

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med G. Ertl**

**Effizienz der Ciclosporin-2-Stunden-Spiegelbestimmung
nach Nierentransplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von**

**Rebekka Schwarz
aus St. Ingbert**

Würzburg, Juli 2006

Referent: Prof. Dr. med Ekkehart Heidbreder

Koreferent: Prof. Dr. med Georg Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

1. Einleitung	1
1.1 Die Geschichte der Nierentransplantation	1
1.2 Ciclosporin A	2
1.2.1 Die Entdeckung von Ciclosporin A	2
1.2.2 Wirkmechanismus	3
1.2.4 Pharmakokinetik	5
1.2.5 Unerwünschte Wirkungen	8
1.2.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln	10
1.2.7 Bestimmung der Blutspiegel	11
1.3 Strategien des Drug-Monitorings	12
1.3.1 Rationale für ein präziseres Monitoring-Verfahren	12
1.3.2 Untersuchungen zur Gesamtexposition	12
1.3.3 Ciclosporin-Monitoring durch Charakterisierung des Resorptionsprofils	13
1.3.4 Entwicklung des C2-Monitorings	15
1.4 Fragestellung	20
2. Material und Methoden	20
2.1 Patienten und Studiendesign	20
2.2 Definitionen	21
2.3 Immunsuppression	22
2.4 Analytische Methoden	23
2.5 Statistik	23
3. Ergebnisse	23
3.1 Studienpopulation	24
3.2 Ciclosporin-Tal- und 2h-Spiegel	26
3.3 Akute Rejektionen	28
3.4 Infektionen	30
3.5 Klassische CsA-Nebenwirkungen	32
3.6 Transplantatfunktion	33
3.6.1 Kreatinin	33
3.6.2 Kreatininclearance	35
3.6.3 Harnstoff	36
3.6.4 Harnsäure	38
3.6.5 Eiweißausscheidung im Urin	39
3.7 Lipide	41
3.7.1 Gesamt-Cholesterin	41
3.7.2 LDL-Cholesterin	42
3.8 Blutdruck	44
3.8.1 Systolischer Blutdruck	44
3.8.2 Diastolischer Blutdruck	46
3.8.3 Mittlerer arterieller Blutdruck	47
3.8.4 Antihypertensiva	49
3.9 Body Mass Index	50
4. Diskussion	53

4.1 Ciclosporin-2h-Spiegel im Vergleich	53
4.2 Rejektionen	54
4.3 Infektionen	57
4.4 Transplantatfunktion	58
4.5 Verträglichkeit der immunsuppressiven Therapie	59
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	65
7. Abkürzungsverzeichnis	71

1. Einleitung

1.1 Die Geschichte der Nierentransplantation

Zahlreichen alten Mythen und Legenden zufolge kann die Idee der Menschheit, ganze Organe oder nur Organteile zu verpflanzen, bis ins 5. Jahrhundert v. Chr. zurückverfolgt werden, wie Schriften über den berühmten chinesischen Arzt Pien Ch'iao, der schon Herztransplantationen an zwei Patienten vorgenommen haben soll, beweisen (1). Erste wissenschaftliche Versuche, krankes Gewebe, nämlich Haut, beim Menschen zu ersetzen, stammen aus dem 17. Jahrhundert.

Anfang des 20. Jahrhunderts schließlich begannen die ersten Experimente mit der Übertragung von Nieren. 1902 setzte der deutsche Chirurg Emmerich Ullmann in Wien mit der ersten technisch erfolgreichen experimentellen Nierentransplantation beim Hund einen sehr wichtigen Meilenstein in der Entwicklung der Transplantationsmedizin. Zur gleichen Zeit unternahm Alexis Carrel in den USA ähnliche Versuche ebenfalls mit Hunden und bemerkte als einer der ersten, dass die Organverpflanzung innerhalb eines Individuums, die so genannte Autotransplantation, funktionierte, während die Übertragung von einem Individuum auf ein anderes, auch Allotransplantation genannt, und erst recht die Transplantation von Mensch auf Tier (heterologe oder Xenotransplantation) fehlschlügen.

1909/10 führte Ernst Unger in Berlin erstmals eine Nierentransplantation beim Menschen durch, indem er eine Affenniere an die Oberschenkelgefäße eines jungen Mädchens, allerdings erfolglos, anschloss, genauso scheiterte die erste humane Nierenübertragung des Chirurgen U. Voronoy 1936 in Kiew. Bis zu diesem Zeitpunkt war der geeignetste Platz für die Implantation des fremden Organs noch nicht gefunden, und die der Abstoßung zugrunde liegenden Immunmechanismen nicht bekannt.

Daher stagnierten die Bemühungen um die Transplantationsmedizin bis nach dem zweiten Weltkrieg. In den frühen 50er Jahren kristallisierte sich als Grund für die Transplantatzerstörung zunehmend die immunologisch bedingte Diskrepanz zwischen Spender und Empfänger heraus. Der weiteren intensiven Forschung auf diesem Gebiet ist es zu verdanken, dass J. Murray und J. Merrill im Dezember 1954 in Boston die erste

erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingsbrüdern durchführten und somit im Rahmen dieser isogenen Lebendtransplantation die immunologische Barriere umgingen (2). Dieser erste klinische Erfolg zeigt somit, dass eine genetische Übereinstimmung zwar das Transplantatüberleben sichert, dass aber weitere grundlegende Arbeiten auf dem Gebiet der Immunologie für den Erfolg einer Fremdnierentransplantation notwendig waren.

Doch bis in die 70er Jahre hinein waren die klinischen Ergebnisse trotz steigender Transplantationszahlen eher mäßig; als Immunsuppressiva standen in den Anfängen nur Azathioprin und Corticosteroide zur Verfügung. Die Ganzkörperbestrahlung hatte sich als besonders verhängnisvoll herausgestellt.

Der eigentliche Durchbruch - und damit eine neue Ära in der Transplantationsmedizin - wurde mit der Einführung von Ciclosporin A (CsA) im Jahre 1981, in Deutschland 1983 eingeläutet. Durch dieses neue immunsuppressive Medikament wurden Abstoßungsreaktionen seltener, das Transplantatüberleben deutlich verlängert, in der Folge kam es zu einer deutlichen Zunahme der Transplantationszahlen weltweit.

1.2 Ciclosporin A

1.2.1 Die Entdeckung von Ciclosporin A

Im Jahre 1970 fanden Wissenschaftler in den Forschungslaboratorien der damaligen Sandoz AG in einer Bodenprobe aus der norwegischen Hardanger-Region einen Pilz, den *Tolypocladium inflatum* Gams, der wie viele andere Pilze auf seine antibiotische Wirkung hin getestet werden sollte. Da das Ergebnis schwach ausfiel, stuften die Wissenschaftler den Pilz zunächst als uninteressant ein. Doch in weiteren Untersuchungen entdeckte Dr. Borel, Leiter der Abteilung, dass ein von dem Pilz produziertes Polypeptid, das später den Namen Ciclosporin erhalten sollte, selektiv die Expansion von Lymphozytenkulturen hemmen kann. In seinen Versuchen mit immunisierten Mäusen wurde die Bildung hämagglutinierender Antikörper signifikant gehemmt, nicht aber die Proliferation von Mastzellen. Das besondere an der immunologischen Aktivität dieses Rohextrakts aus dem Schimmelpilz ist, dass es nicht alle an der Abwehrreaktion beteiligten Zellen in gleicher Weise hemmt und so die

Bekämpfung von Krankheitserregern auch weiterhin möglich ist. In weiteren Experimenten an Ratten stellte er dann nach einwöchiger Verabreichung sehr hoher Dosen auch erhöhte Harnstoffwerte fest, ein Indiz dafür, dass die Substanz etwas mit einer reduzierten Nierenfunktion zu tun haben könnte. Nachdem diese biologischen Eigenschaften 1976 veröffentlicht wurden, fand Professor Calne in Cambridge heraus, dass Ciclosporin die Überlebenszeit von allogenen Herztransplantaten deutlich verlängert. Noch bessere Ergebnisse erreichte er, als er in Olivenöl gelöstes Ciclosporin nierentransplantierten Hunden oral verabreichte.

Aufgrund dieser Erfolg versprechenden Tests wurde 1978 mit der klinischen Prüfung begonnen und Ciclosporin 1983 schließlich als Sandimmun® der ehemaligen Sandoz AG (heute Novartis Pharma) eingeführt (3).

1.2.2 Wirkmechanismus

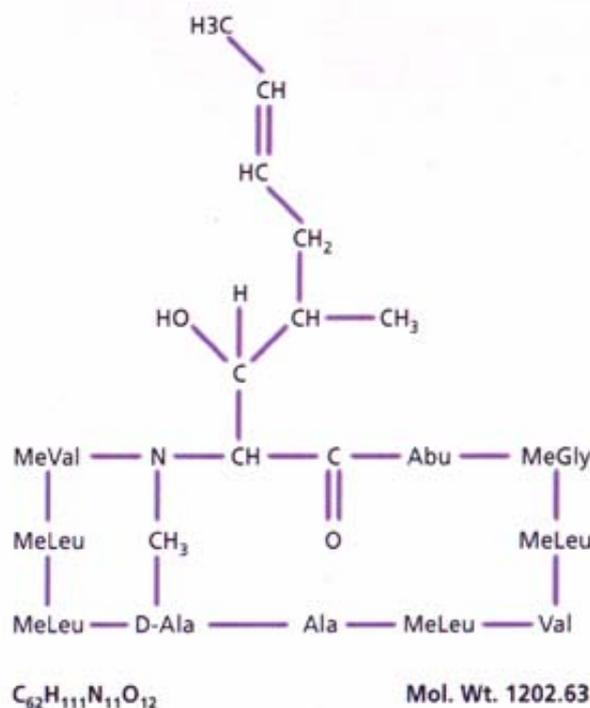


Abb. 1: Strukturformel von Ciclosporin, aus Sandimmun® Optoral, Produktmonographie Transplantation, Novartis Pharma, 2001

Ciclosporin ist ein aus einem Pilz extrahiertes lipophiles zyklisches Undecapeptid mit einem Molekulargewicht von 1202,63 und gehört zu den sogenannten Calcineurin-Inhibitoren.

Es hemmt dosisabhängig, reversibel und selektiv die Aktivierung von T-Lymphozyten über die Produktion von Interleukinen, insbesondere von Interleukin-2, wodurch gleichzeitig die Proliferation und Neuentstehung von zytotoxischen T-Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung hauptverantwortlich sind, supprimiert wird (4).

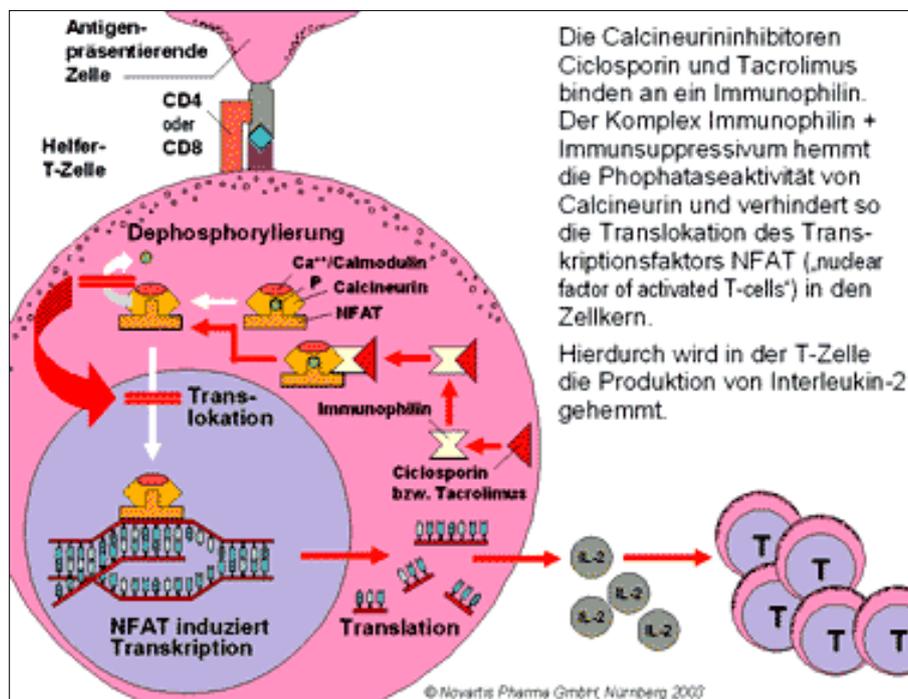


Abb. 2: Wirkmechanismus von Ciclosporin

(aus: <http://www.novartistransplantation.de/pub/immunsuppressivetherapie/immunsuppression/calcineurininhibitoren.shtml>)

Ciclosporin dringt in die T-Helferzelle ein und lagert sich dort im Zytoplasma an das Protein Cyclophilin, auch unter der Bezeichnung „Immunoophilin“ bekannt. Der Ciclosporin/Cyclophilin-Komplex inhibiert nun die durch Ca^{2+} /Calmodulin aktivierte Serin/Threonin-Phosphatase Calcineurin, deren Aktivitätszustand wiederum die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren reguliert. Ist Calcineurin inhibiert, unterbleibt die Dephosphorylierung von z.B. NF-KappaB oder NFATp/c, was das Ausbleiben der Gentranskription v.a. des Interleukin-2, aber auch 3 und 4, sowie $TNF-\alpha$ und $INF-\gamma$

bewirkt (5). Damit wird der T-Zell-Rezeptor-vermittelte Signaltransduktionsweg gehemmt, die immunkompetenten Lymphozyten in der G₀- oder G₁- Phase des Zellzyklus arretiert und die Proliferation von zytotoxischen T-Lymphozyten, die als körperfremd erkannte Zellen zerstören, vermindert.

1.2.3 Anwendungsgebiete

Ciclosporin wird eingesetzt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung und zur Langzeitimmunsuppression nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge, Pankreas und Knochenmark sowie zur Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit. Außerdem kann es bei schwerer endogener Uveitis, schweren therapieresistenten Formen von Psoriasis und atopischer Dermatitis, schwerer aktiver rheumatoider Arthritis ebenso wie beim steroidabhängigen und steroidresistenten nephrotischem Syndrom eingesetzt werden (6).

1.2.4 Pharmakokinetik

Bei Ciclosporin handelt es sich um ein sogenanntes „Critical Dose Pharmakon“, es ist „spezifisch“ hinsichtlich seiner Pharmakokinetik, das heißt, dass schon geringe Änderungen des Blutspiegels die therapeutische Wirksamkeit stark beeinflussen oder zu schweren Nebenwirkungen führen können. Die „Critical Dose Drugs“ zeichnen sich durch einen engen therapeutischen Bereich, hohe inter- und intraindividuelle Schwankungen in der Pharmakokinetik und eine niedrige und leicht beeinflussbare Resorption aus. Ihre Bioverfügbarkeit hängt von der Galenik ab, sie werden bei Patienten mit schweren Erkrankungen eingesetzt und müssen nach Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden. Zur Einhaltung des therapeutischen Bereichs („therapeutisches Fenster“) sind Blutspiegelkontrollen erforderlich, eine Unter- oder Überdosierung ist schwerwiegend.

Ciclosporin als Reinsubstanz ist pH-neutral und hochlipophil, also in vielen organischen Lösungsmitteln und Lipiden sehr gut löslich, nicht jedoch in Wasser. Das erste auf dem Markt verfügbare Präparat Sandimmun[®] enthält das Ciclosporin in einer Mischung aus Ethanol und Olivenöl. Zu einer zufrieden stellenden Resorption nach Gabe dieser

Standard-Formulierung kommt es erst nach der Emulgierung durch die Gallensalze des Pankreas. Gleichzeitig besteht aber auch die Gefahr eines Abbaus und der Inaktivierung durch proteolytische Enzyme, z.B. der Bauchspeicheldrüse, zudem erschwert das hohe Molekulargewicht den Durchtritt durch die Magen- und die Darmschleimhaut. Durch den Schritt der Emulgierung wird die Resorption also abhängig vom Gallefluss, dem gastrointestinalen pH-Wert, der mukosalen Enzymproduktion, der Motilität des Magen-Darm-Trakts und der Nahrungsaufnahme (7). Die Bioverfügbarkeit hängt demnach hauptsächlich von der Resorption ab und kann zwischen Werten von 1% bis 89% variieren, wobei der geschätzte Mittelwert bei etwa 30% liegt (8), so dass sich auch keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Blutkonzentration herstellen lässt. Dadurch wird auch die Aussagekraft bezüglich aktueller klinischer Ereignisse oder von Nebenwirkungen deutlich herabgesetzt, wie in einer Studie an 92 Nierentransplantierten gezeigt wurde. 63% der Patienten, die eine nephrotoxische Episode entwickelten, und 59% der Patienten mit akuter Abstoßung lagen im therapeutischen Bereich (9).

Um die orale Bioverfügbarkeit des Ciclosporins zu verbessern, wurde versucht, eine neue verbesserte Darreichungsform zu entwickeln, die Emulgierung durch eine so genannte Mikroemulsion, die für die orale Verabreichung von Polypeptiden verwendet wird. Diese Mikroemulsion stellt ein Ein-Phasen-System dar und zwar aus hydrophilen, lipophilen und amphiphilen Bestandteilen. Bei ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen dieser drei Komponenten verschwindet die Phasengrenze und es entsteht eine optisch völlig transparente Lösung, die thermodynamisch stabil ist und eine gelartige Konsistenz aufweist.

Das neue Sandimmun® Optoral ist ein Mikroemulsions-Vorkonzentrat von Ciclosporin, das sich aus Polypropylenglykol als hydrophilem Lösungsmittel, Mono-, Di- und Triglyzeriden als lipophilem Lösungsmittel, aus Maisöl, aus einem Tensid und einem Antioxidans (DL-Tocopherol) zusammensetzt (7). Die besondere Galenik der Mikroemulsion bewirkt, dass nach Kontakt mit der wässrigen gastrointestinalen Flüssigkeit spontan eine homogene einphasische Mikroemulsion entsteht und das Ciclosporin auch tatsächlich über das gesamte Resorptionsfenster während der Darmpassage in Mikroemulsion gehalten wird. Wichtig dabei ist, dass das CsA schnell freigesetzt wird und so der gesamte Dünndarm für die Resorption verwendet werden kann, was für hohe Blutspitzenwerte sorgt und damit eine besonders effektive

Calcineurininhibition bedingt. Dadurch, dass die Emulsionspartikel äußerst klein sind und die damit entstandene Oberfläche relativ groß ist, ist zusätzlich eine gute Voraussetzung für eine gute und von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängige Resorption geschaffen worden. Zusätzlich ist die Mikroemulsionsformulierung weitgehend unabhängig vom Gallefluss, da sie nicht erst durch die Gallensalze emulgiert werden muss (7).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Formulierungen wurden in verschiedenen Studien intensiven Vergleichen unterzogen. Dabei zeigten sich sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Nierentransplantat-Empfängern signifikante Unterschiede in der maximalen Konzentration (C_{max}), der Zeitspanne von Einnahme des Medikamentes bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) und der C_{sA} -Gesamtexposition über die Zeit („area under the curve“ = AUC). In einer Crossover-Studie an 55 Nierentransplantierten waren die Werte für C_{max} und AUC nach 1:1-Dosis-Umstellung signifikant höher für die neue Formulierung als für die Standard-Formulierung. T_{max} wurde schneller erreicht, die intra- und interindividuellen Unterschiede waren deutlich niedriger. Außerdem wurde bei den Untersuchungen der pharmakokinetischen Parameter festgestellt, dass eine Nahrungsaufnahme einen geringeren Effekt auf die Resorption hat und dass es eine bessere Korrelation zwischen den gemessenen Talspiegeln und der AUC gibt (10). Diese Ergebnisse belegen die deutlich verbesserte Galenik der Ciclosporin-Mikroemulsionsformulierung mit verringerter intra- und interindividueller Varianz im Vergleich zur herkömmlichen Formulierung.

Das Ausmaß der Resorption bestimmt hauptsächlich die Ciclosporin-Bioverfügbarkeit. Die Verteilung im Blut und der freien Plasmafraktion hingegen ist von vielen Faktoren abhängig, wie hohen Plasmaproteinkonzentrationen (>1000 ng/ml) und Ciclosporin-bindenden Proteinen (z.B. Lipoproteine). Das lipophile Ciclosporin wird durch biologische Membranen und Zellmembranen hindurch im Gewebe rasch mit einem hohen Verteilungsvolumen verteilt. Die höchsten Konzentrationen findet man im Fettgewebe und der Leber, auch in Milz, Niere und Pankreas wird das Medikament angereichert, wohingegen es die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße penetrieren kann (11). Innerhalb des Blutes hängt die Verteilung von der Wirkstoffkonzentration ab. 33 bis 47 % befinden sich im Plasma, 4-9 % in den Lymphozyten, 5-12 % in den

Granulozyten und 41 bis 58 % in den Erythrozyten. Die beiden letzteren sättigen bei hohen Konzentrationen auch die Aufnahme (12).

Ciclosporin wird zu circa 99 % ausgeprägt metabolisiert. Dabei entstehen mindestens 25 Stoffwechselprodukte, von denen die meisten inaktiv sind. Der hauptverantwortliche Metabolisierungsweg für das Ciclosporin ist der mikrosomale Enzymkomplex des Cytochrom P-450-3A4-Systems in der Leber, dem Gastrointestinaltrakt und der Niere, durch den das Ciclosporin mono- und dihydroxyliert und N-demethyliert wird. Die Fähigkeit zur Metabolisierung ist abhängig von vererbaren Unterschieden in der Konzentration der Cytochrom P450-Isoenzyme, vom Alter und von bestimmten Begleiterkrankungen sowie insbesondere der begleitenden Medikation. Dadurch können die freien Blut- und Plasmakonzentrationen wieder intra- und interindividuell sehr verschieden sein (11).

Die Ausscheidung von Ciclosporin und seiner Metaboliten erfolgt hauptsächlich biliär und zum kleineren Teil auch über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Durchschnitt 8,4 Stunden, bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenversagen schwankt sie zwischen Werten von 5 bis 18 Stunden (11).

1.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen einer Ciclosporin-Therapie sind außerordentlich vielfältig, sie sind im Allgemeinen dosisabhängig und sprechen auf eine Dosisreduktion an.

Die wichtigste mit Ciclosporin assoziierte Nebenwirkung, bezogen auf Nierentransplantatempfänger, ist der Einfluss auf die Nierenfunktion, der sich auf zwei Arten äußert. Zum einen zeigt er sich funktionell in einer Erhöhung der Serum-Kreatininwerte und des Harnstoffs und einer Verringerung der glomerulären Filtrationsrate, welche in der Regel dosisabhängig und reversibel ist. Zum anderen kommt es unter Langzeittherapie zu Strukturveränderungen in den kleinsten Arterien, Arteriolen und im Epithel der proximalen Tubuluszellen. Die Mechanismen dieser Nephrotoxizität sind auch heute noch nicht genau geklärt. Die Daten von Tierexperimenten, in denen die nephrotoxische Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren nachgewiesen werden konnte, können nur bedingt auf den Menschen übertragen werden, da die Zielspiegel in den Tiermodellen für einen immunsuppressiven Effekt

wesentlich höher liegen müssen und die Versuche somit auch nur als Akutsituation über kurze Zeiträume durchgeführt werden. Diese Situationen entsprechen am ehesten der Frühphase nach einer Transplantation oder einer kurzfristigen Überdosierung, die zu echten interstitiellen und glomerulären Schäden führt, es kann aber keine sichere Aussage über die mögliche Langzeit-Nephrotoxizität gemacht werden (13).

Eine maßgebliche Rolle für die Nierenschädigung von CsA unmittelbar nach Transplantation scheint dabei das Endothelinsystem zu spielen, das eine renale Vasokonstriktion verursacht. Durch hohe Spiegel der Calcineurin-Inhibitoren in der Anfangsphase, aber auch durch Ischämie, das Operationstrauma, Infektion oder akute Abstoßungsreaktionen wird funktionelle Nierenmasse zerstört. Das führt zu Hyperfiltration und zur Aktivierung der Endothelzellen, was wiederum eine Proliferation und Nephrosklerose auslöst (Hyperfiltrationshypothese nach Brenner) (14).

Da Ciclosporin durch seinen Einfluss auf die glatte Muskulatur und damit auf die Gefäßspannung auch einen Hypertonus induziert, der bekanntermaßen über den Mechanismus einer verminderten Nierendurchblutung mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu Mikroalbuminurie, Nephrosklerose bis hin zur Niereninsuffizienz führen kann, entsteht so ein Circulus vitiosus der fortgesetzten Nierenschädigung. Deswegen ist in der Nachsorge von Nierentransplantierten genauestens auf die richtige Einstellung des Blutdrucks zu achten, um Spätschäden zu verhindern.

Speziell in Kombination mit Steroiden führt die Anwendung von Ciclosporin zu einer Erhöhung der Blutfettwerte. Gelegentlich können auch Hyperurikämie, Hyperkaliämie und Hypomagnesiämie beobachtet werden.

In Bezug auf das Nervensystem kommen als häufige unerwünschte Wirkungen Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Parästhesien an Händen und Füßen vor. Schwerwiegendere neurotoxische Nebenwirkungen bis hin zum Koma sind in den heute therapeutischen Dosierungen eher selten.

Sehr unangenehm für Patienten kann eine mögliche Gingivahypertrophie sein. Diese Wucherungen des Zahnfleisches sind sehr berührungsempfindlich und verletzlich und beeinflussen das Kauen und somit die Ernährung. Sie können so extreme Ausmaße annehmen, dass sie eine operative Korrektur des Zahnfleisches notwendig machen. Um

dem vorzubeugen, sind Inspektionen der Mundhöhle und regelmäßige Zahnarztbesuche für die Patienten obligat.

Besonders für betroffene Anwenderinnen sehr belastend ist eine Hypertrichose, da die Haare, die im Gesicht und am ganzen Körper zusätzlich auftreten, meist dunkler sind als das Ursprungshaar. Nach etwa einem Jahr Medikamenteneinnahme lässt die Hypertrichose gelegentlich spontan ohne Gegenmaßnahmen nach.

Wie bei anderen Immunsuppressiva besteht auch unter der Therapie mit Ciclosporin ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und Malignome, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Die Häufigkeit scheint eher vom Ausmaß, der Dauer und der kumulativen Menge der Immunsuppression abzuhängen. Unter Ciclosporin alleine besteht ein moderat erhöhtes Risiko, ein Malignom zu entwickeln.

Außerdem ist das Risiko durch die Kombination von mehreren Immunsuppressiva für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen, oft auch mit opportunistischen Erregern erhöht (6,15).

1.2.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der Hauptmechanismus der Arzneimittelinteraktionen ist die Inhibierung oder die Induktion der Metabolisierung durch das Cytochrom-P-450-abhängige Monooxygenase-System der Leber, welches Ciclosporin und viele weitere Substanzen metabolisiert.

Zu den Stoffen, welche das mikrosomale P-450-Enzymsystem kompetitiv hemmen und somit die *Vollblutkonzentration* von Ciclosporin *erhöhen*, gehören Ketoconazol und weniger ausgeprägt auch Fluconazol und Itraconazol, einige Makrolid-Antibiotika wie z.B. Erythromycin, Clarithromycin und Josamycin, das Tetrazyklin Doxycyclin, orale Kontrazeptiva, Calcium-Antagonisten wie Verapamil und Diltiazem, hohe Dosen von Methylprednisolon, Propafenon, Metoclopramid, Allopurinol, Amiodaron und Grapefruitsaft.

Arzneimittel, die die Clearance von Ciclosporin erhöhen, dessen *Blutspiegel* also *senken*, sind Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Troglitazon, Sulfadimidin und Trimethoprim intravenös, Nafcillin, Probucool sowie johanniskrauthaltige Extrakte.

Zusätzlich kann die gleichzeitige Verabreichung von potenziell nephrotoxischen Substanzen die möglicherweise mit einer Ciclosporin-Therapie assoziierten Nierenfunktionsstörungen verstärken. Zu diesen Präparaten zählen Aminoglykoside wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nichtsteroidale Antiphlogistika wie Diclofenac, Naproxen und Sulindac und fibrathaltige Arzneimittel.

Weiterhin ist darauf zu achten, dass Ciclosporin die Clearance von Digoxin, Colchicin und CSE-Hemmern vermindert und somit deren Toxizität erhöhen kann. Außerdem sollte während der Behandlung mit kaliumreicher Ernährung, ACE-Hemmern / Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten sowie kaliumsparenden Diuretika die Serumkaliumspiegel überwacht werden (6).

1.2.7 Bestimmung der Blutspiegel

Da es für Ciclosporin keine eindeutige lineare Dosis-Wirkungsbeziehung gibt, ist ein pharmakokinetisches Drug-Monitoring („therapeutic drug monitoring“, TDM) notwendig. Für die Einstellung optimaler Blutspiegel innerhalb des engen therapeutischen Bereichs ist das Verhältnis zwischen verabreichter Dosis, Substanzexposition und Talspiegel von großer Bedeutung. Die genaueste Auskunft kann die *Area under curve (AUC)* als Maß für die Gesamtexposition geben. Allerdings ist diese Messung für die tägliche Praxis ungeeignet, da sie mehrere Blutentnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten verlangt. Deswegen wird in der täglichen Routine meistens der *Vollblut-Talspiegel (C₀)* bestimmt (16). Um diesen zu bestimmen, sollte die Blutentnahme 12 Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen.

Zur Analyse stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Am spezifischsten ist die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC), die als einzige die Forderung erfüllt, dass in die Messung des Talspiegels nur die Muttersubstanz selbst und nicht ihre Metaboliten eingehen sollen. In der Routinediagnostik werden Immunoassays eingesetzt, wie z.B. der Fluoreszenz-Polarisationsimmunoassay (FPIA) und die Enzym-Multiplizierte Immunoassay-technik (EMIT), die alle eine mehr oder weniger große Kreuzreaktivität mit den Metaboliten besitzen.

1.3 Strategien des Drug-Monitorings

1.3.1 Rationale für ein präziseres Monitoring-Verfahren

Die enge therapeutische Breite und die variable Pharmakokinetik von Ciclosporin haben seit dessen Einführung in die immunsuppressive Therapie die Suche nach Verbesserungen in der Anwendung dieser Substanz stetig vorangetrieben. Ein entscheidender Fortschritt gelang mit der Einführung der Mikroemulsion mit ihrer besseren und zuverlässigeren Pharmakokinetik.

Allerdings stand und steht auch das bisher praktizierte Talspiegelmonitoring auf dem Prüfstand. In einem Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der konventionellen mit der neuen Formulierung zeigte sich, dass die Talspiegelkonzentrationen für beide sehr ähnlich sind, die Flächen unter den Konzentrations-Zeitkurven, die eine direkte Aussage über die Gesamtexposition machen, sich aber signifikant unterscheiden. Mit Sandimmun® Optoral wurden erheblich höhere Peak-Werte und eine höhere AUC beobachtet. Die Gesamtexposition, die sehr gut mit der klinischen Wirksamkeit korreliert, ist demnach bei der Mikroemulsion um ein vielfaches höher. Es ist daher zweifelhaft, ob ein Talspiegel-Monitoring die tatsächliche Ciclosporin-Exposition und den Anspruch an die neu entwickelte Formulierung, bessere klinische Resultate in der Transplantationsmedizin zu erreichen, ausreichend widerspiegelt (17).

1.3.2 Untersuchungen zur Gesamtexposition

Der erste Schritt in der Entwicklung eines genaueren Monitoring-Verfahrens ergibt sich aus den grundlegenden Studien von Lindholm und Kahan (18), die einen Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik von Ciclosporin und dem klinischen Verlauf beim einzelnen Transplantatempfänger aufwiesen. Bei den einzelnen Patienten wurden komplette *AUC 0-12h-Profile* angefertigt, das heißt, dass über einen Zeitraum von 12 Stunden nach Medikamenteneinnahme von Sandimmun® Optoral jede Stunde ein Ciclosporinspiegel im Vollblut beginnend mit C_0 bestimmt wird. Es zeigte sich, dass die Gesamtexposition *AUC 0-12h* einen größeren prädiktiven Wert für den Transplantatverlust und die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen hat als andere

Parameter, einschließlich C_0 . Somit war klar, dass das Behandlungsergebnis durch Einsatz alternativer Methoden des Drug-Monitorings verbessert werden konnte.

Dies bekräftigten spätere Studien, die herausfanden, dass intraindividuelle Schwankungen in der Ciclosporin-Exposition das Risiko einer chronischen Abstoßungsreaktion steigerten (19).

Da dieses neue umfassendere Monitoring-Verfahren für die Praxis aber mit einem zu großen Aufwand und zusätzlichen Kosten verbunden war, wurde weiter nach praktikableren Verfahren gesucht.

1.3.3 Ciclosporin-Monitoring durch Charakterisierung des Resorptionsprofils

Wissenschaftliche Grundlage für die Durchführung des *Ciclosporin-Resorptionsprofils* ist die Beobachtung, dass die Resorptionsphase von Ciclosporin aus der Mikroemulsion, die über vier Stunden nach Einnahme von Sandimmun® Optoral andauert, die entscheidende Rolle für die Immunsuppression spielt.

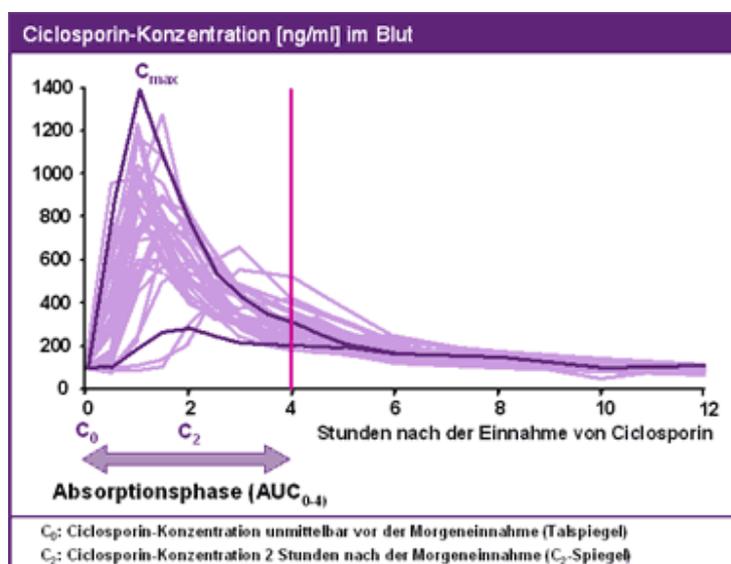


Abb. 3: Resorptionsprofil von Ciclosporin

(aus: http://www.novartistransplantation.de/pro/unsere_medikamenten/sandimmunoptoral)

Wie eine pharmakokinetische Analyse der Ciclosporin-Variabilität bei 65 Nierentransplantierten, bei denen je zwei komplette AUC-Profile angefertigt wurden,

zeigte, waren die ersten vier Stunden nach Einnahme der Zeitraum mit der ausgeprägtesten intra- und interindividuellen Variabilität und damit die Periode mit den größten Unterschieden in der CsA-Exposition. So betrug z.B. die intraindividuelle Variabilität zum Zeitpunkt C2 22% und nahm dann zwischen vier und zwölf Stunden nach Verabreichung auf circa 5% ab (20).

Zwei andere Studien in diesem Zusammenhang bewiesen, dass die pharmakodynamischen Wirkungen von Ciclosporin zum Zeitpunkt der zwischen 1,5 und 2,5 Stunden auftretenden maximalen Resorption am größten und einheitlichsten sind. Indem Halloran et al. das Ausmaß der Calcineurin-Hemmung zu den Ciclosporin-Blutspiegeln in Verbindung setzten, fanden sie einen direkten Zusammenhang der Blutspiegel mit der Calcineurin-Phosphatase-Hemmung; die maximale Hemmung trat dabei etwa zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme auf (21).

In der zweiten Studie war der prozentuale Anteil der durch Interleukin-2 aktivierten T-Lymphozyten im peripheren Blut mit 10% zum Zeitpunkt C2 im Vergleich zu 39% für C0 signifikant verringert (22).

Die Bedeutung der Substanzexposition während der Resorptionsphase von Ciclosporin wird vor allem in den Untersuchungen an der Universitätsklinik in Halifax deutlich. In einer ersten retrospektiven Studie an 156 de novo-Nierentransplantatempfängern, die mit Hilfe des Talspiegel-Monitorings eingestellt wurden, wurde das Verhältnis der klinischen Ereignisse zur *AUC 0-4h* in den ersten drei bis fünf Tagen nach der Transplantation bestimmt. Nach der Einteilung der Patienten auf der Grundlage der *AUC 0-4h* in drei Kohorten zeigte sich, dass die Patienten, deren *AUC 0-4h* zwischen 4400 und 5500 ng*h/ml lag, sowohl gegenüber denen mit höheren als auch gegenüber jenen mit niedrigeren Substanzexpositionen nicht nur das geringste Abstoßungsrisiko und eine geringere Inzidenz akuter Nierenfunktionsstörungen, sondern auch die niedrigsten Serum-Kreatinin-Werte hatten. Die Talspiegel korrelierten nur sehr schlecht mit der *AUC 0-4h* ($r^2=0,42$) und hatten demnach nur einen geringen prädiktiven Wert in bezug auf die klinischen Ereignisse, wohingegen C2 als Einzelpunkt mit $r^2=0,9$ eine sehr hohe Korrelation mit der *AUC 0-4h* aufwies (23).

Aufgrund dieser Ergebnisse führten die Forscher eine zweite, jetzt prospektive Studie durch, in der 59 de novo Nierentransplantierte anhand eines *AUC 0-4h*-Zielbereichs von 4400 bis 5500 ng*h/ml eingestellt wurden. In den Resultaten wurde deutlich, wie

wichtig es ist, diesen Zielbereich rasch zu erreichen. So musste nur bei einem von 33 Patienten (3%), die den angestrebten Bereich am postoperativen Tag 3 erreichten, eine Abstoßungsreaktion verzeichnet werden, wohingegen 10 der 22 Patienten (45%), die an Tag drei bis fünf noch unter dem Wert von 4400 ng*h/ml lagen, eine akute Abstoßung erlitten. Im weiteren Verlauf hatten auch die Patienten, die den angestrebten Zielbereich an Tag drei bis fünf erreichten und somit einer höheren initialen Substanzexposition ausgesetzt waren, nach drei Monaten signifikant weniger akute Abstoßungsreaktionen und im Durchschnitt niedrigere Serum-Kreatinin-Werte, also eine bessere Nierenfunktion als die anderen (24). Allerdings ist hierzu anzumerken, dass alle Patienten in dieser Studie eine immunsuppressive Dreifachtherapie mit CsA, AZA und Steroiden erhielten und somit eine Vergleichbarkeit mit anderen Regimen, insbesondere solchen, die eine Induktionstherapie beinhalten, nicht gegeben ist.

1.3.4 Entwicklung des C2-Monitorings

Mit dem Monitoring des Resorptionsprofils war jetzt zwar ein äußerst sensibles Instrument gefunden, doch auch dieses hatte in der klinischen Praxis ebenso wie auch das Monitoring der AUC 0-12h einige Nachteile. Zur Bestimmung des Resorptionsprofils waren mehrere Blutentnahmen notwendig, was die Methode umständlich und zu teuer macht; die eigentlichen AUC-Werte müssen erst über eine Formel bestimmt werden.

Mehrere Studien haben daher Subanalysen zum pharmakokinetischen Profil von Ciclosporin durchgeführt, um einen einzelnen Messpunkt zu finden, der ein guter Marker für die AUC 0-4h ist. Im Ergebnis wiesen sie alle C2 als Entnahmezeitpunkt der Wahl aus.

In der kanadischen, prospektiven Multicenter-Studie wurden in den ersten zwei kritischen Wochen nach Nierentransplantation an den Tagen drei, sieben und 14 die pharmakokinetischen Profile von 38 de novo-Nierentransplantierten bestimmt und die klinischen Endpunkte an den Abnahme-Tagen und an Tag 28 beurteilt. Die Auswertungen zeigten einen direkten Zusammenhang zwischen der AUC 0-4h und einer Abstoßungsreaktion. *C2 ragte als bester Einzelmesspunkt mit einer Korrelation zur AUC 0-4h von $r^2=0,8$ heraus und C0 als schlechtester ($r^2<0,5$). Bemerkenswert*

war, dass diejenigen Patienten, die bis Tag 7 eine AUC 0-4h größer als 4500 µg x h/l oder einen C2-Wert größer als 1,5 µg/ml erreichten, keine Abstoßung erlitten, während 58% derjenigen, die unter diesen Werten geblieben waren, mindestens eine akute Episode hatten (25).

Ein weiterer positiver Aspekt, den das C2-Monitoring mit sich bringt, ist, dass Patienten mit verzögerter und verringerter Immunsuppressiva-Resorption früh erkannt und entsprechend therapiert werden können. Abschätzen lässt sich der *Resorptionsstatus*, d.h. ob ein Patient die Substanz gut oder schlecht resorbiert, nach der Formel:

$$\text{Relative Resorption} = \text{C2-Spiegel} / \text{morgendliche Dosis.}$$

Beträgt die relative Resorption mehr als 350 ng/ml, dann wird zuviel, liegt sie unter 200 ng/ml wird zu wenig Ciclosporin resorbiert. 75-80% der Patienten sind normale Resorbierer. Problematisch sind allerdings die Patienten, die trotz höherer Dosierung den Zielspiegel nicht erreichen, die sogenannten „*low absorber*“ und diejenigen, deren Resorption nur verzögert einsetzt, die „*slow absorber*“. Die „*low absorber*“ resorbieren einfach sehr schlecht oder haben einen erhöhten Metabolismus. Unterschieden werden können diese beiden Gruppen, indem man zusätzlich zu C2 noch den *C6-Wert* bestimmt. Ist dieser kleiner als C2, handelt es sich um einen „*low absorber*.“ Mittel der Wahl ist hier die Erhöhung der Dosis. Dies wiederum könnte bei den „*slow absorbers*“ zu massiver Toxizität führen, dieser Resorptionstyp lässt sich daran erkennen, dass C6 größer als C2 ist. Hier ist eine Dosiserhöhung kontraindiziert, da diese eine vermehrte Nephrotoxizität befürchten lässt (26).

Ob das Monitoring des Ciclosporin-Resorptionsprofils bzw. das C2-Monitoring auch akute Abstoßungen bei Patienten voraussagen kann, die zur Induktionstherapie einen Interleukin-2-Rezeptor Antagonisten, Basiliximab, erhalten, war Inhalt weiterer Studien.

In einer großen, internationalen multizentrischen Studie wurde die Therapie von 204 de novo-Nierentransplantatempfängern entweder nach konventionellem Talspiegel-Monitoring oder einer *Dreipunkt AUC 0-4h-Abschätzung* gesteuert. Es zeigte sich, dass es in beiden Armen zu vergleichbaren Abstoßungsraten kam, von diesen wurden aber in der AUC-Gruppe nur 32% und in der C0-Gruppe 43% als mittelgradig bis schwer eingestuft. Wurden die Patienten nach ihrem Resorptionsverhalten (niedrig, mittel, hoch) auf der Grundlage der für die Dosis normalisierten C2-Werte eingeteilt, stellte

sich heraus, dass die schlechten Resorbierer mit C2-Werten größer als 1,7 µg/ml an Tag drei mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 80% nach drei Monaten keine Abstoßung hatten, verglichen mit nur 60% unter denjenigen mit Werten kleiner als 1µg/ml. Wiederum stellte es sich also als ein Kriterium für eine niedrige Abstoßungsrate heraus, den angestrebten Zielbereich rasch zu erreichen. (27).

In einer Substudie wurde an den Tagen drei, sieben, 14 und 84 von 24 Patienten jeweils komplette pharmakokinetische Profile angefertigt, um die Einzelwerte für CsA-Blutspiegel herauszufinden, die am meisten mit dem Resorptionsverhalten übereinstimmen. Für die AUC 0-4h erschien C2 der beste Einzelmesspunkt zu sein ($r^2=0,8$), im Vergleich dazu erreichte C0 nur $r^2=0,13$. Bei einigen ausgewählten Patienten mit schlechtem Resorptionsverhalten lässt sich die Korrelation auf $r^2=0,92$ noch steigern, misst man die Ein- und Drei-Stunden-Werte (28).

Auch eine weitere Studie bekräftigt, dass das Hinzufügen eines Interleukin-2-Rezeptor Antagonisten zum immunsuppressiven Protokoll die Effizienz des C2-Monitorings nicht verändert. Regressionsanalysen bewiesen, dass C2 der einzige Wert ist, der eine Abstoßung sicher voraussagen kann ($P<0,001$). Für einen mittleren C2-Wert von 0,4 µg/ml wurde ein Risiko von 40% errechnet, eine Abstoßung zu erleiden, während auch hier höhere Werte von größer 1,5 µg/ml nur ein 15%iges Risiko bedeuteten (29).

Basierend auf den bis dahin vorliegenden pharmakokinetischen und klinischen Daten zum C2-Monitoring hat ein Expertenteam aus international renommierten Transplantationsexperten Empfehlungen für die C2-Zielwerte erarbeitet, die innerhalb von drei bis fünf Tagen nach NTX erreicht werden sollen (30):

- bis zum 1. Monat: 1700 ng/ml
- im 2. Monat: 1500 ng/ml
- im 3. Monat: 1300 ng/ml
- 4. bis 6. Monat: 1100 ng/ml
- 7. bis 12. Monat: 900 ng/ml
- ab dem 12. Monat: 800 ng/ml

Diese Zielwerte repräsentieren allerdings weitgehend die klinische Praxis im nordamerikanischen Raum und sind daher nicht ohne Einschränkungen auf hiesige Verhältnisse übertragbar, da traditionell in Europa und besonders in Deutschland eine

niedriger dosierte immunsuppressive Therapie, gemessen am C0-Wert, durchgeführt wird. Eine ähnliche Anpassung muss daher auch bei den anzustrebenden C2-Werten gemacht werden. Daher hat ein Advisory Board aus deutschen Transplantationszentren im September 2002 auf einer Konsensuskonferenz Zielempfehlungen für die Optimierung des C2-Monitorings in Deutschland ausgesprochen:

- bis 4. Woche: 800 bis 1400 ng/ml
- bis 6. Monat: 800 bis 1200 ng/ml
- 7. bis 12. Monat: 600 bis 1000 ng/ml
- nach dem 12. Monat: 400 bis 800 ng/ml

Dabei sind immer individuelle Bedingungen des Patienten wie Komorbidität, Spender- und Empfängerfaktoren sowie das immunsuppressive Gesamtprotokoll zu berücksichtigen. Empfohlen sind Blutspiegelmessungen ab etwa dem dritten Tag post transplantationem bei einer Startdosis von 8 bis 12 mg/kg Körpergewicht pro Tag wobei die gleichzeitige Bestimmung von C0- und C2-Spiegeln sinnvoll erscheint, um eine genauere Dosierung zu ermöglichen (31).

Sehr wichtig für das C2-Monitoring ist, dass die Blutentnahme in einem Intervall von höchstens 15 Minuten vor bzw. nach zwei Stunden erfolgt. Außerhalb dieses Zeitfensters ergeben sich sonst aufgrund der schnellen Änderung der Ciclosporin-Blutkonzentration während der Absorptionsphase Schwankungen von mehr als zehn Prozent, womit sich die Vorhersagekraft des C2-Wertes zu sehr vermindert (32).

Die sogenannte MO2ART-Studie (Monitoring of 2 hours Absorption in Renal Transplantation) ist die erste große internationale prospektive Multicenterstudie an 296 de novo-Nierentransplantierten mit dem Ziel, das C2-Monitoring von Sandimmun® Optoral in den ersten drei Monaten nach Nierentransplantation zu beurteilen und optimale C2-Spiegel in der Erhaltungstherapie zu evaluieren. Die Patienten erhielten eine Tripeltherapie aus CsA-Mikroemulsion, Mycophenolatmofetil oder Azathioprin und Steroiden. Die CsA-Dosis wurde anhand eines C2-Zielspiegels von 1,6 bis 2,0 µg/ml im ersten, 1,4 bis 1,6 µg/ml im zweiten und 1,2 bis 1,4 µg/ml im dritten Monat eingestellt. Bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion (DGF) waren auch niedrigere initiale C2-Spiegel und eine Antikörper-Induktionstherapie zulässig. Nach 90 Tagen wurden die Patienten in eine höhere und eine niedrigere C2-Zielgruppe randomisiert. Die Daten, die nach drei Monaten erhoben wurden, unterstreichen die

Bedeutung des C2-Monitorings. So lag die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen mit 11,5% signifikant niedriger als beim Talspiegelmonitoring. Das Serum-Kreatinin als Maß für die Funktion der transplantierten Niere betrug im Schnitt 132 µmol/l und auch die Nebenwirkungsrate war trotz der eher hohen Ciclosporin-Dosen in dem für Nierentransplantierte üblichen Bereich (33).

Dass auch die Umstellung von bisher anhand des Talspiegels eingestellten stabilen Langzeittransplantierten auf ein C2-Monitoring von großem Vorteil sein kann, beweisen weitere Studien: Insgesamt 179 Nierentransplantierte, deren Transplantation im Durchschnitt 7,8 Jahre zurücklag, sollten auf den (bisher nur auf Expertenmeinungen beruhenden) Zielbereich von 0,8 bis 1,0 µg/ml eingestellt werden. Nur 30 % lagen innerhalb der angegebenen Zielspiegel, während 30 % darunter und 40 % darüber lagen. Die Dosis wurde anhand der Formel

$$\text{Neue Dosis} = \text{alte Dosis} \times \text{Ziel-C2} / \text{gemessene C2}$$

angepasst. Im Mittel konnte die Dosis der Betroffenen, deren Werte über dem Zielwert lagen, um 22 % gesenkt werden. Bei den meisten kam es zu einem Abfall des Serum-Kreatinins und einer Senkung der Lipidwerte, auch weitere typische Ciclosporin-Nebenwirkungen wie Tremor oder Gingivahyperplasie nahmen ab. Dies bestätigt, dass ein Talspiegelmonitoring die CsA-Exposition nur unzureichend widerspiegelt und für manche Patienten das Risiko einer Überexposition birgt, so dass manche Patienten durch die Konversion auf das C2-Monitoring von einer besseren Nierenfunktion profitieren könnten (34).

Eine weitere Studie an Langzeit-Nierentransplantierten bekräftigt, dass die Adaptation an ein C2-Monitoring ein geringeres Risiko für eine chronische Transplantatdysfunktion bedeutet. Patienten, deren C2-Level in den von den Experten vorgeschlagenen höheren Bereichen lagen, wiesen keine Anhaltspunkte für eine chronische Abstoßungsreaktion auf, während diejenigen mit den niedrigeren Werten durch Biopsie gesicherte Abstoßungsreaktionen hatten. Die Talblutspiegel konnten keine gesicherte Aussage dazu machen (35).

Nicht zuletzt scheint das C2-Monitoring auch kostengünstiger zu sein, wie pharmakoökonomische Analysen beweisen. Vergleiche mit dem konventionellen Talspiegelmonitoring, die das erste Jahr nach Transplantation betreffen, sehen durch die klinischen Vorteile des C2-Monitorings z.B. in Bezug auf kürzere

Hospitalisationszeiten, weniger Abstoßungen und längeres Transplantatüberleben
Einsparungen in Höhe von 2192 \$ während des ersten Jahres (36).

1.4 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist die Auswertung der Effizienz der Ciclosporin-2-Stunden-Spiegelbestimmungen. Da die Effektivität der Immunsuppression ganz entscheidend von einer eventuellen Über- oder Unterdosierung abhängt, sollte mit Hilfe des C2-Monitorings festgestellt werden, ob diese Methode für de-novo-nierentransplantierte Patienten im Transplantationszentrum Würzburg sicherer ist als die konventionelle Spiegelbestimmung.

Im Besonderen soll der Frage nachgegangen werden, ob das C2-Monitoring im intraindividuellen Vergleich zum Talspiegelmonitoring die klassischen Ciclosporin-Nebenwirkungen vermindern kann. Weiterhin soll mit dieser Studie ermittelt werden, ob die C2-Spiegel eine höhere Aussagekraft hinsichtlich akuter Rejektionen und chronischer Transplantatnephrotoxizität besitzen, um so Patienten identifizieren zu können, die nicht bzw. die besonders von der C2-Messung profitieren.

Darüber hinaus hat die Evaluation von Zielspiegeln unter der Standardimmunsuppression mit Basiliximab, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil (MMF) und Prednisolon eine große Bedeutung, gerade weil sich die Zielspiegel im internationalen Raum (30) und in Deutschland (31) sehr unterscheiden und noch nicht etabliert sind.

Der letzte Punkt, der mit dieser Studie analysiert werden soll, ist die Praktikabilität der 2-Stunden Messungen im klinischen Alltag, sowohl im stationären Bereich als auch später zur Nachsorge im ambulanten Bereich.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

In diese Studie wurden insgesamt 40 konsekutiv de-novo-nierentransplantierte Patienten aus dem Transplantationszentrum der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg eingeschlossen, die über einen Zeitraum von April 2002 bis Oktober 2003 nierentransplantiert wurden. Die Patienten erhielten entweder eine Lebend- oder eine postmortale Nierentransplantation. Allen wurde eine sequentielle immunsuppressive Quadruple-Therapie mit Basiliximab-Induktionstherapie und Ciclosporin-Mikroemulsion, MMF und Prednisolon verabreicht.

Es handelte sich um eine prospektive, sechsmonatige Studie mit simultaner Erfassung der Tal- und C2-Spiegel von CsA, wobei die Therapiesteuerung nach den Talspiegeln erfolgte. Zu den Zeitpunkten Woche eins und Monat eins bis sechs post transplantationem erfolgte die Bestimmung der folgenden Parameter: C0- und C2-Spiegel, Kreatinin, Kreatininclearance, Harnstoff, Harnsäure, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Eiweißausscheidung im Urin, Body Mass Index, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie mittlerer arterieller Blutdruck und Anzahl der Antihypertensiva.

Als primärer Endpunkt wurde das Therapieversagen der initialen immunsuppressiven Therapie, im Sinne von akuten Rejektionen, festgelegt; als sekundäre Endpunkte galten die Transplantatfunktion, die chronische Allograft-Nephropathie (CAN), Infektionen, insbesondere CMV-Infektionen, die Einstellung von Blutdruck und Fettstoffwechsel, Hirsutismus und Gingivahyperplasie.

2.2 Definitionen

Als „*Delayed graft function*“ (DGF) wurde ein fehlendes Einsetzen der Transplantatfunktion mit der Notwendigkeit einer Hämodialysebehandlung in der ersten Woche nach Transplantation definiert. Als „akute Rejektion“ wurde jede histologisch gesicherte akute Rejektion unabhängig vom histologischen Schweregrad sowie dem Ansprechen auf eine Steroidtherapie bezeichnet. Als *Infektion* wurde jede klinisch signifikante Entzündung definiert, die mit einem Anstieg der Entzündungsparameter und einer Therapiepflicht mit Antibiotika / antiviralen Substanzen einherging. Als „*chronische Allograft-Nephropathie*“ (CAN) wurden histologisch gesicherte chronische Transplantatschädigungen, die mit chronischen Veränderungen der renalen

Arteriolen, einer Glomerulosklerose, einer Tubulusatrophie sowie einer interstitiellen Fibrose ohne oder mit begleitenden akuten Rejektionsparametern, bezeichnet.

2.3 Immunsuppression

Alle 40 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten ein niedriges immunologisches Risiko (Erst- oder Zweittransplantationen, maximal 3 Mismatches im HLA-System, weniger als 20% panel reactive antibodies = PRAs) und wurden nach dem Standardregime des Transplantationszentrums Würzburg für diese Patientengruppe mit einer sequentiellen Quadrupeltherapie behandelt.

	Steroiddosis	CsA-Spiegel in ng / ml	MMF-Dosis in mg / die ¹
Tag 1-3	250 mg iv MP	200 – 300	2 x 1000 mg
Tag 4-6	125 mg iv MP	200 – 300	2 x 1000 mg
Tag 7+8	100 mg po P	200 – 300	2 x 1000 mg
Tag 9+10	75 mg po P	200 – 300	2 x 1000 mg
Tag 11+12	50 mg po P	200 – 300	2 x 1000 mg
Tag 13+14	45 mg po P	200 – 300	2 x 1000 mg
Woche 3-4	40 mg po P	150 – 200	2 x 1000 mg
Monat 2	20 mg po P	150 – 200	2 x 1000 mg
Monat 3	10 mg po P	150 – 200	2 x 1000 mg
Monat 4-6	5 mg po P	> 120	2 x 1000 mg
Monat 7-9	5 mg alternierend po P	> 120	2 x 1000 mg
Monat 10-12	2.5 mg alternierend po P	> 120	2 x 1000 mg
Ab Monat 13	<i>Absetzen</i> ²	> 120	2 x 1000 mg
Ab Monat 15		> 120	2 x 750 mg
Ab Monat 18		> 120	2 x 500 mg

Tabelle 1: Immunsuppressives Standardregime nach Nierentransplantation am Transplantationszentrum Würzburg; MP = Methylprednisolon; P = Prednisolon; ¹ bei Alter ≤ 55 a, ansonsten primär 2 x 500 mg po; ² nur, wenn keine akute Abstoßung ≥ BANFF °2 in den ersten 12 Monaten vorlag.

Dies beinhaltet eine Induktionstherapie mit Basiliximab (Simulect®) 20 mg i.v. an Tag null (2h präoperativ) und Tag vier als Kurzinfusion. Ciclosporin wird ab einem Serum-Kreatinin von ≤ 3 mg/dl oder fünf Tage nach der Transplantation bei einer etwaigen akuten tubulären Nekrose (ATN) zum Therapieregime hinzugefügt. Die Dosis beträgt initial 8 mg/ kg Körpergewicht/Tag verteilt auf zwei Dosen täglich, so dass die Zieltalspiegel in nachfolgender Tabelle erreicht werden. Das praktische Vorgehen bei der Dosierung der Steroide und Mycophenolat-Mofetil ist in Tabelle 1 dargestellt.

2.4 Analytische Methoden

Sämtliche Blut- und Urinproben der Patienten wurden im Zentrallabor des Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie der Universität Würzburg ausgewertet. Die Talspiegelmessung von Ciclosporin erfolgte am Morgen, zwölf Stunden nach der letzten Einnahme; der 2-Stunden-Wert wurde mit einem Zeitfenster von ± 15 Minuten abgenommen (32). Die CsA-Proben wurden mit Hilfe des monoklonalen Dimension-Xpand-Immunoassays ausgewertet.

2.5 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurde eine lizenzierte Version des Programms SPSS 12.0 für Windows verwendet (SPSS GmbH, München, Deutschland). Die Daten wurden zum einen mittels deskriptiver Verfahren ausgewertet und auf ihre Normalverteilung überprüft. Daraufhin erfolgte die Einteilung der erhaltenen CsA-C2-Spiegel in Terzentilen zu den Zeitpunkten Woche 1 und monatlich bis 6 Monate nach Transplantation. Alle anderen erhaltenen Messwerte wurden zu jedem Zeitpunkt den jeweiligen Terzentilen mit niedrigem, mittleren und hohen C2-Spiegeln zugeordnet und der Einfluss des C2-Spiegels auf die verschiedenen Parameter mittels ANOVA mit Messwiederholung überprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie aufgenommen. Die demografischen Charakteristika des Patientenguts zeigt Tabelle 2. Acht Patienten (20%) mussten insgesamt die Studie vorzeitig abbrechen, wobei alle Patienten in die erste Messung in Woche eins eingingen. 39/40 (97,5%) erreichten die Messpunkte Monat eins und zwei. In die Messung von Monat drei gingen Werte von 35 (87,5%) Patienten ein. Im Monat vier konnten noch 34 Patienten (85%) an der Studie teilnehmen, in Monat fünf und sechs nahmen noch 32 Patienten (entsprechend 80% der Grundgesamtheit) teil. Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie waren bei zwei Studienteilnehmern akute Rejektionen (einmal akute vaskuläre Rejektion Banff IIIa; einmal akute interstitielle Rejektion Banff Ia) jeweils mit konsekutiver Umstellung des Calcineurin-Inhibitors auf Tacrolimus und jeweils einmal Hirsutismus, Polyneuropathie, Tremor, Funktionsverlust des Transplantates durch Infektion, Tod und Wechsel des nachbetreuenden nephrologischen Zentrums.

Von den zu erhebenden Ciclosporin-2-Stunden-Spiegeln gingen damit 71,3 Prozent in die Statistik ein.

	Alle Patienten (n=40)
Geschlecht männlich/weiblich	70 / 30 %
Empfängeralter	47,3 ± 10,4 Jahre
Spenderalter	45,1 ± 17,0 Jahre
Häufigkeit Lebendspende	7,5%
Häufigkeit DGF	25%

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation

Die Verteilung der Grunderkrankungen, die zur Nierentransplantation geführt haben, geht aus Tabelle 3 hervor.

Dabei zeigt sich, dass unsere Studienpopulation sich hinsichtlich der Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz deutlich von der sonst üblichen Verteilung laut USRDS-Report unterscheidet, wonach die diabetische Nephropathie mit ca. 35 %, gefolgt von hypertoniebedingten Nierenschäden mit etwa 25 % und chronischen

Glomerulonephritiden mit um die 10 % die häufigste Ursache für die Urämie darstellen. Im Vergleich dazu fanden sich in unserer Studie Patienten mit Diabetes mellitus als Grunderkrankung nur in 12,5%, Hypertonie als Grunderkrankung nur in 2,5 %. Glomerulonephritiden waren in der Studienpopulation bei 42,5% als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz am häufigsten vertreten, es folgten Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung in 15%.

Grunderkrankung	Häufigkeit	Prozent
Mesangial-proliferative Ig-A-Nephritis	9	22,5
Chronische GN	3	7,5
Fokal segmentale GN (FSGS)	2	5
Membranoproliferative GN	1	2,5
Post-Streptokokken GN	1	2,5
Rapid-progressive GN bei mikroskopischer Polyangiitis	1	2,5
Autosomal-dominante polyzystische Nephropathie	6	15
Diabetische Nephropathie	5	12,5
Chronische Allograft-Nephropathie (Zweittransplantation)	2	5
Obstruktive Nephropathie	2	5
Interstitielle Nephritis	2	5
Hypertensive Nephropathie	1	2,5
Chronische Pyelonephritis	1	2,5
Nephrokalzinose	1	2,5
Agnesie links, Schrumpfniere rechts	1	2,5
Schrumpfnieren	1	2,5
Wegenersche Granulomatose	1	2,5
Gesamt	40	100

Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen

In Tabelle 4 sind die Spender- und Transplantationsvariablen der Gesamtpopulation kalte Ischämiezeit (CIT), zweite warme Ischämiezeit (2.WIT) und die HLA-Übereinstimmungen ausgeführt.

	N	MW	SD	Spannweite
CIT (h)	40	14,8	5,4	1-25
2.WIT (min)	40	49,4	16,0	22-92
Mismatche A	40	0,57	0,5	0-2
Mismatche B	40	0,57	0,5	0-1
Mismatche DR	40	0,60	0,5	0-1

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Spendervariablen; Mittelwerte \pm Standardabweichung

Tabelle 5 beschreibt die Häufigkeit durchgeführter Transplantatbiopsien in der untersuchten Population.

Anzahl der Biopsien	Häufigkeit	Prozent
0	25	62,5
1	4	10,0
2	9	22,5
3	1	2,5
4	1	2,5
Gesamt	40	100,0

Tabelle 5: Anzahl der Transplantatbiopsien

3.2 Ciclosporin-Tal- und 2h-Spiegel

Folgende CsA-Talspiegel wurden zu den Untersuchungszeitpunkten erreicht:

	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
CsA-C0-Spiegel Woche 1	31	166,3 \pm 90,5	30	341
CsA-C0-Spiegel Monat 1	37	185,1 \pm 42,7	104	272
CsA-C0-Spiegel Monat 2	35	176,9 \pm 36,1	128	248
CsA-C0-Spiegel Monat 3	30	175,6 \pm 43,0	97	271
CsA-C0-Spiegel Monat 4	24	153,3 \pm 29,9	111	240
CsA-C0-Spiegel Monat 5	18	146,1 \pm 45,4	91	265
CsA-C0-Spiegel Monat 6	24	144,0 \pm 32,9	103	201

Tabelle 6: Ciclosporin-Talspiegel in ng/ml

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Messwerte der korrespondierenden CsA-2h-Spiegel während der Studie.

	n	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
CsA-C2-Spiegel Woche 1	27	776,4 ± 311,9	257	1446
CsA-C2-Spiegel Monat 1	34	758,2 ± 214,9	364	1163
CsA-C2-Spiegel Monat 2	33	731,0 ± 243,1	284	1167
CsA-C2-Spiegel Monat 3	27	684,2 ± 230,7	239	1184
CsA-C2-Spiegel Monat 4	22	646,3 ± 206,0	213	972
CsA-C2-Spiegel Monat 5	16	708,1 ± 206,0	382	1175
CsA-C2-Spiegel Monat 6	20	682,2 ± 208,0	159	998

Tabelle 7: Ciclosporin-2-Stunden-Spiegel in ng/ml

Ter-zentile		CsA-C2 Woche 1	CsA-C2 Monat 1	CsA-C2 Monat 2	CsA-C2 Monat 3	CsA-C2 Monat 4	CsA-C2 Monat 5	CsA-C2 Monat 6
Niedrig	n	11	11	9	8	5	8	2
	MW	489,8	512,6	444,6	427,0	348,4	548,1	278,0
	SD	122,4	95,3	118,5	104,6	91,1	83,8	168,3
	Min	257	364	284	239	213	382	159
	Max	628	620	552	544	465	630	397
	Range	371	256	268	305	252	248	238
Mittel	n	9	15	14	14	7	6	8
	MW	791,6	787,6	707,9	705,4	601,7	794,2	572,4
	SD	106,3	56,5	95,8	84,3	58,5	79,2	58,8
	Min	702	699	580	580	532	682	457
	Max	1026	885	866	826	684	882	649
	Range	324	186	286	246	152	200	192
Hoch	n	7	8	10	5	10	2	10
	MW	1207,3	1040,9	1021,0	1036,4	826,4	1089,5	850,8
	SD	118,7	101,9	89,7	121,7	78,3	120,9	83,2
	Min	1060	912	884	880	731	1004	733
	Max	1446	1163	1167	1184	972	1175	998
	Range	386	251	283	304	241	171	265

Tabelle 8: Einteilung der CsA-2 Stunden-Messwerte in ng/ml in Terzentilen

Die obige Tabelle zeigt die Einordnung der Ciclosporin-2-Stunden-Werte an Hand von Terzentilen, jeweils eingeteilt in eine niedrige, eine mittlere und eine hohe Terzentile, in Abhängigkeit der Sandimmun-Spiegel zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Veranschaulicht sind diese Werte in folgender Grafik dargestellt.

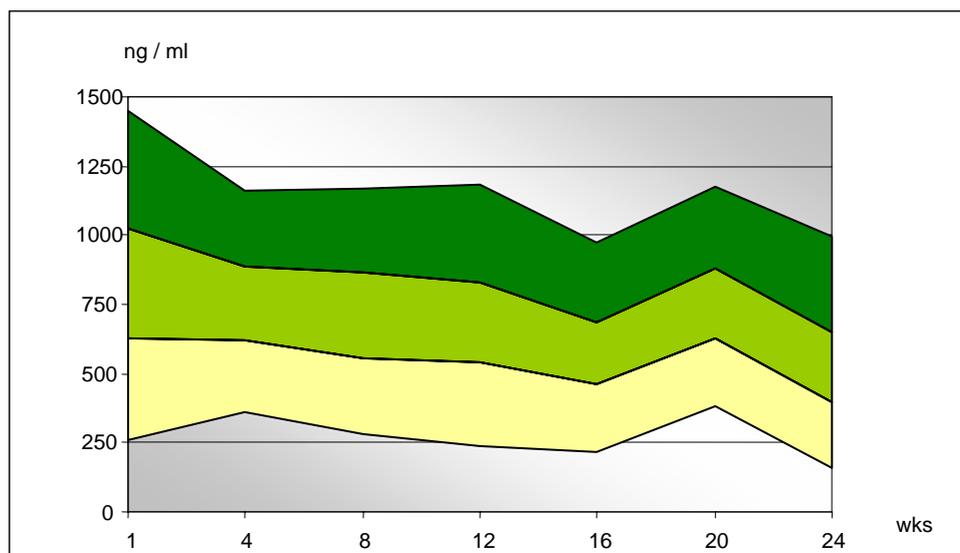


Abb. 4: CsA-C2-Spiegel in Terzentilen

3.3 Akute Rejektionen

Akute bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktionen wurden bei sechs von vierzig Studienteilnehmern (15%) beobachtet, zwei dieser Patienten erlitten sogar zwei Episoden einer akuten Rejektion. Somit betrug die Abstoßungsrate insgesamt 20 Prozent. Sieben dieser acht Abstoßungen wurden histologisch als Banff Stadium Ia klassifiziert, eine als Banff Stadium III. Die Inzidenz unter den 30 Patienten mit unmittelbar einsetzender Transplantatfunktion betrug 6,66 Prozent, wovon alle drei Episoden als Banff Ia klassifiziert wurden. Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion (DGF) (n=10) erlitten zu 40 Prozent eine oder zwei Rejektionen, worunter vier als Banff Ia und eine als Banff Grad III eingestuft wurde.

Werden die Rejektionen mit den Terzentilenkurven der Ciclosporin-2-Stunden-Werte zueinander in Verbindung gesetzt, so lässt sich aus der Verteilung der stattgefundenen Abstoßungsreaktionen aus nachfolgender Grafik erkennen, dass keinerlei Abhängigkeit zu hohen, mittleren oder niedrigen C2-Spiegeln besteht. Auch die Abstoßungsreaktion, die in Banff III eingeordnet wurde, liegt mit einem C2-Spiegel von 699 ng/ml an der Grenze zwischen niedriger und mittlerer Terzentile. Somit kann der C2-Spiegel in diesem Fall auch nicht als Prädiktor für eine besonders schwere Rejektion dienen, da leichter verlaufende Rejektionen auch bei wesentlich niedrigeren, aber auch höheren Spiegel auftraten. Bemerkenswert ist noch, dass 50 % der akuten Rejektionen während der vulnerablen Phase in den ersten zwei Wochen nach Transplantation auftraten, die andere Hälfte trat zwischen der zehnten und 16. Woche auf. Alle Patienten mit einer Rejektion in den ersten beiden Wochen hatten initial eine delayed graft function, von den übrigen nur ein Patient von drei (33,33%).

50 Prozent der Patienten, die eine Rejektion entwickelten, waren an Tag sieben mit ihren C2-Werten in der niedrigen Terzentile zu finden. Umgelegt auf alle Studienteilnehmer ergibt sich ein Risiko von 27,3 Prozent bei niedrigen C2-Werten eine Rejektion zu entwickeln, bei mittleren Sandimmun Optoral®-2h-Spiegeln von elf Prozent und bei hohen von 14 Prozent, wobei bei einem Studienteilnehmer mit einer Abstoßungsreaktion die Werte für Woche eins fehlen.

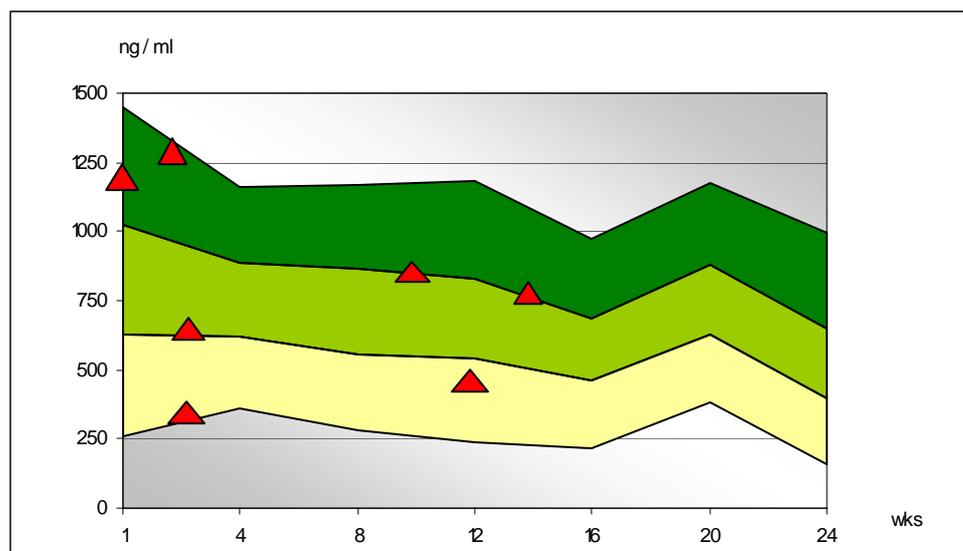


Abb. 5: Rejektionen, Zeitpunkte in Abhängigkeit von C2-Spiegeln

3.4 Infektionen

Das zeitliche Auftreten von Infektionen, in unserem Patientengut während des Studienzeitraums von sechs Monaten hauptsächlich Harnwegsinfektionen und Herpesvirus-Infektionen (HSV-1), geht aus nachfolgender Tabelle hervor.

Anzahl der Infektionen	Häufigkeit	Prozent
0	18	45
1	16	40
2	5	12,5
3	1	2,5
Gesamt	40	100

Tabelle 9: Anzahl an Infektionen

Die nächste Grafik spiegelt die Abhängigkeit der Allgemeininfektionen von den C2-Spiegeln wider.

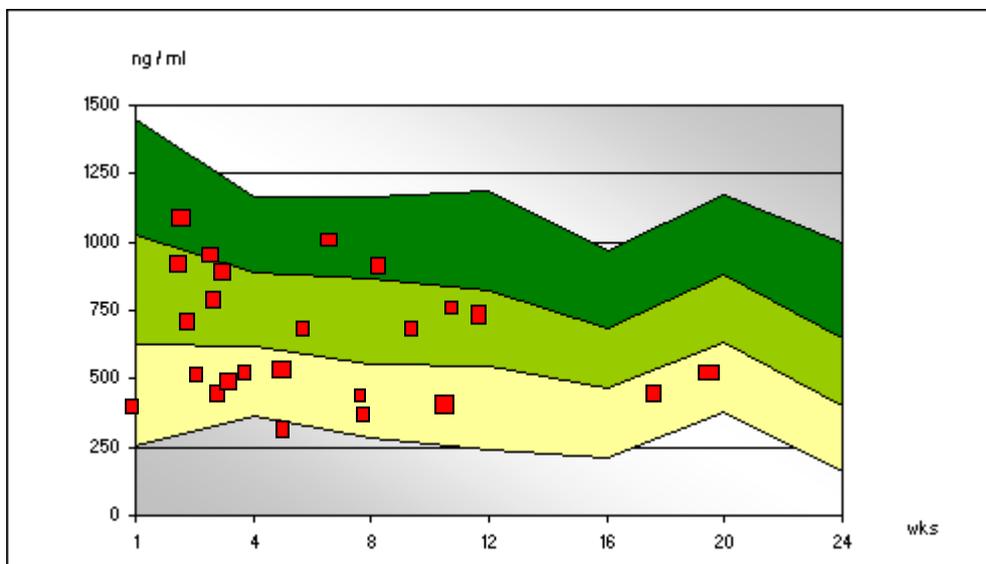


Abb. 6: Abhängigkeit der Allgemeininfektionen ■ von den C2-Spiegeln

Dabei zeigt sich, dass 50 Prozent der Patienten bei niedrigen C2-Werten, also im unteren Terzentilenbereich bzw. an der Grenze zum mittleren Terzentilenbereich eine Infektion erlitten. Je 25 Prozent entfallen auf die mittlere und die obere Terzentile. Im

intraindividuellen Vergleich bestätigt sich bei allen Studienteilnehmern, die zwei und mehr Infektionen durchgemacht haben, die Unabhängigkeit von den C2-Spiegeln. So werden bei dieser Population die jeweiligen Ereignisse in unterschiedliche Terzentilen eingeordnet und dienen somit nicht als prädiktiver Faktor einer eventuellen Über- oder Unterexposition und dem damit assoziierten Auftreten von Infektionen.

Da Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) bei nierentransplantierten Patienten unter der Immunsuppression eine Sonderstellung einnehmen und häufig schwerer verlaufen, sind diese gesondert zusammengefasst. Hierbei sind alle Patienten jeweils nur einmal erkrankt.

	Häufigkeit	Prozent
Keine CMV-Infektion	30	75
CMV-Infektion	10	25
Gesamt	40	100

Tabelle 10: Anzahl der CMV-Infektionen

Bei der Einordnung in die Terzentilenkurven befinden sich auch hier wiederum 50 Prozent der Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus im unteren bzw. im Grenzbereich.

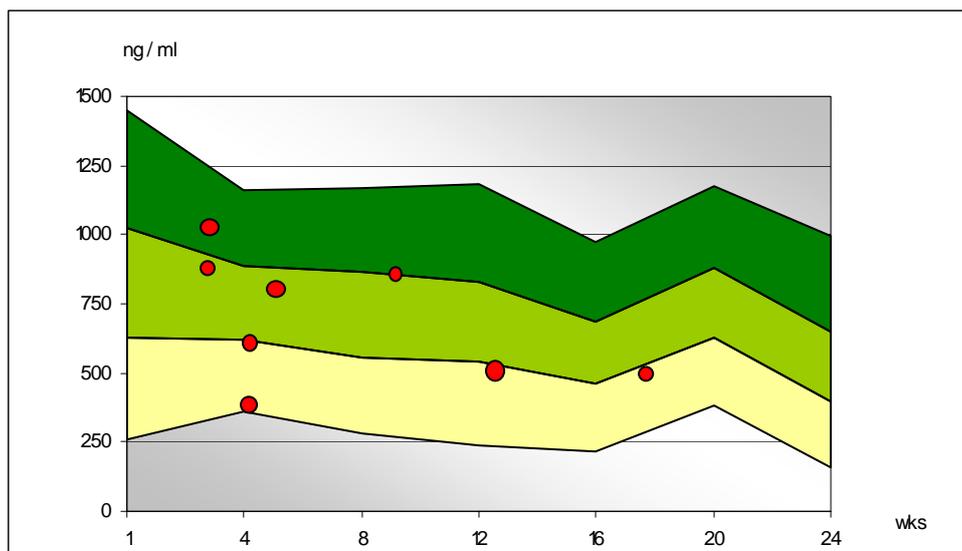


Abb. 7: Auftreten von CMV-Infektionen in ● Abhängigkeit von den C2-Spiegeln

Die übrigen 50 Prozent der Infektionen ereigneten sich bei normalen bis normalhohen C2-Werten, wie aus nachstehender Grafik hervorgeht. 62,5 Prozent der Infektionen fanden auch hier wiederum in den ersten fünf Wochen nach der Nierentransplantation statt.

3.5 Klassische CsA-Nebenwirkungen

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, litten alle Studienteilnehmer unter einer behandlungspflichtigen Hypertonie. Wie der Blutdruck und die Neoral-2h-Spiegel miteinander zusammenhängen, ist unter Punkt 3.8 ausführlich dargestellt.

	Häufigkeit
Arterielle Hypertonie	40/40 (100%)
Hyperurikämie	32/40 (80%)
Gingivahyperplasie	7/40 (7,5%)
Hypertrichose	2/40 (5%)

Tabelle 11: Häufigkeiten der klassischen CsA-Nebenwirkungen

Eine Hyperurikämie lag definitionsgemäß ab einer Harnsäure von 6,0 mg/dl vor. In diese Kriterien ließen sich 20 Prozent unseres Patientenguts einordnen. Unter Punkt 3.6.4 wird eingehend auf die Einordnung der Harnsäure in Terzentilen und die ANOVA für die Harnsäure eingegangen.

Die medikamentös bedingte Gingivahyperplasie unter Ciclosporin trat während unserer Studie bei 7,5 Prozent unserer Patienten entsprechend der Fachinformation der Herstellerfirma auf. Davon litten 3 Patienten unter einer Gingivahyperplasie Grad I, zwei unter Grad II, bei den übrigen beiden erfolgte keine Schweregradeinteilung.

Unabhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung durchliefen auch hier alle Betroffenen zu allen C2-Messungen alle Terzentilen, es besteht somit auch hier keine Abhängigkeit zwischen hohen, mittleren oder niedrigen C2-Spiegeln und der Gingivahyperplasie.

Zu einer vermehrten Behaarung als Nebenwirkung der Ciclosporin-Therapie kam es bei zweien unserer Patienten. Damit entspricht unsere Hypertrichose-Rate mit 5 Prozent nahezu der von der Firma Novartis in ihrer Fachinformation angegebenen (6), die die Hypertrichose als häufige Nebenwirkung mit einer Inzidenz von ein bis zehn Prozent angibt.

Die C2-Werte dieser beiden Studienteilnehmer wurden zu den einzelnen Messzeitpunkten in jeweils unterschiedliche Terzentilen eingeteilt. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass die Hypertrichose als Nebenwirkung in diesen beiden Fällen auf einer Überdosierung des Sandimmuns® beruht, da die Patienten nicht nur hohe, sondern auch mittlere und niedrige C2-Spiegel aufwiesen. Es besteht keine Korrelation zu den 2h-Spiegeln.

3.6 Transplantatfunktion

3.6.1 Kreatinin

In den folgenden beiden Tabellen werden die Kreatininwerte, die zum Zeitpunkt C2 erhoben wurden und die C2-Terzentilen betrachtet.

Dabei geht schon aus Tabelle 12 hervor, dass höhere C2-Spiegel nicht unbedingt eine bessere Nierenfunktion und damit niedrigere Kreatininwerte bedingen und vice versa. Bis auf Woche eins, wo der niedrigste Kreatinin-Mittelwert mit 3,97 mg/dl in der oberen Terzentile zu finden ist und Monat eins und fünf, wo der umgekehrte Fall vorliegt, nämlich dass der niedrigste Wert in der unteren Terzentile liegt, liegen die niedrigsten Kreatininwerte in der mittleren Terzentile. Insgesamt gesehen ist die Nierenfunktion mit einem Mittelwert von 1,5 mg/dl bei der 6-Monats-Messung am besten. Den schlechtesten Einzelwert mit 4,34 mg/dl hatten hingegen diejenigen Patienten, die sich in Woche eins in der niedrigsten Terzentile befanden, wo hingegen in Monat fünf mit 1,35 mg/dl auch der niedrigste Einzelwert lag.

Terzentile		Kreatinin C2 Woche1	Kreatinin C2 Monat 1	Kreatinin C2 Monat 2	Kreatinin C2 Monat 3	Kreatinin C2 Monat 4	Kreatinin C2 Monat 5	Kreatinin C2 Monat 6
niedrigste	Mittelwert	4,34	2,16	2,10	1,66	1,70	1,35	1,75
	N	11	11	9	8	5	8	2
	SD	2,95	2,19	1,44	0,42	0,59	0,25	0,78
	Minimum	1,3	0,9	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2
	Maximum	11,1	8,6	5,8	2,1	2,6	1,7	2,3
	Spannweite	9,8	7,7	4,6	1,0	1,4	0,6	1,1
mittlere	Mittelwert	4,27	2,69	1,66	1,44	1,40	1,68	1,34
	N	9	15	14	14	7	6	8
	SD	3,25	2,20	0,87	0,39	0,48	0,44	0,27
	Minimum	1,2	1,1	0,8	0,8	1,0	1,2	1,1
	Maximum	9,2	8,0	3,5	2,4	2,4	2,4	1,9
	Spannweite	8,0	6,9	2,7	1,6	1,4	1,2	0,8
hohe	Mittelwert	3,97	2,54	1,74	1,58	1,83	2,05	1,58
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	3,78	2,51	0,93	0,99	0,71	1,06	0,75
	Minimum	0,9	0,8	0,8	0,9	1,1	1,3	0,8
	Maximum	9,6	7,6	3,9	3,3	3,4	2,8	3,4
	Spannweite	8,7	6,8	3,1	2,4	2,3	1,5	2,6
Gesamt	Mittelwert	4,22	2,48	1,80	1,53	1,66	1,56	1,50
	N	27	34	33	27	22	16	20
	SD	3,15	2,21	1,05	0,53	0,61	0,48	0,58
	Minimum	0,9	0,8	0,8	0,8	1,0	1,1	0,8
	Maximum	11,1	8,6	5,8	3,3	3,4	2,8	3,4
	Spannweite	10,2	7,8	5,0	2,5	2,4	1,7	2,6

Tabelle 12: Serum-Kreatinin in mg/dl, Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Dass das Kreatinin sich unabhängig von den C2-Werten verhält, bestätigt das Ergebnis der Varianzanalyse, wie in der folgenden Tabelle 12a dargestellt:

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Kreatinin C2 Woche1 * Terzentile in W1	0,301	0,972
Kreatinin C2 Monat1 * Terzentile in M1	0,937	0,834
Kreatinin C2 Monat2 * Terzentile in M2	0,522	0,637
Kreatinin C2 Monat3 * Terzentile in M3	0,139	0,633
Kreatinin C2 Monat4 * Terzentile in M4	0,385	0,385
Kreatinin C2 Monat5 * Terzentile in M5	0,462	0,132
Kreatinin C2 Monat6 * Terzentile in M6	0,200	0,585

Tabelle 12a: ANOVA Kreatinin

3.6.2 Kreatininclearance

Auch bei der Betrachtung der Kreatininclearances in Abhängigkeit von den Ciclosporin-2h-Werten (Tabelle 13) lassen sich keine Gesetzmäßigkeiten erkennen.

Die höchste und damit beste Kreatininclearance erreichen alle Patienten zusammengerechnet mit einem Mittelwert von 73,0 ml/min in Monat drei, die beste innerhalb der Terzentilen in der höchsten Terzentile in Monat drei mit 100,75 ml/min. Wiederum haben diejenigen Studienteilnehmer die schlechteste Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance von 30,4 ml/min, die die Kombination niedrigste Terzentile in der ersten Woche aufweisen.

Terzentile		Kreatinin clearance C2 Wo 1	Kreatinin clearance C2 Mo1	Kreatinin clearance C2 Mo2	Kreatinin clearance C2 Mo3	Kreatinin clearance C2 Mo4	Kreatinin clearance C2 Mo5	Kreatinin clearance C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	30,36	61,44	60,86	64,00	50,20	65,75	44,00
	N	11	9	7	6	5	8	2
	SD	15,96	33,22	33,10	17,50	10,10	11,80	9,90
	Minimum	9	12	17	47	37	46	37
	Maximum	59	129	112	86	65	78	51
	Spannweite	50	117	95	39	28	32	14
mittlere	Mittelwert	40,98	55,32	68,66	67,82	80,50	63,00	71,43
	N	9	14	13	11	6	5	7
	SD	27,94	30,67	23,00	19,59	27,05	18,26	23,55
	Minimum	12	13	31	45	60	45	51
	Maximum	79	110	116	112	133	86	121
	Spannweite	67	97	85	67	73	41	70
hohe	Mittelwert	50,19	58,00	61,60	100,75	61,70	81,50	61,29
	N	7	8	10	4	10	2	7
	SD	37,71	30,30	33,50	37,26	25,29	50,21	12,62
	Minimum	10	15	24	61	32	46	45
	Maximum	96	92	129	142	116	117	79
	Spannweite	86	77	105	81	84	71	34
Gesamt	Mittelwert	39,04	57,79	64,49	73,00	64,33	66,93	63,56
	N	27	31	30	21	21	15	16
	SD	27,07	30,38	28,42	25,88	24,96	19,53	19,35
	Minimum	9	12	17	45	32	45	37
	Maximum	96	129	129	142	133	117	121
	Spannweite	87	117	112	97	101	72	84

Tabelle 13: Kreatininclearance (ml/min) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Bei Durchführung der ANOVA für die Kreatinin-clearance fällt auf, dass das Ergebnis für Monat drei mit 0,047 eine knappe Signifikanz aufweist. Der Blick zurück auf Tabelle 13 beweist, dass der Mittelwert der Kreatinin-clearance für diesen Monat in der niedrigen Terzentile 64,0 ml/min beträgt und sich dann mit jeder Terzentile stetig steigert, zunächst über 67,82 ml/min in der mittleren bis hin zu 100,75 ml/min in der hohen Terzentile.

Trotz der Signifikanz in Monat drei muss von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden, die übrigen Werte für die Kreatinin-clearance zeigen keinerlei Abhängigkeit.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Kreatinin-clearance C2 Wo1 * Terzentile in W1	865,728	0,319
Kreatinin-clearance C2 Mo1 * Terzentile in M1	102,931	0,901
Kreatinin-clearance C2 Mo2 * Terzentile in M2	201,063	0,792
Kreatinin-clearance C2 Mo3 * Terzentile in M3	1930,807	0,047
Kreatinin-clearance C2 Mo4 * Terzentile in M4	1318,133	0,118
Kreatinin-clearance C2 Mo5 * Terzentile in M5	256,467	0,546
Kreatinin-clearance C2 Mo6 * Terzentile in M6	617,397	0,199

Tabelle 13a: ANOVA Kreatinin-clearance

3.6.3 Harnstoff

Aus Tabelle 14 wird ersichtlich, dass die niedrigsten Werte für den Harnstoff nie in der unteren Terzentile erreicht werden, sondern immer in der mittleren bzw. oberen Terzentile zu finden sind. Auch hier besteht weder eine lineare noch sonstige Beziehung zwischen den Ciclosporin-2h-Spiegeln und dem Harnstoff. Insgesamt die niedrigsten Harnstoffwerte verzeichnen die Studienteilnehmer mit einem Mittelwert von 56,7 mg/dl in Monat fünf. Auf die Terzentilen bezogen, liegt der beste Harnstoff-Mittelwert mit 48,3 mg/dl in Monat sechs in der mittleren Terzentile, der schlechteste mit 130,6 mg/dl wiederum in Woche eins in der niedrigsten Terzentile.

Terzentile		Harnstoff C2 Wo1	Harnstoff C2 Mo1	Harnstoff C2 Mo2	Harnstoff C2 Mo3	Harnstoff C2 Mo4	Harnstoff C2 Mo5	Harnstoff C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	130,64	74,18	74,89	74,25	59,80	51,88	71,50
	N	11	11	9	8	5	8	2
	SD	49,00	52,90	49,87	47,73	30,79	32,99	0,71
	Minimum	67	39	38	35	22	23	71
	Maximum	211	221	188	174	100	120	72
Spannweite	144	182	150	139	78	97	1	
mittlere	Mittelwert	93,11	76,67	64,57	51,71	49,14	65,50	48,25
	N	9	15	14	14	7	6	8
	SD	55,34	52,07	43,72	23,83	19,51	35,05	11,90
	Minimum	31	38	32	22	28	39	35
	Maximum	168	242	197	123	84	126	70
Spannweite	137	204	165	101	56	87	35	
hohe	Mittelwert	81,43	66,25	70,50	81,40	77,20	49,50	63,90
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	45,76	50,42	34,61	71,35	48,14	0,71	29,65
	Minimum	20	32	29	29	35	49	36
	Maximum	146	189	133	207	204	50	110
Spannweite	126	157	104	178	169	1	74	
Gesamt	Mittelwert	105,37	73,41	69,18	63,89	64,32	56,69	58,40
	N	27	34	33	27	22	16	20
	SD	53,15	50,55	41,88	43,04	37,99	31,11	23,37
	Minimum	20	32	29	22	22	23	35
	Maximum	211	242	197	207	204	126	110
Spannweite	191	210	168	185	182	103	75	

Tabelle 14: Harnstoff (mg/dl) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Wie schon aus den Terzentilen für den Harnstoff vermutet, bestätigt Tabelle 14a, dass keine Signifikanz für den Harnstoff in Verbindung zu den C2-Werten besteht.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Harnstoff C2 Wo1 * Terzentile in W1	6193,574	0,109
Harnstoff C2 Mo1 * Terzentile in M1	287,883	0,899
Harnstoff C2 Mo2 * Terzentile in M2	304,046	0,849
Harnstoff C2 Mo3 * Terzentile in M3	2233,555	0,311
Harnstoff C2 Mo4 * Terzentile in M4	1686,758	0,326
Harnstoff C2 Mo5 * Terzentile in M5	377,281	0,707
Harnstoff C2 Mo6 * Terzentile in M6	734,950	0,273

Tabelle 14a: ANOVA Harnstoff

3.6.4 Harnsäure

Im Gegensatz zum Serum-Harnstoff finden sich beim Vergleich der Harnsäure tendenziell die niedrigsten Werte nie in der hohen Terzentile, sondern immer in der niedrigen und mittleren. Statistisch signifikante Unterschiede können nicht errechnet werden. Der höchste Einzelwert liegt mit 10,9 mg/dl in Monat fünf in der oberen Terzentilengruppe. Der tiefste Einzelwert befindet sich mit 6,3 mg/dl zum Zeitpunkt Monat eins im mittleren Kurvenbereich. Auf die Gesamtheit bezogen sind die Harnsäurewerte zum Zeitpunkt Monat 1 am niedrigsten.

Terzentile		Harnsäure C2 Wo1	Harnsäure C2 Mo1	Harnsäure C2 Mo2	Harnsäure C2 Mo3	Harnsäure C2 Mo4	Harnsäure C2 Mo5	Harnsäure C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	7,97	6,44	7,21	7,23	7,18	7,16	8,35
	N	11	11	9	8	5	8	2
	SD	1,927	2,034	1,988	2,022	1,501	1,950	2,475
	Minimum	4,9	4,5	4,7	3,5	5,4	4,7	6,6
	Maximum	11,8	10,4	10,4	9,6	8,9	11,0	10,1
	Spannweite	6,9	5,9	5,7	6,1	3,5	6,3	3,5
Mittlere	Mittelwert	6,367	6,327	7,243	8,036	7,814	8,767	7,788
	N	9	15	14	14	7	6	8
	SD	1,436	2,617	2,204	2,142	1,704	2,047	1,505
	Minimum	4,3	3,4	4,4	4,7	5,9	5,5	5,7
	Maximum	9,0	12,4	10,4	13,4	10,4	11,5	9,7
	Spannweite	4,7	9,0	6,0	8,7	4,5	6,0	4,0
Hohe	Mittelwert	6,571	6,671	8,150	7,880	8,290	10,850	7,960
	N	7	7	10	5	10	2	10
	SD	2,240	2,813	2,920	1,974	1,433	0,212	2,637
	Minimum	2,6	3,2	3,9	4,5	5,3	10,7	4,6
	Maximum	8,8	11,3	12,6	9,6	10,0	11,0	12,5
	Spannweite	6,2	8,1	8,7	5,1	4,7	,3	7,9
Gesamt	Mittelwert	7,074	6,436	7,509	7,767	7,886	8,225	7,930
	N	27	33	33	27	22	16	20
	SD	1,950	2,407	2,355	2,031	1,529	2,194	2,116
	Minimum	2,6	3,2	3,9	3,5	5,3	4,7	4,6
	Maximum	11,8	12,4	12,6	13,4	10,4	11,5	12,5
	Spannweite	9,2	9,2	8,7	9,9	5,1	6,8	7,9

Tabelle 15: Harnsäure (mg/dl) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Nach Betrachtung der Varianzanalyse gibt es auch in Tabelle 15a keine Signifikanz zu verzeichnen.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Harnsäure C2 Wo1 * Terzentile in W1	7,578	0,136
Harnsäure C2 Mo1 * Terzentile in M1	0,284	0,955
Harnsäure C2 Mo2 * Terzentile in M2	2,950	0,602
Harnsäure C2 Mo3 * Terzentile in M3	1,712	0,678
Harnsäure C2 Mo4 * Terzentile in M4	2,080	0,431
Harnsäure C2 Mo5 * Terzentile in M5	12,286	0,067
Harnsäure C2 Mo6 * Terzentile in M6	0,262	0,949

Tabelle 15a: ANOVA Harnsäure

3.6.5 Eiweißausscheidung im Urin

Die Proteinurie-Bestimmungen haben insgesamt deutlich seltener stattgefunden als die übrigen Messungen, da nicht alle Patienten zu jedem Messzeitpunkt einen 24h-Sammelurin mitbringen.

So erklärt sich, dass in Monat vier kein Wert in der niedrigsten Terzentile liegt. Ansonsten lässt sich auch hier die schon typische Verteilung erkennen. Die Eiweißausscheidung erscheint von den C2-Werten völlig unabhängig. Die schlechtesten Werte erreichen diejenigen Patienten in Woche eins in der unteren Terzentilenkurve mit einem Mittelwert von 0,533 mg/24h, während Werte von 0,0 mg/24h gleich zu mehreren Messzeitpunkten in verschiedenen Terzentilen auftauchen. Bei niedrigen Fallzahlen verzeichnet man in Monat vier keine messbare Proteinausscheidung und schneidet somit insgesamt am besten ab.

Bei Ausgliederung von Monat vier, bei dem aufgrund fehlender Varianz innerhalb der Gruppen die Statistiken für Eiweiß im Urin nicht berechnet werden konnten, lassen sich auch für die Urineiweißausscheidungen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Es besteht somit keine Abhängigkeit für die Proteinausscheidung im Urin von einer stattfindenden Messung der Ciclosporin-2h-Werte.

Terzentile		Eiweiß im Urin C2 Wo1	Eiweiß im Urin C2 Mo1	Eiweiß im Urin C2 Mo2	Eiweiß im Urin C2 Mo3	Eiweiß im Urin C2 Mo4	Eiweiß im Urin C2 Mo5	Eiweiß im Urin C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	0,533	0,112	0,014	0,000		0,100	0,000
	N	3	8	7	7	0	6	1
	SD	0,924	0,248	0,038	0,000	.	0,245	.
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	.	0,0	0,0
	Maximum	1,6	0,7	0,1	0,0	.	0,6	0,0
	Spannweite	1,6	0,7	0,1	0,0	.	0,6	0,0
mittlere	Mittelwert	0,000	0,212	0,012	0,050	0,000	0,000	0,100
	N	2	8	8	10	3	3	4
	SD	0,000	0,436	0,035	0,108	0,000	0,000	0,141
	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	0,0	1,2	0,1	0,3	0,0	0,0	0,3
	Spannweite	0,0	1,2	0,1	0,3	0,0	0,0	0,3
hohe	Mittelwert	0,500	0,071	0,044	0,000	0,000	0,000	0,120
	N	2	7	9	5	7	1	5
	SD	0,141	0,189	0,101	0,000	0,000	.	0,217
	Minimum	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Maximum	0,6	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,5
	Spannweite	0,2	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,5
Gesamt	Mittelwert	0,371	0,135	0,025	0,023	0,000	0,060	0,100
	N	7	23	24	22	10	10	10
	SD	0,594	0,305	0,068	0,075	0,000	0,190	0,170
	Minimum	0,0						
	Maximum	1,6	1,2	0,3	0,3	0,0	0,6	0,5
	Spannweite	1,6	1,2	0,3	0,3	0,0	0,6	0,5

Tabelle 16: Eiweißausscheidung im Urin (mg/24h) von Woche 1 bis Monat 6,
Einordnung an Hand von C2-Terzentile

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Eiweiß im Urin C2 Wo1 * Terzentile in W1	0,194	0,667
Eiweiß im Urin C2 Mo1 * Terzentile in M1	0,040	0,671
Eiweiß im Urin C2 Mo2 * Terzentile in M2	0,003	0,571
Eiweiß im Urin C2 Mo3 * Terzentile in M3	0,007	0,313
Eiweiß im Urin C2 Mo5 * Terzentile in M5	0,012	0,764
Eiweiß im Urin C2 Mo6 * Terzentile in M6	0,006	0,848

Tabelle 16a: ANOVA Eiweißausscheidung im Urin

3.7 Lipide

3.7.1 Gesamt-Cholesterin

Auch bei der Verteilung der Gesamtcholesterin-Werte ergibt sich über alle Terzentilen hinweg das bekannte Bild. Die niedrigsten und höchsten Werte finden sich in allen Kurven und folgen somit keiner Gesetzmäßigkeit.

Terzentile		Gesamt-Cholesterin C2 Wo1	Gesamt-Cholesterin C2 Mo1	Gesamt-Cholesterin C2 Mo2	Gesamt-Cholesterin C2 Mo3	Gesamt-Cholesterin C2 Mo4	Gesamt-Cholesterin C2 Mo5	Gesamt-Cholesterin C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	218,36	210,60	184,29	195,14	215,33	170,13	191,00
	N	11	10	7	7	3	8	1
	SD	49,01	52,23	71,92	67,18	26,01	24,64	.
	Minimum	159	116	41	70	189	134	191
	Maximum	305	265	277	266	241	210	191
	Spannweite	146	149	236	196	52	76	0
mittlere	Mittelwert	193,88	225,57	206,64	220,82	183,57	213,25	221,57
	N	8	14	11	11	7	4	7
	SD	43,734	51,884	36,112	39,265	32,408	37,695	42,520
	Minimum	136	149	134	186	147	163	167
	Maximum	264	331	255	289	243	246	277
	Spannweite	128	182	121	103	96	83	110
hohe	Mittelwert	179,43	202,50	206,00	239,25	203,78	222,00	210,70
	N	7	8	8	4	9	2	10
	SD	36,760	22,816	24,095	42,335	44,087	43,841	46,633
	Minimum	142	175	176	181	131	191	163
	Maximum	224	242	245	273	267	253	325
	Spannweite	82	67	69	92	136	62	162
Gesamt	Mittelwert	200,35	215,13	200,42	216,00	198,16	189,86	213,83
	N	26	32	26	22	19	14	18
	SD	45,820	46,212	45,003	50,396	37,905	37,009	43,017
	Minimum	136	116	41	70	131	134	163
	Maximum	305	331	277	289	267	253	325
	Spannweite	169	215	236	219	136	119	162

Tabelle 17: Gesamt-Cholesterin (mg/dl) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

In Monat fünf liegen mit einem Mittelwert von 189,9 mg/dl als Gesamtergebnis und einem Wert von 170,1 mg/dl in der unteren Terzentile die beiden besten Resultate für das Gesamt-Cholesterin. Der höchste Wert beträgt 239 mg/dl in der oberen Terzentile in

Monat drei. Alle Patienten standen während des gesamten Zeitraums der Studie unter der Medikation mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern .

In Tabelle 17a findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Monat fünf. Die Gesamtcholesterin-Werte entwickeln sich in diesem Monat von 170 mg/dl in der unteren über 213 mg/dl in der mittleren zu 222 mg/dl in der oberen Terzentile. Dies bedeutet, dass bei niedrigen C2-Werten in Monat fünf die Patienten diskret bessere Gesamt-Cholesterin-Spiegel erreichen können, wie wenn sie auf eine mittlere oder gar hohe Dosierung eingestellt wären. Da die Ergebnisse der übrigen Monate allerdings keine Signifikanz ausweisen, sich im Gegenteil teilweise konträr zu den Ergebnissen von Monat fünf verhalten, und die Anzahl an Werten zu niedrig ist, ist die Aussagekraft für dieses Ergebnis stark eingeschränkt.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Gesamtcholesterin C2 Wo1 * Terzentile in W1	3484,375	0,194
Gesamtcholesterin C2 Mo1 * Terzentile in M1	1503,836	0,510
Gesamtcholesterin C2 Mo2 * Terzentile in M2	1248,186	0,559
Gesamtcholesterin C2 Mo3 * Terzentile in M3	2731,378	0,358
Gesamtcholesterin C2 Mo4 * Terzentile in M4	1329,295	0,420
Gesamtcholesterin C2 Mo5 * Terzentile in M5	3685,045	0,053
Gesamtcholesterin C2 Mo6 * Terzentile in M6	519,343	0,777

Tabelle 17a: ANOVA Gesamtcholesterin

Im Vergleich der Gesamt-Cholesterin-Mittelwerte über die Zeit bis zur Beendigung der Studie nach Monat sechs ergibt sich nur ein insignifikanter Anstieg des Gesamtcholesterins von $205 \pm 41,5$ auf 208 ± 42 mg/dl.

3.7.2 LDL-Cholesterin

Auch das LDL-Cholesterin steigt von einem Mittelwert vor Transplantation von 107 ± 39 mg/dl auf einen Wert von 111 ± 28 mg/dl an. Aus Tabelle 18 ist abzulesen, dass bis Monat zwei die Tendenz besteht, dass niedrige C2-Werte mit hohen LDL-Spiegeln

korrelieren und umgekehrt. Die Auswertung der Varianzanalyse in Tabelle 18a weist allerdings hier kein statistisch relevantes Ergebnis auf. Bei weiterer Betrachtung untenstehender Tabelle dreht sich die Tendenz aus den ersten beiden Monaten in den Monaten drei und vier geradezu um und ist in den beiden Folgemessungen gar nicht mehr zu erkennen. Dazu passt die ANOVA-Auswertung, die auch für diese Messungen keine Signifikanz errechnet. Die niedrigsten Werte, auf die einzelnen Terzentilen bezogen, gibt es in Monat sechs mit 67 mg/dl in der unteren, die höchsten mit 137 mg/dl in Monat drei in der oberen Terzentile. Insgesamt findet sich die beste Einstellung in Monat 5 mit einem Mittelwert von 98 mg/dl.

Terzentile		LDL-Cholesterin C2 Wo1	LDL-Cholesterin C2 Mo1	LDL-Cholesterin C2 Mo2	LDL-Cholesterin C2 Mo3	LDL-Cholesterin C2 Mo4	LDL-Cholesterin C2 Mo5	LDL-Cholesterin C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	127,00	122,75	111,40	93,57	99,00	91,25	67,00
	N	9	8	5	7	3	8	1
	SD	41,034	33,018	33,857	43,939	31,480	15,257	.
	Minimum	80	73	83	23	64	71	67
	Maximum	202	164	166	143	125	114	67
	Spannweite	122	91	83	120	61	43	0
mittlere	Mittelwert	99,13	103,92	107,90	111,45	103,14	119,75	124,86
	N	8	13	10	11	7	4	7
	SD	41,633	31,913	30,545	32,816	27,522	28,906	30,080
	Minimum	45	55	52	66	75	79	84
	Maximum	175	154	152	168	154	147	157
	Spannweite	130	99	100	102	79	68	73
hohe	Mittelwert	82,86	83,00	99,71	137,00	107,44	84,00	112,89
	N	7	5	7	4	9	2	9
	SD	31,819	16,263	28,058	32,934	40,082	4,243	22,773
	Minimum	36	68	67	92	42	81	79
	Maximum	132	109	143	171	165	87	138
	Spannweite	96	41	76	79	123	6	59
Gesamt	Mittelwert	104,83	105,69	106,09	110,41	104,53	98,36	115,12
	N	24	26	22	22	19	14	17
	SD	41,568	32,158	29,410	38,067	32,965	22,873	28,064
	Minimum	36	55	52	23	42	71	67
	Maximum	202	164	166	171	165	147	157
	Spannweite	166	109	114	148	123	76	90

Tabelle 18: LDL-Cholesterin (mg/dl) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
LDL-Cholesterin C2 Wo1 * Terzentile in W1	4031,801	0,092
LDL-Cholesterin C2 Mo1 * Terzentile in M1	2471,558	0,087
LDL-Cholesterin C2 Mo2 * Terzentile in M2	229,145	0,784
LDL-Cholesterin C2 Mo3 * Terzentile in M3	2412,438	0,194
LDL-Cholesterin C2 Mo4 * Terzentile in M4	90,829	0,928
LDL-Cholesterin C2 Mo5 * Terzentile in M5	1323,482	0,066
LDL-Cholesterin C2 Mo6 * Terzentile in M6	1512,009	0,146

Tabelle 18a: ANOVA LDL-Cholesterin

3.8 Blutdruck

3.8.1 Systolischer Blutdruck

Bei der statistischen Auswertung von systolischen Blutdruckwerten im Zusammenhang mit den C2-Spiegeln fällt auf, dass niedrige systolische Werte nie in der oberen Terzentile, also bei hohen C2-Spiegeln, vorkommen, sie sind eher, ohne dass dies konstant so ist, vermehrt in der unteren und mittleren Terzentile vertreten.

Der insgesamt höchste Mittelwert mit 152 mmHg findet sich zum Zeitpunkt Woche eins in der unteren Terzentile, während der niedrigste Blutdruck-Mittelwert mit 126 mmHg in Monat fünf in der mittleren Terzentile liegt. Nach der ANOVA haben weder hohe, mittlere noch niedrige CsA-2h-Spiegel einen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Insgesamt fällt der Mittelwert über die Zeit ab und erreicht in Monat sechs den Bestwert mit 133 mmHg.

Terzentile		syst. RR C2 Wo1	syst. RR C2 Mo1	syst. RR C2 Mo2	syst. RR C2 Mo3	syst. RR C2 Mo4	syst. RR C2 Mo5	syst. RR C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	151,55	146,73	143,13	129,43	140,00	137,50	132,50
	N	11	11	8	7	5	8	2
	SD	18,565	13,785	5,668	20,711	22,361	22,520	3,536
	Minimum	130	128	135	106	110	105	130
	Maximum	200	170	150	160	170	180	135
	Spannweite	70	42	15	54	60	75	5
mittlere	Mittelwert	156,78	136,31	142,83	135,23	130,00	125,67	130,83
	N	9	13	12	13	6	6	6
	SD	16,776	21,589	24,650	13,411	7,746	12,356	12,007
	Minimum	141	84	118	110	125	104	120
	Maximum	190	160	200	160	145	140	150
	Spannweite	49	76	82	50	20	36	30
hohe	Mittelwert	153,00	137,50	144,30	138,00	144,50	140,00	134,00
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	11,372	14,880	15,542	12,042	20,743	28,284	12,428
	Minimum	137	110	125	125	120	120	110
	Maximum	166	155	180	155	180	160	150
	Spannweite	29	45	55	30	60	40	40
Gesamt	Mittelwert	153,67	140,19	143,40	134,16	139,29	133,38	132,78
	N	27	32	30	25	21	16	18
	SD	15,949	17,750	17,710	15,217	18,661	19,483	11,275
	Minimum	130	84	118	106	110	104	110
	Maximum	200	170	200	160	180	180	150
	Spannweite	70	86	82	54	70	76	40

Tabelle 19: Systolischer Blutdruck (mm Hg) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
syst. RR C2 Wo1 * Terzentile in W1	69,859	0,774
syst. RR C2 Mo1 * Terzentile in M1	361,962	0,327
syst. RR C2 Mo2 * Terzentile in M2	6,279	0,982
syst. RR C2 Mo3 * Terzentile in M3	122,669	0,609
syst. RR C2 Mo4 * Terzentile in M4	395,893	0,337
syst. RR C2 Mo5 * Terzentile in M5	290,208	0,497
syst. RR C2 Mo6 * Terzentile in M6	18,889	0,876

Tabelle 19a: ANOVA systolischer Blutdruck

3.8.2 Diastolischer Blutdruck

Die Verteilung der Werte für den diastolischen Blutdruck in Tabelle 20 zeigt, dass weder in der niedrigsten noch in der mittleren oder in der oberen Terzentile regelmäßig die besten Werte für den diastolischen Blutdruck erreicht werden.

Terzentile		diast. RR C2 Wo1	diast. RR C2 Mo1	diast. RR C2 Mo2	diast. RR C2 Mo3	diast. RR C2 Mo4	diast. RR C2 Mo5	diast. RR C2 Mo6
Niedrigste	Mittelwert	85,91	79,82	87,13	75,43	80,00	80,00	82,50
	N	11	11	8	7	5	8	2
	SD	12,581	13,855	9,357	9,289	0,000	4,629	10,607
	Minimum	66	64	70	63	80	75	75
	Maximum	108	100	100	90	80	90	90
Spannweite	42	36	30	27	0	15	15	
mittlere	Mittelwert	90,67	81,00	85,50	81,38	82,50	85,83	84,17
	N	9	13	12	13	6	6	6
	SD	13,574	9,755	13,958	6,577	2,739	5,845	5,845
	Minimum	76	57	60	68	80	80	75
	Maximum	115	90	120	90	85	95	90
Spannweite	39	33	60	22	5	15	15	
hohe	Mittelwert	85,14	82,75	88,30	80,00	87,00	80,00	82,00
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	9,442	13,058	24,060	9,354	6,325	0,000	7,149
	Minimum	70	60	60	65	80	80	70
	Maximum	97	100	150	90	100	80	90
Spannweite	27	40	90	25	20	0	20	
Gesamt	Mittelwert	87,30	81,03	86,87	79,44	84,05	82,19	82,78
	N	27	32	30	25	21	16	18
	SD	12,006	11,771	16,619	8,037	5,390	5,468	6,691
	Minimum	66	57	60	63	80	75	70
	Maximum	115	100	150	90	100	95	90
Spannweite	49	43	90	27	20	20	20	

Tabelle 20: diastolischer Blutdruck (mm Hg) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Daher kann auch hier davon ausgegangen werden, dass die errechnete Signifikanz von 0,033 laut Tabelle 20a für Monat vier kein generell übertragbares Ergebnis für die Abhängigkeit von diastolischem Blutdruck und CsA-C2-Spiegeln darstellt. Der beste diastolische Blutdruck in der ambulanten Praxismessung lag mit 79 mmHg im Monat 3 vor, beim Vergleich der Terzentilen untereinander lagen Patienten mit den niedrigsten

2h-Spiegeln im Monat 3 mit gemessenen 75 mmHg am besten. Die schlechtesten diastolischen Werte fanden sich unmittelbar nach Transplantation in Woche 1.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
diast. RR C2 Wo1 * Terzentile in W1	77,932	0,601
diast. RR C2 Mo1 * Terzentile in M1	19,916	0,874
diast. RR C2 Mo2 * Terzentile in M2	21,746	0,929
diast. RR C2 Mo3 * Terzentile in M3	81,684	0,294
diast. RR C2 Mo4 * Terzentile in M4	91,726	0,033
diast. RR C2 Mo5 * Terzentile in M5	63,802	0,113
diast. RR C2 Mo6 * Terzentile in M6	8,889	0,838

Tabelle 20a: ANOVA diastolischer Blutdruck

3.8.3 Mittlerer arterieller Blutdruck

Auch die Werte für den – errechneten- mittleren arteriellen Blutdruck streuen innerhalb der einzelnen Terzentilen erheblich und lassen somit keinen Trend in Abhängigkeit vom CsA-C2-Spiegel erkennen. So finden sich in der mittleren Terzentile sowohl der höchste Mittelwert mit 111 mmHg in Woche eins als auch der niedrigste mit 91 mmHg in Monat vier. Was den mittleren arteriellen Blutdruck angeht, sind die Patienten mit einem Mittelwert von 98 mmHg in Monat drei am besten eingestellt. Allerdings lässt sich beobachten, dass die Studienteilnehmer, die in der oberen Terzentile eingeordnet sind, nie die niedrigsten MAP-Werte erreichten.

Wie beim diastolischen Blutdruck zeigt die Auswertung der Varianzanalyse für den mittleren arteriellen Blutdruck eine Signifikanz von 0,039 für Monat vier an. Da die übrigen Ergebnisse keinerlei Auffälligkeiten in diese Richtung zeigen, kann nicht davon ausgegangen werden, dass der mittlere arterielle Blutdruck und die C2-Spiegel im Allgemeinen miteinander korrelieren.

Terzentile		mittl.						
		art. RR C2 Wo1	art. RR C2 Mo1	art. RR C2 Mo2	art. RR C2 Mo3	art. RR C2 Mo4	art. RR C2 Mo5	art. RR C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	107,64	101,91	105,88	94,86	100,00	99,13	99,00
	N	11	11	8	7	5	8	2
	SD	11,272	11,059	6,424	11,625	7,382	9,188	5,657
	Minimum	90	89	92	77	90	85	95
	Maximum	127	120	113	110	110	113	103
	Spannweite	37	31	21	33	20	28	8
mittlere	Mittelwert	110,89	99,23	100,08	100,00	91,00	97,17	99,67
	N	9	13	13	13	6	6	6
	SD	12,985	12,221	25,519	8,052	14,819	11,462	7,607
	Minimum	98	68	35	88	61	77	90
	Maximum	140	113	146	117	100	110	110
	Spannweite	42	45	111	29	39	33	20
hohe	Mittelwert	107,86	100,87	102,90	99,20	106,10	100,00	99,30
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	7,471	13,120	10,461	7,981	8,582	9,899	7,660
	Minimum	93	77	90	88	93	93	83
	Maximum	115	118	127	108	122	107	110
	Spannweite	22	41	37	20	29	14	27
Gesamt	Mittelwert	108,78	100,56	102,48	98,40	100,33	98,50	99,39
	N	27	32	31	25	21	16	18
	SD	10,768	11,728	17,567	9,055	11,905	9,536	7,072
	Minimum	90	68	35	77	61	77	83
	Maximum	140	120	146	117	122	113	110
	Spannweite	50	52	111	40	61	36	27

Tabelle 21: Mittlerer arterieller Blutdruck von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
mittl. art. RR C2 Wo1 * Terzentile in W1	30,188	0,784
mittl. art. RR C2 Mo1 * Terzentile in M1	21,892	0,861
mittl. art. RR C2 Mo2 * Terzentile in M2	84,522	0,773
mittl. art. RR C2 Mo3 * Terzentile in M3	62,171	0,488
mittl. art. RR C2 Mo4 * Terzentile in M4	427,883	0,039
mittl. art. RR C2 Mo5 * Terzentile in M5	9,146	0,916
mittl. art. RR C2 Mo6 * Terzentile in M6	0,422	0,993

Tabelle 21a: ANOVA mittlerer arterieller Blutdruck

3.8.4 Antihypertensiva

Terzentile		Anzahl Antihypert. Wo1	Anzahl Antihypert. Mo1	Anzahl Antihypert. Mo2	Anzahl Antihypert. Mo3	Anzahl Antihypert. Mo4	Anzahl Antihypert. Mo5	Anzahl Antihypert.M o6
niedrigste	Mittelwert	3,45	3,36	2,78	3,00	4,00	3,63	3,00
	N	11	11	9	8	4	8	2
	SD	1,572	1,629	0,833	1,414	1,414	0,744	0,000
	Minimum	1	1	2	1	2	3	3
	Maximum	6	6	4	5	5	5	3
	Spannweite	5	5	2	4	3	2	0
mittlere	Mittelwert	3,33	2,87	3,43	3,36	3,71	3,33	3,00
	N	9	15	14	14	7	6	8
	SD	1,414	1,125	1,284	1,151	0,756	1,033	1,069
	Minimum	1	1	2	1	3	2	1
	Maximum	5	5	6	5	5	5	4
	Spannweite	4	4	4	4	2	3	3
hohe	Mittelwert	3,43	4,38	3,70	3,60	3,60	4,00	3,90
	N	7	8	10	5	10	2	10
	SD	1,272	1,408	1,567	0,894	1,174	1,414	1,197
	Minimum	2	2	1	3	1	3	2
	Maximum	5	6	6	5	5	5	6
	Spannweite	3	4	5	2	4	2	4
Gesamt	Mittelwert	3,41	3,38	3,33	3,30	3,71	3,56	3,45
	N	27	34	33	27	21	16	20
	SD	1,394	1,457	1,291	1,171	1,056	0,892	1,146
	Minimum	1	1	1	1	1	2	1
	Maximum	6	6	6	5	5	5	6
	Spannweite	5	5	5	4	4	3	5

Tabelle 22: Anzahl der Antihypertensiva von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

Wie aus den vorangegangenen Kapiteln 3.8.1 bis 3.8.3 hervorgeht, erreichte unsere Studienpopulation unter der Therapie mit Antihypertensiva im Mittel systolische Blutdruckwerte zwischen 133 und 154 mmHg und diastolische Druckwerte zwischen 79 und 87 mmHg, was nach der aktuellen Klassifikation des Bluthochdrucks (37) für diese Risikogruppe ein hochnormaler Blutdruck bzw. Stadium I des Hypertoniestadiums bedeutet. Um diese Werte überhaupt zu erreichen, wurden unsere Patienten im Schnitt je nach Zeitpunkt mit 3,3 bis 3,7 verschiedenen Antihypertensiva behandelt. Darunter waren alle gängigen Antihypertonika wie Betarezeptorblocker, Diuretika,

Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Alpha1-Rezeptorblocker sowie Alpha2-Rezeptoragonisten und direkte Vasodilatoren.

Tabelle 22, in der die Anzahl der Antihypertensiva in den jeweiligen Terzentilen eingeteilt ist, lässt wiederum keine Struktur bei der Verteilung der Werte über die einzelnen Kurven erkennen. Am wenigsten einer Therapie mit Antihypertensiva bedürfen diejenigen Patienten, die sich in Monat zwei in der unteren Terzentile befinden. Die meisten Medikamente (mit 4,4) benötigen die Patienten in der oberen Terzentile in Monat eins. Insgesamt ist der Bedarf an antihypertensiver Medikation in Monat drei mit durchschnittlich 3,3 am niedrigsten.

Wie schon zu erwarten war, weist folglich die Varianzanalyse keine statistisch verwertbare Signifikanz aus, d.h., dass die Ciclosporin-2h-Spiegel keinen Einfluss auf die Anzahl der verordneten Antihypertensiva haben.

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
Anzahl Antihypertensiva W1 * Terzentile in W1	0,038	0,982
Anzahl Antihypertensiva M1 * Terzentile in M1	5,938	0,056
Anzahl Antihypertensiva M2 * Terzentile in M2	2,125	0,288
Anzahl Antihypertensiva M3 * Terzentile in M3	0,608	0,659
Anzahl Antihypertensiva M4 * Terzentile in M4	0,229	0,830
Anzahl Antihypertensiva M5 * Terzentile in M5	0,365	0,664
Anzahl Antihypertensiva M6 * Terzentile in M6	2,025	0,222

Tabelle 22a: ANOVA Anzahl Antihypertensiva

3.9 Body Mass Index

In der untersuchten Population fanden sich BMI-Werte zwischen 25,4 und 27,3 kg/m² entsprechend einer Prä-adipositas nach WHO-Klassifikation. Die geringsten BMI-Werte fanden sich entweder in der unteren oder in der oberen, aber nie in der mittleren Terzentile. Das niedrigste Gewicht hatten die Patienten in der unteren Terzentile in Monat drei mit einem BMI von 24,1 kg/m², das höchste ebenfalls in Monat drei Patienten in der oberen Terzentile mit einem BMI von 31,9 kg/m² bei entsprechend

hohen C2-Spiegeln. Der insgesamt geringste BMI wurde in Monat zwei mit 25,4 kg/m² bestimmt.

Terzentile		BMI C2 Wo1	BMI C2 Mo1	BMI C2 Mo2	BMI C2 Mo3	BMI C2 Mo4	BMI C2 Mo5	BMI C2 Mo6
niedrigste	Mittelwert	26,200	28,370	26,329	24,050	24,940	25,450	25,750
	N	11	10	7	6	5	8	2
	SD	4,514	5,203	3,963	2,245	2,546	4,474	7,708
	Minimum	22,5	23,7	21,3	21,6	21,9	19,3	20,3
	Maximum	37,7	38,4	34,1	27,8	28,5	31,4	31,2
	Spannweite	15,2	14,7	12,8	6,2	6,6	12,1	10,9
mittlere	Mittelwert	26,889	24,329	26,362	25,250	28,183	26,880	26,871
	N	9	14	13	12	6	5	7
	SD	2,649	4,680	7,004	4,315	8,582	6,322	6,920
	Minimum	24,4	18,2	18,2	19,0	19,2	21,7	22,5
	Maximum	32,5	36,1	40,7	34,2	42,3	37,6	42,3
	Spannweite	8,1	17,9	22,5	15,2	23,1	15,9	19,8
hohe	Mittelwert	26,714	23,388	27,000	31,900	27,950	31,650	24,300
	N	7	8	10	4	10	2	7
	SD	5,787	4,136	4,736	8,646	6,250	11,526	4,465
	Minimum	21,5	19,4	21,7	23,7	21,6	23,5	18,7
	Maximum	37,1	32,3	36,9	40,7	39,2	39,8	30,6
	Spannweite	15,6	12,9	15,2	17,0	17,6	16,3	11,9
Gesamt	Mittelwert	26,563	25,356	26,567	26,132	27,300	26,753	25,606
	N	27	32	30	22	21	15	16
	SD	4,222	5,032	5,533	5,445	6,255	5,943	5,713
	Minimum	21,5	18,2	18,2	19,0	19,2	19,3	18,7
	Maximum	37,7	38,4	40,7	40,7	42,3	39,8	42,3
	Spannweite	16,2	20,2	22,5	21,7	23,1	20,5	23,6

Tabelle 23: Body Mass Index (kg/m²) von Woche 1 bis Monat 6, Einordnung an Hand von C2-Terzentilen

	Mittel der Quadrate	Signifikanz
BMI C2 Wo1 * Terzentile in W1	1,283	0,936
BMI C2 Mo1 * Terzentile in M1	68,310	0,062
BMI C2 Mo2 * Terzentile in M2	1,411	0,958
BMI C2 Mo3 * Terzentile in M3	84,211	0,050
BMI C2 Mo4 * Terzentile in M4	18,377	0,649
BMI C2 Mo5 * Terzentile in M5	30,812	0,450
BMI C2 Mo6 * Terzentile in M6	11,595	0,729

Tabelle 23a: ANOVA BMI

Im ANOVA errechnete sich für Monat drei eine Signifikanz von 0,05. Ein Blick auf die BMI-Werte in diesem Monat zeigte, dass bei niedrigen C2-Spiegeln, also in der unteren Terzentilenkurve, mit einem Mittelwert von 24,1 kg/m² der niedrigste BMI-Wert erreicht wurde, bei mittleren C2-Spiegeln der BMI-Mittelwert 25,3 kg/m² und bei hohen C2-Spiegeln 31,9 kg/m² betrug. Auch hier gilt wieder die Einschränkung, dass dieses Ergebnis nicht ohne weiteres allgemein auf die Abhängigkeit von Body Mass Index und C2-Spiegeln übertragbar ist, da in anderen Monaten dieser Trend eher umgekehrt ist.

4. Diskussion

4.1 Ciclosporin-2h-Spiegel im Vergleich

Die Therapiesteuerung erfolgt während der gesamten sechs Monate unserer Studie nach dem geltenden Protokoll des Transplantationszentrums der Universität Würzburg an Hand der Sandimmun Optoral®-Talspiegel (siehe auch Tabelle 1). Bis auf Woche eins, wo der Mittelwert mit 166,3 ng/ml zu niedrig für das vorgeschriebene Intervall von 200 bis 300 ng/ml liegt, befinden sich alle C0-Werte im erwünschten Bereich. Das verspätete Erreichen des Zielwertes hängt unter anderem damit zusammen, dass bei 45 Prozent unserer Patienten die Kreatininwerte direkt nach der Operation verlangsamt abfielen und CsA deshalb erst ab dem fünften Tag zum Therapieregime hinzugefügt wurde. Daher hat nach einer Woche noch keine komplette Aufsättigung stattgefunden.

Ganz anders sieht das Bild bei den korrespondierenden C2-Spiegeln aus. Im Vergleich zu den Empfehlungen der internationalen Konsensuskonferenz im Februar 2002 in Paris (30), liegen unsere CsA-C2-Spiegel zu allen Messzeitpunkten deutlich unter den von den Experten ausgearbeiteten. Nur ein Patient erreicht zum Zeitpunkt Monat fünf die empfohlenen Werte. Dass niedrige C2-Spiegel dennoch nicht mit einer erhöhten Inzidenz an immunologischen Ereignissen, insbesondere akuten Rejektionen, einhergehen, wird auch an anderen Zentren gesehen, auch ein Advisory Board aus Experten deutscher Transplantationszentren empfiehlt deutlich niedrigere Zielspiegel (31). So repräsentieren die in Paris empfohlenen Zielspiegel weitgehend die Praxis im nordamerikanischen Raum, wo Patienten mit viel höheren Dosen an Immunsuppressiva und entsprechend höheren Zielspiegeln eingestellt werden als in Europa. Für die CsA-2h-Spiegel in Deutschland gibt es seit April 2001 eine Anwendungsbeobachtung an elf deutschen Transplantationszentren. Auch hier sind die C2-Spiegel gemessen am internationalen Vergleich mit Werten von 945,4 ng/ml an Tag sieben bis zehn, über 1132,7 ng/ml an Tag 14 bis 28, 874,0 ng/ml an Monat drei, bis zu 831,7 ng/ml an Monat sechs relativ niedrig.

Werden diesen Werten die Werte aus unserer Studie gegenübergestellt, so sind unsere C2-Spiegel nur um 20% bis 40% niedriger als die aus deutschen

Transplantationszentren mit 107 Patienten und liegen auch nur um denselben Betrag niedriger als die von dem Advisory Board aufgrund der Erfahrungen in Deutschland ausgesprochenen Zielspiegeln. Gleichwohl betonen die Experten, dass sie die größte Sicherheit am ehesten im oberen Grenzbereich sehen, aber auch Erfahrungen im unteren Bereich mit stabilen Patienten vorliegen. Berücksichtigt werden muss hierbei aber auch, dass die Würzburger Patienten alle eine Induktionstherapie mit einem polyklonalen oder monoklonalen Antikörper erhielten. Dieses Vorgehen erlaubt, niedrigere Spiegel des CsA anzustreben und damit potentiell nephrotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Messungen der Sandimmun Optoral®-2h-Spiegel sind mit erhöhtem Aufwand für Patienten und Personal im stationären wie auch im ambulanten Bereich verbunden. Dieser ist zwar machbar, jedoch lassen nur 71,3 Prozent stattgefundene C2-Messungen erkennen, dass der Aufwand nicht immer in die tägliche Praxis umsetzbar ist, auch weil für die 2-Stunden-Messung nur ein Intervall von ± 15 Minuten zur Verfügung steht (32).

4.2 Rejektionen

In unserer Studie zeigt sich, dass die C2-Werte zum Zeitpunkt der Rejektion nicht als prädiktiver Marker für eine Abstoßungsreaktion dienen können. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer großen internationalen Studie, an der mehr als 200 de-novo-nierentransplantierte Patienten teilnahmen, die - wie in unserer Studie - eine sequentielle Quadruple-Therapie mit Basiliximab-Induktion erhielten. C2 war hier der beste Einzel-Marker, der mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,002$ eine Rejektion voraussagen konnte (28). Dies bestätigte eine US-Studie mit 135 Studienteilnehmern, ebenfalls mit Basiliximab behandelt, die C2 als den Wert sah, der eine Rejektion mit $p < 0,0001$ am präzisesten voraussagen kann (38).

Im Gegensatz hierzu fand eine deutsche Studie bei Patienten, deren Transplantation im Mittel schon mehr als 13 Monate zurücklag, dass C2-Werte, die niedriger waren als empfohlen, keinen prädiktiven Wert im Hinblick auf Rejektionen besaßen (39). Diese Veröffentlichung bestätigt zwar unsere Ergebnisse, kann aber nicht direkt mit unserer Studie verglichen werden, da unsere Population aus de-novo-Transplantierten bestand. Wie wichtig die C2-Spiegel im Hinblick auf akute Rejektionen gerade an den ersten Tagen nach der Nierentransplantation sind, untersuchten weitere Arbeitsgruppen. Eine

retrospektive kanadische Multizenterstudie fand heraus, dass die Ciclosporin-Exposition in der ersten Woche signifikant niedriger war bei Patienten, die eine Rejektion erlitten. Wiederum war C2 als prädiktiver Marker mit $p < 0,001$ bestens geeignet, eine Rejektion vorauszusagen, mehr noch: Patienten, die an Tag sieben einen C2-Wert von mehr als 1500 ng/ml erreichten, blieben frei von akuten Rejektionen, diejenigen, die unter diesem Niveau blieben, erlitten in 58 Prozent mindestens eine Episode einer Rejektion innerhalb der ersten zwei Wochen (25).

Dass C2-Spiegel an Tag drei nach Transplantation gemessen mit $p = 0,004$ im Gegensatz zu C0 ($p = 0,64$) ein sehr sensitiver Marker ist, eine Abstoßungsreaktion im ersten halben Jahr post transplantationem vorauszusagen, fand die Arbeitsgruppe aus Halifax heraus. Die Patienten, die an Tag drei einen C2-Wert von 1700 ng/ml erreichten, hatten eine 92-prozentige Chance, abstoßungsfrei zu bleiben (40). Der Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Parametern und der Inzidenz von Rejektionen wurde in einer Studie aus Singapur untersucht, die belegte, dass die C2-Werte bei denjenigen Patienten, die eine akute Abstoßungsreaktion erlitten, an den Tagen drei bis fünf signifikant niedriger waren (860 ng/ml) als bei denjenigen, die keine Rejektion hatten (1060 ng/ml) (41).

Diesen Studien gegenüber stehen die Resultate der MY.S.S. (Mycophenolate Steroid-Sparing)-Untersuchung an 334 Patienten, wonach Ciclosporin-Talspiegel zwischen 300 und 440 ng/ml an Tag zwei nach der Transplantation am aussagekräftigsten seien für die Inzidenz an Rejektionen in den ersten sechs Monaten, die C2-Spiegel seien ohne Wert (42). Hervorzuheben bei dieser Studie ist insbesondere die große Zahl der durchgeführten Messungen (Talspiegel: $n=2236$, 2h-Spiegel: $n=2128$) im Gegensatz zu den anderen Studien mit deutlich niedrigeren Fallzahlen und weniger Messungen.

Allen diesen Veröffentlichungen gemeinsam ist, dass sie die Ciclosporin-Werte, die kurz nach der Operation erreicht werden, als entscheidend für die Entwicklung einer Abstoßungsreaktion ansehen. Unsere eigene Untersuchung lässt sich insofern nur beschränkt mit diesen vergleichen, da wir die Sandimmun Optoral®-Spiegel erst ab Woche eins bestimmt haben und wir so keine Aussage machen können bezüglich der Werte kurz nach Transplantation. Überdies ist Woche eins der Zeitpunkt, an dem die meisten C2-Messungen noch nicht stattgefunden haben. Von den 27 durchgeführten Messungen wurden die C2-Werte von elf Patienten der niedrigen Terzentile zugeordnet.

Von diesen entwickelten 27,3 Prozent eine oder mehrere Rejektionen. Aber auch elf Prozent der Studienteilnehmer der mittleren Terzentile und 14 Prozent der oberen zeigten eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen. Damit liegen unsere Abstoßungsinzidenzen bei niedrigerer CsA-Exposition deutlich unter denen der internationalen Publikationen und erreichen auch keine Signifikanz für die 2h-Werte.

Was die Inzidenz an Rejektionen allgemein angeht, so unterscheiden sich die Daten aus den Publikationen teils erheblich. In einer ersten Zwischenauswertung der seit April 2001 an elf deutschen Transplantationszentren laufenden Anwendungsbeobachtung, bei der die Einstellung nach dem Talspiegel erfolgte, lag die Rate der bisher dokumentierten Abstoßungsreaktionen in den einzelnen Zentren zwischen 18 und 29 Prozent. Bei genauerer Auswertung betrug die Inzidenz bei Patienten, die an Tag sieben bis zehn einen C2-Wert unter 1100 ng/ml erreichten, 25 Prozent, wohingegen bei Patienten mit Werten über 1300 ng/ml die Inzidenz nur 20 Prozent betrug (31). Im Vergleich dazu betrug während unserer Studie die Rate an Rejektionen insgesamt nur 20 Prozent. C2-Werte über 1300 ng/ml erreichte zum vergleichbaren Zeitpunkt Woche eins überhaupt nur ein Patient.

Noch niedrigere Raten an akuten Abstoßungsreaktionen wurden in der MO2ART-Studie beobachtet, bei der die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation ausschließlich nach dem 2h-Spiegel gesteuert wurde. Nach einer ersten Auswertung nach drei Monaten betrug die Inzidenz an Rejektionen insgesamt 11,5 Prozent (unterteilt in Patienten mit unmittelbarer Transplantatfunktion und verzögert einsetzender Transplantatfunktion 10,4 und 13,3 Prozent) (33). Im Gegensatz dazu stehen unsere Resultate mit 6,7% akuter Rejektionen bei Patienten mit unmittelbar einsetzender Transplantatfunktion und 40% Rejektionsinzidenz bei Patienten mit DGF bei allerdings viel geringerer Fallzahl in den beiden Untergruppen und Einstellung nach dem Talspiegel.

Eine weitere prospektive Studie, bei der die 97 teilnehmenden Patienten in zwei Gruppen eingeteilt wurden, die je nach dem Talspiegel- und dem 2h-Monitoring eingestellt wurden, belegt mit einer Gesamtrate von 20,2 Prozent unsere Rate an akuten Abstoßungsreaktionen. In der Talspiegel-Gruppe betrug die Inzidenz gar 32,7 Prozent, die Gruppe, die nach dem 2h-Spiegel eingestellt wurde, schnitt mit einer Inzidenz von 8,3 Prozent signifikant besser ab (43).

Insgesamt gesehen liegt unsere Studie, was die Inzidenz an akuten Abstoßungsreaktionen angeht, im internationalen Vergleich im Durchschnitt. Bei Hinzuziehen weiterer groß angelegter Studien vergangener Jahre, die die Rate an Abstoßungsreaktionen unter CsA in originärer Galenik (Sandimmun®) und CsA-Mikroemulsion (Sandimmun Optoral®) miteinander verglichen, schneidet unsere Studie noch besser ab. So betrug die Inzidenz unter konventionellem Talspiegelmonitoring in einer mexikanischen Studie (44) 30,7 Prozent, in Studien aus Großbritannien (45) und Italien (46) 31,9 bzw. 32 Prozent, und in Studien aus Deutschland (47) und einer internationalen Studie (48) 35,7 bzw. 44 Prozent.

Sowohl bei der MO2ART-Studie (33), als auch bei der MY.S.S.-Studie (42) ereigneten sich die meisten Rejektionen während des ersten Monats nach der Transplantation. Dies ließ sich auch bei uns beobachten, jedoch fanden genauso viele Abstoßungsreaktionen zwischen der zehnten und 16. Woche, also am Übergang zur Erhaltungstherapie, statt.

4.3 Infektionen

Sowohl Infektionen insgesamt als auch insbesondere CMV-Infektionen traten während des Studienzeitraums von sechs Monaten zu 50 Prozent bei niedrigen und grenzwertig niedrigen C2-Werten auf, insgesamt fand sich kein Zusammenhang zwischen C2-Spiegeln und dem Auftreten infektiöser Komplikationen.

In einer amerikanischen Studie, die unter einer Quadrupeltherapie eine Talspiegelgruppe mit einer nach den 2h-Werten eingestellten Gruppe verglich, fanden sich sechs Monate nach Transplantation keine Unterschiede in der Inzidenz an bakteriellen Infektionen in den beiden Studienarmen. Ernsthere virale und Pilzinfektionen traten nicht auf, eine CMV-Infektion war weder in der C0- noch in der C2-Gruppe zu beobachten. Die erreichten C2-Spiegel lagen wie in unserer Studie mit 33 Prozent zu Monat eins und 48 Prozent zu Monat sechs deutlich niedriger als international empfohlen (49).

Dass C2-Spiegel nicht dazu herangezogen werden können, das Risiko von Infektionen bei stabilen nierentransplantierten Patienten einzuschätzen, bestätigt eine weitere Studie, bei der bei den Patienten, deren Transplantation im Durchschnitt 85 Monate zurücklag, zusätzlich zu den Talspiegeln die CsA-2h-Werte bestimmt wurden. Obwohl die

Transplantation schon so lange zurück lag, erlitten noch 45 Prozent dieser Patienten eine Infektion (50).

Insgesamt gesehen ergibt sich durch das 2h-Monitoring kein signifikanter Vorteil, weder was die Inzidenz oder die Schwere an Infektionen angeht, was unsere Ergebnisse unterstreichen.

4.4 Transplantatfunktion

Wie sich die Serum-Kreatinin-Werte unter konventionellem Talspiegel-Monitoring und Sandimmun Optoral®-2h-Monitoring entwickeln, ist Gegenstand vieler Studien an de novo-Nierentransplantatempfängern. So erbrachte eine Vergleichsanalyse zwischen einer C2-Gruppe und einer Talspiegel-Gruppe keine Unterschiede zwischen den mittleren Serum-Kreatinin-Werten zu keinem Zeitpunkt der Studie (51). Zum selben Ergebnis kommt die Studiengruppe von Hardinger et al. (49). Die Simulect US01-Studiengruppe fand in linearen Regressionsanalysen für Woche vier und Woche 24 heraus, dass es keinen statistischen Beweis gibt, dass höhere C2-Spiegel auch mit höheren Serum-Kreatinin-Spiegeln einhergehen oder vice versa (29).

Somit bestätigen diese Resultate unsere eigenen Ergebnisse, wonach die Serum-Kreatininwerte sich unabhängig von den 2h-Spiegeln verhalten. Dies trifft auch für stabile Nierentransplantierte zu, wie eine Studie an 123 Patienten zeigt, deren Transplantation mehr als drei Monate zurücklag. Es wurden weder signifikante Unterschiede in den Serum-Kreatinin-Werten, noch in der Kreatinin-Clearance gefunden (52).

Eine Übersicht über die erreichten Kreatininwerte der internationalen Publikationen und unserer Studie gibt Tabelle 24.

Hier ist evident, dass die Serum-Kreatinin-Spiegel während unserer Studie zu den ersten Messzeitpunkten Monat eins bis drei deutlich höher sind, sich aber bis zu Monat sechs den internationalen Werten angleichen.

		S-Kreatinin Monat 1	S-Kreatinin Monat 2	S-Kreatinin Monat 3	S-Kreatinin Monat 6
Toronto (51)	C0	152±72	139±42	141±43	143±43
	C2	142±44	142±36	141±45	137±37
St. Louis (49)	C0				150±50
	C2				150±60
MO2ART (33)	C2			145±121	
Unsere Studie	C2	248±220	180±104	153±53	150±58

Tabelle 24: Kreatininwerte ($\mu\text{g/ml}$) im Vergleich

4.5 Verträglichkeit der immunsuppressiven Therapie

Während unserer Studie stiegen sowohl das Gesamt-Cholesterin als auch das LDL-Cholesterin, wenn auch nicht signifikant, an. Die Werte für das Gesamt-Cholesterin entwickelten sich von $204\pm 41,549$ mg/dl vor der Transplantation auf Werte von $207\pm 41,893$ mg/dl nach dem Studienzeitraum von sechs Monaten, trotz Steigerung der obligat begleitenden Therapie mit einem Statin.

Dieselbe Erfahrung machten Hardinger *et al.* in ihrer sechs Monate andauernden Studie. Das mittlere Serum-Cholesterin stieg hier sowohl im nach den Talspiegeln eingestellten Studienarm von 160 ± 46 mg/dl auf 177 ± 35 mg/dl, als auch im nach den 2-Stunden-Spiegeln eingestellten Studienarm von 170 ± 44 mg/dl auf 191 ± 48 mg/dl. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber nicht statistisch signifikant. Ungefähr ein Viertel der Patienten benötigte zudem eine höhere Statindosis (49).

Auch in der MO2ART-Studie stiegen die Serum-Cholesterin-Spiegel nach drei Monaten von $189,19\pm 42,47$ mg/dl auf $223\pm 46,33$ mg/dl an. Dieser Anstieg wurde teilweise kompensiert durch einen Anstieg des kardioprotektiven HDL-Cholesterins, dessen Werte während unserer Studie nicht dokumentiert wurden (33).

Während sich in unserer Untersuchung nur für Monat fünf ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamt-Cholesterin und C2-Spiegeln betrifft, berichtet eine Studie aus Großbritannien an stabilen nierentransplantierten Patienten von einer signifikanten Korrelation für Gesamt-Cholesterin und CsA-2h-Spiegeln. Patienten, deren C2-Spiegel niedriger als 700 ng/ml waren, hatten mittlere Plasma-Cholesterin-Werte von 204,63 mg/dl; Patienten, deren C2-Spiegel zwischen 700 und 900 ng/ml

lagen, hatten mittlere Cholesterin-Spiegel von 216 mg/dl und Patienten mit 2h-Spiegeln von über 900 ng/ml hatten mittlere Gesamt-Cholesterin-Spiegel von 232 mg/dl (52). Allerdings wurden die Proben nur zu einem Zeitpunkt genommen, so dass diese Studie keine Aussage machen kann, ob sich die Ergebnisse an mehreren Messzeitpunkten während einer länger andauernden Beobachtung reproduzieren lassen. Nur an einem Messzeitpunkt (Monat 5) ergibt sich in unserer eigenen Studie ein signifikantes Resultat, im Kontext betrachtet, war dieses aber abgeschwächt, da Ähnliches nicht über alle Messzeiträume beobachtet werden konnte.

In der 3-Monats-Auswertung der MO2ART-Studie nahm der Blutdruck im Mittel von 145/83 auf 136/82 mmHg ab (33). Auch in der Studie von Hardinger verbesserte sich der Blutdruck sechs Monate post transplantationem in beiden Studienarmen. Die Ausgangs- und die 6-Monatswerte waren in beiden Gruppen ähnlich. In der C0-Gruppe betrug der Blutdruck vor der Transplantation im Durchschnitt 143/82 mmHg, nach der Transplantation 129/79 mmHg. In der C2-Gruppe war der Blutdruck vor Transplantation 143/77 mmHg, sechs Monate danach 135/74 mmHg ohne signifikante Unterschiede. Ebenso verhielt sich der mittlere Bedarf an antihypertensiver Medikation, der nahezu gleich blieb. Vor der Operation benötigte ein Patient der C0-Gruppe durchschnittlich $1,4 \pm 1,0$ blutdrucksenkende Medikamente, danach $1,2 \pm 0,9$; Patienten der C2-Gruppe brauchten vorher $2,0 \pm 1,4$, danach $1,7 \pm 1,1$ Medikamente zur Blutdrucksenkung (49).

Der Bedarf an antihypertensiver Therapie war in unserer Studie mit $3,4 \pm 1,4$ Medikamenten vor Transplantation und $3,5 \pm 1,1$ Medikamenten sechs Monate nach Transplantation wesentlich höher als in den zuvor zitierten Veröffentlichungen. Auch der durchschnittliche Blutdruck war zu Beginn bei uns mit 154/87 mmHg höher als in den Vergleichsstudien, er nahm aber am Ende auf Werte von 133/83 mmHg ab. Diese Abnahme entspricht den Ergebnissen der vorgestellten Untersuchungen.

Nach unseren Berechnungen lässt sich kein genereller Zusammenhang zwischen C2-Spiegeln und Blutdruck herstellen. Es ist zwar gerade bei dem systolischen Blutdruck eine gewisse Tendenz erkennbar, dass hohe C2-Spiegel mit höherem systolischen Druckwerte einhergehen, es lässt sich aber keine signifikante Korrelation ableiten. Darüber hinaus kann der systolische nur im Zusammenspiel mit dem diastolischen Blutdruck betrachtet werden, wo sich diese Tendenz nicht gezeigt hat. Monat vier weist

zwar für den diastolischen Blutdruck einen signifikanten Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und CsA-2h-Spiegeln auf, ist aber für sich betrachtet ohne Bedeutung.

Für den Gewichtsverlauf unter C2-Monitoring lassen sich leider nur Daten aus der Studie von Hardinger heranziehen. So nehmen die Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Transplantation in der C2-Gruppe im Mittel 2 ± 7 kg, die Patienten in der C0-Gruppe gar 7 ± 9 kg an Gewicht zu, ein BMI-Vergleich ist nicht möglich, da nur das Gewicht der Patienten angegeben wird (49). In unserer Studie schwankt der Gewichtsverlauf im Verlauf in beide Richtungen. Nach sechs Monaten beträgt der BMI $25,6 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu $26,6 \text{ kg/m}^2$ zu Beginn.

Was häufige Nebenwirkungen des Ciclosporins wie Hypertrichose, Hyperurikämie und Gingivahyperplasie angeht, so finden sich in der Literatur nur wenig Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Höhe der CsA-Exposition und diesen Nebenwirkungen. Einzig eine Studie aus den Niederlanden an stabilen Leber-, Herz- und Nierentransplantierten, deren Transplantation aber schon mehr als sechs Jahre zurücklag, beschäftigte sich mit den CsA-assoziierten Nebenwirkungen. So waren Hypertrichose und Gingivahyperplasie mit jeweils 42 Prozent unter den nierentransplantierten Patienten die häufigsten Nebenwirkungen, eine Hyperurikämie wurde bei knapp 4% der Patienten beschrieben. Sowohl die CsA-Dosis als auch die C0- und C2-Werte unterschieden sich nicht bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen, so dass keine Signifikanz erreicht wurde. In dieser Veröffentlichung erfolgten die Spiegelmessungen allerdings nur an einem Beobachtungstag im Sinne einer Querschnittsuntersuchung (53). Eine brasilianische Studie an nierentransplantierten Kindern hat hingegen statistisch signifikante Korrelationen zwischen pharmakokinetischen Parametern des Ciclosporins und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden. Eine 0-4h-AUC von größer als 4.158 ng/ml sagte das Auftreten von Hypertrichose voraus, während eine C_{max} größer als 878 ng/ml mit dem Auftreten von Tremor vergesellschaftet war. Für die Gingivahyperplasie fand sich kein Zusammenhang mit pharmakokinetischen Parametern (54).

In unserer Studie fand sich für keine der von uns untersuchten Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hyperurikämie, Hypertrichose und Gingivahyperplasie eine Korrelation mit den CsA-2h-Spiegeln. Diese Ergebnisse widersprechen den beiden vorgestellten

Studien nicht, da die holländische Studie aufgrund der Methodik und dem Patientengut von stabilen Nierentransplantatempfängern und die brasilianische Studie aufgrund der pädiatrischen Studiengruppe und der Analyse des kompletten pharmakokinetischen Profils nur bedingt mit unserer verglichen werden können.

Zusammengefasst fand sich also kein Unterschied zwischen dem Monitoring des C0- im Vergleich zum C2-Spiegel bezüglich akuter Rejektionen, Infektionen, Transplantatfunktion und Nebenwirkungen. Nach der Auswertung unserer Daten ist der Einsatz der C2-Spiegelmessung der konventionellen Messung des CsA-Talspiegels unserer Ansicht nach nicht überlegen, wenn eine moderne Begleit-Immunsuppression mit Induktionstherapie durchgeführt wird.

5. Zusammenfassung

Die Mikroemulsion von Ciclosporin A als weiterhin am häufigsten verwendetes Basisimmunsuppressivum nach Nierentransplantation gilt als ein Critical-dose-Pharmakon mit engem therapeutischen Fenster. Aufgrund dessen sollte ein therapeutisches Medikamentenmonitoring anhand von Blutspiegelmessungen durchgeführt werden. Die Bestimmung der Ciclosporin-Konzentration zwei Stunden nach Einnahme des Medikaments – das sogenannte C2-Monitoring - ist eine neue Methode, die CsA-Exposition besser zu gewichten und somit eine genauere Aussage über klinische Ereignisse wie Rejektionen, Infektionen und Nebenwirkungen machen zu können.

Mit dieser Studie sollte ermittelt werden, ob das C2-Spiegel-Monitoring über sechs Monate nach Nierentransplantation Vorteile bezüglich der Effektivität der immunsuppressiven Therapie mit sich bringt, klassische CsA-Nebenwirkungen vermindert und im klinischen Alltag einsetzbar ist.

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenanalyse von 40 konsekutiv nierentransplantierten Patienten unter sequentieller Quadrupeltherapie mit simultaner Erfassung von C0 und C2, wobei die Therapiesteuerung ausschließlich nach den Talspiegeln erfolgte.

In die Auswertung gingen 71,3 Prozent der C2-Messungen ein. Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden die in den internationalen Konsensuskonferenzen empfohlenen C2-Zielspiegel deutlich unterschritten (mittlere C2-Spiegel nach einer Woche: $776,4 \pm 311,9$ ng/ml, nach einem Monat: $684,2 \pm 230,7$ ng/ml, nach sechs Monaten: $682,2 \pm 208$ ng/ml).

Dennoch erlitten nur sechs von 40 Patienten (15%) eine akute Rejektion, wobei zwei dieser Patienten je zwei Episoden einer Abstoßungsreaktion durchmachten. Davon wurden sieben Episoden als Banff Ia, eine als Banff III klassifiziert. Die Hälfte an akuten Rejektionen ereignete sich in den ersten zwei Wochen. Es zeigte sich keine Abhängigkeit von den C2-Spiegeln.

Allgemeine Infektionen einerseits sowie und CMV-Infektionen andererseits zeigten die Tendenz, eher bei niedrigen C2-Werten aufzutreten, ohne dass diese Beobachtung eine statistische Signifikanz aufwies. 55 Prozent der Studienteilnehmer litten an einer

oder mehreren Infektionen, 25 Prozent an einer Infektion mit dem Cytomegalievirus. Die Transplantatfunktion, gemessen an Serum-Kreatinin, Kreatininclearance, Harnstoff und der Eiweißausscheidung im Urin, zeigte ebenfalls keine Beziehung zu den C2-Spiegeln. Gleiches galt für den arteriellen Blutdruck, Parameter des Lipidstoffwechsels sowie das Auftreten typischer Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hyperurikämie, Hypertrichose und Gingivahyperplasie. Es ergab sich also weder eine Verbesserung der Effektivität der immunsuppressiven Therapie unter einem C2-Monitoring noch ein Anhalt für eine bessere Steuerbarkeit der Therapie in Hinsicht auf Nebenwirkungen. Daher ist trotz insgesamt vertretbar höherem Aufwand für das Personal eine Umstellung von konventioneller Talspiegelmessung auf das C2-Monitoring nicht sinnvoll.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Kahan, BD: Pien Ch'iao, the legendary exchange of hearts, traditional chinese medicine, and the modern era of ciclosporine. *Transplant Proc* 20-2, Suppl. 2 (1988) 3.
- (2) Hamilton, D: Kidney transplantation: A history. In: Morris, P (ed.): *Kidney transplantation: Principles and practice*. Saunders, Philadelphia 1988.
- (3) Borel JF. The history of ciclosporin A and its significance. In: White DJG, ed. *Ciclosporin A: Proceedings of an International Conference on Ciclosporin A*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982: 5-17.
- (4) Buurman WA, Ruers TJM, Daemen IAJJM, et al. Ciclosporin A inhibits IL 2-driven proliferation of human alloactivated T cells. *J Immunol* 1986; 136: 4035-9.
- (5) Liu J, Albes ME, Wandless TJ, et al. Inhibition of T-cell signaling by Immunophilin-Ligand complexes correlates with loss of Calcineurin phosphatase activity. *Biochemistry* 1992; 31: 3896-901.
- (6) Novartis Pharma GmbH, Fachinformation Sandimmun® Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Kapseln, Stand Juni 2001.
- (7) Vonderscher J, Meinzer A. Rationale for the development of Sandimmune Neoral. *Transplant Proc* 1994; 26: 2925-7.
- (8) Kahan BD. Individualization of Ciclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 1985; 40 (5): 457-76.
- (9) Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood ciclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. *Transplantation* 1994; 58 (9): 989-96.
- (10) Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. Reduced inter-and intrasubject variability in ciclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995 Feb 27; 59:505-11.
- (11) Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of ciclosporine in man. *Ther Drug Monit* 1991; 13:465-77.
- (12) Wood AJ, Maurer G, Niederberger W, et al. Ciclosporine: pharmacokinetics, metabolism, and drug interactions. *Transplant Proc* 1983; 15 (suppl 1): 2409-12.

- (13) Winkler M, Heemann U. Nephrotoxizität von Calcineurin-Inhibitoren. In: Land W. Ciclosporin in der Transplantationsmedizin, Thieme Verlag 1. Aufl. 2001; 42-43.
- (14) Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49:1774-7.
- (15) Lison AE. Unerwünschte Wirkungen. In: Land W. Ciclosporin in der Transplantationsmedizin, Thieme-Verlag 1. Aufl. 2001; 75-78.
- (16) Kahan BD, Shaw LM, Holt D, Grevel J, Johnston A. Consensus Document: Hawk's Cay meeting on therapeutic drug monitoring of ciclosporine. *Clinical Chemistry* 1990; 36: 1510-16.
- (17) Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of ciclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1744-52.
- (18) Lindholm A, Kahan BD. Influence of ciclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 205-18.
- (19) Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, et al. Variable oral absorption of ciclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1996; 62: 599-606.
- (20) Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 2000;32 Suppl. 3A: 53S-56S.
- (21) Halloran PF, Helms LM, Kung L, et al. The temporal profile of calcineurin inhibition by ciclosporine in vivo. *Transplantation* 1999; 68: 1356-61.
- (22) Sindhi R, LaVia MF, Paulling E. Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish ciclosporine effect in renal transplant recipients receiving a ciclosporine+rapamycin regimen (abstract no. 12). *Transplantation* 2000; 69: 432-6.
- (23) Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 1999; 68: 55-62.

- (24) Mahalati K, Belitsky P, West K, et al. Approaching the therapeutic window for ciclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828-33.
- (25) Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of ciclosporine microemulsion (Neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1024-32.
- (26) Levy GA. Vortrag in Hannover anlässlich des Satellitensymposiums: New data on current immunosuppression in transplantation and what is new in the pipeline of novartis. Novartis Pharma; 25.10.2002.
- (27) Barama A, Perner F, Beauregard-Zollinger L, Prestele H, and the Phase 4 Neoral Study Group. Absorption profiling of ciclosporine therapy for de novo kidney transplantation: a prospective, randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring. *Transplantation* 2000, 69 Suppl. S.162.
- (28) International Neoral Renal Transplantation Study Group. Neoral absorption profiling and sparse sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 148-156.
- (29) Pescovitz MD, Barbeito R. Two-hour post-dose ciclosporine level is a better predictor than trough level of acute rejection of renal allografts. *Clin Transplant* 2002; 16: 378-82.
- (30) Levy GA. et al. Patient management by Neoral C2 monitoring: An international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 (suppl): 12-18.
- (31) Nashan B, Armstrong VW et al. Ciclosporin C2-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation – Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland. *Tx Med* 2003; 15: 15-24.
- (32) Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002; 24: 330-350; discussion 329.
- (33) Thervet E, Pfeffer P et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of ciclosporine microemulsion. *Transplantation* 2003; 76: 903-908.
- (34) Belitsky P, Sitland T, et al. Umstellung auf C2-Monitoring kann Lebensqualität von Langzeittransplantierten verbessern. Vorgestellt auf dem XIX Internationalen

Kongress der Transplantationsgesellschaft vom 25.-30. August 2002 in Miami, USA, Abstract 134.

- (35) Citterio F, Scata MC, Borzi MT, et al. C2 single-point sampling to evaluate ciclosporine exposure in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3133-36.
- (36) Balshaw R, Marra C, Nashan B, Hagenmeyer EG, Kalo Z, Keown PA. Two-hour post-dose ciclosporine levels in renal transplantation: A cost-effective strategy for reducing graft rejection. Vorgestellt auf dem XIX Internationalen Kongress der Transplantationsgesellschaft vom 25.-30. August 2002 in Miami, USA, Abstract 3316
- (37) *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413-2446.
- (38) Pescovitz MD, Barbeito R. Effect of „C2“ ciclosporine levels and time to initiation of ciclosporine therapy on outcomes in patients receiving Neoral® and Simulect®. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 703A.
- (39) Einecke G, Mai I, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 215-222.
- (40) Clase CM, Mahalati K, Belitsky P, et al. A comparison of ciclosporine exposure parameters in predicting acute rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplantation* 2001; 1 (Suppl 1): 383. Abstract 984.
- (41) Vathsala A, Lu YM. Abbreviated ciclosporine pharmacokinetic profiling in clinical renal transplantation: from principles to practice. *Transplant Proc* 2001; 33: 3137-3139.
- (42) Perico N, Ruggenenti P, Gotti E, et al. In renal transplantation blood ciclosporine levels soon after surgery act as a major determinant of rejection: Insights from the MY.S.S. Trial. *Kidney Int* 2004; 65: 1084-1090.
- (43) Wang XH. Using Neoral C2 monitoring as the predictor in the de novo renal transplant recipients - a prospective one year study. Vorgestellt auf dem XIX Internationalen Kongress der Transplantationsgesellschaft vom 25.-30. August 2002 in Miami, USA, Abstract 2368.

- (44) Korn A, Farber L, Maibucher, et al. Long-term experience with Sandimmun Neoral: results in de novo and stable renal transplant patients after 24-month treatment. *Transplant Proc* 1997; 29: 2945-2947.
- (45) Lodge JPA, Pollard SG, on behalf of the U.K. Neoral Study Group. Neoral vs Sandimmun: interim results of a randomized trial of efficacy and safety in preventing acute rejection in new renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 272-273.
- (46) Keown P, Niese D. Ciclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 938-944.
- (47) Abendroth D, Buchholz B, Land W, et al. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of Neoral vs Sandimmun in de novo renal transplant patients over 24 months' treatment. *Transplant Proc* 1997; 29: 275-276.
- (48) Pescovitz MD, Barone G, Choc MG Jr., et al. Safety and tolerability of ciclosporine microemulsion versus ciclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63: 778-780.
- (49) Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, et al. Ciclosporine minimization and cost reduction in renal transplant recipients receiving a C2-monitored, ciclosporine-based quadruple immunosuppressive regimen. *Transplantation* 2004; 78: 1198-1203.
- (50) Einecke G, Mai I, Böhler T, et al. C2-levels of 600 ng/ml are effective and safe in long-term renal allograft recipients. Vorgelegt auf dem XIX Internationalen Kongress der Transplantationsgesellschaft vom 25.-30. August 2002 in Miami, USA, Abstract 379.
- (51) Maham N, Cardella C, Cole E. Optimization of ciclosporine exposure utilizing C2 level monitoring in de novo renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3098-3099.
- (52) Higgins RM, Hernon M, Lam FT, Kashi SH. Excessive ciclosporine exposure, assessed by C2 monitoring, is common in long term patients. Vorgelegt auf dem XIX Internationalen Kongress der Transplantationsgesellschaft vom 25.-30. August 2002 in Miami, USA, Abstract 2371.

- (53) Hesselink A, van Dam T, Metselaar HJ, et al. The relative importance of ciclosporine exposure in heart, kidney or liver transplant recipients on maintenance therapy. *Transpl Int* 2004; 17: 495-504.
- (54) David-Neto E, Lemos FB, Furusawa EA, et al. Impact of ciclosporin A pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 343.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abu	Albumin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Ala	Alanin
ANOVA	Analysis of Variance
ATN	Akute Tubulusnekrose
AUC	Area under the curve
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
C	Kohlenstoff
C0	Ciclosporin-Talspiegel
C2	Ciclosporin-2h-Spiegel
CIT	Kalte Ischämiezeit
Cmax	Maximale Konzentration
CMV	Cytomegalievirus
CsA	Ciclosporin A
CSE	Cholesterinsynthesehemmer
df	Dichtefunktion
DGF	Delayed graft function
dl	Deziliter
EMIT	Enzym-multiplizierte Immunoessay-Technik
F	Fester Faktor
FPIA	Fluoreszenz-Polarisations-Immunoessay
Gly	Glycin
GN	Glomerulonephritis
h	Hora(e), Stunde(n)
H	Wasserstoff
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HSV	Herpesvirus
i.v.	Intravenös
LDL	Low density lipoprotein
Leu	Leucin
M, Mo	Monat
Me	Methionin
max	Maximum
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat Mofetil
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mol.Wt	Molecular Weight
MP	Methylprednisolon
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Stickstoff
ng	Nanogramm
O	Sauerstoff
P	Prednisolon
PRA	Panel reactive antibody
r	Korrelationskoeffizient
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
T	Zeit
TDM	Therapeutic drug monitoring
v.a.	vor allem
Val	Valin
v.Chr.	vor Christus
W, Wo	Woche
WIT	Warme Ischämiezeit
z.B.	Zum Beispiel

LAUF DES
Curriculum **LEBENS**
VITAE

Name	Rebekka Schwarz
Geburtsdatum	01. Februar 1979
Geburtsort	Neunkirchen/Saar
Familienstand	ledig

Berufliche Tätigkeit	Seit 11/05	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Kinderkrankenhauses Amsterdamer Str. mit Sitz in Köln-Holweide
	Hochschul-Studium	
	11/98-05/05	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
	09/00	Ärztliche Vorprüfung
	08/01	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	04/04	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	05/05	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	10.05.2005	Abschluss des Hochschulstudiums mit der Gesamtnote – gut (1,83) – der Ärztlichen Prüfung
	12.05.2005	Erteilung der Approbation als Ärztin
		Praktika und Famulaturen:
	09/99-10/99	Allgemeinarztpraxis in Oxford, England
	02/01-03/01	Kinderklinik am Mönchberg, Würzburg
	02/03-03/03	Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses St. Ingbert
	08/02	Centre for Nephrology, Royal Free & University College Medical School, London
	09/02	Praxis für Neurologie/Psychiatrie, Würzburg
	02/03	Praxis für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Allergologie, Würzburg
		Praktisches Jahr:
	04/04-08/04	Innere Medizin in den Abteilungen für Nephrologie und Endokrinologie an der Medizinischen Universitätsklinik, Würzburg
	08/04-11/04	Kinder- und Jugendpsychiatrie auf der Kinderstation der Universitätsklinik Würzburg
	11/04-03/05	Chirurgie in den Abteilungen für Gefäßchirurgie und Kinderchirurgie im Zentrum für Operative Medizin, Würzburg

Schulbildung	08/85 – 07/89	Grundschule Südschule St. Ingbert
	08/89 – 06/98	Albertus-Magnus-Gymnasium St. Ingbert
	22.06.1998	Abschluss – Allgemeine Hochschulreife
Studiums- begleitende Tätigkeiten	11/98-02/99	Seminar: Ethik in der Medizin
	10/02	Intensivkurs Türkisch am Krankenbett I
	03/03	Intensivkurs Türkisch am Krankenbett II
	05/01-04/02	Studentische Mitarbeiterin bei der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) Betreuung von Dialysezentren und Erfassung von Patientendaten im Rahmen der genetischen Felduntersuchung
	10/00 - 07/01 10/01 – 12/02	Tutorin im Studentenwohnheim Straubmühlweg in Würzburg Vertretung der Studenteninteressen und Organisation von Freizeitaktivitäten
	Hobbys	Inline-Skaten, Schwimmen, Fußball, Puzzeln

Köln, den 9. Juli 2006