vorgenommen werden. Dies wird in Tab. 30 exemplarisch für Pat. gezeigt, die nach einem Jahr noch in der Studie waren. Durch die große Anzahl von Pat., bei denen die MMF-Dosis reduziert werden musste, wurde die vom Protokoll festgelegte MMF Tagesdosis (2-3 g/Tag) in beiden Studienarmen unterschritten. Tab. 31 listet die Gründe auf, weshalb viele Pat. nicht die volle MMF-Dosis erhielten.

	<b>Tac (n=79) MMF-Dosis/Tag (g)</b>	<b>CyA (n=48) MMF-Dosis/Tag (g)</b>	<b>p</b>
1 Monat	1,8±0,4 (78/79)	1,9±0,4 (46/48)	ns
3 Monate	1,7±0,5 (76/79)	1,9±0,5 (48/48)	<b>p&lt;0,05</b>
6 Monate	1,5±0,6 (76/79)	1,8±0,5 (47/48)	<b>p&lt;0,01</b>
12 Monate	1,4±0,6 (79/79)	1,7±0,5 (47/48)	<b>p&lt;0,01</b>

Tab. 30: MMF-Dosis in mg (MW±SD) der Pat., die sich 1 Jahr nach PTX/NTX noch in der Studie befanden und entweder in die CyA- oder die Tac-Gruppe randomisiert wurden, im zeitlichen Verlauf. In Klammern die Anzahl der Pat., bei denen die MMF-Dosis zum Untersuchungszeitpunkt erfasst werden konnte, in Bezug gesetzt zu der Anzahl der Pat., die sich zum Beobachtungszeitpunkt noch in der Studie befanden.

<b>Grund für die Reduktion der MMF-Dosis</b>	<b>Tac (n=79)</b> Anteil der Pat., bei denen die MMF-Dosis reduziert werden musste	<b>CyA (n=48)</b> Anteil der Pat., bei denen die MMF-Dosis reduziert werden musste	<b>p</b>
Zu hoher "Trough-Spiegel"	13%	13%	ns
Gastrointestinale Nebenwirkungen	19%	4%	<b>p&lt;0,05</b>
Leukopenie	14%	6%	ns
Entscheidung des TX-Zentrums	6%	13%	ns
Infektion	8%	2%	ns
Anämie	1%	0	ns
Kreatininanstieg	1%	0	ns
Operation	1%	0	ns
Grund nicht bekannt	0	2%	ns
<b>Pat. mit Dosisreduktion (gesamt)</b>	<b>63% (50/79)</b>	<b>40% (19/47)</b>	<b>p&lt;0,05</b>

Tab. 31: Gründe für die Reduktion der MMF-Dosis bei den Pat., die nach einem Jahr noch in der Studie verblieben waren, unterteilt nach Pat., die in den Tac- oder den CyA-Arm randomisiert worden waren.

### 3.3.6 Absetzbarkeit der Steroide und kumulative Steroiddosis

Das Studienprotokoll sah das Absetzen der Steroide nach 6 Monaten vor. Dieses Ziel wurde bei 15% der Pat. innerhalb von 6 Monaten und bei 36% der Pat. innerhalb eines Jahres erreicht. Hierbei fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (Tab. 32).

Absetzbarkeit der Steroide	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
6 Monate	14% (14/103)	17% (17/102)	ns
12 Monate	36% (37/103)	36% (37/102)	ns

Tab. 32: Beendigung der Steroidtherapie bei Pat., die initial mit CyA und Pat., die initial mit Tac behandelt wurden. In Klammern die Anzahl der Pat., bei denen die Steroidtherapie zum Untersuchungszeitpunkt beendet wurde in Bezug gesetzt zu der Anzahl aller in den Tac- bzw. CyA-Arm eingeschlossenen Pat..

Nach Absetzen der Steroide traten innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX bei 74 Pat. 3 milde Rejektionen auf (4%), eine in der Tac- und zwei in der CyA-Gruppe. Diese Rejektionshäufigkeit unterschied sich nicht von den 8 Rejektionen, die bei denjenigen 131 Pat., bei denen die Steroidtherapie nicht beendet werden konnte, zwischen dem 6. und 12. Monat nach der Transplantation auftraten (6%, je vier Rejektionen in der Tac- und CyA-Gruppe).

Die kumulativ verabreichte Steroiddosis (ohne Rejektionstherapien) konnte nur für Pat. angegeben werden, die sich nach einem Jahr noch in der Studie befanden, da von den aus der Studie ausgeschiedenen Pat. nur die Art der Immunsuppression, nicht aber die Höhe der verabreichten Dosis dokumentiert wurde. Die Steroiddosis betrug bei den Pat., die nach einem Jahr noch in der Studie waren, für die CyA-Gruppe  $3036 \pm 1139$  mg (45 von 48 Pat. erfasst, MW $\pm$ SD) und für die Tac-Gruppe  $3751 \pm 1545$  mg (76 von 79 Pat. erfasst, MW $\pm$ SD,  $p < 0,01$ ).

Die MMF-Dosis war bei steroidfreien Pat., die sich nach 12 Monaten noch in der Studie befanden, höher, als bei Studienpatienten, die weiterhin Steroide einnahmen (1,6 vs. 1,4 g/Tag,  $p < 0,05$ ). Dieser Effekt war allerdings nicht mehr nachweisbar, wenn die Tac- bzw. CyA-Gruppe separat ausgewertet wurde.

### 3.3.7 Rejektionen

Wie in Abb. 17 dargestellt waren 108 Pat. (53%) nach einem Jahr noch ohne Abstoßungsperiode (57% der Tac- und 48% der CyA-Pat.,  $p=ns$ ).

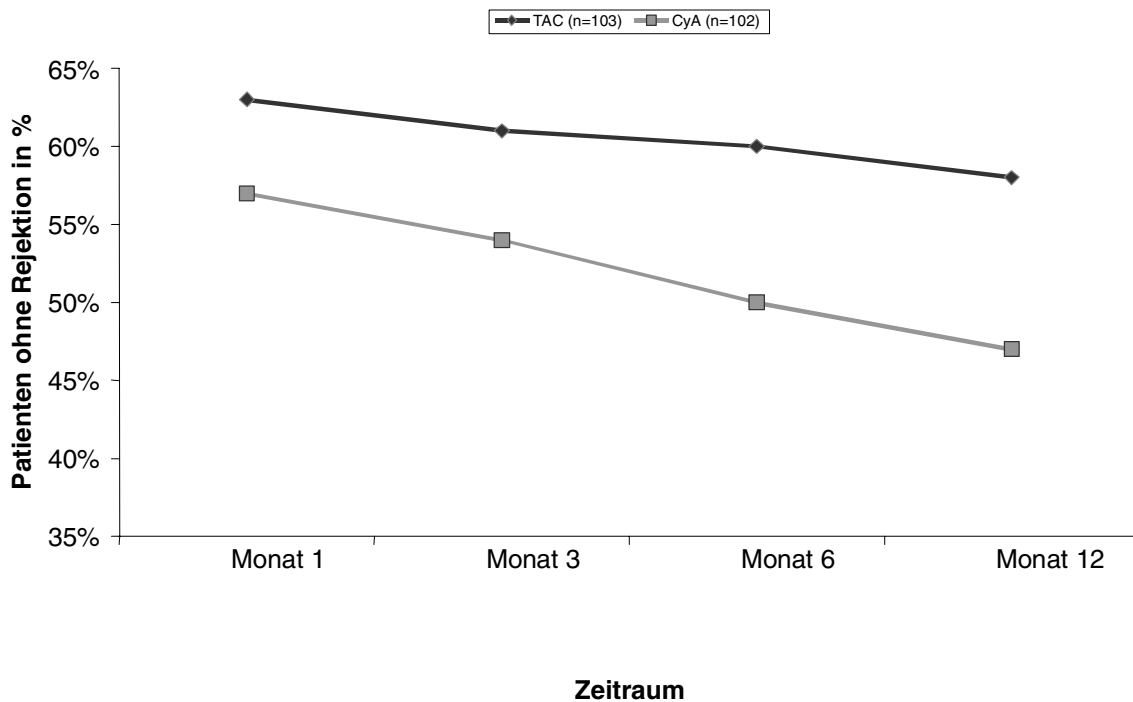


Abb. 17: Anteil der Pat. (in%), die im ersten Jahr nach PTX/NTX ohne Abstoßungsperiode blieben, im zeitlichen Verlauf. Es bestand kein Unterschied zwischen den CyA- und Tac-Pat..

Bei 97 (47%) der 205 in die Studie eingeschlossenen Pat. (43 Tac- und 54 CyA-Pat.) wurden innerhalb des ersten Jahres 162 Rejektionen diagnostiziert und behandelt (66 in der Tac- und 96 in der CyA-Gruppe,  $p<0,01$ ). Dies entspricht einer Rejektionshäufigkeit von 0,64 Rejektionen/Pat. in der Tac-Gruppe und 0,94 Rejektionen/Pat. in der CyA-Gruppe.

Die Art der Rejektionen, die sich innerhalb des ersten Jahres ereigneten (NTX oder PTX oder gemeinsame Rejektion von NTX und PTX) sowie die Art der Diagnostik (klinisch oder bioptisch) ist in Tab. 33 aufgelistet.

Als Hauptergebnis ist festzuhalten, dass in der CyA-Gruppe die Gesamtzahl und die bioptisch gesicherten Rejektionen, nicht aber die klinisch diagnostizierten Rejektionen häufiger beobachtet wurden.

Art der Rejektion und Rejektionsdiagnostik	Tac n=103 Anzahl der Rejektionen	CyA n=102 Anzahl der Rejektionen	p
<b>NTX-Rejektionen</b>			
Bioptisch gesichert (Banff)	38	71	p<0,01
Klinisch gesichert	23	13	ns
Total	<b>61</b>	<b>84</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>PTX-Rejektionen (ohne zusätzliche NTX-Biopsie)</b>			
Bioptisch gesichert (Drachenberg)	2	4	ns
Klinisch gesichert	2	5	ns
Total	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>ns</b>
<b>PTX- und NTX-Rejektionen (zur gleichen Zeit)</b>			
Bioptisch gesichert (Banff und Drachenberg)	1	2	ns
Klinisch gesichert	0	1	ns
Total	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>ns</b>
<b>Alle bioptisch gesicherten Rejektionen</b>	<b>41</b>	<b>77</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Alle klinisch gesicherten Rejektionen</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>ns</b>
<b>Alle Rejektionen zusammen</b>	<b>66</b>	<b>96</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Tab. 33: Alle innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX aufgetretenen akuten NTX- oder PTX- oder gemeinsamen PTX- und NTX-Rejektionen sowie die Art der Rejektionsdiagnostik (klinisch oder bioptisch), aufgeschlüsselt nach Pat., die initial mit Tac und Pat., die initial mit CyA behandelt wurden.

Zwischen den mit CyA oder Tac behandelten Pat., die keine oder nur eine Rejektion während des ersten Jahres nach PTX/NTX erlitten, waren die Abstoßungsepisoden gleich verteilt. Unter den Pat., die mehr als eine Rejektion im ersten Jahr nach PTX/NTX aufwiesen, befanden sich hingegen überwiegend CyA-Pat. (CyA- vs. Tac-Pat. mit mehr als einer Rejektion: 25 vs. 12%, p<0,05, siehe auch Abb. 18).

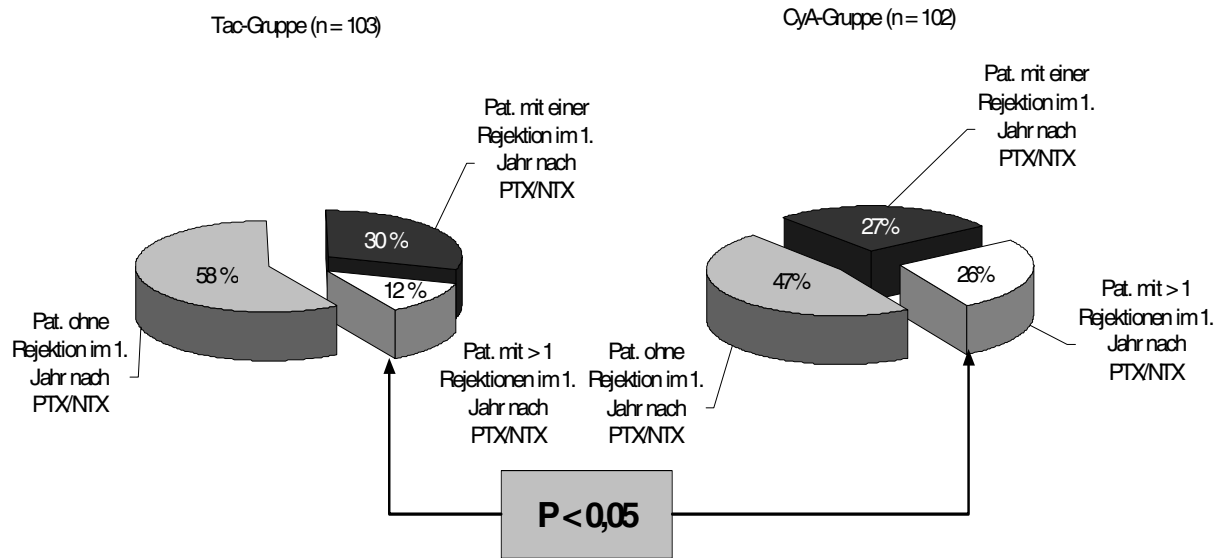


Abb. 18: Anzahl der Rejektionen, die pro Pat. innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX registriert wurden (in%), unterteilt in Pat., die initial mit Tac und Pat., die initial mit CyA behandelt wurden. Innerhalb des ersten Jahres nach PTX/NTX fand sich in der CyA-Gruppe im Vergleich zur Tac-Gruppe eine größere Anzahl von Pat. mit mehr als einer Rejektion.

Nach Einteilung der innerhalb des ersten Jahres auftretenden bioptisch gesicherten, akuten Rejektionen in die Kategorien grenzwertige Rejektion (Banff 0, Drachenberg 1), leichte Rejektion (Banff 1, Drachenberg 2), mittelschwere Rejektion (Banff II, Drachenberg 3) und schwere Rejektion (Banff III, Drachenberg 4 oder 5) fiel auf, dass mittelschwere Rejektionen wesentlich häufiger in der CyA-Gruppe zu beobachten waren (Tab. 34).

Schweregrad der bioptisch gesicherten Rejektionen im 1. Jahr nach PTX/NTX	Tac (n=103)	CyA (n=102)	p
Grenzwertig: Banff: Borderline	17	25	ns
Leicht: Banff I°	20	31	ns
Drachenberg Grad 2	3	1	ns
Mittelschwer: Banff II°	1	16	p<0,01
Drachenberg Grad 3	0	0	
Schwer: Banff III°	0	0	ns
Drachenberg Grad 4+5	0	4	
Alle bioptisch gesicherten Rejektionen	<b>41</b>	<b>77</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Tab. 34: Schweregrad aller bioptisch gesicherten, akuten Rejektionen, die innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX beobachtet wurden (Banff Klassifikation für NTX, Drachenberg Klassifikation für PTX), unterteilt nach Schweregrad der Rejektion und Pat. die mit Tac bzw. CyA behandelt wurden.

Die Therapie der 162 akuten Rejektionen erfolgte überwiegend durch eine alleinige Methylprednisolon-Stoßtherapie (108mal). In 27 Fällen wurde – im zeitlichen Zusammenhang mit der Rejektionstherapie – eine Therapieumstellung von CyA auf Tac vorgenommen, davon in 22 Fällen ausschließlich aus Gründen der Rejektionstherapie. In 31 Fällen beinhaltete die Rejektionstherapie die Gabe eines Antikörpers, meist OKT 3 (29mal). Die zur Therapie der akuten Rejektionen eingesetzten Medikamente(nkombinationen) und der Therapieerfolg sind in Tab. 35 und 36 aufgeführt.

**Eine Rejektionstherapie wurde dann als erfolgreich angesehen, wenn die Transplantatfunktion erhalten werden konnte und – abgesehen von der akut verabreichten Rejektionstherapie – keine Änderung der immunsuppressiven Dauermedikation notwendig wurde.**

Es zeigte sich, dass 119 der 162 Rejektionstherapien (=73%) erfolgreich verliefen. In der CyA-Gruppe war der Anteil erfolgreicher Rejektionstherapien mit 58% (56 von 96) deutlich geringer als in der Tac-Gruppe, in der 95% (63/66) der Rejektionen erfolgreich behandelt wurden ( $p < 0,01$ ). Eine große Zahl von nicht erfolgreichen Therapien in der CyA-Gruppe, nämlich 27 von 56, wurde allerdings deshalb als nicht erfolgreich gewertet, weil die immunsuppressive Dauertherapie im Rahmen der Abstoßungstherapie von CyA auf Tac umgesetzt worden war.

Art der Rejektionstherapie	Tac 103 Pat. mit 66 Rejektionen	CyA 102 Pat. mit 96 Rejektionen	p
Methylprednisolonpuls	82% (54/66)	56% (54/96)	$p < 0,05$
Methylprednisolonpuls + OKT 3	15% (10/66)	8% (8/96)	ns
Methylprednisolonpuls + Umstellung CyA → TAC	---	17% (16/96)	$p < 0,01$
Methylprednisolonpuls + Umstellung CyA → TAC + OKT 3	---	11% (11/96)	$p < 0,01$
Methylprednisolonpuls + ATG	2% (1/66)	1% (1/96)	ns
Antikörpertherapie (nicht spezifiziert)	2% (1/66)	1% (1/96)	ns
Plasmapherese	---	1% (1/96)	ns
Keine spezifische Rejektionstherapie	---	4% (4/96)	ns
<b>Alle Rejektionstherapien</b>	<b>66 bei 103 Pat.</b>	<b>96 bei 102 Pat.</b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>

Tab. 35: Rejektionstherapien, die innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX durchgeführt wurden, unterteilt nach Pat., die mit Tac bzw. CyA behandelt wurden

	<b>Tac</b> 103 Pat. mit 66 Rejektionen: <b>Therapieerfolg</b>	<b>CyA</b> 102 Pat. mit 96 Rejektionen: <b>Therapieerfolg</b>	<b>p</b>
Methylprednisolonpuls	98% (53/54)	89% (48/54)	ns
Methylprednisolonpuls + OKT 3	80% (8/10)	50% (4/ 8)	ns
Methylprednisolonpuls +Umstellung CyA→TAC	---	0% (0/16)	ns
Methylprednisolonpuls + Umstellung CyA→TAC+OKT 3	---	0% (0/ 11)	ns
Methylprednisolonpuls + ATG	100% (1/ 1)	0% (0/ 1)	ns
Antikörpertherapie (nicht spezifiziert)	100% (1/ 1)	100% (1/ 1)	ns
Plasmapherese	---	100% (1/ 1)	ns
Keine spezifische Rejektionstherapie	---	50% (2/ 4)	ns
<b>Alle erfolgreich durchgeführten Rejektionstherapien</b>	<b>95% (63/66)</b>	<b>58% (56/96)</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Tab. 36: Anteil der erfolgreichen Rejektionstherapien innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX, unterteilt in Art Therapie sowie nach Pat., die mit Tac bzw. CyA behandelt wurden.

Die hohe Misserfolgsrate der Rejektionstherapien in der CyA-Gruppe führte nicht zwangsläufig zum Transplantatverlust. Vielmehr konnte die Mehrzahl der rejezierten Transplantate durch Umstellung der immunsuppressiven Basistherapie erfolgreich behandelt werden. Wegen der Therapieumstellung konnten diese Pat. dann jedoch überwiegend nicht weiter in der Studie verbleiben.

Die Rate der **Transplantatverluste durch eine nicht therapierbare akute Rejektion** innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX betrug für:

NTX: **2%** (je eins in der Tac- bzw. CyA-Gruppe) und für

PTX: **7%** (2 in der Tac- und 5 in der CyA-Gruppe)

Ein ähnliches Bild, wie es sich für den Behandlungserfolg aller im 1. Jahr nach PTX/NTX aufgetretenen akuten 162 Rejektionen ergab, zeigte sich auch für die Subgruppenanalyse der 118 bioptisch gesicherten akuten Rejektionen, von denen 78 (=66%) nach der oben aufgeführten Definition erfolgreich behandelt werden konnten. Auch hier waren wiederum fast alle der unter Tac (93%), aber nur 52% der unter CyA aufgetretenen Rejektionen erfolgreich behandelbar (p<0,01).



### 3.3.8 Glukose-, Fettstoffwechsel und Blutdruck

Die Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin (122 vs. 102 mg/dl), Gesamtcholesterin (205 vs. 181 mg/dl) und Triglyceriden (163 vs. 113 mg/dl), nicht aber die des HDL-Cholesterins (53 vs. 56 mg/dl) fielen 1 Jahr nach PTX/NTX im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Studiengruppen ab ( $p < 0,01$ ). Beim Gruppenvergleich der präoperativen und der 1-Jahreswerte nach PTX/NTX war der einzige Unterschied, der zwischen Tac- und CyA-Pat. gefunden wurde, eine niedrigere präoperative LDL-Cholesterinkonzentration der CyA-Pat. (114 mg/dl in der CyA-Gruppe vs. 131 mg/dl in der Tac-Gruppe,  $p < 0,05$ ).

Erwartungsgemäß fiel das HbA1c postoperativ deutlich ab (präop.: 8,5%, 1 Jahr postop.: 5,5%,  $p < 0,01$ ). Auch waren postoperativ C-Peptidspiegel nachweisbar (präop.: 0 ng/ml, 1 Jahr postop.: 3,4 ng/ml,  $p < 0,01$ , siehe auch 3.3.4).

In den ersten Monaten nach der Transplantation waren die C-Peptid-Konzentrationen bei den Pat., deren venöse Pankreasdrainage über die Pfortader erfolgte (portal-venöse Drainage) im Vergleich zu den Pat., bei denen das venöse Pankreasseffluat über die Iliacalvenen abfloss (systemische Drainage), vom Trend her niedriger. Dieser Unterschied erreichte nach 3 Monaten sogar Signifikanzniveau (Abb. 19), allerdings lagen nicht die Messwerte aller Pat. vor. Für das HbA1c und die Nüchternglukose fand sich kein Unterschied zwischen den Pat. mit und ohne portal-venöse Drainage.

C-Peptid	<b>Drainage: Portal-venös (n=11)</b> C-Peptid (ng/ml)	<b>Drainage: systemisch (n=194)</b> C-Peptid (ng/ml)	<b>p</b>
Vor PTX/NTX	negativ (11/11)	negativ (196/196)	ns
1 Monat	4,2±1,6 (5/11)	6,5±4,3 (92/196)	ns
3 Monate	2,8±1,4 (6/11)	5,2±2,6 (68/196)	$p < 0,05$
6 Monate	2,3±0,5 (3/11)	4,4±3,0 (83/196)	ns
12 Monate	2,4±0,6 (5/11)	3,6±2,0 (85/196)	ns

Tab. 37: Vergleich der C-Peptid Konzentrationen (ng/ml, MW±SD) bei den Pat., deren venöses PTX-Blut entweder portal-venös (n=11) oder systemisch (n=194) drainiert wurde, im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt wurden vor der PTX/NTX 91% der 205 Studienpatienten antihypertensiv behandelt (wobei Diuretika nicht mitgezählt wurden). Nach einem Jahr waren es nur noch 42% ( $p < 0,01$ ). Dieser Unterschied wurde sowohl bei Pat. der Tac- als auch bei Pat. der CyA-Gruppe festgestellt (Abb. 19).

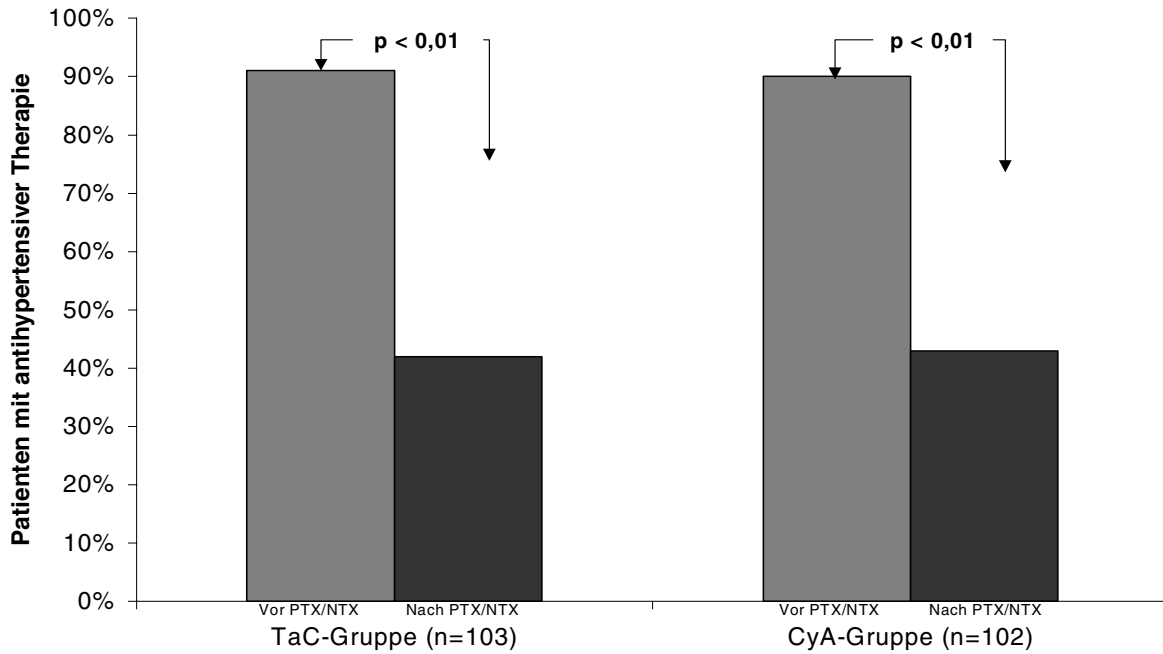


Abb. 19: Anteil der Pat. mit antihypertensiver Therapie (ohne Diuretika) vor und ein Jahr nach PTX/NTX, unterteilt in Pat. der Tac- und der CyA-Gruppe

Pat. der Tac-Gruppe, deren exokrines Pankreassekret vesikal abgeleitet wurde, benötigten zwar seltener eine antihypertensive Therapie als Pat., deren exokrines Pankreassekret mit einer enteralen Drainage abgeleitet wurde. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant (Tab. 38).

	<b>Blasendrainage (n=35)</b> Pat. mit antihypertensiver Therapie	<b>Enterale Drainage (n=170)</b> Pat. mit antihypertensiver Therapie	<b>p</b>
<b>Tac-Gruppe (n=103)</b>	28% (5/18)	45% (38/ 85)	ns
<b>CyA-Gruppe (n=102)</b>	47% (8/17)	42% (36/ 85)	ns
<b>Alle Pat. (n=205)</b>	37% (13/35)	44% (74/170)	ns

Tab. 38: Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie bei Pat. mit BD und ED ein Jahr nach PTX/NTX unterteilt in Pat. der Tac- und der CyA-Gruppe, sowie beide Gruppen zusammen.

### 3.3.9 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Komplikationen, die während des ersten postoperativen Jahres auftraten, sind in Tabelle 39 aufgeführt und in der dazugehörigen Legende spezifiziert.

Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen ergaben sich für die CyA-Gruppe in Bezug auf eine längere stationäre Verweilzeit (40 vs. 33 Tage,  $p < 0,05$ ) und eine höhere Anzahl von frühen operativen Revisionen. Dies galt besonders für die erforderlichen Explantationen der PTX (CyA vs. Tac: 17 vs. 3,  $p < 0,01$ ) und für die frühen (d. h.  $< 3$  Tage nach PTX/NTX aufgetretenen) operationspflichtigen Nachblutungen (CyA vs. Tac: 16 vs. 6,  $p < 0,05$ ).

Peritonitisepisoden, vaskuläre und kardiovaskuläre Komplikationen, Harnwegsinfektionen, CMV-Infekte und CMV-Erkrankungen und andere Komplikationen traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf (siehe Tab. 39 und die dazugehörige Legende).

Malignome wurden im ersten Jahr nach PTX/NTX bei keinem Pat. diagnostiziert.

Art der Komplikation	Tac-Gruppe (n=103)	CyA-Gruppe (n=102)	p
Krankenhausverweilzeit	33±19 Tage	40±19 Tage	$p < 0,05$
Periphere vaskuläre Komplikationen	10	7	ns
Kardiovaskuläre + cerebrale Komplikationen	6	4	ns
Alle operativen Interventionen	41	79	$p < 0,05$
Davon:			
Frühe operative Komplikationen	7	19	$p < 0,05$
Peritonitis	11	15	ns
Explantation PTX	3	17	$p < 0,01$
Explantation NTX	1	4	ns
CMV-Infektionen	30	31	ns
CMV-Erkrankungen	3	3	ns
Peritonitis (ohne Operation)	0	3	ns
Harnwegsinfektionen (Pat. mit ED)	29	34	ns
Harnwegsinfektionen (Pat. mit BD)	78	65	ns

Tab. 39: Anzahl der Pat., die Komplikationen innerhalb des 1. Jahres nach PTX/NTX erlitten, unterteilt in Pat., die mit CyA und Pat., die mit Tac behandelt wurden.

Legende zu Tab. 39:

Periphere vaskuläre Komplikationen:

Tac-Gruppe: Ulkus eines Zehs zum Teil mit Nekrose 5x, Thrombose der A. femoralis 1x, Thrombose der A. radialis 1x, Dialysehuntverschluss 3x.

CyA-Gruppe: Ulkus eines Zehs zum Teil mit Nekrose 4x, Ischämie eines Beins 1x, Thrombose einer peripheren Arterie 1x, Dialysehuntverschluss 1x.

Kardiovaskuläre und cerebrale Komplikationen:

Tac-Gruppe: Herzstillstand 1x, Vorhofflimmern 1x, Herzinsuffizienz 1x, Kardiogener Schock 1x, Krampfanfall bei cerebraler Ischämie 1x, Schlaganfall 1x.

CyA-Gruppe: Herzinfarkt 3x, Herzinfarkt oder cerebrale Ischämie 1x (Pat. verstorben).

Operationspflichtige Komplikationen (ohne frühe operationspflichtige Komplikationen):

Tac-Gruppe: Explantation des PTX 3x, Explantation NTX 1x, Peritonitis 11x, Hydronephrose mit Nephrostomie 3x, Hernie 1x, Urethra/Blasenstenose 2x, Blasenleck 1x, Umwandlung BD→ED 1x, Leckage der Darmanastomose 3x, Wunddehiszenz 1x, Cholecystektomie 1x, Drainage des Ductus choledochus 1x, Papillotomie 1x, Lymphocele 2x, Ileus 1x, Katarakt 2x.

CyA-Gruppe: Explantation des PTX 17x, Explantation NTX 4x, Peritonitis 15x, Hydronephrose mit Nephrostomie 5x, Hernie 3x, Blasenblutung 3x, Urethra/Blasenstenose 2x, Blasenleckage 2x, Wunddehiszenz 2x, Cholecystektomie 2x, Ileus 2x, Drainage Pneumothorax 1x, Hysterektomie 1x, Katarakt 1x.

Frühe operationspflichtige Komplikationen (= Operative Revision<72 Stunden nach PTX/NTX):

Tac-Gruppe: Nachblutung 6x, Leckage der Darmanastomose 1x.

CyA-Gruppe: Nachblutung 16x, Blasentamponade 1x, Ureterleck 1x, Meckelsches Divertikel 1x.

Definition Peritonitis:

Kombination aus intraabdominellem Keimnachweis, Blutleukozytose ( $>10\ 000/\text{mm}^3$ ) und Fieber, das den Beginn oder Wechsel einer antibiotischen Therapie und/oder eine chirurgische oder perkutane Drainage erforderlich macht.

Wie bereits oben erwähnt, fand sich zwischen den beiden Studiengruppen kein Unterschied der Häufigkeit von Harnwegsinfekten, allerdings wurde bei wesentlich mehr Pat. mit BD (71%) ein Harnwegsinfekt diagnostiziert als bei Pat. mit ED (32%,  $p < 0,01$ ).

Peritonitisepisoden traten im Vergleich zu mit Hämodialyse behandelten Pat. häufiger bei Pat. auf, die vor der PTX/NTX mit Peritonealdialyse therapiert wurden (10% [14/135] vs. 24% [10/42],  $p < 0,05$ ).

### **3.4 Diskussion**

Die vorliegende Studie ist die erste große Untersuchung, die die Wirksamkeit der beiden Calcineurininhibitoren Tac- und CyA-Mikroemulsion bei Pat. nach PTX/NTX miteinander vergleicht. Die bisher zu diesem Thema publizierten kleineren und an jeweils nur einem Zentrum durchgeführten Untersuchungen mit Nachbeobachtungszeiten von 3-12 Monaten fanden keinen Unterschied zwischen mit Tac oder CyA behandelten Pat. in Bezug auf das Patienten- und Transplantatüberleben sowie die Anzahl der Rejektionsepisoden<sup>76,77,78</sup>. Hierbei wurden die Pat., wie in der EURO-SPK-Studie, neben der vergleichenden Calcineurininhibitorgabe mit einer Antikörperinduktionstherapie (OKT 3 oder ATG) sowie einer Erhaltungstherapie mit MMF und Steroiden behandelt.

Im Gegensatz zu diesen drei Studien ergab die 1-Jahresanalyse der wesentlich größeren und multizentrisch durchgeführten EURO-SPK-Studie, dass Tac dem CyA in Bezug auf das PTX-Überleben und die primären Studienendpunkte überlegen war.

So zeigte sich für den primären Studienendpunkt: „Inzidenz aller Ursachen, die bei den betreffenden Personen zum Studienabbruch führten“, dass mehr Pat. der CyA-Gruppe die Studie beenden mussten, die meisten von ihnen wegen eines Transplantatverlustes oder einer Umstellung der Immunsuppression von CyA auf Tac im Rahmen einer Rejektionstherapie (Abb. 10 und Tab. 22).

Auch für den primären Studienendpunkt: „Inzidenz bioptisch gesicherter Rejektionen 1 Jahr nach der Transplantation“ konnte ein Unterschied beider Studiengruppen zugunsten der Tac-Gruppe festgestellt werden (Tab. 33 und 34). Darüber hinaus entwickelten die Pat. der CyA-Gruppe häufiger wiederholte und höhergradige Abstoßungen als die Pat. der Tac-Gruppe (Tab. 18).

### 3.4.1 Patienten-, Nierentransplantat- und Pankreastransplantatüberlebensrate

Die 1-Jahres Pat.- bzw. NTX-Überlebensrate für alle 205 Pat. der EURO-SPK-Studie (98% bzw. 94%) unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander. Gleiches galt für die NTX-Funktion. Dieses Ergebnis entsprach den von den US-amerikanischen Transplantationszentren für PTX/NTX-Pat. an das IPTR gemeldeten Daten (1-Jahres Pat.- bzw. NTX-Überlebensrate 95% bzw. 92%, n=2172, Transplantationszeitraum 1999-2001)<sup>8</sup>. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in den schon zitierten drei kleineren PTX/NTX-Studien mit einem der EURO-SPK vergleichbaren Studiendesign<sup>77 76 78</sup> sowie in multizentrischen Studien für Pat. nach alleiniger NTX erzielt, die in Bezug auf die Tac- und CyA-Dosierungen mit der EURO-SPK vergleichbar waren<sup>74 49</sup>.

Nach den Daten des IPTR liegt die 1-Jahres PTX-Überlebensrate nach PTX/NTX bei 82% (Transplantationszeitraum 1999-2001, US-amerikanische Zentren, n=2169)<sup>8</sup>. Auch für die Pat. der EURO-SPK-Studie wurde eine 1-Jahres-PTX-Überlebensrate von 83% ermittelt. Es fand sich allerdings ein großer Unterschied zwischen Pat. der Tac- und der CyA-Gruppe (1-Jahres-PTX-Funktion 91 vs. 75%), der in den 3 anderen schon erwähnten PTX/NTX Studien nicht beobachtet wurde<sup>76,77,78</sup>.

Das schlechtere Ergebnis bei den mit CyA behandelten Pat. war in erster Linie auf die höhere Inzidenz von PTX-Thrombosierungen in der CyA-Gruppe zurückzuführen (PTX-Thrombosen CyA- vs. Tac-Pat.: 10 vs. 2%), wobei ein möglicher Zentrumsfaktor ausgeschlossen werden konnte. Das IPTR berichtet für die USA im Transplantationszeitraum von 1997-2001 über 5-5,5% PTX-Thrombosen<sup>8</sup>. Nach Drachenberg<sup>79</sup> sind ca. 33% der akuten PTX-Thrombosen auf Rejektionen zurückzuführen. Leider konnte jedoch in der hier vorgelegten Studie retrospektiv nicht geklärt werden, wie viele der PTX-Thrombosen auf eine akute Rejektion zurückzuführen waren. Ein weiterer, für die Entstehung einer PTX-Thrombose relevanter Faktor sind (operations)technische Fehler<sup>2,80</sup>. Auch hierfür fand sich bei Explantation der Organe und Analyse der Details (z. B. Patienten mit und ohne Gefäßverlängerung) kein Anhalt. Die Tatsache, dass sowohl in dieser als auch in anderen CyA und Tac vergleichenden Studien<sup>49,74</sup> kein Unterschied der NTX-Thromboseraten festzustellen war, spricht dafür, dass eventuell mehrere thrombogene Faktoren die erhöhte Inzidenz der PTX-Thrombosen bei mit CyA behandelten Pat. hervorgerufen haben könnten. Hier ist zum einen die Tatsache zu erwähnen, dass

es sich beim Pankreas, im Gegensatz zur Niere, um ein sog. „low flow“ Organ handelt und somit das Thromboserisiko für das PTX *per se* erhöht ist. Andererseits ist davon auszugehen, dass es peri- und postoperativ zu einer erheblichen Beeinflussung der Hämostase kommt. Diese wiederum dürfte neben operationsbedingten Folgen auf die relativ abrupte Änderungen der metabolischen und renalen Funktion, die Verabreichung multipler, direkt und indirekt auf die Blutgerinnung einwirkender Medikamente (inklusive der Immunsuppressiva), aber auch auf die individuellen Voraussetzungen des Pat. zurückzuführen sein. Aus diesem Grunde wird nach SPK eine ausreichende Antikoagulation und AT III-Substitution empfohlen<sup>81,82</sup>, zumal bei PTX/NTX-Pat. mit Thrombose des Pankreastransplantats erhöhte Blutkonzentrationen des von Willebrand Faktors gefunden wurden<sup>83</sup>. Eine *per se* stärkere thrombogene Wirkung des CyA gegenüber Tac muss für die großen vergleichenden Untersuchungen nach alleiniger NTX verneint werden<sup>49,74</sup>. Kandaswamy<sup>82</sup> beschreibt jedoch für retrospektiv untersuchte PTX/NTX-Pat. eine vermehrte PTX-Thromboserate für mit CyA im Vergleich zu mit Tac behandelten Pat.. Allerdings wurde die mit CyA behandelte Gruppe deutlich schlechter antikoaguliert. Die CyA-Pat. der Euro-SPK-Studie, die eine PTX-Thrombose entwickelten, wiesen im Vergleich zu den CyA-Pat. ohne PTX-Thrombose bei vergleichbarer Antikoagulation in der ersten Woche nach PTX/NTX wesentlich höhere CyA-Spiegel auf (siehe 3.3.4). Darüber hinaus liegen Daten vor, die im Blut von mit CyA therapierten NTX-Pat. eine vermehrte Plättchenaggregation<sup>84</sup>, erhöhte Spiegel von prothrombotischen Faktoren (wahrscheinlich durch Endothelschaden verursacht)<sup>85</sup> und Störungen der Fibrinolyse<sup>86</sup> beschreiben. Möglicherweise sind diese Veränderungen für das NTX von geringerer Relevanz als für das PTX.

### 3.4.2 Pankreastransplantatfunktion

Die funktionstüchtigen PTX beider Studienarme unterschieden sich in ihrer metabolischen Leistungsfähigkeit (HbA1c, C-Peptid und Nüchtern glukose) kaum voneinander. Dies spricht dafür, dass der diabetogene Effekt von Tac<sup>87,88,89,90,91</sup> mit den in der Studie gewählten Dosierungen kaum nachweisbar war (nur 3 Pat. wurden wegen „Insulinresistenz“ von Tac auf CyA umgestellt). Da auch dem CyA ein (allerdings im Vergleich zu Tac weniger stark ausgeprägter) diabetogener Effekt zugeschrieben wird<sup>87,88,89,90</sup> und außerdem das im Langzeitverlauf verabreichte Steroid nicht in einheitlicher Dosierung verabreicht wurde, waren mögliche Unterschiede zwischen der CyA- und der Tac-Gruppe in Bezug auf die Glukosehomöostase kaum zu verifizieren.

Der Befund, dass bei Pat. mit portalvenöser Drainage vom Trend her niedrigere Serum-C-Peptidkonzentrationen gefunden wurden als bei systemischer Drainage des endokrinen PTX-Sekrets, und dieser Unterschied zum Zeitpunkt 3 Monate nach PTX/NTX sogar Signifikanzniveau erreichte, wurde auch von anderen Autoren beschrieben<sup>92</sup>, ist aber nicht unwidersprochen<sup>93</sup>. Eingeschränkt wird diese Aussage der EURO-SPK-Studie dadurch, dass nur 11 der 205 Pat. (9 Tac und 2 CyA) eine portalvenöse Anastomose erhielten. Auch kann wegen der geringen Zahl von Pat. mit portalvenöser Drainage keine Aussage dazu gemacht werden, ob durch die „physiologischere“ portale Ableitung des venösen Pankreasseffluats, wie von einigen Autoren behauptet<sup>4,94,95,96</sup>, weniger akute Rejektionen und Transplantatverluste zu erwarten sind.

Ungeklärt ist bisher auch die pathogenetische Bedeutung eines Hyperinsulinismus für die Entstehung diabetischer Komplikationen. So wird z. B. eine Assoziation zwischen hohen Plasmainsulinspiegeln und ischämischen Herzerkrankungen sowie arteriosklerotischen Veränderungen diskutiert<sup>97,98,99</sup>. Gelingt jedoch trotz des Hyperinsulinismus eine optimale Blutzuckereinstellung, ist mit einer deutlichen Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen zu rechnen<sup>100</sup>.



### 3.4.3 Dosierung von Mycophenolat Mofetil und Steroiden

Bei Auswertung der EURO-SPK Daten fiel weiterhin auf, dass in der Tac-Gruppe eine niedrigere MMF-Dosis als in der CyA-Gruppe verabreicht wurde, was in erster Linie auf MMF-assoziierte Nebenwirkungen zurückgeführt werden muss. Dies wiederum kann am ehesten dadurch erklärt werden, dass CyA, nicht aber Tac eine Absenkung der Mycophenolsäurespiegel im Blut hervorruft<sup>101,102,103</sup>. Da die Höhe des „Trough-Spiegels“ und der „Area under the curve“ (AUC) für Mycophenolsäure zwar nicht mit der applizierten MMF-Dosis<sup>101,104</sup>, wohl aber mit der Rejektionswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen korrelieren<sup>104,105,106,107,108</sup> und durch Tac im Gegensatz zu CyA keine Absenkung des Plasma-Mycophenolsäurespiegels zu erwarten ist, kann angenommen werden, dass bei den Pat. der Tac-Gruppe höhere Mycophenolsäurespiegel im Blut vorlagen und somit in dieser Gruppe auch mehr unerwünschte Nebenwirkungen auftraten.

Auch die Einnahme eines Glukokortikoids kann den Spiegel der Mycophenolsäure reduzieren<sup>109</sup>. Dieser Effekt war bei den Pat. der EURO-SPK-Studie nicht nachweisbar, da sich die verabreichte MMF-Dosis bei Unterteilung der CyA-Gruppe in Pat. mit und ohne Steroidtherapie nicht voneinander unterschied. Beim Gesamtvergleich beider Gruppen wurde den Pat. ohne Steroidtherapie sogar eine höhere MMF-Dosis verabreicht als den Pat., deren Steroidtherapie fortgeführt wurde. Dies könnte dafür sprechen, dass Steroide den MMF-Spiegel weniger stark beeinflussen als CyA. Zusätzlich könnte es aber auch die Pat. mit guter MMF-Verträglichkeit widerspiegeln, bei denen das MMF höher dosiert wurde, um eine höhere therapeutische Sicherheit für die Beendigung der Steroidtherapie zu erzielen.

Die kumulativ innerhalb des ersten Jahres pro Pat. verabreichte Steroiddosis war bei CyA- im Vergleich zu Tac-Pat., die sich nach einem Jahr noch in der Studie befanden, deutlich geringer (3 vs. 3,8 g/Pat./Jahr,  $p < 0,01$ ). Dieses Ergebnis ist zum Teil dadurch zu erklären, dass eine Analyse der verabreichten Steroiddosen nur für die noch in der Studie befindlichen Pat. erfolgen konnte (für die „Intent to treat“-Analyse musste von den an der Studie beteiligten Zentren nur die Art, nicht aber die Dosis der Immunsuppression dokumentiert werden). Somit wurden die aus der Studie ausgeschlossenen CyA-Pat., die Rejektionsprobleme mit erhöhtem Steroidbedarf aufwiesen, zum Teil nicht

mehr erfasst. Darüber hinaus wurden in der Tac-Gruppe zum Teil höhere Steroiddosen verabreicht, da hier vermehrt Nebenwirkungen des MMF, die einerseits zur Reduktion der MMF-Dosis, andererseits aber zur Beibehaltung der Steroidmedikation führten, beobachtet wurden (s.o.).

Das Absetzen der Steroide wurde in 15% bzw. 36% der Fälle nach 6 bzw. 12 Monaten erreicht. Es fand sich hierbei kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Gründe für den relativ geringen Anteil steroidfreier Pat. in der EURO-SPK-Studie könnten die Tatsache sein, dass das Studienprotokoll kein festes Steroiddosierungsschema vorgegeben hatte, dass bei zahlreichen Pat. die Immunsuppression gravierend geändert wurde und die Steroidtherapie deshalb über einen längeren Zeitraum unverändert belassen wurde. Außerdem erlitten 47% der Pat. zumindest eine Rejektionsepisode, was viele Transplantationszentren dazu veranlasste, die Steroidtherapie für mindestens 6-12 Monate fortzuführen. Wie bereits in der Diskussion des ersten Teils dieser Arbeit (siehe Kapitel 2.4.1-2.4.3) ausgeführt, liegen bisher nur kleinere, von einzelnen Zentren durchgeführte Studien vor, die sich primär mit dem Absetzen von Steroiden bei Pat. nach PTX/NTX beschäftigen<sup>20,21,22,23,24,42</sup>. Insofern sind die von der EURO-SPK-Studie ermittelten Ergebnisse von großem Interesse, da sie, wie bereits in Kapitel 2.4.1-2.4.3 erläutert, der klinischen Realität mehr entsprechen dürften, als eine nur von einem Zentrum durchgeführte Studie mit kleiner Fallzahl.

#### 3.4.4 Rejektionen

Insgesamt wiesen 47% der EURO-SPK Pat. innerhalb des ersten Jahres mindestens eine Rejektionsepisode auf. In früherer Zeit wurde bei PTX/NTX-Pat. in diesem Zeitraum über Rejektionsraten von 60-80% berichtet<sup>2,29,110</sup>. Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Immunsuppression, wie die Einführung von Tac, MMF oder SRL<sup>5,6,7,51,78,111,112</sup> führten zu einer Reduktion der 1-Jahres-Rejektionsraten auf 10-40%, in Einzelfällen sogar bis auf 2,5%<sup>23</sup>.

Die Senkung der akuten Rejektionsraten ist von großer Wichtigkeit, da akute Rejektionen – zumindest für das NTX – als Risikofaktor in Bezug auf Entwicklung eines chronischen Transplantatversagens gelten<sup>48,50,113,114,115,116</sup>. Auch die Vermeidung höhergradiger Rejektionen ist von Bedeutung, da der Grad der nach der neueren Banff-

Klassifikation<sup>117</sup> diagnostizierten NTX-Rejektionen und der nach Drachenberg klassifizierten PTX-Rejektionen<sup>79,118</sup> den Therapieerfolg der Rejektionstherapie<sup>119</sup> und die Langzeitfunktion der betroffenen Transplantate beeinflusst<sup>120,121,122,123,124</sup>.

Somit sind die relativ hohen 1-Jahres-Rejektionsraten der EURO-SPK Pat. (42% in der Tac- und 53% in der CyA-Gruppe) für die langfristige Transplantatfunktion als prognostisch ungünstig zu werten. In den drei schon erwähnten kleineren PTX/NTX-Untersuchungen mit einem der EURO-SPK-Studie ähnlichen Design<sup>76,78,125</sup> wird, bei allerdings kürzerer Nachbeobachtungszeit (3-6 Monate), über im Vergleich zur EURO-SPK-Studie geringere Rejektionsraten berichtet (11-26% für die Tac- und 11-45% für die CyA-Pat.). Im Gegensatz zur EURO-SPK-Studie waren die Pat. dieser Studien, zumindest in den ersten Wochen nach PTX/NTX auf wesentlich höhere CyA-Spiegel eingestellt. In zwei Zentren lag z. B. der „Trough-Spiegel“ für CyA im ersten Monat nach PTX/NTX bei >300 ng/ml<sup>76,78</sup>. Somit könnte ein zu niedriger CyA-Spiegel für einen Teil der in der EURO-SPK-Studie aufgetretenen Rejektionen verantwortlich sein.

Die ebenfalls relativ hohen Rejektionsraten des Tac-Arms der EURO-SPK-Studie könnten durch das möglicherweise zu niedrig dosierte MMF hervorgerufen worden sein, welches eventuell wegen einer zu hohen Dosierung des Tac reduziert werden musste. Hierfür spricht die Tatsache, dass die von Kaufman<sup>23</sup> mit ATG, Tac und MMF behandelten Pat., die nach einem Jahr nur eine Rejektionsrate von 2,5% aufwiesen, eine höhere MMF-Dosis als die Pat. der EURO-SPK-Studie erhielten, aber auf einen etwas niedrigeren Tac-Spiegel eingestellt wurden. Des Weiteren wurde in dieser<sup>23</sup>, aber auch in anderen Studien mit niedrigeren Rejektionsraten das ATG über einen wesentlich längeren Zeitraum<sup>24,76</sup> und in zum Teil höherer Dosierung<sup>24</sup> verabreicht. Häufig erfolgt die Applikation der ersten ATG-Dosis prä- bzw. intraoperativ, also vor der Reperfusion<sup>23,125</sup>, was für die Pat. der EURO-SPK-Studie ebenfalls nicht zwingend vorgeschrieben war.

Interessanterweise wird durch Verwendung einer Antikörperinduktion bei PTX/NTX die Rejektionsraten verringert, das Pat.- und Transplantatüberleben aber nicht verbessert<sup>23,126,127</sup>.

Insgesamt wurden von den 162 im ersten Jahr nach PTX/NTX diagnostizierten Rejektionen nur 4 (=2,5%) als gleichzeitig ablaufende PTX- und NTX-Rejektionen gewertet.

Diese Zahl liegt noch unter den 10%, die im ersten Teil dieser Arbeit für gleichzeitig ablaufende PTX/NTX-Rejektionen gefunden wurden (siehe Kap 2.3.6). Beide Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu von anderen Autoren publizierten klinischen<sup>128</sup> und tierexperimentellen<sup>129</sup> Resultaten, wonach ca. 70% der akuten Rejektionen simultan an PTX und NTX ablaufen sollen. Mangels fehlender sicherer Rejektionsparameter für das PTX ist letzten Endes auch nicht auszuschließen, dass ein großer Teil der PTX-Rejektionen nicht erfasst, aber im Rahmen einer Rejektionstherapie für das NTX un bemerkt mitbehandelt wurden.

#### 3.4.5 Metabolische Veränderungen und Blutdruck

Die Parameter des Lipid- und Blutzuckerstoffwechsels zeigten – mit Ausnahme des unverändert gebliebenen HDL-Cholesterins – nach erfolgreicher PTX/NTX in beiden Studiengruppen gebesserte Verläufe. Dies steht in Einklang zu Literaturangaben, in denen nach PTX/NTX überwiegend ein unveränderter oder gebesserter Lipidstoffwechsels beschrieben wird<sup>61,62,63,64</sup>. Die in der vorliegenden Studie beobachtete deutliche Senkung der Serumtriglyceridkonzentrationen könnte auf die Verbesserung des Glukosestoffwechsels zurückzuführen sein. Obwohl bei NTX-Pat. unter CyA höhere Serumcholesterinkonzentrationen als unter Tac beobachtet werden<sup>49,130,131</sup>, war dieser Unterschied in der EURO-SPK-Studie und in einer weiteren, ähnlich konzipierten PTX/NTX-Studie<sup>78</sup> nicht nachweisbar. Als Ursache hierfür könnte die eventuell nicht erfasste Therapie mit Lipidsenkern in Frage kommen. Auch war die kumulative Steroiddosis der Pat. der CyA-Gruppe geringer als bei den Pat. der Tac-Gruppe. Steroide spielen bei der Entstehung einer Posttransplantationshyperlipidämie eine wichtige Rolle<sup>132</sup>.

Die nicht auf ein anderes Immunsuppressivum umgestellten Pat. der Tac-Gruppe zeigten anhand ihrer Nüchternblutzucker- und HbA1c-Spiegel keinen Anhalt für eine Tac-induzierte diabetogene Wirkung. Allerdings war die nach 6 Monaten gemessene C-Peptidkonzentration in der Tac-Gruppe geringer als in der CyA-Gruppe (Abb. 15). Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass Tac – z. B. über eine Hemmung der Insulinsekretion<sup>133</sup> – doch zu einer Beeinflussung des Blutzuckerstoffwechsels führte, die allerdings anhand der Nüchternglukose und der HbA1c-Werte nicht zu verifizieren war. Dieses Ergebnis wird jedoch dadurch relativiert, dass nicht von allen Pat. Mess-

werte vorlagen und dass der Unterschied zur CyA-Gruppe nicht zu mehreren Zeitpunkten, sondern nur zu einem Zeitpunkt gefunden wurde.

Nach erfolgreicher PTX/NTX bedurften die Pat. der EURO-SPK-Studie wesentlich seltener einer antihypertensiven Therapie. Mögliche Ursachen hierfür wurden bereits im ersten Teil der Arbeit (siehe Kapitel 2.4.6) diskutiert. Pat. der Tac- und CyA-Gruppe waren gleichermaßen von der Reduktion ihrer antihypertensiven Medikation betroffen. Das überrascht, da dem CyA stärkere hypertensive Eigenschaften zugeschrieben werden als dem Tac<sup>49,68</sup>. Mögliche Erklärungen hierfür sind, dass der blutdrucksenkende Effekt nach PTX/NTX eine stärkere Wirkung hat als der hypertensive Effekt der Calci-  
neurininhibitoren, zumal die Dosierung des CyA relativ niedrig war.

#### 3.4.6 Komplikationen

Die Krankenhausliegedauer der in die EURO-SPK-Studie eingeschlossenen Pat. wurde mit 33 Tagen für Tac und 44 Tagen für die CyA-Pat. angegeben. Dieser Unterschied ist zumindest teilweise auf die höhere Anzahl von Rejektionen und operativen Komplikationen in der CyA-Gruppe zurückzuführen. Die von US-amerikanischen Autoren für das Ende der neunziger Jahre berichteten Krankenhausverweilzeiten lagen bei 8-19 Tagen<sup>78,134,135</sup> bzw. 25 Tagen innerhalb der ersten 3 Monate nach PTX/NTX<sup>136</sup>. Auch in den USA waren in früherer Zeit längere Krankenhausverweilzeiten nach PTX/NTX üblich, konnten aber durch die Verringerung von Komplikationen (wie z. B. operativen Revisionen oder Rejektionen) und Standardisierung von Untersuchungs- und Therapieabläufen deutlich reduziert werden. Ähnliche Fortschritte wurden auch in Europa gemacht. Darüber hinaus waren an der EURO-SPK-Studie ausschließlich Zentren mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der PTX/NTX beteiligt. Somit muss es einen anderen Grund für die im Vergleich zu den USA unterschiedlichen Krankenhausverweilzeiten geben. Dieser dürfte in der Nachbetreuung der Pat. liegen. Hier ist es in den USA üblich, dass sich die meisten Pat. nach ihrer frühen Entlassung zur „nachstationären“ Behandlung weiterhin in Kliniknähe aufhalten (und ggf. wieder aufgenommen werden) während die meisten europäischen Pat. die Zeit bis zur endgültigen Stabilisierung ihres Zustandes durchgehend in der Klinik verbringen.

Die wesentlich höhere Rate operationspflichtiger Komplikationen in der CyA-Gruppe war zum großen Teil Folge der PTX-Verluste und der akuten revisionsbedürftigen Nachblutungen bei den mit CyA behandelten Pat.. Die daraufhin durchgeführte Analyse, ob Pat. mit operationspflichtigen Nachblutungen überzufällig häufig eine PTX-Thrombose entwickelten (z. B. wegen einer blutungsbedingten Reduktion der Antikoagulation), verlief negativ. Insgesamt ist die im Rahmen der EURO-SPK-Studie beobachtete Rate von operationspflichtigen Nachblutungen (12%) mit den Ergebnissen des größten US-amerikanischen PTX-Zentrums identisch<sup>137</sup>. Andererseits gibt es aber auch andere renommierte PTX-Zentren, die operationspflichtige Nachblutungen nur bei 1% ihrer Pat. beobachten<sup>2</sup>.

Eine dritte, häufiger zu operativen Revisionen führende Komplikation waren Peritonitisepisoden. Diese waren in beiden Gruppen gleich verteilt und entsprachen in der Häufigkeit ihres Auftretens den Angaben, die von den beiden schon erwähnten Transplantationszentren zu diesem Thema gemacht wurden<sup>137,2</sup>. Relativ selten im Vergleich zu diesen beiden Zentren wurden bei den EURO-SPK-Pat. Leckagen der enteralen Anastomose oder der Blasen Anastomose beobachtet.

Das im Vergleich zur enteralen Drainage häufigere Auftreten von Harnwegsinfekten bei Pat., die mit einer Blasendrainage versorgt wurden, ist ein regelhaft beobachteter Befund<sup>138</sup>. Er wird in erster Linie auf die Ableitung des alkalischen Pankreassekrets in die Blase und der damit verbundenen veränderten Zusammensetzung des Urins zurückgeführt.

Die Frage, ob eine vor der PTX/NTX durchgeführte Peritonealdialysetherapie im Vergleich zur Hämodialysetherapie das Auftreten von Peritonitisepisoden oder intraabdominellen Abszessen begünstigt, wird derzeit kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse der EURO-SPK-Studie stimmen mit dieser auch in der Literatur<sup>2,139,140</sup> geäußerten Vermutung überein; diese wird jedoch von anderen Autoren bestritten<sup>51,141</sup>. Unserer Meinung nach ist die Peritonealdialysetherapie nicht grundsätzlich für Pat. abzulehnen, die auf eine PTX/NTX vorbereitet werden. Wir raten von der Fortführung der Peritonealdialysetherapie nur dann ab, wenn sie ineffektiv ist oder mehr als eine (infektiöse) Komplikation aufgetreten ist. Für dieses Vorgehen spricht auch, dass Peritonealdialysepatienten seltener mit einer verzögerten Aufnahme ihrer NTX-Funktion zu rechnen haben als Hämodialysepatienten<sup>142,143,144</sup>.

Zusammenfassend ist festzustellen das sich Tac dem CyA in dem von der EURO-SPK-Studie gewählten Design als deutlich überlegene Substanz erwiesen hat. Unter Tac wurden im Verlauf des ersten Jahres nach PTX/NTX weniger Therapieabbrüche, weniger PTX-Verluste, weniger akute Rejektionen mit geringerem Schweregrad, weniger wiederholte Rejektionen, weniger chirurgische Revisionen sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer der Pat. beobachtet. Außerdem wurde den Tac-Pat. im Verlauf des ersten Jahres nach PTX/NTX eine geringere MMF- und eine höhere Steroiddosis verabreicht. Einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass ein Teil dieser Effekte durch eine zu niedrige Dosierung des CyA bedingt sein könnte.

## **4 Einsatz von Sirolimus zur Therapie später akuter OKT3- und/oder steroidresistenter Rejektionen nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation**

### **4.1 Rationale für die Durchführung dieser Therapiemaßnahme**

Späte akute Rejektionen sind mit einem schlechteren Transplantatüberleben vergesellschaftet als frühe akute Rejektionen<sup>50,145</sup>. Dies gilt in besonderer Weise für akute Rejektionen, die nicht durch eine Steroidpuls- oder Antikörpertherapie zu beeinflussen sind<sup>146</sup>. Kürzlich wurde jedoch berichtet, dass späte akute antikörperresistente Rejektionen bei NTX-Pat. in der Mehrzahl der Fälle durch Erweiterung der Therapie um Sirolimus (SRL) oder MMF erfolgreich behandelt werden konnten<sup>147</sup>. Aus diesem Grund verabreichten auch wir unseren PTX/NTX-Pat. mit später akuter OKT 3- und/oder steroidresistenter Rejektion SRL und erhofften uns von dieser Therapiemaßnahme, den drohenden immunologisch bedingten Transplantatverlust abwenden zu können.

### **4.2 Material und Methoden**

Zwischen November 1997 und August 2000 wurden in unserem Zentrum 80 PTX/NTX bei 80 Typ I Diabetikern mit (prä)terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. 7 von ihnen entwickelten eine späte akute OKT 3- und/oder steroidresistente Rejektion. Wichtige Spender- und Empfängerdaten sowie die Induktionstherapie dieser 7 Pat. sind in Tab. 40 aufgeführt.



Empfängeralter	39 (36-55) Jahre
Männlich/weiblich	5/2
Diabetesdauer vor PTX/NTX	28 (21-43) Jahre
Dialysedauer vor PTX/NTX	9 (0-84) Monate
Kalte Ischämie PTX	8 (6-12) Stunden
Kalte Ischämie NTX	9 (7-14) Stunden
Donor CMV-pos/Empfänger CMV-neg	1 von 7 Pat.
HLA-Mismatch	4 (2- 6)
NTX-Retransplantation	1 Pat.
Spenderalter	38 (24-51) Jahre
Induktionstherapie:	
ATG/Tac/MMF/Prednisolon	3 Pat.
ATG/CyA/MMF/Prednisolon	1 Pat.
IL2-Rezeptor AK/Tac/MMF/Prednisolon	3 Pat.

Tab. 40: Empfänger- und Spenderdaten sowie Induktionstherapie der 7 Pat. mit späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen. Die nicht absoluten Zahlen sind als Median [min-max] angegeben.

Eine **frühe akute Rejektion** wurde definiert als akute Rejektion, die **innerhalb der ersten 3 Monate** nach erfolgreicher PTX/NTX auftrat.

Als **späte akute Rejektion** wurde eine Abstoßungsepisode bezeichnet, die sich **mehr als 3 Monate nach** erfolgreicher **PTX/NTX** ereignete.

Bereits vor Auftreten der späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen hatten 6 der 7 Pat. insgesamt 12 akute Rejektion erlitten: Bei 5 der 7 Pat. wurden 8 frühe akute Rejektionen, die alle mit einer Methylprednisolonstoßtherapie (3 x 500 mg) behandelt wurden, festgestellt. Einer Pat. wurde nach Auftreten der zweiten frühen akuten Rejektion neben der Steroidpulstherapie zusätzlich ein IL 2-Rezeptor Ak (Daclizumab, 1x75 mg) und ein Immunglobulinpräparat in hoher Dosis (Venimmun<sup>®</sup>, 1 g pro kg Körpergewicht) intravenös verabreicht. Bei einem weiteren Pat. wurde nach Auftreten der zweiten frühen akuten Rejektion neben der Steroidpulstherapie die immunsuppressive Therapie von CyA auf Tac umgestellt.

Bei 2 der 7 Pat. traten 4 späte akute Rejektionen auf, die erfolgreich mit 5 Steroidpulstherapien behandelt wurden (4 Therapien 3 x 500 mg, 1 Therapie 5 x 500 mg).

Abb. 20 veranschaulicht die Abstoßungsepisoden und -therapien, die sich bis zum Auftreten der OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen ereignet hatten.

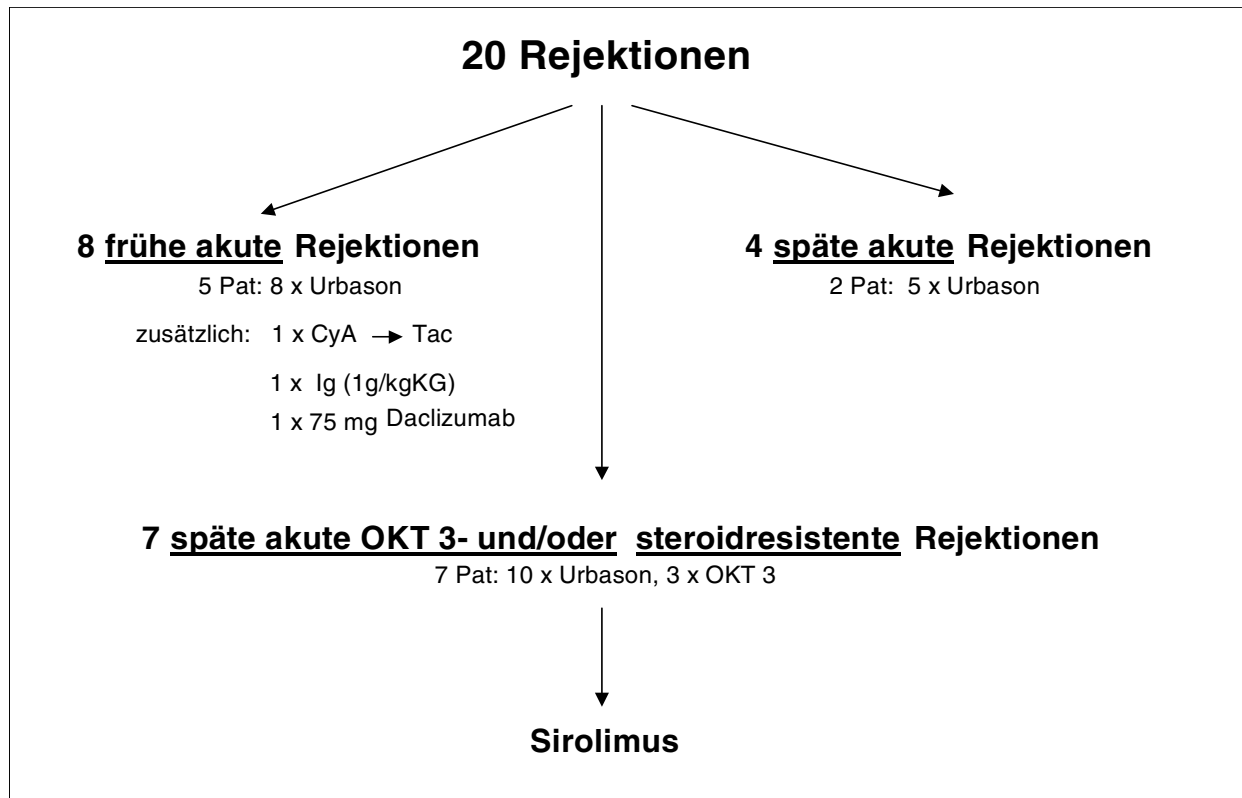


Abb. 20: Abstoßungsepisoden und -therapien, die sich bis zum Auftreten der 7 OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen bei den 7 davon betroffenen Pat. ereignet hatten.

**Späte akute Rejektionen** wurden als **steroidresistent** bezeichnet, wenn die klinische oder histologische Verlaufsuntersuchung nach einer **5tägigen Steroidpulstherapie** (5x500 mg Methylprednisolon) **keine anhaltende Besserung** des Befundes zeigte. Eine **OKT 3-Resistenz** lag vor, wenn die klinische oder histologische Verlaufsuntersuchung nach einer **5tägigen OKT 3-Therapie** (5x5 mg Orthoclone OKT 3<sup>®</sup>) **keine anhaltende Besserung** des Befundes zeigte.

Klinische Verlaufparameter waren: Serumkreatinin für die NTX-Funktion sowie Nüchternblutglukose, Lipase und HbA1c für die PTX-Funktion. Die histologische Beurteilung von NTX- und PTX-Biopsien erfolgte nach der Banff<sup>117</sup>- bzw. der Drachenberg-Klassifikation<sup>118</sup>.

Insgesamt traten bei allen 7 Pat. je eine späte akute OKT 3- und/oder steroidresistente Rejektion auf. Alle Pat. hatten zur Therapie dieser späten akuten Rejektionen je eine Steroidpulstherapie (5 x 500 mg Methylprednisolon) erhalten. Drei Pat. wurden zusätzlich mit 5x5 mg OKT 3 therapiert, was in allen 3 Fällen in Kombination mit der nochmaligen Verabreichung von 3x500 mg Methylprednisolon geschah.

4 der 7 Pat. mit steroidresistenter Rejektion erhielten kein OKT 3, sondern begannen sofort nach der fehlgeschlagenen Methylprednisolonpulstherapie mit der SRL-Therapie. Die Gründe hierfür waren bei zwei Pat. der Wunsch, lieber eine SRL-Therapie als eine OKT 3-Therapie zu versuchen. Bei einem weiteren Pat. ergab die NTX-Biopsie neben der akuten Rejektion den Befund einer Transplantatglomerulopathie. Durch Gabe von SRL erhofften wir uns, diese Veränderung günstig zu beeinflussen. Die vierte Pat. hatte bei ihrer ersten NTX eine Induktion mit Anti-Lymphocytenglobulin (ALG) und eine Rejektionstherapie mit OKT 3 erhalten. Zur PTX/NTX erhielt sie eine Induktion mit ATG, so dass wir an Stelle einer neuerlichen OKT 3-Gabe lieber SRL verabreichten, weil für SRL nicht nur antiproliferative, sondern auch gegen die Entstehung von Neoplasien gerichtete Eigenschaften nachgewiesen wurden<sup>40,41,148</sup>.

Alle späten akuten OKT3- und/oder steroidresistenten Rejektionen wurden bioptisch gesichert (4 NTX- und 4 PTX-Biopsien):

- 4 NTX-Biopsien zeigten eine Rejektion der Grade I, I, I, IIb (nach Banff).
- 4 PTX-Biopsien zeigten Rejektionen des Schweregrads I, II,II, III. Eine der PTX-Rejektionen wies zusätzlich chronische Veränderungen auf.

Somit wurde bei jedem Pat. zumindest eines seiner beiden Transplantate biopsiert. Klinisch bestand bei zwei weiteren Transplantaten der Verdacht auf eine späte akute steroidresistente Rejektion so dass insgesamt bei:

- 3 Pat. von einer simultanen Rejektion von PTX und NTX
- 2 Pat. von einer alleinigen PTX-Rejektion und
- 2 Pat. von einer alleiniger NTX-Rejektion ausgegangen wurde.

Der Verlauf dieser späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistente Rejektionen, die an 5 PTX und 5 NTX auftraten, wird im Folgenden beschrieben. Alle Pat. erhielten, nachdem die Steroidpulstherapie und ggf. die OKT 3-Therapie nicht zu einer erfolgreichen Behandlung der späten akuten Rejektionen geführt hatte, initial 5 mg SRL/Tag. Gleichzeitig wurde die MMF-Therapie beendet. Der SRL-Spiegel wurde in der akuten Phase der Therapie auf 10 ng/ml eingestellt (HPLC-MS Methode). Nach erfolgreicher Rejektionstherapie wurde die SRL-Dosis reduziert, so dass ein Spiegel von 6-8 ng/ml aus der Reduktion resultierte. Der Tac-Spiegel wurde initial auf 10 ng/ml und nach Stabilisierung der Situation auf 6-7 ng/ml eingestellt. Der mit CyA behandelte Pat. wies initial einen Spiegel von 220 ng/ml auf, der im weiteren Verlauf auf 150 ng/ml reduziert wurde.

Abb. 21 fasst die Anzahl der von der akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektion betroffenen Transplantate, die Medikamente, die zur Therapie dieser Rejektionen ohne Erfolg verabreicht wurden und die immunsuppressive Therapie nach Beginn der SRL-Therapie zusammen.

- PTX- Rejektionen: 5 (bioptisch gesichert: 4)
- NTX- Rejektionen: 5 (bioptisch gesichert: 4)

**Behandlung:**

Methylprednisolonstoßtherapie:	10 x
OKT 3- Therapie:	3 x
SRL- Zielspiegel (initial):	10 - 12 ng/ml
SRL- Zielspiegel (im Verlauf):	8 ng/ml
Tac- Zielspiegel (initial):	8 - 10 ng/ml
Tac- Zielspiegel (im Verlauf) :	6 ng/ml
MMF:	abgesetzt
Prednisolondosis:	unverändert

Abb. 21: Anzahl der von der akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektion betroffenen Organe und Zusammenfassung der daraufhin ergriffenen immunsuppressiven Therapiemaßnahmen.

Eine statistische Auswertung dieses Therapieversuchs erfolgte nicht, da es sich hierbei um einen ersten Erfahrungsbericht mit kleiner Fallzahl handelte, durch den geklärt werden sollte, ob die klinische Anwendung von SRL bei PTX/NTX-Pat. mit OKT 3- und/oder steroidresistenter Rejektion, bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil zur Rettung des betroffenen Organs eine mögliche Behandlungsoption darstellen könnte. Auch hatten die 7 Pat. bis zum Auftreten der OKT3- und/oder steroidresistenten Rejektionen keine einheitliche Vorbehandlung erhalten.

## **4.3 Ergebnisse**

### 4.3.1 Nachbeobachtungszeit

Von Beginn der PTX/NTX bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit vergingen 28 Monate (21-57), von Beginn der PTX/NTX bis zum Beginn der SRL-Therapie 9 Monate (6-32). Die mittlere Dauer der SRL-Therapie betrug am Ende der Beobachtungsperiode, also am 30.6.02, 23 Monate (15-29) [Alle Angaben als Median, min-max].

### 4.3.2 Nierentransplantatfunktion

Durch Applikation des SRL konnte die Funktion der 5 NTX mit später akuter OKT 3- und/oder steroidresistenter Rejektion in 3 Fällen verbessert werden. Eine Pat. wurde 7 Monate nach Beginn der SRL-Therapie dialysepflichtig, bis zum Ende der Beobachtungsperiode entwickelte sich aber wieder eine normale Diurese. Ein weiterer Pat. zeigte nach initialer Besserung eine langsam fortschreitende Verschlechterung seiner NTX-Funktion, die auf eine bioptisch gesicherte chronische Transplantatglomerulopathie zurückzuführen war. Er war zum Ende der Beobachtungsperiode bereits 14 Monate mit SRL therapiert und (noch) dialysefrei. Die Ergebnisse sind in Tab. 41 zusammengefasst.

	Beginn SRL	SRL- 6 Monate	SRL-12 Monate	SRL 18 Monate
Kreatinin (mg/dl)	2,4 (1,5-2,8)	2,3 (1-4,3)	1,8 (1-4,7)*	2,0 (1,4-4,5)*
Ohne Dialyse	alle Pat.	alle Pat.	4 von 5 Pat.	4 von 5 Pat.

Tab. 41: Serumkreatininverlauf (mg/dl, Median [min-max]) und Angabe zur Dialysefreiheit der 5 Pat. mit später akuter OKT 3- und/ oder steroidresistenter NTX-Rejektion. (\*= Das Serumkreatinin der dialysepflichtigen Pat. wurde nicht aufgeführt).

Außerdem ist der individuelle Serumkreatininverlauf der 5 Pat. mit später akuter OKT und /oder steroidresistenter NTX-Rejektion in Abb 22 dargestellt.

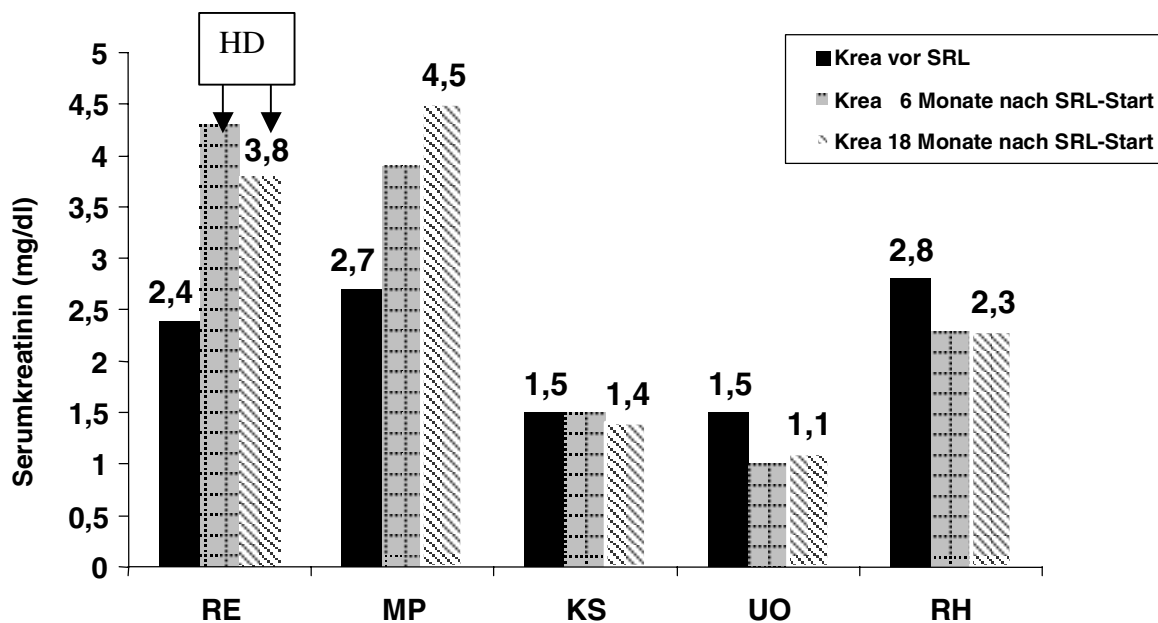


Abb 22: Individuelle Serumkreatininkonzentration (mg/dl) der 5 Pat. mit später akuter OKT 3- und /oder steroidresistenter NTX-Rejektion zu Beginn der SRL-Therapie sowie 6 und 18 Monate danach (HD = Hämodialyse).

### 4.3.3 Pankreastransplantatfunktion

Bei allen 5 Pat. mit später akuter OKT 3- und/oder steroidresistenter PTX-Rejektion normalisierte sich die Serumlipase nach Aufnahme der SRL-Therapie (Abb. 23).

Das HbA1c blieb normal oder normalisierte sich bei 3 der 5 Pat.. Bei den Pat. mit nicht normalisiertem HbA1c war in einem Fall ein Abfall von 6,9 auf 6,6% und im anderen Fall ein Anstieg von 7,8 auf 8,1% zu verzeichnen (Abb. 24).

Insulinpflichtigkeit trat bei 2 Pat. im Rahmen der späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten PTX-Rejektion auf. In einem Fall konnte die exogene Insulinzufuhr gestoppt werden, im zweiten Fall konnte der Bedarf an exogenem Insulin deutlich reduziert werden (Abb. 25).

Die Auswirkungen der SRL-Therapie auf die akuten OKT3- und/ oder steroidresistenten PTX-Rejektionen sind in Tab. 42 zusammengefasst.

	Beginn SRL	SRL-6 Monate	SRL-12 Monate	SRL-18 Monate
Lipase (U/l)	376 (107-909)	37 (11- 58)	39 (15- 55)	25 (23- 42)+
HbA1c (%)	6,4 (5,2-6,6)*	5,5 (5,4-5,6)**	5,7 (5,1-6,6)**	5,7 (5,2-6,6)+**
Insulindosis (IE)	0 (0-40)	0 (0 -12)	0 (0- 10)	0 (0-12)+
Insulinpflichtigkeit	2 von 5 Pat.	1 von 5 Pat.	1 von 5 Pat.	1 von 4 Pat.+

Tab. 42: Serumlipase (U/l), HbA1c (%) und Dosis des exogen zugeführten Insulins (IE) als Median [min-max] sowie Anzahl der Pat., die zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt insulinpflichtig waren, im zeitlichen Verlauf (\*= das HbA1c der zwei Pat., die zu diesem Zeitpunkt insulinpflichtig waren, wurde nicht aufgeführt; \*\*= das HbA1c des einen Pat., der zu diesem Zeitpunkt insulinpflichtig war, wurde nicht aufgeführt). (+= Ein Pat. hatte die Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten noch nicht erreicht).

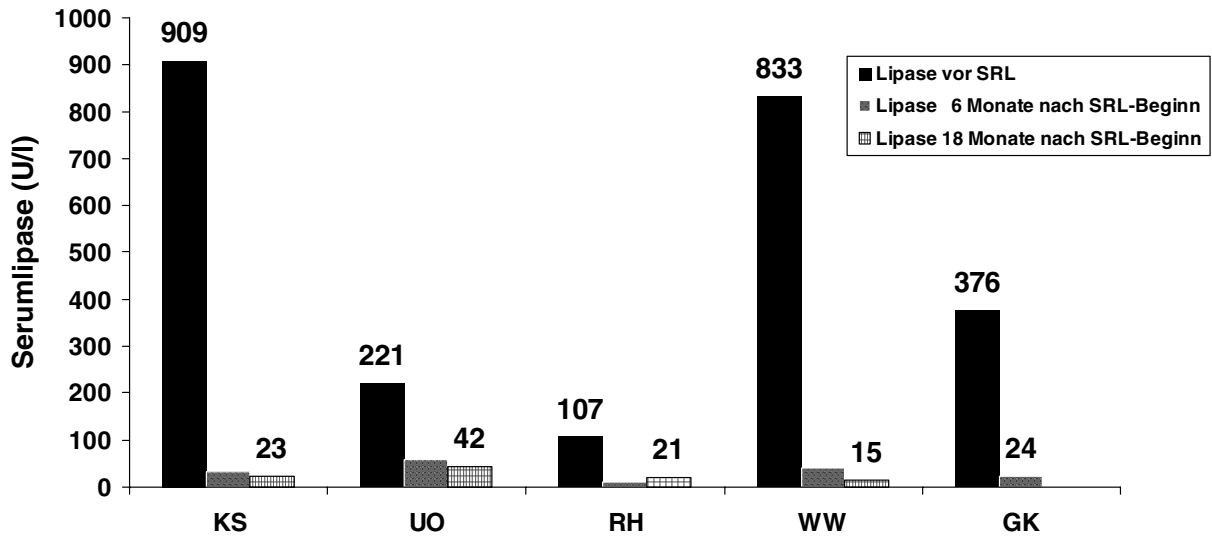


Abb. 23: Individuelle Serumlipasekonzentration (U/l) der 5 Pat. mit später akuter OKT 3- und/ oder steroidresistenter PTX-Rejektion zu Beginn der SRL-Therapie sowie 6 und 18 Monate danach.

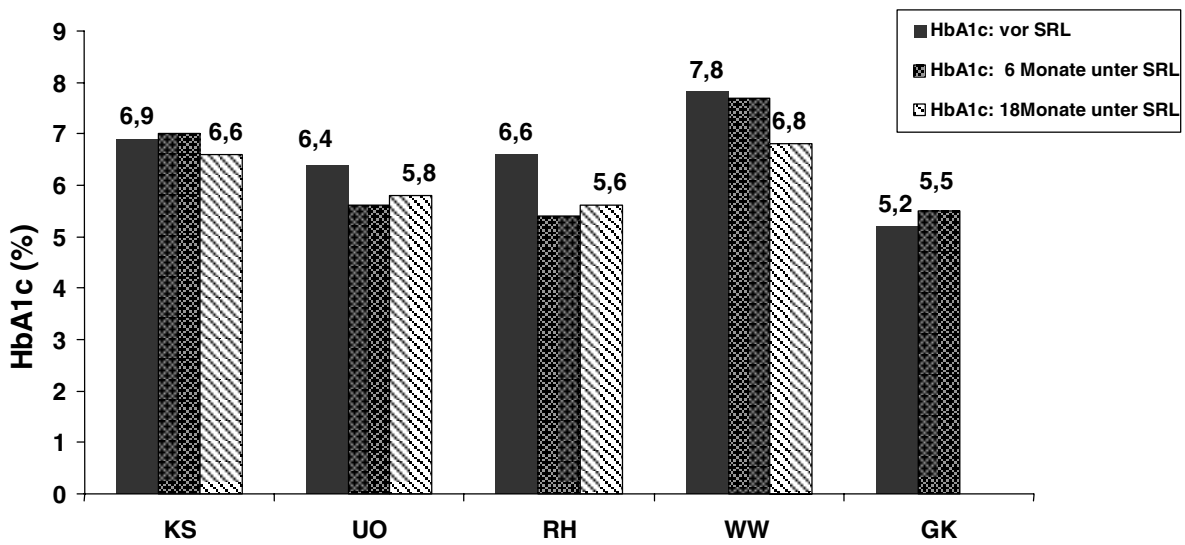


Abb 24: Individuelle HbA1c Konzentration (%) der 5 Pat mit später akuter OKT 3- und /oder steroidresistenter PTX- Rejektion zu Beginn der SRL- Therapie sowie 6 und 18 Monate danach.



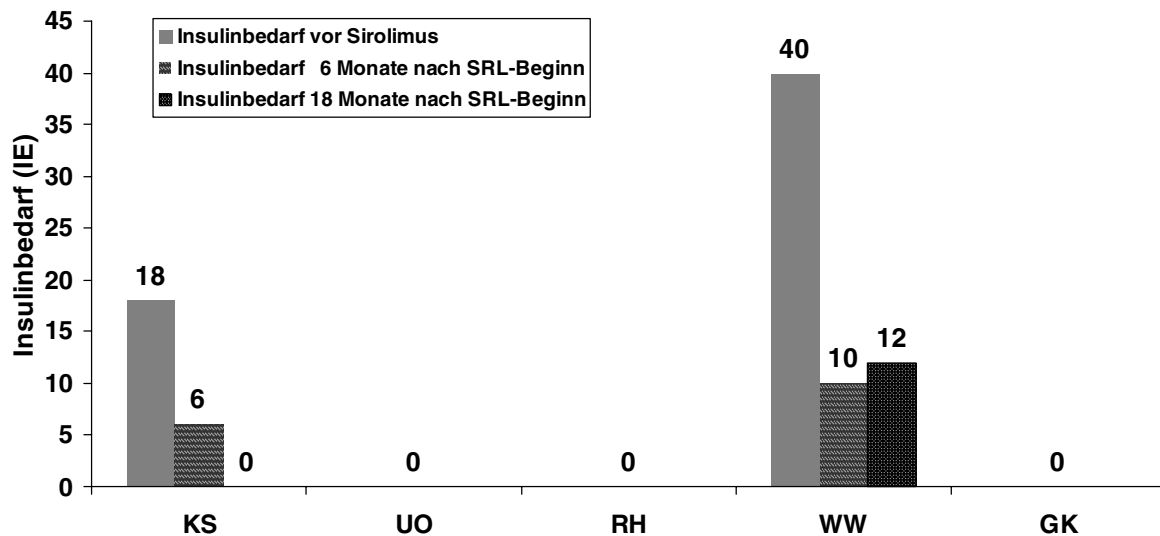


Abb 25: Bedarf an exogener Insulinzufuhr (IE) der 5 Pat mit später akuter OKT 3- und /oder steroidresistenter PTX-Rejektion zu Beginn der SRL-Therapie sowie 6 und 18 Monate danach.

#### 4.3.4 Dosis der immunsuppressiven Erhaltungstherapie

Die unter 4.2 dargestellte Umstellung der Immunsuppression nach Auftreten der späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektion konnte bei allen Pat. ohne größere Probleme durchgeführt werden. Nachdem zum Beginn der SRL-Therapie relativ hohe Spiegel von Tac bzw. CyA gemessen wurden, waren diese im weiteren Verlauf rückläufig. Neben der Dosis des SRL wurde auch die Prednisolondosis im weiteren Verlauf reduziert. Die Medikamentendosierung und der Medikamentenspiegel (so weit gemessen) der immunsuppressiven Erhaltungstherapie sind in Tab. 43 zusammengefasst.

	Beginn der SRL-Therapie	SRL 6 Monate	SRL 12 Monate	SRL 18 Monate
SRL-Dosis (mg/Tag) (n=7)	5 (5)	3 (0,5-7)	2 (0,5-6)	3 (2-7)*
SRL-Spiegel (ng/ml) (n=7)	---	13 (6-21)	8 (2-14)	7 (2-12)*
Tac-Dosis (mg/Tag) (n=6)	5 (3--7)	5 (3- 7)	5 (4-7)	6 (4-10)*
Tac-Spiegel (ng/ml) (n=6)	10 (6-13)	8 (7- 9)	7 (1-8)	6 (2-7)*
CyA-Dosis (mg/Tag) (n=1)	170	150	160	170
CyA-Spiegel (ng/ml) (n=1)	222	166	147	187
Prednisolondosis (mg/Tag) (n=7)	8 (5-10)	6 (5-8)	5 (5)	5 (5)*

Tab. 43: Dosis und Talspiegel (Median [min-max]) von SRL, Tac und CyA sowie Dosis von Prednisolon (Median [min-max]) aller 7 Pat. mit OKT 3- und/ oder steroidresistenter Rejektion im zeitlichen Verlauf (\*= Ein Pat. hatte die Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten noch nicht erreicht).

#### 4.3.5 Lipide, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen

Die im weiteren Verlauf gemessenen Konzentration der Blutfette (HDL-, LDL-, Gesamtcholesterin und Triglyceride) sowie der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen unterlagen im wesentlichen nur geringfügigen Schwankungen. Allerdings musste bei 2 Pat. die SRL-Dosis reduziert bzw. das Präparat vorübergehend abgesetzt werden, da kurzfristig Thrombozytenkonzentrationen von <100/nl festgestellt wurden. Lipidsenker wurden nach Beginn der SRL-Therapie in zunehmendem Maße verordnet (Tab. 44).

	Beginn der SRL-Therapie	SRL 6 Monate	SRL 12 Monate	SRL 18 Monate
Cholesterin (mg/dl) (n=7)	212 (131-231)	208 (170-238)	190 (153-220)	191 (153-198)*
HDL-Cholesterin (mg/dl) (n=7)	57 (43- 65)	64 (53- 85)	69 (43- 72)	73 (47- 94)*
LDL-Cholesterin (mg/dl) (n=7)	104 (52-154)	117 (78-160)	87 (82-124)	113 (77-178)*
Triglyceride (mg/dl) (n=7)	127 (91-197)	167 (94-232)	124 (90-302)	133 (87-266)*
Fibrate	1 von 7 Pat.	1 von 7 Pat.	1 von 7 Pat.	1 von 6 Pat.*
CSE-Hemmer	2 von 7 Pat.	4 von 7 Pat.	5 von 7 Pat.	4 von 6 Pat.*
Leukozytenzahlen (pro nl) (n=7)	7 (5- 12)	6 (3- 8)	6 (5- 9)	6 (4- 8)*
Thrombozytenzahlen (pro nl) (n=7)	230 (113-243)	190 (136-332)	240 (107-287)	200 (145-267)*

Tab. 44: Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride sowie Leukozyten- und Thrombozytenzahlen (Median [min-max]) aller 7 Pat. mit OKT 3- und/ oder steroidresistenter Rejektion im zeitlichen Verlauf (\*= Ein Pat. hatte die Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten noch nicht erreicht).

#### 4.3.6 Nebenwirkungen von Sirolimus

Mögliche, auf den SRL-Einsatz zurückzuführende Nebenwirkungen waren:

Beginn einer lipidsenkenden Therapie nach SRL-Start	4 Pat.
Diarrhoe (therapierbar bzw. spontan sistierend)	4 Pat.
Stomatitis	2 Pat.
Kopfschmerzen	2 Pat.
Arthralgien	2 Pat.
Thrombozytopenie	2 Pat.
Harnwegsinfekte	2 Pat.
Bauchschmerzen	1 Pat.
Menstruationsbeschwerden und -unregelmäßigkeiten	1 Pat.
Haarausfall (weitestgehend reversibel)	1 Pat.
Ödembildung	1 Pat.
Tuberkulose (reaktiviert)	1 Pat.

#### 4.3.7 Rejektionen nach Aufnahme der Sirolimus-Therapie und kumulativ verabreichte Rejektionstherapie

Die Nachbeobachtungszeit seit Aufnahme der SRL-Therapie betrug am 30.6.02 durchschnittlich 23 [11-27] Monate (Median, [min-max]). In diesem Zeitraum wurde eine späte akute Rejektion beobachtet, die mit einer weiteren Methylprednisolonstoßtherapie und einer zusätzlichen niedrig dosierten Gabe von MMF therapiert wurde. Abb. 26 fasst nochmals alle Rejektionsepisoden und die daraufhin erfolgten Therapiemaßnahmen der 7 Pat. mit späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen zusammen.

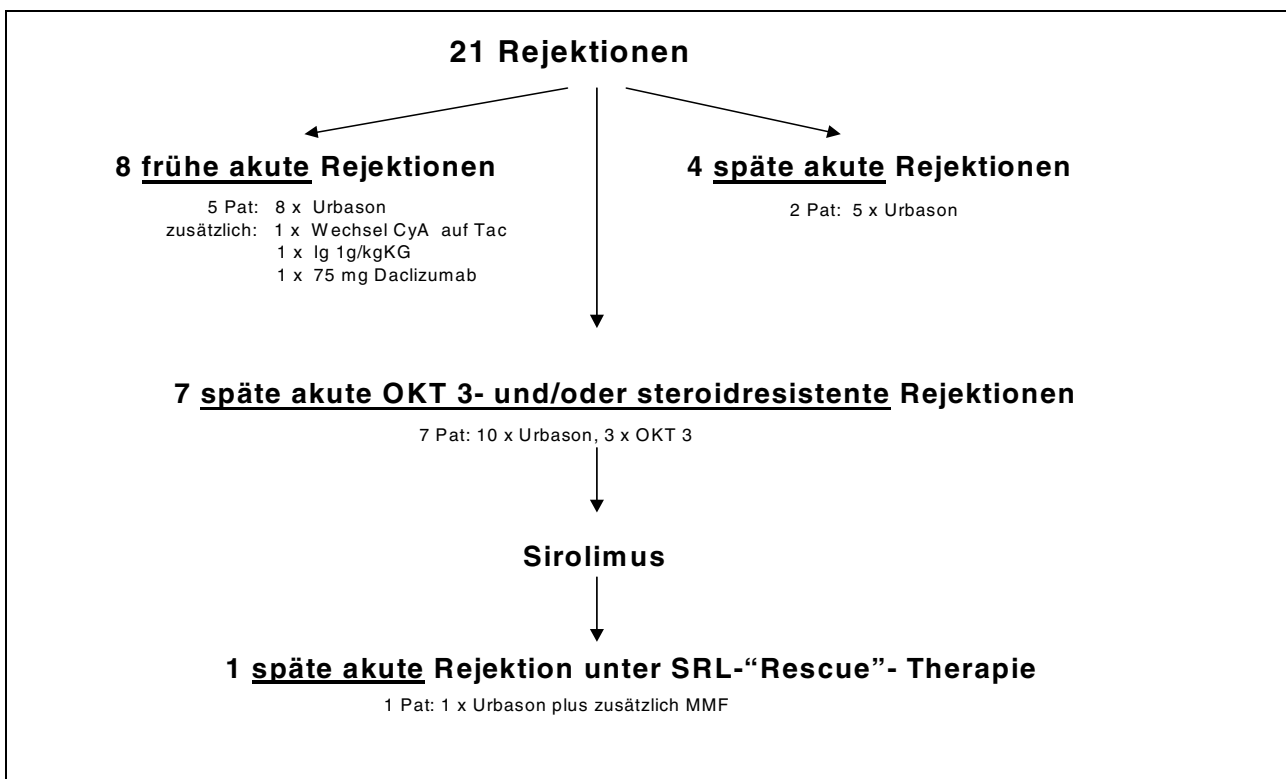


Abb. 26: Schema aller Abstoßungsepisoden und -therapien, die sich bei den 7 Pat. mit OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (30.6.02) ereignet hatten.

Insgesamt traten bei den 7 Pat. mit später akuter OKT 3- und/oder steroidresistenter Rejektion insgesamt 20 akute Abstoßungsepisoden auf (2,9/Pat.), die mit 24 Methylprednisolonstoßtherapien (3,4/Pat.) und 3 OKT 3-Therapien (0,4/Pat.) behandelt wurden.

Zusätzliche Therapiemaßnahmen waren der Einsatz von SRL (7x), die Verabreichung des IL 2-Rezeptor Antikörpers Daclizumab (1x), ein Wechsel des Calineurininhibitoren

von CyA auf Tac (1x), die Verabreichung einer hochdosierten Immunglobulintherapie (1x) sowie das Hinzufügen von MMF zur immunsuppressiven Therapie.

#### 4.4 Diskussion

Sirolimus (SRL) ist ein vom Strahlenpilz *Streptomyces hygroscopicus* produziertes makrozyklisches Lakton<sup>149,150</sup> mit starker immunsuppressiver Wirkung<sup>151,152,153</sup>. Es wird in der Transplantationsmedizin zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt und hat sich hierbei als wirksames Präparat zur Reduktion akuter Rejektionen erwiesen<sup>23,154,155</sup>. Dies gilt auch für die Behandlung der chronischen Transplantatdysfunktion und -vaskulopathie<sup>33,156,157</sup>. Darüber hinaus wurde demonstriert, dass unter einer SRL-Therapie eine Calcineurininhibitor<sup>158,159</sup>- und/oder Steroidtherapie<sup>23,160,161,162</sup> nicht nur deutlich reduziert, sondern auch beendet werden kann, was SRL auch für die PTX- und Inselzelltransplantation zur interessanten Therapiealternative macht<sup>7,23, 111,162</sup>.

##### 4.4.1 Späte akute Rejektionen

In der hier vorgestellten Untersuchung wurde SRL als letztmögliche Therapieoption bei späten akuten OKT 3- und/oder steroidresistenten Rejektionen eingesetzt<sup>163</sup>. Aus der NTX-Literatur ist bekannt, dass die akute Rejektion einer von mehreren wichtiger Risikofaktoren ist, die die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion bis hin zum Transplantatverlust begünstigen<sup>114,145,164,165,166</sup>. Hierbei soll die späte akute Rejektion stärkere Auswirkungen auf die Entstehung einer chronischen Transplantatdysfunktion haben als die frühe akute Rejektion<sup>50, 145,167,168,169</sup>. Somit ist die Unterscheidung in frühe und späte akute Rejektionen für das Transplantat von prognostischer Bedeutung. Erstaunlicherweise ist jedoch der Zeitpunkt, von dem ab von einer späten akuten Rejektion gesprochen werden sollte, nicht exakt definiert. In der Literatur finden sich hierzu Angaben die zwischen >60 Tagen<sup>50,168,169</sup> und >6 Monaten *post transplantationem* schwanken<sup>145,167</sup>. Wir bezeichnen akute Rejektionen, die bei unseren Pat. nach >3 Monaten auftreten, als späte akute Rejektionen, da sich erfahrungsgemäß die meisten PTX/NTX-Pat. zu diesem Zeitpunkt in einem stabilen Zustand befinden, der unter anderem eine gleichmäßige (immunsuppressive) Therapieführung ermöglicht.

#### 4.4.2 Steroidresistente Rejektionen

Späte akute Rejektionen bei PTX/NTX-Pat. sind häufig auf eine zu niedrige immun suppressive Erhaltungstherapie mit z. B. CyA<sup>57</sup> oder MMF<sup>170</sup> zurückzuführen und erweisen sich nicht selten als steroidresistent<sup>170</sup>. Auch steroidresistente Rejektionen stellen eine ernsthafte Bedrohung für die betroffenen Transplantate dar. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Rejektion durch die anschließende Antikörpertherapie und eine ggf. nochmalige Steroidpulstherapie nicht beherrscht werden kann. Als therapeutische Optionen stehen dann nur noch die Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Tac<sup>171,172</sup> oder MMF<sup>147,173</sup> zur Verfügung. Der Nutzen einer sog. Tac-„Rescue Therapie“ bei akuter Rejektion ist auch für PTX/NTX-Pat. beschrieben<sup>174</sup>, es liegt aber keine größere kontrollierte Studie zu diesem Thema vor. Trotzdem ist es in vielen Transplantationszentren üblich, bei immunologischen Problemen CyA durch Tac zu ersetzen und ggf. MMF in die Therapie neu einzufügen. Derzeit werden allerdings ca. 80% der US-amerikanischen PTX/NTX-Pat. mit Tac und MMF therapiert<sup>8</sup>. Dies war auch bei 6 der 7 Pat., über die hier berichtet wurde, der Fall. In dieser Situation kann eine Erhöhung der Tac- und/oder MMF-Dosis vorgenommen werden. Führt dies nicht zum Erfolg, stehen ausnahmslos Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die bei PTX/NTX-Pat. noch nicht oder nur in Einzelfällen zum Einsatz kamen, wie z. B. die hochdosierte Gabe von Immunglobulinen<sup>175,176</sup>, die Durchführung von Plasmapheresen oder Immunabsorptionen<sup>177</sup> oder die Gabe des Anti-CD 20 Antikörpers Rituximab bei humoraler Rejektion<sup>178</sup>.

#### 4.4.3 Therapie antikörper- und/oder steroidresistenter später akuter Rejektionen mit Sirolimus

Auch SRL wurde bisher bei PTX/NTX-Pat. nicht zur Therapie akuter Rejektionen eingesetzt. Im Tierversuch konnten akute Rejektionen nach NTX, PTX und Herztransplantation durch Rapamycin erfolgreich behandelt werden<sup>179</sup>. Hong<sup>147,180</sup> konnte diese Ergebnisse kürzlich auch im klinischen Bereich, nämlich bei 36 NTX-Pat. mit schweren OKT 3- oder ATGAM-resistenten Rejektionen (Banff IIb-III° nach der Klassifikation von 1993), bestätigen. In dieser Untersuchung wurde die immunsuppressive Therapie, die bis zum Auftreten der OKT 3- oder ATGAM-resistenten Rejektionen nur aus CyA und Steroiden bestanden hatte, um SRL oder MMF erweitert, was bei 96% der mit SRL be-

handelten und 67% der mit MMF behandelten Pat. ( $p < 0,05$ ) zu einer deutlichen Verbesserung der NTX-Funktion führte. Nach einem Jahr betrug das Serumkreatinin in der SRL-Gruppe 2,8 und in der MMF-Gruppe 3,2 mg/dl. Weitere Rejektionen nach Umstellung der Therapie traten bei 4% der mit SRL Pat. und 8% der MMF-Gruppe auf.

23 Monate nach Auftreten der OKT3- und/oder steroidresistenten Rejektionen waren in der hier vorgestellten Untersuchung jeweils 4 der 5 betroffenen PTX und NTX noch funktionstüchtig. Dieses Ergebnis ist mit anderen „Rescue“-Therapien, die z. B. bei NTX-Pat. mit antikörper- und/oder steroidresistenten Rejektionen durchgeführt wurden, vergleichbar<sup>171,172</sup>, wird aber von den mit SRL behandelten Pat. Hongs<sup>147</sup> übertroffen: 96% seiner mit SRL therapierten Pat.<sup>147</sup> verfügten ein Jahr nach Beginn der SRL-Therapie trotz der schweren vaskulären Rejektionen über ein funktionstüchtiges Transplantat. Grund hierfür könnte die relativ hoch dosierte SRL-Therapie sein (~ 10 mg/Tag in der ersten Woche, danach ~ 6 mg/Tag), die trotz eines 1 Jahr nach Beginn der SRL-Therapie gemessenen mittleren Serumkreatininwerts von 2,8 mg/dl das Fortschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz eventuell deutlich verlangsamt hat. Eine so hohe Dosierung wurde unseren PTX/NTX-Pat. nicht verabreicht. Dies wäre, in Anbetracht der von uns unter der Kombination Tac/SRL/Prednisolon beobachteten Nebenwirkungen (s. o.), wahrscheinlich auch gar nicht möglich gewesen.

Im Gegensatz zu Hongs<sup>147</sup> NTX-Pat. waren die NTX-Rejektionen unseren PTX/NTX-Pat. von geringerem Schweregrad. Dies erstaunt, da die Anzahl der HLA-Mismatches vergleichbar war (NTX-Pat. von Hong: 5 HLA-Mismatches, PTX/NTX-Pat.: 4 HLA-Mismatches) und die PTX/NTX mit einer höheren Rejektionswahrscheinlichkeit vergesellschaftet sein soll als die alleinige NTX<sup>9,29</sup>. Ursache für den geringeren Schweregrad der Rejektionen bei den PTX/NTX-Pat. könnte die intensivere immunsuppressive Therapie sein, die unseren PTX/NTX-Pat. verabreicht wurde (PTX/NTX-Pat.: Quadruple Therapie, NTX-Pat.: Dualtherapie mit nur vereinzelter Induktionstherapie).

Derzeit ist die Frage offen, ob anhand des nach Banff klassifizierten Schweregrads einer Rejektion die Langzeitfunktion des Transplantats vorhergesagt werden kann. Dies gilt besonders für die Situationen, in denen keine vaskuläre NTX-Rejektion nachweisbar ist<sup>48,120</sup>. Weniger umstritten ist, dass die Höhe und Dauer des Serumkreatininanstiegs die Prognose des NTX-Überlebens beeinflusst<sup>48,167</sup>. Hieraus folgt, dass die im Vergleich zu Hongs Pat.<sup>147</sup> bessere NTX-Funktion unserer PTX/NTX-Pat. am ehesten

auf den geringeren Abfall der Kreatininclearance zum Zeitpunkt der Rejektion (Cockcroft-Clearance der NTX-vs. PTX/NTX-Pat. zum Zeitpunkt des Beginns der „Rescue-Therapie“: 20 vs. 40 ml/min, 12 Monate danach: 40 vs. 50 ml/min), wahrscheinlich aber auch auf den geringeren Schweregrad ihrer Rejektionen zurückzuführen ist (Hongs<sup>147</sup> NTX-Pat. wiesen alle eine vaskuläre Rejektion auf). Möglicherweise wurden die Rejektionen bei den von uns sehr engmaschig beobachteten PTX/NTX-Pat. aber auch früher diagnostiziert und therapiert.

Eine neuerliche akute Rejektionsepisode nach erfolgreicher SRL-Therapie wurde nur bei einem unserer PTX/NTX-Pat. registriert, was mit den von Hong<sup>147</sup> gemachten Beobachtungen (je eine erneute Rejektion in der SRL- bzw. MMF-Gruppe) übereinstimmt. Bei diesem PTX/NTX-Pat. wurde die Rejektion durch nochmalige Gabe eines Methylprednisolonstoßes und Erweiterung der Therapie um MMF therapiert. Da bei dem Pat. aber neben der akuten auch eine chronische Rejektion nachweisbar war, kam es nach initialer Besserung zu einem langsamen Anstieg des Kreatinins (siehe Abb. 22, Pat. M. P.). Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten. Wir erhoffen uns bei dem Pat. von der Kombinationstherapie mit MMF und SRL eine weitere Verzögerung des Auftretens der terminalen Niereninsuffizienz. Hierfür sprechen zumindest tierexperimentelle Daten<sup>34,181,182</sup>.

Der Effekt der SRL-Therapie auf die Pankreastransplantate, bei denen eine späte akute OKT3- und/oder steroidresistente Rejektion nachgewiesen wurde, war ebenfalls günstig. Von 2 Pat., die im Rahmen der Rejektion insulinpflichtig geworden waren, konnte bei einer Pat. eine Insulinunabhängigkeit und bei einem anderen Pat. eine deutliche Reduktion der täglich erforderlichen Insulindosis erzielt werden. Da der histologische Schweregrad einer PTX-Rejektion mit dem PTX-Überleben gut korreliert<sup>118</sup> und bei den hier vorgestellten Pat. meist mittelschwere Rejektionen registriert wurden, bestanden gute Bedingungen für einen Therapieerfolg nach Beginn der SRL-Therapie.



#### 4.4.4 Weitere Effekte und Nebenwirkungen von Sirolimus

Die positiven Effekte der SRL-Therapie sind vermutlich nicht allein auf ihre immunsuppressive Wirkung sondern auch auf die Reduktion diabetogener und nephrotoxischer Eigenschaften zurückzuführen. Dies ist wiederum durch die Dosisreduktionen der Calcineurininhibitoren und der Steroide nach Aufnahme der SRL-Therapie bedingt.

Hyperlipidämie ist eine häufig beobachtete Nebenwirkung von SRL<sup>147,151</sup> und wird u. a. auf den verminderten Abbau ApoB 100-haltiger Lipoproteine<sup>183</sup> sowie eine vermehrte Aktivität der Fettgewebslipase und/oder eine verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase<sup>183,184</sup> zurückgeführt. Die Blutfette der meisten von uns untersuchten PTX/NTX-Pat. lagen während der gesamten Verlaufsbeobachtung im Normbereich oder waren nur leicht erhöht. Dies ist wahrscheinlich durch die relativ niedrige Dosierung des SRL und die Tatsache, dass 6 von 7 SRL-Pat. lipidsenkende Medikamente einnahmen, zu erklären.

Die von uns beobachteten und auf die SRL-Therapie zurückgeführten Nebenwirkungen finden sich in Einklang mit der Literatur<sup>185</sup>. Allerdings ist die Rate der Pat. mit Diarrhoe etwas höher, was zum einen an der gleichzeitigen Verabreichung von Tac, zum anderen an der Tatsache liegen könnte, dass es sich bei den Pat. um ehemalige Diabetiker handelte. Inwieweit die Reaktivierung der Tuberkulose auf die SRL-Therapie zurückzuführen war, ist bei der massiven immunsuppressiven Therapie, der dieser Pat. ausgesetzt war, nicht sicher zu klären.

SRL hat sich somit bei den hier behandelten PTX/NTX-Pat. als hoch effizientes Therapeutikum bei schwierigen Abstoßungsepisoden erwiesen. Es kann möglicherweise bei einer Vielzahl von Pat. zur Therapie von antikörper- und/oder steroidresistenten Rejektionen eingesetzt werden. Die Indikationen zum Einsatz von SRL bei PTX/NTX sowie die optimalen Kombinationspartner und die optimale Dosierung dieses Präparats müssen jedoch noch evaluiert werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

Mit der idealen immunsuppressiven Therapie würde man beim Empfänger eines Transplantats eine nebenwirkungsfreie Toleranz des verpflanzten Organs induzieren. Leider ist die moderne Transplantationsmedizin von diesem Ziel noch weit entfernt. Aus diesem Grunde wird einerseits an der Entwicklung neuer Substanzen mit immunsuppressiven Eigenschaften gearbeitet; andererseits wird versucht, die derzeit verfügbaren Therapeutika durch Charakterisierung und Vergleich ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils möglichst nutzbringend einzusetzen. Dies war auch das Ziel der drei in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen:

Im ersten Teil (Kapitel 2) wird über den Versuch berichtet, bei 32 zwischen 1.6.96 und 31.8.98 in unserem Klinikum mit einer kombinierten Pankreas und Nierentransplantation (PTX/NTX) versorgten Patienten bis zum 15. Monat nach der Transplantation die Glukokortikoidtherapie zu beenden. Alle Patienten wurden initial mit Anti-T-Zell Globulin (ATG), Tacrolimus (Tac), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Steroiden behandelt. Im weiteren Verlauf wurde unter dem Schutz der stark immunsuppressiv wirkenden Medikamente Tac und MMF versucht, das Steroid abzusetzen. Von diesem Vorgehen erhofften wir uns eine Reduktion Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Reduktion der Gefahr einer Überimmunsuppression.

Insgesamt konnte nach 15 Monaten bei 72% (23/32) der Patienten die Steroidtherapie fristgerecht beendet werden. Der häufigste Grund für ein nicht fristgerechtes Absetzen der Steroide waren MMF-assoziierte Nebenwirkungen, die eine Reduktion oder das Absetzen des MMF erforderlich machten, so dass die Steroidtherapie fortgeführt werden musste. Nach einer mindestens 4jährigen Nachbeobachtungsperiode waren noch 62% aller Patienten steroidfrei, davon 18 von 23 Patienten mit fristgerechter und 2 von 9 Patienten mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie. Grund für die Wiederaufnahme der Glukokortikoidtherapie war in allen Fällen das (erneute) Auftreten einer Rejektion, die in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden konnte.

Das 1- und 4-Jahres-Patienten-, Pankreastransplantat- und Nierentransplantat- Überleben war mit 100/97/100% und 97/87/91% exzellent, wobei kein Unterschied zwischen Patienten mit fristgerecht und nicht fristgerecht beendeter Steroidtherapie beobachtet

wurde. Auch unterschieden sich die Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels nicht zwischen den beiden Patientengruppen.

Die akuten Rejektionen erwiesen sich bei den Patienten, bei denen das Steroid innerhalb von 15 Monaten nach der PTX/NTX abgesetzt werden konnte, im Vergleich zu den Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, häufiger als steroidsensibel und führten häufiger zu einer Normalisierung der Transplantatfunktion. Auch wiesen die steroidfreien Patienten trotz Einnahme einer höheren MMF-Dosis eine geringere Inzidenz von CMV-Infektionen, einen niedrigeren Blutdruck und ein häufigeres, bisher nicht zu erklärendes Auftreten operationspflichtiger Komplikationen auf. Bei Patienten mit nicht fristgerechter Beendigung der Steroidtherapie wurden hingegen mehr späte als frühe akute Rejektionen beobachtet.

Diese erstmals für den Bereich der PTX/NTX über einen so langen Nachbeobachtungszeitraum erhobenen Daten zeigen, dass bei Anwendung der o. a. Immunsuppression ein großer Teil der Patienten in der immunsuppressiven Langzeittherapie ohne Steroide auskommt. Ob die so behandelten Patienten von der steroidfreien Therapie mehr profitieren als von einer steroidhaltigen, kann nur durch große vergleichende, prospektive Studien mit langer Laufzeit geklärt werden.

Der zweite Teil der Arbeit (Kapitel 3) beschäftigt sich mit dem Vergleich von Cyclosporin-Mikroemulsion (CyA) und Tac bei Patienten mit PTX/NTX. Die beiden Substanzen sind die im letzten Jahrzehnt am häufigsten in der Transplantationsmedizin eingesetzten Basisimmunsuppressiva. Trotzdem existierte bis zur Initiierung der hier dargestellten europäischen Multizenterstudie (EURO-SPK), an deren Konzeption, Patienteneinbringung und Auswertung das eigene Transplantationszentrum maßgeblich beteiligt war, für den PTX/NTX-Bereich keine größere Untersuchung, die die Effektivität der beiden Medikamente miteinander verglich.

Insgesamt erhielten 205 Patienten initial ATG, MMF, Steroide und in Abhängigkeit von der Randomisierung entweder CyA oder Tac. Nach einem Jahr befanden sich noch 77% der 103 initial mit Tac und 47% der 102 initial mit CyA behandelten Patienten in der Studie ( $p < 0,01$ ). Die häufigsten Gründe für die Beendigung der Studie waren MMF-assoziierte Nebenwirkungen und/oder Transplantatverluste in der Tac-Gruppe sowie die Umstellung der Immunsuppression infolge von Rejektionen und/oder Transplantat-

verluste in der CyA-Gruppe. Das 1-Jahres Patienten- und Nierentransplantatüberleben unterschied sich nicht zwischen den mit Tac (98 und 95%) und den mit CyA (97 und 92%) behandelten Patienten. Ein deutlicher Unterschied zugunsten der mit Tac behandelten Patienten wurde jedoch bei Auswertung des 1-Jahres-PTX-Überlebens festgestellt (91 vs. 75%). Dieser Unterschied war in erster Linie auf die höhere Rate von PTX-Thrombosierungen in der CyA-Gruppe zurückzuführen. Mögliche Ursachen hierfür könnten CyA-bedingte Veränderungen der Hämostase und/oder vermehrt unter CyA aufgetretene und nicht erkannte Rejektionen sein, die durch die Thrombose maskiert wurden.

Des Weiteren wiesen die mit Tac behandelten Patienten im Vergleich zu den mit CyA behandelten Patienten weniger akute Rejektionen mit geringerem Schweregrad, weniger wiederholte Rejektionen, weniger chirurgische Revisionen und eine kürzere Krankenhausverweildauer auf. Außerdem wurde den Tac-Patienten im Verlauf des ersten Jahres nach PTX/NTX eine geringere MMF- und eine höhere Steroiddosis verabreicht. Kein Unterschied zwischen CyA- und Tac-Patienten fand sich hingegen bei Analyse der Parameter der Nierenfunktion, des Lipid- und des Glukosestoffwechsels sowie der Anzahl der verabreichten Antihypertensiva.

Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, Tac an Stelle von CyA als primäres Basisimmunsuppressivum bei PTX/NTX-Patienten einzusetzen. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Studie durch die möglicherweise zu niedrig gewählte CyA-Dosis eingeschränkt.

Im dritten Teil der Arbeit (Kapitel 4) wurden erste Erfahrungen mit einem neuen Therapieansatz zur Behandlung später akuter OKT3- und/oder steroidresistenter Rejektionen vorgestellt. Hierbei wurden 7 Patienten mit Sirolimus (SRL) behandelt, bei denen zwischen 1997-2000 eine PTX/NTX durchgeführt wurde und die im weiteren Verlauf eine späte akute OKT3- und/oder steroidresistente Rejektion entwickelten. Der Therapieversuch mit SRL wurde nur bei Patienten unternommen, bei denen keine erprobte Option zur Rettung des Transplantats bestand oder die eine OKT3-Therapie ablehnten.

Insgesamt waren bei den 7 Patienten 10 Transplantate (5 Nieren- und 5 Pankreas-transplantate) von der späten akuten OKT3- und/oder steroidresistenten Rejektion betroffen. Von den 5 betroffenen Nierentransplantaten hatten sich nach einer durch-

schnittlichen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten 3 in ihrer Funktion normalisiert/gebessert, die anderen beiden Transplantate in ihrer Funktion verschlechtert (in einem Fall bis zum Transplantatverlust). Von den 5 betroffenen Pankreastreansplantaten hatten sich, gemessen am HbA1c, 4 in ihrer Funktion gebessert. Von 2 zu Beginn der SRL-Therapie insulinpflichtigen Patienten konnte bei einer Patientin die Insulintherapie beendet werden und bei dem anderen Patienten die Zufuhr von Insulin deutlich reduziert werden.

SRL hat sich somit in der hier geschilderten klinischen Situation bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil als hoch effizientes Therapeutikum bei schwierigen Abstoßungsereignissen nach PTX/NTX erwiesen. Es kann möglicherweise bei einer Vielzahl von Patienten mit antikörper- und/oder steroidresistenten Rejektionen eingesetzt werden. Die Indikationen zum Einsatz von SRL bei PTX/NTX sowie die optimalen Kombinationspartner und die optimale Dosierung dieses Präparats müssen allerdings noch evaluiert werden.

Somit kann durch die drei in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen gezeigt werden, dass die Erweiterung des immunsuppressiven Behandlungsspektrums auch bei Typ I-Diabetikern nach Pankreas- und Nierentransplantation in zunehmendem Maße eine bedarfsadaptierte und hocheffektive Immunsuppression ermöglicht.

## Summary

For patients after organ transplantation the ideal immunosuppressive therapy would induce tolerance without side effects. However, the current transplantation medicine is still far away from having achieved this goal. For this reason continuous efforts are made to develop new immunosuppressive drugs. Furthermore much research (including the present study) has been undertaken to characterise the indication, optimise the efficacy, and minimise the side effects of presently available immunosuppressive drugs.

The first part (Chapter 2) is focussing on the attempt to withdraw steroids after successful simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) in order to reduce steroid induced side effects. All 32 SPK-patients of this study received Anti-T Cell-Globulin (ATG), Tacrolimus (Tac), Mycophenolate Mofetil (MMF) and Steroids as initial immunosuppression. Successful steroid withdrawal was defined as cessation of steroids within 15 months after SPK. This aim could be achieved in 72% (23/32) and 56% (18/32) of the patients 1 and 4 years after SPK, respectively.

The main reason not to withdraw steroids in time was caused by MMF-associated adverse effects which required a reduction or termination of the MMF therapy, thus preventing the discontinuation of the steroid therapy. On the other hand rejection episodes were the only reason for a resumption of the steroid therapy. The 1- and 4 year survival of patients, pancreas and kidney transplants was 100/97/100% and 97/87/91%, respectively. No difference was observed in patients with and without successful steroid withdrawal concerning patient and transplant survival as well as parameters of the lipid and glucose metabolism. Acute rejection episodes in patients with successful steroid withdrawal were more often steroid sensitive and showed a higher frequency of normalised transplant function as compared to acute rejections in patients under continuing steroid medication. Further advantages which could be observed in the group of patients with successful steroid withdrawal were a lower incidence of CMV-infection despite intake of higher doses of MMF and a lower arterial blood pressure; the frequency of surgical complications, however, was higher in this group.

This long term observation showed for the first time that under the above mentioned immunosuppression scheme the majority of SPK patients could be successfully and

lastingly withdrawn from steroids. However, the benefits of steroid withdrawal in SPK will need to be confirmed in larger, prospective and comparative studies with long observation periods.

In the second part (Chapter 3) of this paper, the immunosuppressive potency of the calcineurin inhibitors Ciclosporin A (CyA) and Tacrolimus (Tac) in SPK patients is compared in a randomised prospective multicentre trial for the first time. A total of 205 patients were randomised to receive CyA or Tac along with a combined scheme consisting of ATG, MMF, and steroids. After 1 year, 77% of the Tac- and 47% of the CyA-groups remained in the study ( $p < 0,01$ ), the main reason for drop-outs being MMF-associated side effects and/or transplant loss in the Tac- and change of immunosuppressive scheme in the CyA-group, respectively.

One year patient and kidney transplant survival showed no appreciable difference between groups (Tac 98/95%, CyA 97/92%), but the pancreas transplant was significantly more likely to survive 1 year under Tac (91%) as compared to CyA-medication (75%), mainly due to transplant thrombosis in the latter group. Furthermore, patients in the Tac group experienced fewer and less severe episodes of acute rejection, fewer surgical revisions and a shorter stay in hospital; they received less MMF, but more steroids during the first year after transplantation. No difference between groups was found with respect to kidney function, lipide and glucose metabolism and antihypertensive medication.

Tac thus seems to be superior to CyA as primary immunosuppressive drug after SPK; however, the results of the present study may be marred by an insufficient CyA dosage and need to be confirmed in further studies.

In the third part of the thesis (Chapter 4), preliminary experiences with a new therapeutic approach to late OKT3- and/or steroid-resistant rejection are presented. 7 SLK patients with such rejections for whom no probate therapeutic option was available were treated with Sirolimus (SRL) between 1997 and 2000. A total of 10 transplants (5 kidney and 5 pancreas) were concerned, and 3 kidneys as well as 4 pancreas transplants showed a function improvement under SRL. SRL thus seems to be a highly efficient drug for complicated SLK rejection with acceptable toxicity, and the present results warrant evaluation studies for indication and dosage finding.

All in all, the present paper shows that the immunosuppressive therapy of Type I diabetics after SLK has come a long way towards a demand-adapted, highly effective treatment with acceptable toxicity; however, without any doubt there is still a lot of room for improvement.



## Literaturverzeichnis

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61:827-837, 1967
2. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD: Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann.Surg.* 228:284-296, 1998
3. Cook K, Sollinger HW, Warner T, Kamps D, Belzer FO: Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 35:634-636, 1983
4. Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ, Colonna JO, Jarrell BE, Krishnamurthi V, Wiland AM, Bartlett ST: Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study. *Ann.Surg.* 234:689-696, 2001
5. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW: A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 66:1751-1759, 1998
6. Gruessner RW, Burke GW, Stratta R, Sollinger H, Benedetti E, Marsh C, Stock P, Boudreaux JP, Martin M, Drangstveit MB, Sutherland DE, Gruessner A: A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 61:261-273, 1996
7. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS: Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 355:376-377, 2000
8. Anonymous: Annual Report of the International Pancreas Transplantation Registry. *IPTR Newsletter* 14:1-28, 2002

9. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 57:2129-2135, 2000
10. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71:82-90, 2001
11. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH: Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353:1915-1919, 1999
12. Sinclair NR: Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *CMAJ.* 147:645-657, 1992
13. Opelz G: Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58:443-446, 1994
14. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J: Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J.Am.Soc.Nephrol.* 4:1300-1305, 1993
15. Sandrini S, Maiorca R, Scolari F, Cancarini G, Setti G, Gaggia P, Cristinelli L, Zubani R, Bonardelli S, Maffei R, Portolani N, Nodari F, Giulini SM: A prospective randomized trial on azathioprine addition to cyclosporine versus cyclosporine monotherapy at steroid withdrawal, 6 months after renal transplantation. *Transplantation* 69:1861-1867, 2000
16. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J.Am.Soc.Nephrol.* 11:1910-1917, 2000

17. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ: Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 348:643-648, 1996
18. Cantarovich D, Palneau J, Couderc JP, Murat A, Hourmant M, Boatard R, Dantal J, Karam G, Bouchot O, Souillou JP: Maintenance immunosuppression without corticosteroids following combined pancreas and kidney transplantation. *Transplant.Proc.* 23:2224-2225, 1991
19. Hricik DE, Bartucci MR, Mayes JT, Schulak JA: The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 54:868-871, 1992
20. Gruessner RW, Sutherland DE, Parr E, Humar A, Gruessner AC: A prospective, randomized, open-label study of steroid withdrawal in pancreas transplantation-a preliminary report with 6-month follow-up. *Transplant.Proc.* 33:1663-1664, 2001
21. Humar A, Parr E, Drangstveit MB, Kandaswamy R, Gruessner AC, Sutherland DE: Steroid withdrawal in pancreas transplant recipients. *Clin.Transplant.* 14:75-78, 2000
22. Jordan ML, Chakrabarti P, Luke P, Shapiro R, Vivas CA, Scantlebury VP, Fung JJ, Starzl TE, Corry RJ: Results of pancreas transplantation after steroid withdrawal under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 69:265-271, 2000
23. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP, Abecassis MM, Stuart FP: A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 73:169-177, 2002
24. Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Karam G, Souillou JP: Low incidence of kidney rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation after antithymocyte globulin induction and in the absence of corticosteroids: results of a prospective pilot study in 28 consecutive cases. *Transplantation* 69:1505-1508, 2000

- 24a. Birkeland SA: Steroid-free immunosuppression in renal transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 71: 1089-1090, 2001
25. Dubus I, Vendrely B, Christophe I, Labouyrie JP, Delmas Y, Bonnet J, Combe C: Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int.* 62:857-867, 2002
26. Brunner E, Langer F.: *Nicht parametrische Analyse longitudinaler Daten.* München-Wien, Oldenbourg Verlag, 1999
27. Anonymous: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guidline 4: Estimation of GFR.* *Am.J.Kidney Dis.* 39:S76-92, 2002
28. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J.Am.Soc.Nephrol.* 12:2517-2527, 2001
29. Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Ferguson RM: The frequency of rejection episodes after combined kidney-pancreas transplant--the impact on graft survival. *Transplantation* 58:424-430, 1994
30. Kahl A, Lorenz F, Pohle K, Bechstein W, Platz K, Neuhaus P, Frei U: Prednisolone withdrawal after pancreas-kidney transplantation in patients treated with Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 67:S223, 1999
31. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE: Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am.J.Kidney Dis.* 33:829-839, 1999
32. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, Morris RE: Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 59:655-661, 1995
33. Morris RE: Vascular and cellular mechanisms of chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 71:SS37-SS41, 2001

34. Jolicoeur EM, Qi S, Xu D, Dumont L, Daloz P, Chen H: Combination therapy of mycophenolate mofetil and rapamycin in prevention of chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 75:54-59, 2003
35. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M: Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 356:645-649, 2000
36. Danpanich E, Kasiske BL: Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 68:1859-1864, 1999
37. Souillou JP, Giral M: Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation* 72:S89-S93, 2001
38. Penn I: Cancers complicating organ transplantation. *N.Engl.J.Med.* 323:1767-1769, 1990
39. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, deB E, Loertscher R, Meterissian S: Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann.Surg.Oncol.* 9:785-788, 2002
40. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW, Geissler EK: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat.Med.* 8:128-135, 2002
41. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M: Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 73:1565-1572, 2002
42. Kahl A, Bechstein WO, Lorenz F, Steinberg J, Pohle C, Kampf D, Muller A, Settmacher U, Neuhaus P, Frei U: Long-term prednisolone withdrawal after pancreas and kidney transplantation in patients treated with ATG, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplant.Proc.* 33:1694-1695, 2001

43. Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, Ewell M, McIntosh M, Stablein D, Hodge E: Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 68:1865-1874, 1999
44. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70:1352-1359, 2000
45. Smak Gregoor PJ, de Sevaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, Hilbrands LB, van Gelder T: Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J.Am.Soc.Nephrol.* 13:1365-1373, 2002
46. Berki T, Tavakoli A, Nagy KK, Nagy G, Nemeth P: Alterations of glucocorticoid receptor expression during glucocorticoid hormone therapy in renal transplant patients. *Transpl.Int.* 15:132-138, 2002
47. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, Trpkov K, Solez K, Jeffery J: Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J.Am.Soc.Nephrol.* 9:2129-2134, 1998
48. Ishikawa A, Flechner SM, Goldfarb DA, Myles JL, Modlin CS, Boparai N, Papajcik D, Mastroianni B, Novick AC: Quantitative assessment of the first acute rejection as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 68:1318-1324, 1999
49. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63:977-983, 1997

50. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Gores PF, Gruessner RW, Najarian JS: Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 55:993-995, 1993
51. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS: Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann.Surg.* 233:463-501, 2001
52. Solez K, Vincenti F, Filo RS: Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 66:1736-1740, 1998
53. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Hasegawa A: The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J.Am.Soc.Nephrol.* 14:1046-1052, 2003
54. Hricik DE, Phinney MS, Weigel KA, Knauss TC, Schulak JA: Long-term renal function in type I diabetics after kidney or kidney-pancreas transplantation: influence of number, timing, and treatment of acute rejection episodes. *Transplantation* 64:1283-1288, 1997
55. Leggat JE, Jr., Ojo AO, Leichtman AB, Port FK, Wolfe RA, Turenne MN, Held PJ: Long-term renal allograft survival: prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplantation* 63:1268-1272, 1997
56. Stratta RJ: Late acute rejection episodes after vascularized pancreas transplantation. *Transplant.Proc.* 30:1560-1561, 1998
57. Walker JA, Klassen DK, Hooper FJ, Hoehn-Saric EW, Schweitzer EJ, Johnson LB, Bartlett ST, Weir MR: Late pancreas allograft rejection. Preliminary experience with factors predisposing to rejection. *Transplantation* 62:539-543, 1996

58. Sivaraman P, Nussbaumer G, Landsberg D: Lack of long-term benefits of steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Am.J.Kidney Dis.* 37:1162-1169, 2001
59. Ericzon BG, Wijnen RM, Kubota K, Kootstra G, Groth CG: FK506-induced impairment of glucose metabolism in the primate--studies in pancreatic transplant recipients and in nontransplanted animals. *Transplantation* 54:615-620, 1992
60. Anonymous. Third Report of the National Cholesterol Education Program: Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH. Publication No 01-3670, 1-27. 2001. NIH.  
Ref Type: Report
61. La Rocca E, Secchi A, Parlavecchia M, Bonfatti D, Ragogna F, Di C, V, Pozza G, Ruotolo G: Lipoprotein profile after combined kidney-pancreas transplantation in insulin dependent diabetes mellitus. *Transpl.Int.* 8:190-195, 1995
62. Katz HH, Nguyen TT, Velosa JA, Robertson RP, Rizza RA: Effects of systemic delivery of insulin on plasma lipids and lipoprotein concentrations in pancreas transplant recipients. *Mayo Clin.Proc.* 69:231-236, 1994
63. Luzi L, Groop LC, Perseghin G, Taskinen MR, Hilden H, Bianchi E, Terruzzi I, Dodesini AR, Di C, V, Pozza G: Effect of pancreas transplantation on free fatty acid metabolism in uremic IDDM patients. *Diabetes* 45:354-360, 1996
64. Foger B, Konigsrainer A, Ritsch A, Lechleitner M, Steurer W, Margreiter R, Patsch JR: Pancreas transplantation modulates reverse cholesterol transport. *Transpl.Int.* 12:360-364, 1999
65. Waltzer WC, Turner S, Frohnert P, Rapaport FT: Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron* 42:102-109, 1986
66. Hricik DE, Chareandee C, Knauss TC, Schulak JA: Hypertension after pancreas-kidney transplantation: role of bladder versus enteric pancreatic drainage. *Transplantation* 70:494-496, 2000



67. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A: Hypertension after renal transplantation. *Am.J.Kidney Dis.* 21:73-78, 1993
68. Klein IH, Abrahams A, van Ede T, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G: Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 73:732-736, 2002
69. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ: Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J.Am.Soc.Nephrol.* 8:294-301, 1997
70. Raja RM, Lerner L, Morris M: Hypertension with combined pancreas-kidney transplantation in patients with diabetic nephropathy. *Transplantation* 55:1187-1188, 1993
71. La Rocca E, Gobbi C, Ciurlino D, Di C, V, Pozza G, Secchi A: Improvement of glucose/insulin metabolism reduces hypertension in insulin-dependent diabetes mellitus recipients of kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 65:390-393, 1998
72. Lorenz F, Kahl A, Pohle C, Kampf D, Bechstein W, Mueller A, Neuhaus P, Frei U: Bladder drained pancreas improves arterial hypertension in patients with simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) [Abstract]. *Transplantation* 67:S173, 1999
73. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, Kaufman DB, Bonow RO, Gheorghide M: Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 104:563-569, 2001
74. Margreiter R: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359:741-746, 2002
75. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73:775-782, 2002

76. Bruce DS, Woodle ES, Newell KA, Millis JM, Cronin DC, Loss GE, Grewal HP, Siegel CT, Pellar S, Josephson MA, Thistlethwaite JR, Jr.: Tacrolimus/mycophenolate provides superior immunosuppression relative to neoral/mycophenolate in synchronous pancreas-kidney transplantation. *Transplant.Proc.* 30:1538-1540, 1998
77. Schulz T, Martin D, Heimes M, Klempnauer J, Buesing M: Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid-based immunosuppression after pancreas-kidney transplantation with single shot antithymocyte globulin. *Transplant.Proc.* 30:1533-1535, 1998
78. Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I: Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation* 64:1695-1700, 1997
79. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A, Wiland A, Blahut S, Fink JC, Philosophe B, Schweitzer E, Lal T, Anderson L, Bartlett ST: Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 71:1784-1791, 2001
80. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, Gruessner AC: The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J.Am.Coll.Surg.* 185:128-144, 1997
81. Hopt UT, Benz S, Pfeffer F, Schareck W, Irkin I, Busing M: Simultaneous pancreas/kidney transplantation--the optimal therapy for type I diabetics with end-stage renal disease in Europe, too? *Transpl.Int.* 7 Suppl 1:S414-S416, 1994
82. Kandaswamy R, Humar A, Gruessner AC, Harmon JV, Granger DK, Lynch S, Sutherland DE, Gruessner RW: Vascular graft thrombosis after pancreas transplantation: comparison of the FK 506 and cyclosporine eras. *Transplant.Proc.* 31:602-603, 1999

83. Kessler L, Wiesel ML, Boudjema K, Lutun E, Moulin B, Cazenave JP, Wolf P, Pinget M: Possible involvement of Von Willebrand factor in pancreatic graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation: a retrospective study. *Clin.Transplant.* 12:35-42, 1998
84. Malyszko J, Malyszko JS, Takada A, Mysliwiec M: Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann.Transplant.* 7:55-68, 2002
85. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M: The coagulo-lytic system and endothelial function in cyclosporine-treated kidney allograft recipients. *Transplantation* 62:828-830, 1996
86. Hryzko T, Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Pawlak K, Mysliwiec M: A possible role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in disturbances of fibrinolytic system in renal transplant recipients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 16:1692-1696, 2001
87. Caldara R, La Rocca E, Maffi P, Secchi A: Effects of pancreas transplantation on late complications of diabetes and metabolic effects of pancreas and islet transplantation. *J.Pediatr.Endocrinol.MeTab.* 12 Suppl 3:777-787, 1999
88. Nankivell BJ, Chapman JR, Bovington KJ, Spicer ST, O'Connell PJ, Allen RD: Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation* 61:1705-1711, 1996
89. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML: Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 16:242-257, 1997
90. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 68:396-402, 1999
91. Berweck S, Kahl A, Bechstein W, Platz K, Muller U, Neuhaus P, Frei U: Clinical use of the euglycemic hyperinsulinemic clamp for diagnosis of tacrolimus-induced insulin resistance after combined pancreas-kidney transplantation. *Transplant.Proc.* 30:1944-1945, 1998

92. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, Hammontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, Saad MF, Britt LG: Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann.Surg.* 221:613-622, 1995
93. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M, Feitosa Tajra LC, Da Silva M, Pibiri L, Chapuis F, Dubernard JM, Lefrancois N: Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. *Transpl.Int.* 13:64-68, 2000
94. Philosophe B: Portal versus systemic delivery of insulin: Immunologic benefits for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 7:180-184, 2002
95. Nymann T, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, Gaber LW, Abu-el-Ella K, Abdulkarim AB, Gaber AO: Patterns of acute rejection in portal-enteric versus systemic-bladder pancreas-kidney transplantation. *Clin.Transplant* 12:175-183, 1998
96. Cattral MS, Bigam DL, Hemming AW, Carpentier A, Greig PD, Wright E, Cole E, Donat D, Lewis GF: Portal venous and enteric exocrine drainage versus systemic venous and bladder exocrine drainage of pancreas grafts: clinical outcome of 40 consecutive transplant recipients. *Ann.Surg.* 232:688-695, 2000
97. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N.Engl.J.Med.* 334:952-957, 1996
98. Elliott TG, Viberti G: Relationship between insulin resistance and coronary heart disease in diabetes mellitus and the general population: a critical appraisal. *Baillieres Clin.Endocrinol.MeTab.*7:1079-1103, 1993
99. Stout RW: Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 45 Suppl 3:S45-S46, 1996
100. Anonymous: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-853, 1998

101. Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J, Roman A, Martorell J, Capdevila L: Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Ther.Drug Monit.* 23:35-38, 2001
102. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE: Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther.Drug Monit.* 23:119-128, 2001
103. Gregoor PJ, de Sevaux RG, Hene RJ, Hesse CJ, Hilbrands LB, Vos P, van Gelder T, Hoitsma AJ, Weimar W: Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* 68:1603-1606, 1999
104. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Del Priore L, Perico N, Gotti E, Remuzzi G: Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin.Transplant* 15:402-409, 2001
105. Yamani MH, Starling RC, Goormastic M, Van Lente F, Smedira N, McCarthy P, Young JB: The impact of routine mycophenolate mofetil drug monitoring on the treatment of cardiac allograft rejection. *Transplantation* 69:2326-2330, 2000
106. Hubner GI, Eismann R, Sziegoleit W: Relationship between mycophenolate mofetil side effects and mycophenolic acid plasma trough levels in renal transplant patients. *Arzneimittelforschung.* 50:936-940, 2000
107. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mast BJ, Hesse CJ, IJzermans JN, Weimar W: Mycophenolic acid trough levels after kidney transplantation in a cyclosporine-free protocol. *Transpl.Int.* 13 Suppl 1:S333-S335, 2000
108. Kaplan B, Gruber SA, Nallamathou R, Katz SM, Shaw LM: Decreased protein binding of mycophenolic acid associated with leukopenia in a pancreas transplant recipient with renal failure. *Transplantation* 65:1127-1129, 1998
109. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G: Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* 62:1060-1067, 2002

110. Stratta RJ, Sollinger HW, Perlman SB, D'Alessandro AM, Groshek M, Kalayoglu M, Pirsch JD, Belzer FO: Early diagnosis and treatment of pancreas allograft rejection. *Transpl.Int.* 1:6-12, 1988
111. Salazar A, McAlister VC, Kiberd BA, Bitter-Suermann H, Al Kerithy MF, MacDonald AS: Sirolimus-tacrolimus combination for combined kidney-pancreas transplantation: effect on renal function. *Transplant Proc.* 33:1038-1039, 2001
112. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP: Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation* 67:586-593, 1999
113. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, Tufveson G, Persson H, Persson NH: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 56:307-315, 1993
114. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 57:857-859, 1994
115. Matas AJ, Humar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS: Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann.Surg.* 230:493-498, 1999
116. Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DE: Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int.* 62:704-714, 2002
117. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, .: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 55:713-723, 1999

118. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Racusen LC, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Kuo PC, Schweitzer EJ, Johnson LB, Bartlett ST: Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation* 63:1579-1586, 1997
119. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Wiland A, Klassen DK, Fink J, Weir MR, Cangro C, Schweitzer EJ, Bartlett ST: Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy: correlation to serum enzymes, glycemia, and response to immunosuppressive treatment. *Transplantation* 66:1741-1745, 1998
120. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ: Impact of the Banff '97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 69:1123-1127, 2000
121. Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, Morris PJ: An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol.Dial.Transplant.* 14:2364-2369, 1999
122. Meehan SM, Siegel CT, Aronson AJ, Bartosh SM, Thistlethwaite JR, Woodle ES, Haas M: The relationship of untreated borderline infiltrates by the Banff criteria to acute rejection in renal allograft biopsies. *J.Am.Soc.Nephrol.* 10:1806-1814, 1999
123. Macdonald FI, Ashraf S, Picton M, Dyer PA, Parrott NR, Short CD, Roberts IS: Banff criteria as predictors of outcome following acute renal allograft rejection. *Nephrol.Dial.Transplant.* 14:1692-1697, 1999
124. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, Kuo PC, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Imbembo AL: Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann.Surg.* 224:440-449, 1996

125. Schulz T, Konzack J, Busing M: Mycophenolate mofetil/prednisolone/single-shot ATG with tacrolimus or cyclosporine in pancreas/kidney transplantation: first results of an ongoing prospective randomized trial. *Transplant.Proc.* 31:591-592, 1999
126. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri H, Alloway R, Somerville T, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO: Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation* 69:49-54, 2000
127. Stratta RJ: Review of immunosuppressive usage in pancreas transplantation. *Clin.Transplant.* 13:1-12, 1999
128. Margreiter R, Klima G, Bosmuller C, Konigsrainer A, Schmid T, Steiner E: Rejection of kidney and pancreas after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 38 Suppl 1:79-81, 1989
129. Hawthorne WJ, Allen RD, Greenberg ML, Grierson JM, Earl MJ, Yung T, Chapman J, Ekberg H, Wilson TG: Simultaneous pancreas and kidney transplant rejection: separate or synchronous events? *Transplantation* 63:352-358, 1997
130. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J.Am.Soc.Nephrol.* 12:368-373, 2001
131. Baan CC, van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Balk AH, Vantrimpont PM, Mol WM, Knoop CJ, Niesters HG, Maat LP, Weimar W: Conversion from cyclosporin A to tacrolimus is safe and decreases blood pressure, cholesterol levels and TGF-beta 1 type I receptor expression. *Clin.Transplant.* 15:276-283, 2001
132. Moore R, Hernandez D, Valantine H: Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf* 24:755-766, 2001
133. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP: Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J.Am.Soc.Nephrol.* 13:221-227, 2002



134. Reddy KS, Johnston TD, Karounas D, Ranjan D: Hospital charges following simultaneous kidney--pancreas transplantation: enteric drainage versus bladder drainage. *Clin.Transplant.* 14:375-379, 2000
135. Schulak JA, Henry ML, Munda R, Mayes JT, Bohnengel A: Pancreas transplantation in Ohio: a 15-year outcomes analysis. *Surgery* 130:546-552, 2001
136. Sureshkumar KK, Mubin T, Mikhael N, Kashif MA, Nghiem DD, Marcus RJ: Assessment of quality of life after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am.J.Kidney Dis.* 39:1300-1306, 2002
137. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW: Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann.Surg.* 227:255-268, 1998
138. Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW: Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 66:1746-1750, 1998
139. Douzajian V, Abecassis M: Deep wound infections in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on peritoneal dialysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 10:533-536, 1995
140. Nakache R, Weinbroum A, Breitman I, Merhav H, Omi-Wasserlauf R, Klausner J: Surgical risk of pancreas transplantation: the influence of pretransplant management with peritoneal dialysis. *Transplant.Proc.* 33:2947, 2001
141. Papalois BE, Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Sutherland DE, Gruessner RW: Long-term peritoneal dialysis before transplantation and intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Arch.Surg.* 131:761-766, 1996
142. Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A, Van D, V, Lameire N: Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. *Transplantation* 69:508-514, 2000

143. Perez FM, Rodriguez-Carmona A, Bouza P, Garcia FT, Adeva M, Valdes F, Oliver J: Delayed graft function after renal transplantation in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Adv.Perit.Dial.* 12:101-104, 1996
144. Joseph JT, Jindal RM: Influence of dialysis on post-transplant events. *Clin.Transplant.* 16:18-23, 2002
145. Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastroianni B, Goormastic M, Novick AC: Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 62:1235-1241, 1996
146. Humar A, Hassoun A, Kandaswamy R, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ: Immunologic factors: the major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68:1842-1846, 1999
147. Hong JC, Kahan BD: Sirolimus rescue therapy for refractory rejection in renal transplantation. *Transplantation* 71:1579-1584, 2001
148. Law BK, Chytil A, Dumont N, Hamilton EG, Waltner-Law ME, Aakre ME, Covington C, Moses HL: Rapamycin potentiates transforming growth factor beta-induced growth arrest in nontransformed, oncogene-transformed, and human cancer cells. *Mol.Cell Biol.* 22:8184-8198, 2002
149. Sehgal SN, Baker H, Vezina C: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J.Antibiot.(Tokyo)* 28:727-732, 1975
150. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J.Antibiot.(Tokyo)* 28:721-726, 1975
151. Kahan BD: Sirolimus: a comprehensive review. *Expert.Opin Pharmacother.* 2:1903-1917, 2001
152. Kahan BD, Camardo JS: Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation* 72:1181-1193, 2001

153. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML: Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int.* 59:3-16, 2001
154. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J: Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 68:1526-1532, 1999
155. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 69:1252-1260, 2000
156. Kahan BD: Potential therapeutic interventions to avoid or treat chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 71:SS52-SS57, 2001
157. Ikonen TS, Gummert JF, Hayase M, Honda Y, Hausen B, Christians U, Berry GJ, Yock PG, Morris RE: Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 70:969-975, 2000
158. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74:1070-1076, 2002
159. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 72:777-786, 2001
160. Mahalati K, Kahan BD: A pilot study of steroid withdrawal from kidney transplant recipients on sirolimus-cyclosporine a combination therapy. *Transplant Proc.* 33:3232-3233, 2001

161. Mital D, Podlasek W, Jensik SC: Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.* 34:1709-1710, 2002
162. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N.Engl.J.Med.* 343:230-238, 2000
163. Kahl A, Oppert M, Muller A, Settmacher U, Lepenies J, Klupp J, Kampf D, Neuhaus P, Frei U: Sirolimus in late acute OKT3-resistant and/or steroid-resistant rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant.Proc.* 34:2253, 2002
164. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55:752-756, 1993
165. Pelletier RP, Cosio F, Henry ML, Bumgardner GL, Davies EA, Elkhammas EA, Ferguson RM: Acute rejection following renal transplantation. Evidence that severity is the best predictor of subsequent graft survival time. *Clin.Transplant* 12:543-552, 1998
166. Tesi RJ, Elkhammas EA, Henry ML, Davies EA, Salazar A, Ferguson RM: Acute rejection episodes: best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Transplant Proc.* 25:901-902, 1993
167. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ: Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 68:1200-1203, 1999
168. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM: Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol.Dial.Transplant* 10:1206-1211, 1995
169. Joseph JT, Kingsmore DB, Junor BJ, Briggs JD, Mun WY, Jaques BC, Hamilton DN, Jardine AG, Jindal RM: The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation. *Clin.Transplant* 15:221-227, 2001

170. Burke GW, III, Ciancio G, Figueiro J, Olson L, Gomez C, Rosen A, Suzart K, Miller J: Steroid-resistant acute rejection following SPK: importance of maintaining therapeutic dosing in a triple-drug regimen. *Transplant Proc.* 34:1918-1919, 2002
171. Kliem V, Radermacher J, Hiss M, Pethig M, Burg M, Brunkhorst R: Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody- resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc.* 31:37S-40S, 1999
172. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, Smith D, Vivas CA, Scantlebury VP, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Demetris AJ, McMichael J, Fung JJ, Starzl TE: Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection--five-year experience. *Transplantation* 63:223-228, 1997
173. Anonymous: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. *Transplantation* 61:722-729, 1996
174. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, Troppmann C, Gruessner AC: Use of FK 506 in pancreas transplantation. *Transpl.Int.* 9 Suppl 1:S251-S257, 1996
175. Casadei DH, del CR, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, Guardia OE, Haas E, Raimondi EH: A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 71:53-58, 2001
176. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A, Somani A, Fedorek S, Randhawa P, Shapiro R: Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation* 72:419-422, 2001
177. Aichberger C, Nussbaumer W, Rosmanith P, Riedmann B, Spechtenhauser B, Feichtinger H, Fend F, Pernthaler H, Ofner D, Schonitzer D, Margreiter R: Plasmapheresis for the treatment of acute vascular rejection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 29:169-170, 1997

178. Aranda JM, Jr., Scornik JC, Normann SJ, Lottenberg R, Schofield RS, Pauly DF, Miles M, Hill JA, Sleasman JW, Skoda-Smith S: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation* 73:907-910, 2002
179. Chen H, Wu J, Xu D, Luo H, Daloz P: Rapamycin reverses acute heart, kidney, and pancreas allograft rejection and prevents accelerated heart allograft rejection in the rat. *Transplant Proc.* 25:719-720, 1993
180. Slaton JW, Kahan BD: Case report--sirolimus rescue therapy for refractory renal allograft rejection. *Transplantation* 61:977-979, 1996
181. Poston RS, Billingham M, Hoyt EG, Pollard J, Shorthouse R, Morris RE, Robbins RC: Rapamycin reverses chronic graft vascular disease in a novel cardiac allograft model. *Circulation* 100:67-74, 1999
182. Vu MD, Qi S, Xu D, Wu J, Peng J, Daloz P, Sehgal S, Leduc B, Chen H: Synergistic effects of mycophenolate mofetil and sirolimus in prevention of acute heart, pancreas, and kidney allograft rejection and in reversal of ongoing heart allograft rejection in the rat. *Transplantation* 66:1575-1580, 1998
183. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Morrisett JD: Effect of sirolimus on the metabolism of apo. *Transplantation* 72:1244-1250, 2001
184. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD: Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J.Lipid Res.* 43:1170-1180, 2002
185. MacDonald AS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71:271-280, 2001

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ALG	Anti-Lymphocyten Globulin
ATGAM	Antihuman Thymocyte Gamma Globulin
ATG	Anti-T-Zell Globulin
Aza	Azathioprin
AUC	Area Under The Curve
BD	Blasendrainage
bzw.	beziehungsweise
CyA	Cyclosporin A (Mikroemulsion)
CMV	Cytomegalie
CTS	Collaborative Transplant Study
d. h.	das heißt
ED	Enterale Drainage
ev.	eventuell
Euro-SPK	Europäische simultane Pankreas- und Nierentransplantationsstudie
Fa	Firma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
HD	Hämodialyse
HLA	Human Leucocyte Antigen
HMG-CoA	3-Hydroxy -3 Methylglutaryl Coenzym A
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
IE	Internationale Einheiten
IL-2 Rezeptor AK	Interleukin 2 Rezeptor Antikörper
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kg/KG	Kilogramm/Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm

mg/ml	Milligramm pro Milliliter
min-max	Minimum-Maximum
MMF	Mycophenolat Mofetil
MW	Mittelwert
NCEP	Nutritional Cholesterol Education Program
neg	negativ
NTX	Nierentransplantation oder Nierentransplantat
ng	Nanogramm
o.a.	oben aufgeführt
OKT 3	Monoklonaler anti- CD 3 Antikörper
Pat.	Patient oder Patientin oder Patienten
pos	positiv
postop	postoperativ
PRA	Panel Related Antibodies
präop	präoperativ
Pred	Prednisolon
PTX	Pankreastransplantation oder Pankreastransplantat
PTX/NTX	Simultane Pankreas und Nierentransplantation
RR	arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SRL	Sirolimus
Tab	Tabelle
Tac	Tacrolimus
TX	Transplantation
U/l	Units pro Liter
US	United States
USA	United States of America
UW	University of Wisconsin
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel



## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- von mir weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind
- und mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **Danksagung**

Besonderer Dank gilt meinem Chef und Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ulrich Frei für die freundliche Vergabe des Themas und seine fortwährende Unterstützung meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs.

Der Aufbau des Pankreastransplantationsprogramms an unserer Klinik sowie die internistische Betreuung und Erfassung klinischer Verlaufsparmeter wurde von Frau Dr. S. Berweck, Herrn Dr. J. Hoerstrup, Herrn Dr. F. Lorenz, Frau Dr. J. Lepenies, Herrn Dr. M. Oppert, Frau Dr. C. Pohle und Herr Dr. J. Steinberg mit großem persönlichen Einsatz unterstützt. Auch die namentlich nicht genannten Mitarbeiter unserer und der chirurgischen Klinik sowie die Schwestern der Nierentransplantationsambulanz hatten und haben durch ihr großes Engagement bei der Versorgung der Patienten einen wesentlichen Anteil am Gelingen unseres Pankreastransplantationsprogramms.

Herrn PD Dr. D. Kampf sei gedankt für die fundierte klinische Ausbildung, die er mir seit meinem Eintritt in die damalige Abteilung für Nephrologie des Klinikum Charlottenburg hat zuteil werden lassen, aber auch für die selbstlose Unterstützung unseres Pankreastransplantationsprogramms.

Herrn Prof. Dr. P. Neuhaus, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite steht, sei gedankt, dass er von chirurgischer Seite aus Rahmenbedingungen geschaffen hat, die eine effektive Kooperation der chirurgischen und nephrologischen Kliniken unseres Hauses ermöglichen, die weit über die Betreuung pankreas- und nierentransplantierten Patienten hinausgehen.

Herr Prof. W.O. Bechstein hat dafür gesorgt, dass die Vorgaben seines damaligen Chefs auch in die Tat umgesetzt wurden und durch die enge und freundschaftliche Kooperation mit unserer Klinik und seine hohe fachliche Kompetenz den Grundstein für den Erfolg unseres Pankreastransplantationsprogramms gelegt.

Frau Dr. B. Wegner sei gedankt für die Überprüfung der statistischen Berechnungen des ersten Teils der Arbeit.

Frau D. van Ophem, Frau A. Engelking und Frau I. Uhl hatten maßgeblichen Anteil an der Erfassung und Kontrolle der für die Auswertung der EURO-SPK-Studie wichtigen Daten.

Meine Eltern Dres. H. und W. Kahl haben für mich als Menschen und Ärzte stets eine Vorbildfunktion. Ihr gutes Beispiel in allen Lebenslagen ist ein wesentlicher Grund dafür, dass ich den Beruf des Arztes ergriffen habe.

Meinem Bruder Dr. jur. J. Kahl danke ich für die Beratung bei Fragen der graphischen Darstellung.

Meiner Frau Dr. Karen Kahl und meinem Sohn Vinzent danke ich für das Verständnis, die Rücksicht und die unbegrenzte liebevolle Unterstützung, die Sie mir nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit sondern auch bei der Ausübung meines Berufes stets entgegenbringen.