

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

***Langzeitergebnisse einer steroidfreien Immunsuppression ein
Jahr nach Nierentransplantation***

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Pia Elfriede Seyra Kutzer

aus Tirschenreuth

Würzburg, Dezember 2015



Referent/Referentin:

Priv.-Doz. Dr. Kai Lopau

Koreferent/Koreferentin:

Univ.-Prof. Dr. Christian Wunder

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2016

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	<i>i</i>
Abkürzungsverzeichnis	<i>iii</i>
Abbildungsverzeichnis	<i>v</i>
Tabellenverzeichnis	<i>v</i>
1 Einleitung.....	1
1.1 Geschichtlicher Hintergrund der Nierentransplantation	1
1.2 Bedeutung der Immunsuppression heute	3
1.3 Nutzen und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva	5
1.4 Steroide als Immunsuppressiva bei Nierentransplantation	6
1.4.1 Steroidfreie Erhaltungstherapie	7
1.4.2 Erhaltungstherapie mit niedrig-dosierten Steroiden.....	8
1.4.3 Frühes bzw. spätes Absetzen der Steroidtherapie	8
1.5 Fragestellung.....	12
2 Patientenkollektiv und Methoden	13
2.1 Einschlusskriterien.....	13
2.2 Datenerhebung.....	13
2.3 Statistische Auswertung	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Analyse der Baseline-Parameter	16
3.1.1 Grundgesamtheit.....	16
3.1.2 Vergleich der Gruppe mit Steroidentzug (CSW) und der Gruppe mit Beibehalten der Steroidtherapie (CSC)	18
3.2 Überlebensanalysen.....	21

3.3 Akute Abstoßungen	24
3.4 Vergleich von typischen Nebenwirkungen unter Immunsuppression in den Gruppen CSW und CSC	26
4 Diskussion	29
4.1 Auswirkungen einer steroidfreien Therapie auf das Patienten- überleben nach Nierentransplantation	29
4.2 Auswirkungen einer steroidfreien Erhaltungstherapie auf das Nierentransplantatüberleben	31
4.3 Auswirkungen einer steroidfreien Erhaltungstherapie auf das Auftreten akuter Abstoßungen	32
4.4 Steroidtypische Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Erhaltungstherapie	34
4.5 Mögliche, zu berücksichtigende, Verzerrungen und Einflussfaktoren auf die Ergebnisse („bias“).....	35
5 Zusammenfassung	38
6 Literaturverzeichnis	40

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
Abb.	Abbildung
AR	Akute Rejektion
ATG	Antithymozyten-Globulin
Aza	Azathioprin
ca.	Circa
CAN	Chronic Allograft Nephropathy
CIT	Cold Ischemia Time
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CsA	Cyclosporin A
CSC	Corticosteroid Continuation
CSW	Corticosteroid Withdrawal
CTS	Collaborative Transplant Study
EC-MPA	Enteric-coated Mycophenolat
Erkr.	Erkrankung
FK 506	Tacrolimus
HD	Hämodialyse
HLA	Human Leukocyte Antigen
i.v.	Intravenös
IFTA	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
KDIGO	Kidney Disease / Improving Global Outcomes
MM	Malignes Melanom
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
Neg.	Negativ
NL	Niederlande
NP	Nephropathie
OKT3	Muromonab-CD3
P / Pred	Prednisolon
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

PD	Peritonealdialyse
Pos.	Positiv
PRA	Panel Reactive Antibody
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTLD	Posttransplant Lymphoproliferative Disease
PTDM	Posttransplantationsdiabetes
Srl	Sirolimus
Tab.	Tabelle
Tac	Tacrolimus
tHPT	Tertiärer Hyperparathyreoidismus
TmF	Tod mit Funktion
Tx	Transplantation
Unb.	Unbekannt
v.a.	Vor allem
vs.	Versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zusammensetzung der Kohorten.....	14
Abbildung 2:	Patientenüberleben in Monaten.	21
Abbildung 3:	Transplantatüberleben inklusive Tod mit Funktion.....	22
Abbildung 4:	Transplantatüberleben mit zensierten Todesfällen.	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über Studien, in denen die Steroidtherapie beendet wurde.	10
Tabelle 2:	Baseline-Parameter im Gesamtkollektiv.	16
Tabelle 3:	Baseline-Parameter in den gematchten CSW- und CSC-Gruppen.	19
Tabelle 4:	Akute Abstoßungsreaktionen im Gruppenvergleich.	25
Tabelle 5:	Vergleich von Nebenwirkungen in der CSW- und CSC-Gruppe.	26
Tabelle 6:	Übersicht der Studien im Vergleich.....	37

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Hintergrund der Nierentransplantation

Die Transplantation als Methode zur Heilung eines terminalen Organversagens ist aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. So stellt die Nierentransplantation das Therapieverfahren der Wahl für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar [1]. Bereits um die Jahrhundertwende gab es erste experimentelle Ansätze der Nierentransplantation an Tieren. Emerich Ullmann (1861-1937), ein Wiener Chirurg, nahm 1902 eine Transplantation an einem Hund vor, dessen Transplantat fünf Tage funktionierte [2].

Rasche Fortschritte brachten die verbesserten Techniken der Gefäßchirurgie, vor allem etabliert durch Alexis Carrel (1873-1944), dessen Methoden der Gefäßnaht noch heute von Bedeutung sind. Im Jahre 1906 fand die erste Nierentransplantation von einem Tier auf den Menschen statt, durchgeführt von Mathieu Jaboulay (1860-1913) in Lyon. Der Eingriff war nicht erfolgreich. Die erste Nierenallotransplantation des Menschen wurde im Jahre 1933 von dem ukrainischen Chirurgen Yu Yu Voronoy (1896-1961) vorgenommen, wobei er einer 26-jährigen Patientin, die durch eine Quecksilbervergiftung niereninsuffizient wurde, die Niere eines Verstorbenen in die Schenkelregion verpflanzte. Der Erfolg der Transplantation blieb aus, die Patientin überlebte zwei Tage. In den fünfziger Jahren entwickelte sich zunehmend die Methode der Dialyse zur Behandlung von terminal niereninsuffizienten Patienten, was als großer Fortschritt angesehen werden darf. Im Jahre 1951 überlebte erstmals ein nierentransplantiertes Patient über fünf Monate. Durchgeführt wurde die Transplantation von David M. Hume, Ernest Landsteiner und Charles Hufnagel in Boston [3].

Die erste längerfristig erfolgreiche Nierentransplantation an eineiigen Zwillingen fand ebenfalls in Boston am Peter Bent Brigham Hospital statt, durchgeführt im Jahre 1954 von Joseph E. Murray. Er verwendete dafür die in Paris erarbeitete extraperitoneale Technik mit Anastomosierung an die Iliakalgefäße. Der Patient überlebte insgesamt neun Jahre. Für seine Arbeit erhielt Murray 1990 den Nobelpreis [3].

Bereits in dieser Zeit entstand das Konzept der immunsuppressiven Therapie. Es wurde deutlich, dass mit der steigenden Zahl an niereninsuffizienten Patienten (bedingt durch die Fortschritte der Dialyse) auch Transplantationen zwischen nicht-identischen Spendern verwirklicht werden mussten [3]. Eine Unterdrückung des Immunsystems wurde notwendig, um Abstoßungen der Transplantate zu verhindern [4]. Es begann mit der Ganzkörperbestrahlung, später auch kombiniert mit einer Knochenmarktransplantation des entsprechenden Spenders. Größere Erfolge blieben durch diese Methode aus [5]. Im Jahr 1958 konnten Schwartz, Stack und Dameshek in Boston die immunsuppressive Wirkung des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP) durch die Unterdrückung der Antikörperbildung in Kaninchen nachweisen [3]. Auch konnte gezeigt werden, dass das Überleben von Nierentransplantaten in Hunden durch 6-MP verlängert wurde. Das weniger knochenmarktoxische Imidazolderivat des 6-MP, das Azathioprin, kam schließlich 1962 erstmals am Menschen zum Einsatz [5]. Dadurch wurden erste länger anhaltende Erfolge erreicht. Ab diesem Zeitpunkt wurden Azathioprin und Kortikosteroide für längere Zeit zum Standard der Immunsuppression bei Organtransplantationen. Joseph E. Murray führte 1962 in Boston die erste Nierenallotransplantation mit längerfristigem Erfolg durch [2, 3].

Ende der fünfziger Jahre benannte Jean Dausset in Paris das auf Leukozyten vorhandene Antigen „MAC“. Daraus entstand später das HLA-System, worauf heute das komplexe Wissen um die Immunbiologie bei Transplantationen beruht. Seit 1962 fanden dadurch auch standardmäßig HLA-Gewebetypisierungen vor Organtransplantationen statt [3]. Um die Verteilung der Organe besser zu koordinieren, wurde 1967 die Organisation „Eurotransplant“ in Leiden (NL) gegründet, die noch heute die Organverteilung in acht europäischen Staaten organisiert. Die Zahl der durch Eurotransplant allozierten Organe stieg stetig, im Jahr 2013 wurden insgesamt 4602 Nieren transplantiert [6].

In den frühen achtziger Jahren kam als neues Immunsuppressivum ein aus Pilzen isoliertes Medikament namens Ciclosporin (ein Calcineurin-Inhibitor) zunehmend zum Einsatz. Ursprünglich sollte es als antimykotisches Agens verwendet werden, man verwarf es aber für diesen Zweck aufgrund seiner

„Nebenwirkungen“ auf das Immunsystem [5]. Durch die Einführung von Ciclosporin konnte eine Steigerung der Ein-Jahres-Überlebensraten bei nierentransplantierten Patienten von 60% auf 85% erreicht werden [7]. Durch die Einführung von Ciclosporin wurde es möglich, verschiedene Kombinationen von Immunsuppressiva anzuwenden. Hierdurch konnten geringere Einzeldosen und damit eine Reduktion von Nebenwirkungen erreicht werden [3].

Im Jahre 1990 wurde erstmals die Substanz FK 506, heute als Tacrolimus bekannt, beschrieben [3]. Es ist ebenfalls ein Metabolit eines Pilzes mit der Struktur eines Makrolidantibiotikums [5]. Ciclosporin und Tacrolimus werden bis heute als die Eckpfeiler der modernen Immunsuppression angesehen [7]. Mit der Einführung von Mycophenolat-Mofetil (MMF), welches die Purinsynthese hemmt, wurde Azathioprin seit den neunziger Jahren größtenteils ersetzt [8]. Ebenfalls wurde die immunsuppressive Wirkung von Sirolimus (früher Rapamycin) und Everolimus entdeckt, beide inhibieren T-Zell-Signalwege durch Komplexbildung mit dem Protein mammalian target of rapamycin (mTOR) [4].

1.2 Bedeutung der Immunsuppression heute

Über die Jahre der klinischen Nierentransplantation wurde deutlich, dass eine zu schwache Immunsuppression mit einem akuten oder chronischen Funktionsverlust der Transplantatniere verknüpft ist. Da in den ersten drei Monaten das Risiko für eine akute Abstoßung am größten ist, werden in diesem Abschnitt möglichst hohe Medikamentendosen angestrebt [7, 8].

Die heutigen Leitlinien empfehlen als Langzeitimmunsuppression eine Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor (CNI, z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus) und einem Antimetaboliten (MMF, Azathioprin) mit oder ohne Kortikosteroide. Dabei stellen seit der Veröffentlichung der Elite-Symphony-Studie Tacrolimus und MMF nach Induktionstherapie first-line-Medikamente dar [9]. Tacrolimus wird in Deutschland zum Einstieg in über 60% und MMF in mehr als 95% der Fälle nach einer Nierentransplantation verwendet [8].

Allgemeines Ziel der immunsuppressiven Therapie ist es, das Langzeitüberleben des Transplantats zu verbessern und die Toxizität, die eine immunsup-

pressive Therapie mit sich bringt, zu minimieren. Bei den Dreifach-Therapien wird dabei angestrebt, entweder die Steroid- oder die CNI-Dosis so niedrig wie möglich zu halten. In manchen Einrichtungen erfolgt auch eine Zweifach-Therapie mit einem CNI und einem Antimetaboliten. Bezüglich der immunsuppressiven Verfahren nach Nierentransplantation gibt es kein einheitliches Vorgehen [7].

Eine wichtige Rolle spielt auch die Möglichkeiten einer Induktionstherapie, welche früh eine ausreichende Immunsuppression erreichen soll [10]. Die Patienten erhalten dabei in den ersten Tagen nach Transplantation eine Antikörpertherapie, in Kombination mit einer konventionellen Zwei- oder Dreifachtherapie wie oben angeführt. Die wichtigsten Vertreter der Biologika, welche für diesen Zweck verwendet werden, sind polyklonale Antithymozytenglobuline (ATG), der monoklonale Antikörper OKT3 (gegen CD3-Moleküle gerichtet), die Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab und Daclizumab (seit 2010 ist Daclizumab nicht mehr in Deutschland erhältlich) und seit neuestem Alemtuzumab, ein monoklonaler T-Zell-Antikörper. Eine Induktionstherapie wird bei rund 60% der Nierentransplantationen angewendet, wobei hierdurch ein positiver Effekt auf das Transplantatüberleben nachgewiesen werden konnte [8]. Es wird empfohlen, einen Interleukin-2-Rezeptorantagonisten als Teil einer Induktionstherapie zu verwenden [9].

Eine derartige Therapie ist immer ein Balanceakt zwischen der erwünschten Suppression des Immunsystems zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen und der dadurch erhöhten Gefahr für neu entstehende Krankheiten [11]. Zu den Hauptkomplikationen nach einer Nierentransplantation gehören, neben den perioperativen Komplikationen, akute Abstoßungsreaktionen und Infektionen zum Beispiel mit Cytomegalievirus oder BK-Virus, welches zu einer Nephropathie führen kann. Zu den längerfristigen Problemen zählen hauptsächlich die chronischen Transplantatabstoßungen, wiederkehrende oder neuauftretende Glomerulonephritiden sowie Malignome und kardiovaskuläre Krankheiten. So ist das Risiko für Transplantierte an einem Tumorleiden zu erkranken um den Faktor drei bis vier erhöht. Für Lymphome und Hauttumore gilt sogar ein achtfach erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung [12].

1.3 Nutzen und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva

Ciclosporin (CsA) gilt bis heute als erfolgreiches Therapeutikum nach Transplantation. Durch die Anwendung konnte eine bessere Transplantatfunktion sowie im Folgenden weniger chronische Veränderungen des Transplantats beim Vergleich einer Dreifach-Therapie, bestehend aus Azathioprin, Steroiden und CsA, mit einer Zweifach-Therapie, bestehend nur aus Steroiden und Azathioprin, erreicht werden [13]. Andererseits ist Ciclosporin in hohen Dosen nephrotoxisch, kann Hypertonie sowie Diabetes auslösen und hat einen negativen Einfluss auf den Fettstoffwechsel und damit auf das kardiovaskuläre Risikoprofil. Außerdem kann es neurotoxisch wirken und eine Gingivahyperplasie hervorrufen [4]. Unter der Therapie mit Tacrolimus (Tac) wurden im Vergleich zu CsA weniger akute Abstoßungsepisoden in den ersten sechs bis zwölf Monaten beobachtet [14]. Das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus ist ähnlich dem von Ciclosporin jedoch mit vermehrtem Auftreten von Posttransplantationsdiabetes und Neurotoxizität [4].

Nach Nierentransplantation wird neben Tac häufig MMF oder Enteric-Coated-Mycophenolat (EC-MPA) verwendet. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2009, in der MMF mit Azathioprin verglichen wurde, wurden unter MMF-Therapie weniger akute Abstoßungen und ein besseres Transplantatüberleben beobachtet. Es konnten aber keine Unterschiede im Patientenüberleben oder bei der Transplantatfunktion festgestellt werden, auch nicht weniger Infektionen oder Malignome [15]. Typische Nebenwirkungen von MMF betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt (Diarrhöen, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation) sowie Blutbildveränderungen. Azathioprin bringt die Gefahr von Knochenmarksschädigungen und Leukopenien sowie Leberschädigungen mit sich und hat seit der Einführung von MMF nur noch geringe Bedeutung [4].

Die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus scheinen das Outcome der Patienten im Langzeitverlauf nicht zu verbessern. Dies ist nicht zuletzt auch auf die schweren Nebenwirkungen zurückzuführen. So können zum Beispiel Fettstoffwechselstörungen, die Induktion einer Proteinurie oder Wundheilungsstörungen auftreten [4, 9]. Sie werden in Deutschland nur in etwa 2% aller Fälle nach Nierentransplantation eingesetzt. Bei ihrem Einsatz sollte die

Dosis von CNI reduziert werden, da es sonst zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen, vor allem der Nephrotoxizität, kommen kann [4, 8].

1.4 Steroide als Immunsuppressiva bei Nierentransplantation

Die Kortikosteroide stellen seit Beginn der klinischen Nierentransplantation eine Hauptsubstanz der Immunsuppression dar und werden auch heute noch in 99% der Fälle initial verwendet [8]. Die Wirkmechanismen der Kortikosteroide können in genomische und nicht-genomische Effekte unterteilt werden. Zu den genomischen Effekten zählt die direkte und indirekte Wirkung der Steroide auf die DNA. Durch Suppression verschiedener Gene (unter anderem Unterdrückung der Interleukin-Synthese und anderer proinflammatorischer Proteine) kommt es zu einer antiphlogistischen sowie einer immunsuppressiven Wirkung durch Hemmung der T-Zellproliferation. Zu den nicht-genomischen Effekten zählt die membranstabilisierende Wirkung der Kortikosteroide, die man sich durch den schnellen Wirkeintritt bei allergischen Reaktionen zu Nutze macht [3, 11]. Bei Nierentransplantation erhalten die Patienten perioperativ meist hohe Dosen Prednisolon, welches dann bereits im Laufe der ersten postoperativen Woche deutlich reduziert wird [8].

Zusätzlich werden bei einer bioptisch gesicherten oder auch klinisch vermuteten akuten Abstoßungsreaktionen Steroide intravenös als Boli verabreicht. Nach einer stattgehabten akuten Rejektion wird in den meisten Leitlinien empfohlen, Steroide auch in der Erhaltungstherapie weiter zu verabreichen. Bei Nichtansprechen einer Rejektion auf die Steroidtherapie wird häufig eine Antikörpertherapie, zum Beispiel mit ATG, früher auch mit OKT3, begonnen [8, 9]. Allerdings können Steroide auch schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Hierzu zählen die Induktion einer diabetischen Stoffwechsellage, die oftmals schwer kontrollierbare Gewichtszunahme und der negative Einfluss auf den Fettstoffwechsel. Die Induktion einer arteriellen Hypertonie ist ebenfalls möglich. Andere assoziierte Nebenwirkungen sind eine steroidinduzierte Osteoporose, Osteonekrosen wie z.B. Hüftkopfnkrosen. Ebenfalls können

Muskelatrophien, Wundheilungsstörungen sowie Schädigungen des Auges, wie z.B. Glaukom oder Katarakt, auftreten [9, 11].

Aufgrund dieser nicht unerheblichen Nebenwirkungen ist man in den letzten Jahren dazu übergegangen, sich mehr und mehr an steroidreduzierten oder gar -freien Therapieregimen zu versuchen [16]. Dabei kann man grob drei Vorgehensweisen unterscheiden:

- a. Kompletter Verzicht auf Steroide in der Erhaltungstherapie
- b. Möglichst niedrig dosierte Steroide als Erhaltungstherapie
- c. Absetzen der Steroide entweder früh (wenige Tage bis sechs Monate) oder spät (ein Jahr oder mehr) nach Transplantation

Im Folgenden werden die klinischen Studien beschrieben, in denen diese verschiedenen Optionen kontrolliert untersucht worden sind.

1.4.1 Steroidfreie Erhaltungstherapie

Es gibt zahlreiche klinische Studien, in denen Steroide schnell nach der Operation abgesetzt oder gar nicht erst verwendet wurden. Verschiedene Medikamentenkombinationen und Vorgehensweisen wurden dabei angewandt. Eine wichtige Rolle spielt dabei eine Antikörper-Induktionstherapie, die bei nahezu allen diesen Studien zur Vermeidung von Steroiden zum Einsatz kommt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko, welche eine Induktionstherapie erhielten, Steroide möglichst früh, zum Beispiel in der ersten Woche nach Transplantation, abzusetzen, wobei die Datenlage hierfür überschaubar ist [9].

Zu nennen ist hier eine Studie aus dem Jahre 2001, in der die Patienten für zehn Tage eine Induktionstherapie mit ATG erhielten und dazu mit CsA und MMF behandelt wurden. Auf Steroide wurde komplett verzichtet, auch bei der Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen [17].

Einen ähnlichen Ansatz verwendete eine Studiengruppe aus den USA. Alle Patienten erhielten zunächst eine fünftägige ATG-Induktionstherapie, anschließend wurde ein CNI (CsA/Tac) entweder mit MMF oder Sirolimus kombiniert gegeben. Prednison wurde bis zum sechsten postoperativen Tag verwendet, danach bei allen Patienten abgesetzt [18].

Eine andere Herangehensweise bestand darin, eine Patientengruppe entweder mit Daclizumab für drei Tage oder alternativ mit Steroiden für vier Monate zu behandeln. Die Patienten, die mit Daclizumab behandelt wurden, erhielten ebenfalls Steroide an den ersten drei Tagen. Als Langzeitimmunsuppressiva wurden Tac und MMF verwendet [19].

Dieselbe Medikamentenkombination wurde bei einer Untersuchung von 2005 verwendet. Hier wurden zwei Gruppen gebildet, von denen eine Gruppe Tac, MMF und Daclizumab erhielt, die zweite Gruppe hingegen mit Tac, MMF und Steroiden behandelt wurde [20].

1.4.2 Erhaltungstherapie mit niedrig-dosierten Steroiden

Die Strategie, niedrige Steroid-Erhaltungsdosen (CSC = corticosteroid continuation) im Vergleich zum gänzlichen Absetzen der Steroide nach einer Woche (CSW = corticosteroid withdrawal) zu verwenden, wurde in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2008 überprüft. Insgesamt wurden 386 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten erhielten dabei zunächst eine Induktionstherapie, bestehend entweder aus ATG oder einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten. Als Erhaltungstherapie wurden, neben Steroiden, Tacrolimus und MMF angewendet. Die CSC-Gruppe erhielt 5 mg Prednisolon auch sechs Monate nach Transplantation [16].

1.4.3 Frühes bzw. spätes Absetzen der Steroidtherapie

Es stellt sich nun die Frage, welches der optimale Zeitpunkt zum Absetzen von Steroiden ist. Zahlreiche Studien befassen sich mit dieser Thematik, eine Auswahl wird in Tabelle 1 näher dargestellt. Die Studien wurden zwischen den

Jahren 1996 und 2008 veröffentlicht. Das Absetzen des Steroids (CSW) erfolgte zwischen drei Monaten [21-25] bis zu mehreren Monaten [26,27] und Jahren [28-30] nach Transplantation.

Studien	Patientenzahl	Zeitpunkt CSW	Immunsuppressiva	Follow-up (Monate)	Kommentar
<i>Vanrenterghem Y et al. [21]</i>					
CSW	279	3 Mo	Tac/MMF	6	Dritte Gruppe (n=277): Absetzen von MMF
Kontrolle	277		Tac/MMF/P		
<i>Sinclair NR et al. [22]</i>					
CSW	260	3 Mo	CsA	≥ 60	
Kontrolle	263		CsA/P		
<i>Ahsan N et al. [23]</i>					
CSW	134	3 Mo	CsA/MMF	12	vorzeitiger Studienabbruch
Kontrolle	132		CsA/MMF/P		
<i>Vanrenterghem Y et al. [24]</i>					
CSW	252	3 Mo	CsA/MMF	6	
Kontrolle	248		CsA/MMF/low-dose P		
<i>Pascual J et al. [25]</i>					
CSW	235	3 Mo	Tac/MMF	36	Dritte Gruppe (n=246): Absetzen von MMF
Kontrolle	237		Tac/MMF/P		
<i>Opelz G et al. [26]</i>					
CSW	1015	> 6 Mo	CsA (94%)/MMF/Aza	84	
Kontrolle	3045		CsA (94%)/P/MMF/Aza		
<i>Smak Gregoor PJ et al. [27]</i>					
CSW	76	6 Mo	CsA/MMF	24	Dritte Gruppe (n=63): Absetzen von CsA
Kontrolle	73		CsA/MMF/P		
<i>Arnol M et al. [28]</i>					
CSW	188	12 Mo	CsA/Tac und Aza/MMF	61	
Kontrolle	212		CsA,Tac/Aza,MMF/P		
<i>Hollander AA et al. [29]</i>					
CSW	42	12 Mo	CsA	14	
Kontrolle	42		CsA/P		
<i>Ratcliffe PJ et al. [30]</i>					
CSW	49	1 - 6 a	CsA/Aza	36	
Kontrolle	51		CsA/Aza/P		

Tab.1. Übersicht über Studien, in denen die Steroidtherapie beendet wurde.

Dieses Thema war auch Gegenstand mehrerer Reviews. In einer Analyse von zehn Studien aus dem Jahr 2010 (CSW zwischen drei und sechs Monaten post transplantationem) kam man zu dem Schluss, dass man bei Patienten, die als Erhaltungstherapie CsA oder Tac kombiniert mit MMF erhielten, die Steroidtherapie beenden kann, ohne erhöhte Raten an Abstoßungsreaktionen in Kauf nehmen zu müssen. Die Abstoßungsrate lag bei Patienten, die CsA erhielten, jedoch etwas höher [31].

Eine ältere Meta-Analyse von 1993 untersuchte insgesamt sieben Studien, von denen drei ein Absetzen der Steroid-Therapie in einer Zeitspanne von einer Woche bis sechs Monaten anwendeten. Bei den anderen vier Studien wurden die Steroide entweder sehr früh abgesetzt (bereits wenige Tage nach Operation) oder gänzlich weggelassen. Alle Patienten erhielten CsA als Basis der Immunsuppression. Dabei wurde insgesamt eine erhöhte Rate an akuten Abstoßungsreaktionen in der CSW-Gruppe beobachtet, jedoch keine Auswirkungen auf das Patienten- oder Transplantatüberleben [32].

Ein Review aus dem Jahr 2000, in dem man sich mit zehn Studien befasste, konnte ebenfalls ein erhöhtes akutes Abstoßungsrisiko bei Patienten, die Steroide absetzten, feststellen. Der Zeitpunkt des Absetzens reichte von einer Woche postoperativ bis zu sechs Jahren nach Transplantation [33].

Die aktuellen amerikanischen KDIGO-Leitlinien empfehlen, die Dosis der Langzeitimmunsuppressiva so niedrig wie möglich zu halten. Für Steroide gilt: Wenn sie in der ersten Woche nach Transplantation gegeben wurden, sollten sie beibehalten werden. Es wird beim Absetzen von einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen ausgegangen, ohne dass ein klarer Vorteil für die Patienten resultiert [9].

1.5 Fragestellung

Im Würzburger Nierentransplantationsprogramm wird seit Ende der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts die Strategie verfolgt, bei allen Patienten, die in den ersten zwölf Monaten post transplantationem kein immunologisches Ereignis hatten (insbesondere keine akute Rejektion), die Steroidtherapie nach zwölf Monaten auszuschleichen. Folgende Fragestellungen sollen nun in der vorliegenden Analyse untersucht werden:

- Gibt es Auswirkungen der steroidfreien Therapie auf das Patientenüberleben?
- Gibt es Auswirkungen der steroidfreien Therapie auf das Transplantatüberleben?
- Gibt es Auswirkungen der steroidfreien Therapie auf das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen?
- Welche sonstigen Parameter zeigen Auswirkungen auf das Überleben und Abstoßungsraten?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Kohorten im Auftreten steroidtypischer Nebenwirkungen?

2 Patientenkollektiv und Methoden

Insgesamt wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse die Daten von 809 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1984 bis Oktober 2012 an der Universitätsklinik Würzburg nierentransplantiert wurden, ausgewertet.

2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden sämtliche transplantierten Patienten, bei denen eine eindeutige Dokumentation des Verlaufs der immunsuppressiven Therapie, insbesondere bezüglich der Steroidtherapie, vorlag. Als Beobachtungsende wurde der Zeitpunkt der Datenauslesung im Oktober 2013 gewählt, somit wurden alle Patienten, deren Transplantation nach dem Oktober 2012 stattfand, nicht mit einbezogen, da das zweite Jahr post transplantationem noch nicht beurteilt werden konnte.

Weiterhin wurden in einem zweiten Schritt diejenigen Patienten, die in Jahr zwei steroidfrei waren, aber im weiteren Verlauf erneut Steroide (gleich welcher Indikation) erhielten, ebenfalls ausgeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Als Datenquellen dienten die klinikeigene Nierentransplantations-Datenbank sowie die Krankenakten der entsprechenden Patienten. Alle Patienten hatten im Rahmen der Aufklärung zur Nierentransplantation einer etwaigen späteren Datenerhebung schriftlich zugestimmt. Es wurden insgesamt über 50 Variablen ausgelesen und in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Diese Variablen umfassten sowohl allgemeine Daten zu den Patienten wie Alter, Geschlecht, Transplantationszeitpunkt, Anzahl der Transplantationen, dazu Angaben zur Grunderkrankung, zu Transplantatverlusten, Abstoßungen sowie Todeszeitpunkten und -ursachen.

Außerdem wurden Informationen über mögliche steroidbedingte Erkrankungen wie Infektionen, Malignome, Posttransplantationsdiabetes (PTDM), kardio-

vaskuläre Erkrankungen sowie Knochenerkrankungen erhoben. Ausgelesen wurden auch Angaben über den Immunstatus (HLA-System), immunsuppressive Induktions- und Erhaltungstherapien sowie Infektionen (Cytomegalievirus). Auch den Spender betreffende Details wie Alter, Geschlecht oder Lebendspende wurden festgehalten. Es folgte die Einteilung der Patienten nach Steroidfreiheit in Jahr zwei post transplantationem mit den beiden Optionen CSW (corticosteroid withdrawal) und CSC (corticosteroid continuation).

Um eine Vergleichbarkeit der CSW- und CSC-Gruppe zu erreichen und den „bias“ dieser retrospektiven Analyse möglichst gering zu halten, wurden aus der Grundgesamtheit zwei Kohorten herausgezogen, die nach den Kriterien Alter bei Transplantation (+/- fünf Jahre), Geschlecht, Transplantationsdatum (+/- drei Jahre), Anzahl der Transplantationen, Lebendspende (Ja/Nein) gematcht wurden. Die so entstandene Kohorte umfasste 432 Patienten. Die Aufteilung der Kohorten wird in Abbildung 1 dargestellt.

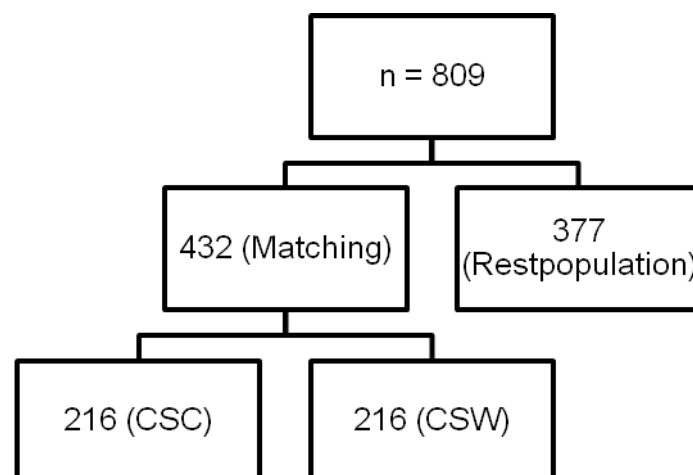


Abb. 1. Zusammensetzung der Kohorten.

Anschließend wurde aus den oben genannten Angaben das Gesamtüberleben der Patienten nach Transplantation berechnet, wobei als Endpunkte entweder das Todesdatum oder das Beobachtungsende (Oktober 2013) verwendet wurden. Ebenso wurde mit dem Transplantatüberleben verfahren mit den mög-

lichen Endpunkten Transplantatverlust, Tod mit Funktion oder Beobachtungsende (Oktober 2013). Die Angaben zur Grunderkrankung, Todesursache und Ursache eines Transplantatverlustes wurden in Hauptgruppen zusammengefasst (s.u.). Dies erfolgte ebenso mit den potentiell steroidbedingten Komplikationen (Malignome, kardiale Erkrankungen, Knochenerkrankungen).

2.3 Statistische Auswertung

Zur Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 21 verwendet. Zuerst erfolgte eine vergleichende Analyse der Baseline-Parameter der Patienten, die in die gematchten Gruppen eingeschlossen wurden, mit den Patienten, für die kein Partner gefunden wurde (n=377) sowie eine Gesamtanalyse aller 809 Patienten. Ausgewertet wurden dann die gematchten Kohorten mit insgesamt 432 Patienten. Die Überlebensanalysen wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Vergleiche von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben wurden mit dem t-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Baseline-Parameter

3.1.1 Grundgesamtheit

In dieser Arbeit wurden Informationen von insgesamt 809 Patienten ausgewertet. Zunächst erfolgte eine Analyse des Gesamtkollektivs, wobei die Gruppe der im Weiteren gematchten Patienten (siehe Methodik) mit der sonstigen Population (377 Patienten) bezüglich der Baseline-Parameter verglichen wurde. Gematcht wurden 432 von insgesamt 809 Patienten.

	Gesamt (n=809)	%	gematchte Gruppe (n=432)	%	ungematchte Gruppe (n=377)	%	p - Wert
Patientenzahl	809	100	432	100	377	100	
Alter bei Tx (a)	47,8 ± 12,6		49,3 ± 12,4		46,1 ± 12,6		0,000
Geschlecht							n.s.
weiblich	305	37,7	176	40,7	129	34,2	
männlich	504	62,3	256	59,3	248	65,8	
Anzahl Tx							0,004
1	738	91,2	404	93,5	334	88,6	
2	65	8,0	28	6,5	37	9,8	
3	6	0,7	0	0,0	6	1,6	
Lebendspende	101	12,5	42	9,7	59	15,6	0,014
HD	665	82,2	358	82,9	307	82,2	n.s.
PD	165	20,4	91	21,1	74	19,6	
Wartezeit (m)	52,6 ± 35,6		56,4 ± 36,7		48,2 ± 33,8		0,001
Grunderkrankung							n.s.
Glomerulonephritis	271	33,5	140	32,4	131	34,7	
Unbekannt/ Unklar	237	29,3	126	29,2	111	29,4	
Polyzystische Erkr.	94	11,6	52	12,0	42	11,1	
Urologische Erkr.	65	8,0	37	8,6	28	7,4	
Diabetische NP	48	5,9	27	6,3	21	5,6	
Hypertensive NP	40	4,9	24	5,6	16	4,2	
Andere	54	6,7	26	6,0	28	7,4	
Diabetes vor Tx bekannt	74	9,1	46	10,4	29	7,7	n.s.
Induktionstherapie	447	55,3	281	64,7	166	44,3	
ATG	152	18,8	76	17,6	76	20,2	n.s.
Basiliximab	282	34,9	199	46,1	83	22,0	0,000
OKT	13	1,6	4	0,9	9	2,4	n.s.

	Gesamt (n=809)	%	gematchte Gruppe (n=432)	%	ungematchte Gruppe (n=377)	%	p - Wert
Immunsuppressiva							
Ciclosporin	428	52,9	222	51,4	206	54,6	n.s.
Tacrolimus	343	42,4	192	44,4	151	40,1	n.s.
Azathioprin	28	3,5	12	2,8	16	4,2	n.s.
Mycophenolat	457	56,5	284	65,7	173	45,9	0,000
Steroide	454	56,1	208	48,1	246	65,3	0,000
Sirolimus	13	1,6	8	1,9	5	1,3	n.s.
HLA-MM A							n.s.
0	287	35,5	153	35,5	134	35,5	
1	375	46,4	202	46,9	173	45,9	
2	146	18,1	76	17,6	70	18,6	
HLA-MM B							n.s.
0	260	32,2	142	32,9	118	31,3	
1	409	50,6	208	48,3	201	53,3	
2	139	17,2	81	18,8	58	15,4	
HLA-MM DR							n.s.
0	328	40,6	165	38,4	163	43,2	
1	408	50,6	225	52,3	183	48,5	
2	71	8,8	40	9,3	31	8,2	
HLA-MM gesamt							n.s.
0	146	18,0	84	19,4	62	16,4	
1	83	10,3	38	8,8	45	11,9	
2	185	22,9	92	21,3	93	24,7	
3	227	28,1	120	27,8	107	28,4	
4	92	11,4	55	12,7	37	9,8	
5	54	6,7	31	7,2	23	6,1	
6	22	2,7	12	2,8	10	2,7	
CIT in h	15,5 ± 8,3		15,0 ± 7,7		16,1 ± 8,9		n.s.
PRA's	3,8 ± 14,3%		4,0 ± 15,1%		3,6 ± 13,4%		n.s.
Spenderalter	44,1 ± 16,3		45,7 ± 17,1		42,3 ± 15,3		0,003
Spender CMV							n.s.
Neg.	340	42,0	194	44,9	146	38,7	
Pos.	428	52,9	219	50,7	209	55,4	
Unb.	41	5,1	19	4,4	22	5,8	
Empfänger CMV							n.s.
Neg.	315	38,9	174	40,3	141	37,4	
Pos.	475	58,7	251	58,1	224	59,4	
Unb.	19	2,3	7	1,6	12	3,2	

Tab. 2: Baseline-Parameter im Gesamtkollektiv

Die Daten von 305 Frauen und 504 Männern wurden ausgewertet. Es fand sich ein signifikanter Unterschied im Spenderalter, dieses lag (bei einer Ausdehnung von 17 bis 77 Jahren) im Durchschnitt bei 47,8 Jahren. In der gematchten Gruppe waren die Spender um mehr als drei Jahre älter. Von den ausgewerteten Transplantationen waren 101 Lebendspenden. Auch hier unterschieden sich die Gruppen, die Anzahl der Lebendspenden lag in der gematchten Gruppe niedriger.

Die Patienten warteten im Mittel mehr als vier Jahre auf ihr Organ, in der gematchten Kohorte waren es durchschnittlich acht Monate länger. Die Grunderkrankungen unterschieden sich in den Gruppen nicht, häufig traten Erkrankungen unklarer oder nicht histologisch gesicherter Genese auf.

3.1.2 Vergleich der Gruppe mit Steroidentzug (CSW) und der Gruppe mit Beibehalten der Steroidtherapie (CSC)

Im zweiten Teil der Auswertung wurde nur noch die gematchte Patientengruppe (n=432) mit den zwei Merkmalsausprägungen CSW (n=216) und CSC (n=216) verglichen. Auch hier erfolgte zunächst eine vergleichende Analyse der Baseline-Parameter. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Das Durchschnittsalter bei Transplantation betrug in beiden Gruppen 49 Jahre. Die Gruppen setzten sich jeweils aus 128 männlichen und 88 weiblichen Patienten zusammen. Der Anteil an Lebendnierentransplantationen lag bei jeweils 9,7%. Hämodialysen als Nierenersatztherapie vor Transplantation erfolgten in der CSW-Gruppe bei 84,7%; in der CSC-Gruppe bei 81,0%. Die Verteilung der Grunderkrankungen war vergleichbar.

	Gesamt (n=432)	%	CSW (n=216)	%	CSC (n=216)	%	p - Wert
Patientenzahl	432	100	216	100	216	100	
Alter bei Tx (a)	49,3 ± 12,4		49,1 ± 12,5		49,5 ± 12,4		n.s.
Geschlecht							n.s.
männlich	256	59,3	128	59,3	128	59,3	
weiblich	176	40,7	88	40,7	88	40,7	
Anzahl Tx							n.s.
1	404	93,5	202	93,5	202	93,5	
2	28	6,5	14	6,5	14	6,5	
3	0	0	0	0	0	0	
Lebendspende	42	9,7	21	9,7	21	9,7	n.s.
HD	358	82,9	183	84,7	175	81	n.s.
PD	91	21,1	40	18,5	51	23,6	n.s.
Wartezeit (m)	56,4 ± 36,7		58,5 ± 36,6		54,4 ± 36,8		n.s.
Grunderkrankung							n.s.
Glomerulonephritis	140	32,4	68	31,5	72	33,3	
Unbekannt/ Unklar	126	29,2	59	27,3	67	31	
Polyzystische Erkr.	52	12	28	13	24	11,1	
Urologische Erkr.	37	8,6	23	10,6	14	6,5	
Diabetische NP	27	6,3	11	5,1	16	7,4	
Hypertensive NP	24	5,6	15	7	9	4,2	
andere	26	6	12	5,6	14	6,5	
Diabetes vor Tx bekannt	45	10,4	22	10,2	23	10,6	n.s.
HLA-MM A							n.s.
0	153	35,5	79	36,6	74	34,4	
1	202	46,9	101	46,8	101	47	
2	76	17,6	36	16,7	40	18,6	
HLA-MM B							n.s.
0	142	32,9	73	33,8	69	32,1	
1	208	48,3	100	46,3	108	50,2	
2	81	18,8	43	19,9	38	17,7	
HLA-MM DR							n.s.
0	165	38,4	82	38	83	38,8	
1	225	52,3	113	52,3	112	52,3	
2	40	9,3	21	9,7	19	8,9	
HLA-MM gesamt							n.s.
0	84	19,4	42	19,4	42	19,4	
1	38	8,8	19	8,8	19	8,8	
2	92	21,3	43	19,9	49	22,7	
3	120	27,8	65	30,1	55	25,5	
4	55	12,7	28	13	27	12,5	
5	31	7,2	12	5,6	19	8,8	
6	12	2,8	7	3,2	5	2,3	

	Gesamt (n=432)	%	CSW (n=216)	%	CSC (n=216)	%	p - Wert
CIT in h	15,0 ± 7,7		14,7 ± 7,7		15,2 ± 7,7		n.s.
PRA's	4,0 ± 15,1%		3,0 ± 11,6%		5,0 ± 17,9%		n.s.
Spenderalter in a	45,7 ± 17,1		44,4 ± 17,0		47,0 ± 17,1		n.s.
Spender CMV							n.s.
Neg.	194	44,9	101	46,8	93	43,1	
Pos.	219	50,7	106	49,1	113	52,3	
Unb.	19	4,4	9	4,2	10	4,6	
Empfänger CMV							n.s.
Neg.	174	40,3	80	37	94	43,5	
Pos.	251	58,1	133	61,1	119	55,1	
Unb.	7	1,6	4	1,9	3	1,4	
Kreatinin bei Entnahme	0,98 ± 0,45		0,97 ± 0,50		0,98 ± 0,39		n.s.
Geschlecht Spender							n.s.
männlich	241	55,9	122	56,5	119	55,3	
weiblich	190	44,1	94	43,5	96	44,7	
Delayed Graft Function	144	33,3	68	31,5	76	35,2	n.s.

Tab. 3: Baseline-Parameter in den gematchten CSW- und CSC-Gruppen

3.2 Überlebensanalysen

Die Überlebensanalysen erfolgten mit drei verschiedenen Endpunkten. Zunächst wurde das Patientenüberleben berechnet, hier gilt als Endpunkt der Todeszeitpunkt. Zum Beobachtungsende im Oktober 2013 wurde die Beobachtungszeit abgebrochen (zensiert). Es ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen: das Fünf-Jahres-Überleben in der CSW-Gruppe betrug 96,1% im Vergleich zu 90,1% in der CSC-Gruppe, das Zehn-Jahres-Überleben 86,0% zu 79,8%, das 20-Jahres-Überleben 59,3% zu 55,8%. Veranschaulicht wird dies in Abbildung 2.

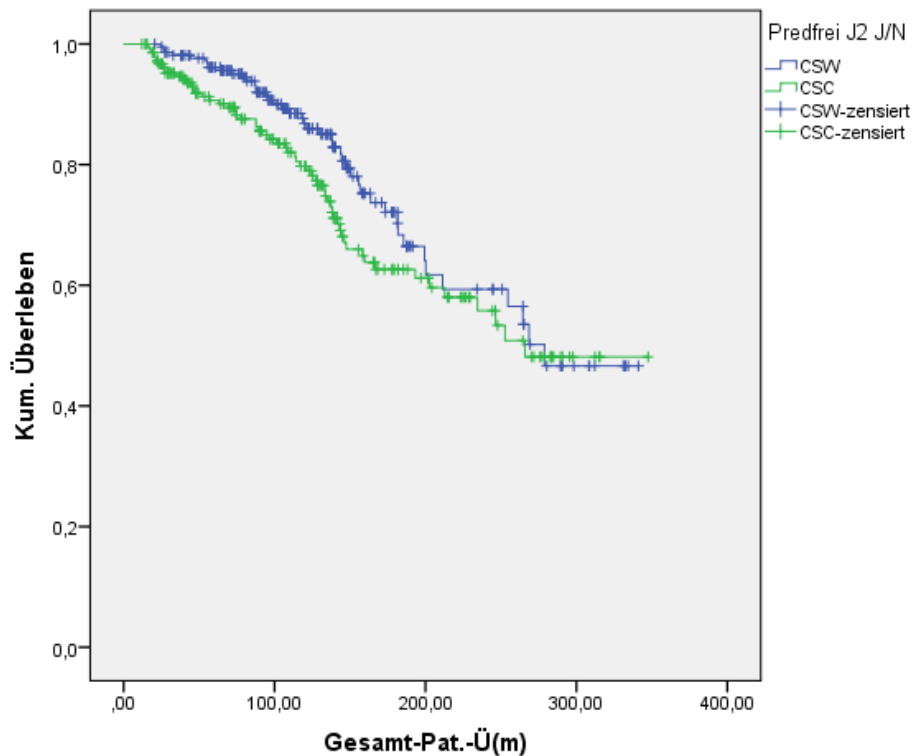


Abb. 2: Patientenüberleben in Monaten.

Im nächsten Schritt wurde das Transplantatüberleben analysiert. Hierbei wurden als Endpunkte der Transplantatfunktionsverlust mit Rückkehr des Patienten an die Nierenersatztherapie oder alternativ das Versterben des Patienten mit funktionierendem Transplantat definiert. Nach dieser Analyse wiesen in der CSW-Gruppe 92,2% der Patienten, in der CSC-Gruppe 79,7% der Patienten nach fünf Jahren ein funktionierendes Transplantat auf. Nach zehn Jahren lagen die Überlebensraten bei 72,5% versus 55,1%, nach 20 Jahren bei 31,1% und 24,9%. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,001. Abbildung 3 verdeutlicht die Ergebnisse.

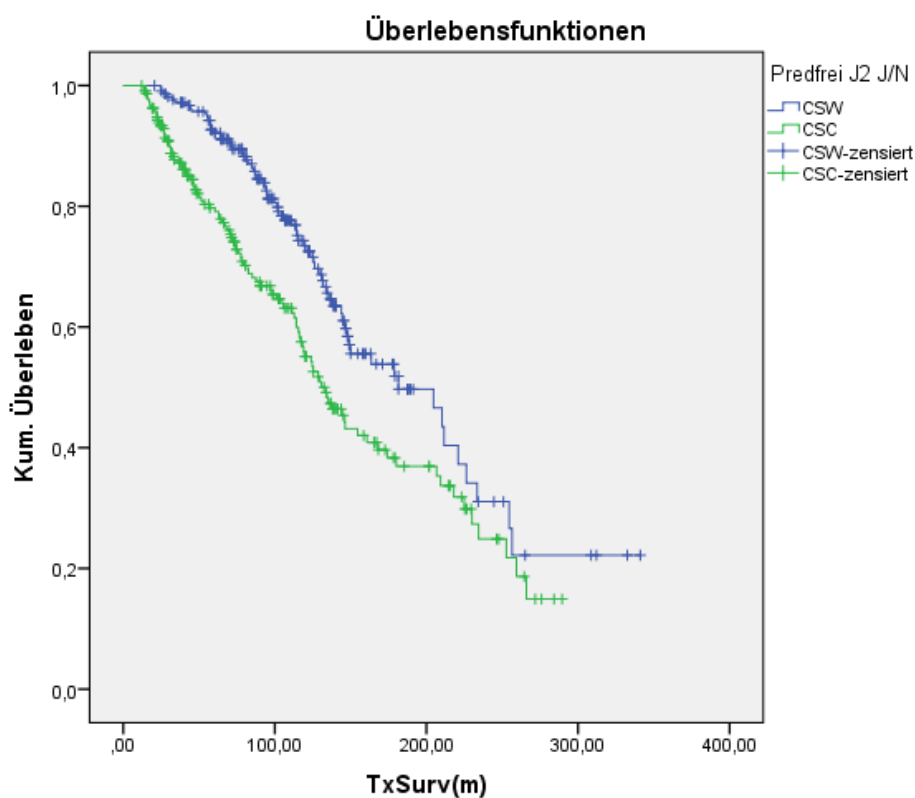


Abb. 3: Transplantatüberleben inklusive Tod mit Funktion.

Als drittes wurde das Transplantatüberleben ohne Berücksichtigung des Versterbens eines Patienten berechnet (so genanntes „death-censoring“). Nach fünf Jahren war in der CSW-Gruppe bei 95,0%, in der CSC-Gruppe bei 85,2% ein Funktionsverlust eingetreten, nach zehn Jahren waren es 80,1% bzw. 62,5%, nach 20 Jahren 40,0% zu 35,6%. Auch in dieser Auswertung ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003 (vergleiche hierzu Abbildung 4).

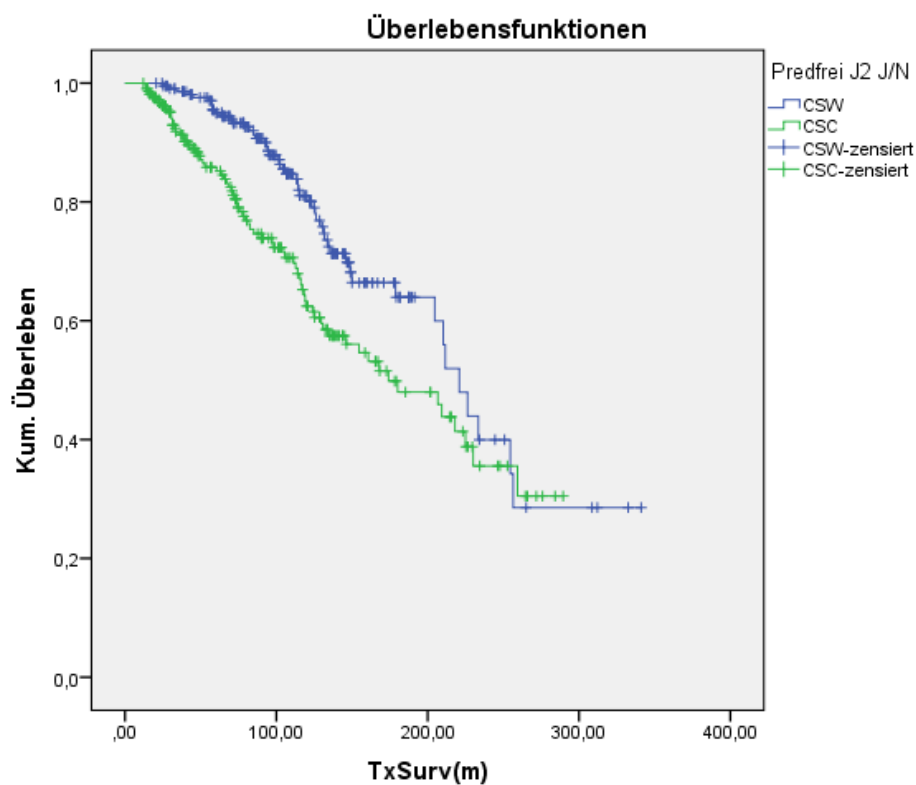


Abb. 4: Transplantatüberleben mit zensierten Todesfällen.

3.3 Akute Abstoßungen

Das Vorkommen akuter Abstoßungen wurde auf zwei Wegen analysiert. Zum einen wurden akute Rejektionen als Verschlechterung der Transplantatfunktion definiert, für die keine sonstige Ursache gefunden werden konnte und die mit einer Abstoßungstherapie (mindestens Steroide hochdosiert i.v.) behandelt wurde (inklusive der histopathologisch gesicherten Fälle). Zum anderen wurden nur die Fälle als Rejektion gezählt, in denen eine Abstoßungsreaktion bioptisch gesichert wurde. In beiden Analysen fanden sich eine höhere Anzahl an akuten Abstoßungen in der CSC-Gruppe. Bei klinischem Verdacht auf eine akute Rejektion waren es 71 Patienten in der CSC-Gruppe versus 53 Patienten in der CSW-Gruppe; bioptisch gesichert 47 versus 35 Patienten. In beiden Gruppen traten die meisten Rejektionen im ersten Jahr nach der Transplantation auf.

	Gesamt (n=432)	%	CSW (n=216)	%	CSC (n=216)	%	p - Wert
Patienten mit AR (inkl. Verdacht auf AR)	124	28,7	53	24,5	71	32,9	n.s.
Anzahl Abstoßungen							n.s.
1	94	21,8	43	19,9	51	23,6	
2	25	5,8	9	4,2	16	7,4	
3	3	0,7	0	0	3	1,4	
4	2	0,5	1	0,5	1	0,5	
Anzahl Abstoßungen (Mittelwert)	0,37 ± 0,67		0,30 ± 0,60		0,44 ± 0,73		0,026
Abstoßung im 1. Jahr nach Tx	112	25,9	47	21,8	65	30,1	n.s.
Steroid sensible Abstoßungen							n.s.
1	84	19,1	42	19,4	42	19,4	
2	19	4,4	5	2,3	14	6,5	
3	3	0,7	0	0	3	1,4	
4	1	0,2	1	0,5	0	0	
Steroidresistente Abstoßungen							n.s.
1	24	5,6	9	4,2	15	6,9	
2	1	0,2	0	0	1	0,5	
Bioptisch gesicherte AR	82	19	35	16,2	47	21,8	n.s.
Anzahl Abstoßungen							
1	66	15,3	29	13,4	37	17,1	n.s.
2	14	3,2	6	2,8	8	3,7	
3	1	0,2	0	0	1	0,5	
4	1	0,2	0	0	1	0,5	
Anzahl Abstoßungen (Mittelwert)	1,23 ± 0,53		1,17 ± 0,38		1,28 ± 0,62		n.s.
Abstoßung im 1. Jahr nach Tx	77	17,8	32	14,8	45	20,8	n.s.
Steroid sensible Abstoßungen							n.s.
1	56	13	28	13	28	13	
2	8	1,9	2	0,9	6	2,8	
3	1	0,2	0	0	1	0,5	
Steroidresistente Abstoßungen							n.s.
1	24	5,6	9	4,2	15	6,9	
2	1	0,2	0	0	1	0,5	
Banff-Klassifikation							n.s.
Borderline	4	0,9	3	1,4	1	0,5	
I	59	13,7	25	11,6	34	7,9	
II	18	4,2	7	3,2	11	5,1	
III	1	0,2	0	0	1	0,5	

Tab. 4: Akute Abstoßungsreaktionen im Gruppenvergleich

3.4 Vergleich von typischen Nebenwirkungen unter Immunsuppression in den Gruppen CSW und CSC

Im folgenden Teil wurden etwaige Unterschiede in den verschiedenen Therapieschemata sowie die Häufigkeiten von potentiell durch die Immunsuppression bedingten Erkrankungen in den beiden Gruppen näher beleuchtet.

	Gesamt (n=432)	%	CSW (n=216)	%	CSC (n=216)	%	p - Wert
Induktionstherapie	279	64,6	150	69,4	129	59,7	0,044
ATG	76	17,6	31	14,4	45	20,8	n.s.
Basiliximab	199	46,1	119	55,1	80	37	0,000
OKT	4	0,9	0	0	4	1,9	n.s.
Immunsuppressiva							
Ciclosporin	222	51,4	121	56	101	46,8	n.s.
Tacrolimus	192	44,4	93	43,1	99	45,8	n.s.
Azathioprin	12	2,8	3	1,4	9	4,2	n.s.
Mycophenolat	284	65,7	160	74,1	124	57,4	0,000
Sirolimus	8	1,9	3	1,4	5	2,3	n.s.
Malignome	85	19,7	44	20,4	41	19	n.s.
Hauttumore mit MM	44	10,2	19	8,8	25	11,6	
andere Malignome	41	9,5	25	11,6	16	7,4	
Major adverse cardiac event	65	15	28	13	37	17,1	n.s.
pAVK, PTA	17	3,9	10	4,6	7	3,2	
Kardial	35	8,1	15	6,9	20	9,3	
Apoplex	13	3	3	1,4	10	4,6	
PTDM	91	21,1	38	17,6	53	24,5	n.s.
Knochenerkrankungen	79	18,2	33	15,2	46	21,2	n.s.
Osteoporose	9	2,1	4	1,9	5	2,3	
Frakturen	17	3,9	5	2,3	12	5,6	
Hüftkopfnekrose	23	5,3	14	6,5	9	4,2	
tHPT	30	6,9	10	4,6	20	9,3	
Transplantatverlust (ohne TmF)	123	28,5	50	23,1	73	33,8	0,009
Ursache Transplantatverlust (mit TmF)	172	39,8	71	32,9	101	46,8	n.s.
Tod mit Funktion	49	11,3	21	9,7	28	13	
Progredienter Funktionsverlust	90	20,8	38	17,6	52	24,1	
Akute Rejektion	6	1,4	2	0,9	4	1,9	
Neuerkrankung der Niere	7	1,6	4	1,9	3	1,4	
Rezidiv Grunderkrankung	4	0,9	1	0,5	3	1,4	
Sonstige	16	3,7	5	2,3	11	5,1	

	Gesamt (n=432)	%	CSW (n=216)	%	CSC (n=216)	%	p - Wert
Todesursachen/ Verstorben	103	23,8	44	20,4	59	27,3	n.s.
Kardiovaskuläre Ursache	25	5,8	8	3,7	17	7,9	
Sepsis	23	5,3	8	3,7	15	6,9	
Malignome	21	4,9	11	5,1	10	4,6	
Sudden Death	10	2,3	5	2,3	5	2,3	
Infektionen	3	0,7	2	0,9	1	0,5	
Sonstige	13	3	7	3,2	6	2,8	
Unbekannt	8	1,9	3	1,4	5	2,3	
CMV-Infektion	118	27,3	54	25	64	29,6	n.s.
CMV-Erkrankung	23	5,3	7	3,2	16	7,4	n.s.
CAN/IFTA	67	15,5	27	12,5	40	18,5	n.s.
Delayed Graft Function	144	33,3	68	31,5	76	35,2	n.s.

Tab. 5: Vergleich von Nebenwirkungen in der CSW- und der CSC-Gruppe

Insgesamt erhielten 279 von den 432 Patienten eine Induktionstherapie bestehend aus entweder dem polyklonalen Antilymphozyten-Antikörper ATG, dem Interleukin-2-Rezeptorantikörper Basiliximab oder dem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper OKT 3. Induktionstherapien wurden in der CSW-Gruppe signifikant häufiger als in der CSC-Gruppe durchgeführt (150 versus 129 Patienten, $p=0,044$). Am häufigsten wurde in beiden Gruppen Basiliximab verwendet (bei insgesamt 199 Patienten, CSW: $n=119$; CSC: $n=80$; signifikant mit $p<0,001$). In der Erhaltungstherapie wurden in beiden Kohorten MMF (66%), Ciclosporin (51%) und Tacrolimus (44%) verwendet, MMF dabei signifikant häufiger in der CSW-Gruppe ($p<0,001$). Auch wurde CsA in der CSW-Gruppe signifikant häufiger eingesetzt als in der CSC-Gruppe.

Bezüglich der Malignominzidenz konnte in den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Kardiovaskuläre Ereignisse traten tendenziell häufiger in der CSC-Gruppe als in der Gruppe ohne Langzeitsteroidtherapie auf. Gleiches galt für das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes (PTDM) und das Auftreten von Knochenerkrankungen.

Ein Transplantatverlust trat in der Gruppe CSW bei 50, in der CSC-Gruppe bei 73 Patienten und damit signifikant häufiger auf ($p=0,009$). Die häufigste Ursache eines Transplantatverlustes stellte in beiden Gruppen ein progredienter

Funktionsverlust, gefolgt von Tod mit erhaltener Transplantatfunktion, dar. Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 103 der 432 Patienten, davon 44 in der CSW-, 59 in der CSC-Gruppe. Häufigste Todesursachen waren kardiovaskuläre Ereignisse, gefolgt von Infektionen und Septikämien sowie von Malignomen.

Der Anteil an kardiovaskulären Ereignissen und Septikämien lag in der CSC-Kohorte mit 17 zu 8 beziehungsweise 15 zu 8 Patienten jeweils tendenziell höher, ohne signifikant unterschiedlich zu sein.

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen einer steroidfreien Therapie auf das Patientenüberleben nach Nierentransplantation

Wichtigster Endpunkt der vorliegenden Analyse war die Auswirkung einer steroidfreien Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation auf das Patientenüberleben. Beachtet werden muss, dass es sich um eine retrospektive Auswertung handelt und somit die Ergebnisse möglichen nicht-kontrollierbaren Einflüssen (so genannter „bias“) unterliegen können.

Im Allgemeinen ist hervorzuheben, dass die Überlebensraten nach einer Nierentransplantation im Laufe der Zeit stetig anstiegen, vor allem bedingt durch die neueren Immunsuppressiva. Überlebten im Jahr 1960 nur 50-60% der Patienten das erste Jahr nach einer postmortalen Spende, sind es heute ca. 89%. Es zeichnet sich hier vor allem eine deutliche Entwicklung im Kurzzeitüberleben nach einer Transplantation ab. Zurzeit gibt es ca. 25 000 Träger einer funktionierenden Spenderniere in Deutschland. Die mittlere Überlebenszeit nach einer postmortalen Nierentransplantation beträgt ca. 14 Jahre [8].

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen der Gruppe, bei der Steroide abgesetzt wurden (CSW), und der Gruppe, bei der die Steroidtherapie beibehalten wurde (CSC), beobachtet. Die Patienten, die nach einem Jahr nach Transplantation keine Steroide als Teil der Erhaltungstherapie mehr erhielten, zeigten insgesamt in den ersten 10 bis 15 Jahren eine höhere Überlebensrate von 86,0% vs. 79,8%.

Eine Studie von Opelz und Kollegen aus dem Jahre 2005 kam zu ähnlichen Ergebnissen [26]. Es handelt sich hier um eine multizentrische Register-Studie, in der bei insgesamt 1015 nierentransplantierten Patienten Steroide nach mindestens sechs Monaten nach Transplantation langsam ausgeschlichen wurden. Verglichen wurden diese Patienten mit gematchten Kontrollen, die aus dem Collaborative Transplant Study (CTS) Register rekrutiert wurden. Beide Gruppen hatten ein vergleichbar niedriges Abstoßungsrisiko. Nach sieben

Jahren konnte eine höhere Überlebensrate der Patienten der steroidfreien Kohorte mit 88,8% vs. 84,3% ($p=0,0016$) festgestellt werden.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2008 vom Arnol et al. befasste sich ebenfalls mit diesem Thema und kam zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich des Patientenüberlebens [28]. Nach einem Jahr nach Transplantation wurden bei 188 Patienten Steroide abgesetzt, in der Kontrollgruppe befanden sich 212 Patienten, die weiterhin mit einer Tripletherapie bestehend aus einem CNI (CsA/Tac), Azathioprin und Steroiden behandelt wurden. Ausgewählt wurden Patienten mit gut funktionierendem Transplantat, definiert durch maximal zwei Abstoßungsereignisse, einem stabilen Serum-Kreatininwert und angemessenen Spiegeln der Immunsuppressiva. Der Beobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt 61 Monate. In dieser Zeit verstarben in der steroidfrei therapierten Kohorte 5,9% der Patienten, wohingegen in der Kontrollgruppe 14,2% verstarben ($p=0,006$).

In der Studie von Sinclair et al. aus dem Jahr 1992 hingegen kam man zu abweichenden Ergebnissen [22]. Es handelt sich hierbei um eine multizentrische prospektive Studie, in der in einer aus 260 Patienten bestehenden Gruppe drei Monate nach Transplantation die Steroide langsam abgesetzt wurden und die Immunsuppression mit einer CsA-Monotherapie fortgeführt wurde (dies würde man heute allerdings in dieser Art nur in Ausnahmefällen derart durchführen). Es handelte sich um Patienten mit gut funktionierendem Transplantat, definiert durch Funktionstüchtigkeit 90 Tage nach Transplantation, keine akuten Abstoßungsereignisse zwei Wochen vor Studieneintritt und einen stabilen Serum-Kreatininwert. Verglichen wurde diese Gruppe mit einer Kohorte von 263 Patienten, die niedrig dosiert Steroide kombiniert mit CsA erhielten. Das Follow-up betrug fünf Jahre. Bezüglich des Patientenüberlebens ergab sich nach diesem Zeitraum kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der steroidfreien Kohorte betrug das Patientenüberleben 92% (14 Patienten verstarben) vs. 94% (12 Patienten) in der Kontrollgruppe.

Weitere Studien, die das Patientenüberleben unter steroidfreier Therapie beleuchten, zeigen keinen signifikanten Unterschied, wobei das Follow-up zwischen sechs Monaten und zwei Jahren lag [21, 23, 24, 27, 29, 30].

Betrachtet man diese Studien, zeigen sich also bezüglich des Patientenüberlebens inhomogene Ergebnisse, wobei jedoch zu beachten ist, dass sich ein Trend zu einem besseren Ergebnis (wie auch in unserer Studie beobachtet) zeigt, je später die Steroide abgesetzt wurden (> 6 Monate).

4.2 Auswirkungen einer steroidfreien Erhaltungstherapie auf das Nierentransplantatüberleben

Das allgemeine Überleben eines Nierentransplantats in Deutschland beträgt nach fünf Jahren ungefähr 70% bei einer postmortalen Spende und 80% nach einer Lebendspende [8]. In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Unterschied im Transplantatüberleben zwischen den Patientengruppen festgestellt werden. Patienten, welche in Jahr zwei post transplantationem keine Steroide mehr als Langzeitimmunsuppressivum erhielten, hatten demnach ein besseres Transplantatüberleben (nach fünf Jahren 95,0% in CSW zu 85,2% in der Kontrollgruppe).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam man in der CTS-Studie von Opelz, in der nach sieben Jahren ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen von 81,9% zu 75,3% ($p=0,0001$) bzw. nach Ausschluss von Todesfällen als Ursache für den Transplantatverlust (death-censoring) 91,8% zu 87,9% ($p=0,009$) festgestellt werden konnte, wobei jeweils die steroidfreie Kohorte die höheren Transplantatüberlebensraten aufwies [26].

In der Veröffentlichung von Sinclair kam man zu anderen Ergebnissen: Hier konnte nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ein Transplantatüberleben von steroidfreien Patienten von 73% zu 85% ($p=0,03$) in der Kontrollgruppe verzeichnet werden [22].

Vanrenterghem et al. errechneten Überlebensraten des Transplantats nach sechs Monaten von 92,8% in der steroidfreien Kohorte zu 94,2% in der Kontrollgruppe [21]. In dieser prospektiven, multizentrischen Studie mit insgesamt 833 Patienten wurden bei 279 Personen nach drei Monaten die Steroide ausgeschlichen, die Erhaltungstherapie bestand dabei aus Tacrolimus in Kombination mit MMF. Die von Pascual et al. veröffentlichte prospektive,

multizentrische Studie mit 718 Patienten konnte nach drei Jahren Follow-up Transplantatüberlebensraten von 86,4% in der steroidfreien Gruppe zu 88,1% in der Kontrollgruppe aufzeigen [25].

In den beiden letztgenannten Studien konnte somit kein signifikanter Unterschied im Transplantatüberleben bei Absetzen von Steroiden drei Monate nach Transplantation gefunden werden. In anderen Studien konnte kein Unterschied nach einem Follow-up zwischen ein und drei Jahren gefunden werden [23, 24, 27, 30], wobei meist nur Patienten mit gut funktionierendem Transplantat ausgewählt wurden [28].

Somit finden sich auch bezüglich des Transplantatüberlebens uneinheitliche Studienergebnisse. Einen wichtigen Einflussfaktor stellt dabei der deutlich variierende Beobachtungszeitraum der einzelnen Studien dar, das Follow-up umfängt sechs Monate bis sieben Jahre.

4.3 Auswirkungen einer steroidfreien Erhaltungstherapie auf das Auftreten akuter Abstoßungen

Je früher eine akute Abstoßungsepisode festgestellt werden kann, desto besser kann man die Transplantatfunktion durch eine angemessene Therapie erhalten. Klinisch kann sich eine Abstoßungsreaktion durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins und einer Abnahme der Urinproduktion bemerkbar machen. Um die Diagnose zu sichern, sollte eine Nierenbiopsie erfolgen [8].

Im untersuchten Patientenkollektiv traten in der CSW-Gruppe bei 35 Patienten eine bioptisch gesicherte akute Abstoßungsreaktion auf, in der CSC-Gruppe bei 47 Patienten. Die Rate lag somit bei den nicht-steroidfreien mit 21,8% im Vergleich zu 16,2% bei den steroidfreien Patienten höher. Addiert man zusätzlich Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Rejektion und entsprechender Therapie, ohne dass diese Ereignisse bioptisch verifiziert wurden, erlitten insgesamt 53 Patienten in CSW (24,5%) und 71 Patienten in CSC (32,9%) eine akute Abstoßung. Im Mittel fand sich damit ein signifikanter Unterschied akuter Abstoßungsreaktionen ($p=0,026$) zwischen den beiden Gruppen (CSW $0,30 \pm 0,60$ pro Patient, CSC $0,44 \pm 0,73$ Episoden pro Patient).

Bei Vanrenterghem et al. fand sich nach drei Monaten eine Abstoßungsrate in der steroidfreien Kohorte von 5,9%, in der Kontrollgruppe waren es 0,9% ($p=0,004$) [21]. Nach sechs Monaten waren es 15,1% zu 17,0%. Es ließ sich demnach eine höhere Rate an Abstoßungen in der steroidfreien Gruppe feststellen.

In einer Studie von Ahsan et al., in welcher die Steroide ebenfalls nach drei Monaten abgesetzt wurden, fand sich nach einem Jahr eine Rate akuter Rejektionen von 21,0% bei den Patienten, die Steroide absetzten, zu 4,4% in der Kontrollgruppe ($p=0,0007$) [23]. Es handelte sich hier um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie mit 266 Patienten, in der nach drei Monaten bei 134 Patienten Steroide abgesetzt wurden. Die Erhaltungstherapie erfolgte mit CsA und MMF. Es erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch aufgrund der hohen Abstoßungsrate bei den steroidfreien Patienten.

Eine andere Studie von Vanrenterghem et al. konnte ebenfalls höhere Abstoßungsraten in der steroidfreien Gruppe feststellen [24]. Nach sechs Monaten waren es 23% zu 14% in der Kontrollgruppe ($p=0,008$).

In der prospektiven Analyse von Opelz et al. fanden sich akute Abstoßungsraten nach fünf Jahren in 8,6% in der steroidfreien Gruppe zu 10,2% in der Kontrollgruppe, welche somit etwa auf gleichem Niveau lagen [26]. Hier lag der Zeitpunkt des Absetzens der Steroide mehr als sechs Monate nach Transplantation.

Ebenfalls gegenteilige Ergebnisse sind in der Studie von Arnol et al. zu finden [28]. Bei einem Teil der insgesamt 400 Patienten wurden nach zwölf Monaten Steroide abgesetzt. Nach einem Beobachtungszeitraum von ungefähr fünf Jahren erlitten 19% der steroidfreien Patienten eine akute Abstoßung, in der Kontrollgruppe waren es 31% ($p=0,001$).

Die vorliegenden Studien sprechen somit dafür, dass es mit einem gewissen Risiko für akute Abstoßungen verbunden ist, Steroide bereits nach weniger als sechs Monaten nach Transplantation abzusetzen. Zusammen mit der Studie um Arnol et al. kommen wir in unserer Studie zu niedrigeren Abstoßungsraten

in der steroidfreien Kohorte (unter Beibehaltung der Steroide für zwölf Monate nach Transplantation).

Gegenteilige Ergebnisse erzielte wiederum Hollander und Kollegen [29]. In dieser Untersuchung wurden Steroide ebenfalls nach zwölf Monaten abgesetzt, nach 14 weiteren Monaten Beobachtungszeit erlitten 26% der steroidfreien Kohorte (11 Patienten) und 2% der Kontrollgruppe (1 Patient) eine akute Abstoßungsepisode.

Als risikoreich erwies sich hierbei das zusätzliche Absetzen von CsA, so beobachtet in der Studie von Smak Gregoor, hier erlitten 4% der steroidfreien Gruppe eine akute Abstoßung, in der Kontrollgruppe (Triple-Therapie mit MMF/CsA/Pred) waren es nur 1,4% und in der CsA-Stop-Kohorte lag die Rate bei 22% nach zwei Jahren [27].

4.4 Steroidtypische Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Erhaltungstherapie

Ebenfalls untersucht wurden Nebenwirkungen und Sekundärerkrankungen, die mit der Einnahme von Steroiden zusammenhängen können. Allgemein ist die Wahrscheinlichkeit für einen Transplantatempfänger an einem Malignom zu erkranken gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Eine Rolle spielen hier vor allem Hauttumore und post-transplantations-lymphoproliferative-Erkrankungen unter der immunsuppressiven Therapie (PTLD) [8, 34]. Bezüglich der Inzidenz maligner Erkrankungen fand sich in unserer Studie kein Unterschied zwischen der steroidfreien und der Kontrollgruppe. Andere Studien, welche die Häufigkeit von Malignomen unter steroidfreier Therapie untersuchten, unterstützen diesen Sachverhalt. Bei Pascual et al. lag die Malignomrate in beiden Gruppen nach fünf Jahren bei etwa 4% [25].

Bei Hollander et al. war bei drei Patienten in der CSW-Kohorte und bei sechs Patienten in der Kontrollgruppe ein Malignom aufgetreten [29]. Die Dauer der Einnahme von Steroiden nach Nierentransplantation scheint somit keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Malignoms zu haben.

Anders verhält es sich mit den kardiovaskulären Ereignissen: hier konnte in unserer Analyse ein tendenziell vermehrtes Auftreten (jedoch ohne signifikanten Unterschied) in der CSC-Gruppe aufgezeigt werden (17% in CSC; 13% in CSW).

Ähnliches wurde in der Studie von Arnol et al. beobachtet, hier trat nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren bei 7,4% der steroidfreien Kohorte (n=14) und bei 14,2% der Kontrollgruppe (n=30) ein kardiovaskuläres Ereignis auf ($p=0,032$) [28]. Sinclair et al. konnte nach zwei Jahren keinen Unterschied in beiden Gruppen feststellen [22].

Bezüglich der Diabetesinzidenz nach Transplantation konnte in unserer Analyse ebenfalls eine etwas erhöhte Rate in der nicht-steroidfreien Gruppe festgestellt werden (18% in CSW zu 25% in CSC). Arnol et al. konnten nach fünf Jahren einen Anstieg der Rate von Diabetes in der steroidfreien Kohorte von +1,1% zu +8,0% in der Kontrollgruppe verzeichnen ($p=0,003$) [28].

Vanrenterghem et al. kam nach einem Follow-up von sechs Monaten zu Raten von 3,2% in CSW (8 Patienten) versus 5,1% (12 Patienten) in der Kontrollgruppe [21].

Bei Sinclair et al. waren es nach insgesamt zwei Jahren neun Patienten in der steroidfreien und 15 in der Kontrollgruppe, die einen Posttransplantationsdiabetes entwickelten [22]. Betrachtet man diese Ergebnisse, scheint eine kürzere Einnahme von Steroiden mit einem niedrigeren Risiko zur Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes zu sein.

4.5 Mögliche, zu berücksichtigende, Verzerrungen und Einflussfaktoren auf die Ergebnisse („bias“)

Bei der Diskussion der Ergebnisse muss immer bedacht werden, dass diese Arbeit eine retrospektive Datenanalyse ist, die entsprechend einer systematischen Verzerrung vor allem in Bezug auf die Gruppenzuordnung unterliegen kann (Selektions-bias). So wäre zum Beispiel denkbar, dass Patienten nur dann eine steroidfreie Erhaltungstherapie erhalten haben, wenn sie keine Abstoßung erlitten hatten oder zuvor eine Induktionstherapie erhalten

haben. Beides hätte im weiteren Verlauf auch Auswirkungen auf Transplantat- und Patientenüberleben. Derartige Verzerrungen könnten nur durch die Durchführung einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie vermieden werden. Allerdings ist die Durchführung einer solchen klinischen Studie aufgrund der notwendigen hohen Patientenzahlen, der langen Beobachtungsdauer und der daraus resultierenden hohen Kosten bei Verwendung von Prüfmedikamenten, die eine Fremdfinanzierung eher schwierig machen, in den kommenden Jahren nicht mehr zu erwarten. Entsprechend müssen alle Ergebnisse, vor allem auch im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen, unter diesem Vorbehalt betrachtet werden.

	Zeitpunkt CSW	Patientenüberleben	Transplantatüberleben	Akute Abstoßungen
Vanrenterghem Y et al. [21]	nach 3 Monaten	kein Unterschied nach 6 Monaten; CSW 99,3%/ Kontrolle 98,2%	nach 6 Monaten CSW 92,8%/ MMF stop 92,4%/ Kontrolle 94,2%; fast alle inn. 3 Monate post Tx	nach 3 Monaten CSW 5,9%/ MMF stop 1,8%/ Kontrolle 0,9%; $p=0,004$; nach 6 Mo 15,1% vs. 14,8% vs. 17,0%
Sinclair NR [22]	nach 3 Monaten	kein Unterschied nach 5 Jahren; CSW 92% (14)/ Kontrolle 94% (12)	nach 5 Jahren CSW 73% (43)/ Kontrolle 85% (29); $p=0,03$; Kurve gleich für die ersten 500-600 Tage	Keine Angaben; Patienten ohne akute Abstoßungen in den ersten 90 Tagen wurden ausgewählt
Ahsan N et al. [23]	nach 3 bis 6 Monaten	kein Unterschied nach 1 Jahr	kein Unterschied nach 1 Jahr	nach 1 Jahr CSW 21,0%/ Kontrolle 4,4%; $p=0,0007$
Vanrenterghem Y et al. [24]	nach 3 Monaten	nach 12 Monaten CSW 2% (4) verstorben/ Kontrolle 3% (8)	nach 12 Monaten CSW 5% (12) graft loss/ Kontrolle 4% (11)	nach 6 Monaten CSW 23%/ Kontrolle 14%; $p=0,008$; nach 12 Monaten CSW 25%/ Kontrolle 15%
Pascual J et al. [25]	nach 3 Monaten	nach 3 Jahren CSW 95,9%/ Kontrolle 96,1%/ MMF stop 95,7%	nach 3 Jahren CSW 86,4%/ Kontrolle 88,1%/ MMF stop 85,8%	nach 3 Jahren CSW 16,7%/ Kontrolle 23,3%/ MMF stop 15,7%
Opelz G et al. [26]	nach > 6 Monaten	nach 7 Jahren CSW 88,8%/ Kontrolle 84,3%; $p=0,0016$	nach 7 Jahren CSW 81,9%/ Kontrolle 75,3%; $p=0,0001$; death censored CSW 91,8%/ Kontrolle 87,9%; $p=0,0091$	nach 5 Jahren CSW 8,6%/ Kontrolle 10,2%
Smak Gregoor PJ et al. [27]	nach 6 Monaten	nach 1,5 Jahren CSW 2 verstorben/ Kontrolle 2/ CsA stop 0	nach 1,5 Jahren CSW 1 graft loss / Kontrolle 2/ CsA stop 2	nach 2 Jahren CSW 4% (3); Kontrolle 1,4% (1); CsA stop 22% (14); $p=0,001$
Arnol M et al. [28]	nach 12 Monaten	nach 61 Monaten CSW 5,9% (11) verstorben/ Kontrolle 14,2% (30); $p=0,006$	Patienten mit gut funktionierendem Transplantat ausgewählt	nach 61 Monaten CSW 19% (36)/ Kontrolle 31% (67); $p=0,001$; ein Ereignis; CSW 3% (6)/ Kontrolle 13% (27); $p<0,001$; zwei Ereignisse
Hollander AA et al. [29]	nach 12 Monaten	nach 14 Monaten CSW 0 verstorben/ Kontrolle 1	kein Transplantatverlust angegeben	nach 14 Monaten CSW 26% (11); Kontrolle 2% (1)
Ratcliffe PJ et al. [30]	nach 1-6 Jahren	nach 1 Jahr CSW 2 verstorben/ Kontrolle 1	nach 3 Jahren kein Transplantatverlust in CSW/ Kontrolle	Kein Unterschied zw. den Gruppen, niedrige Abstoßungsraten
Pascual J et al. (Review) [31]	nach 3 bis 6 Monaten	nach 3 Jahren kein Unterschied	nach 3 Jahren kein Unterschied	bei CSW Patienten die CsA erhielten höhere Inzidenz; nicht bei Tac
Hricik DE et al. (Review) [32]	Nach max. 6 Monaten	kein Unterschied (Spannweite follow-up 6 Mo bis 5 Jahre)	kein Unterschied (Spannweite follow-up 6 Mo bis 5 Jahre)	erhöhtes Risiko für CSW, aber keine Langzeitauswirkungen

Tab. 6 : Übersicht der Studien im Vergleich

5 Zusammenfassung

Die Transplantation nimmt, mehr noch als die verschiedenen Dialyseverfahren, den höchsten Stellenwert in der Therapie eines terminalen Nierenversagens ein. Eine Transplantation erfordert jedoch auch immer eine suffiziente Immunsuppression, ohne die die Funktionalität des Transplantats nicht gewährleistet werden kann. Kortikosteroide werden dabei immer noch sehr häufig nach Nierentransplantation eingesetzt. Jedoch bringt diese Medikation auch Risiken mit sich. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von insgesamt 809 Patienten ausgewertet. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei zwischen steroidfrei und nicht-steroidfrei in Jahr zwei nach Transplantation unterschieden wurde. Untersucht wurde, ob es Unterschiede im Patienten- und Transplantatüberleben, bei akuten Abstoßungen oder bei steroidtypischen Nebenwirkungen gibt.

Wir konnten ein tendenziell besseres Patientenüberleben in der steroidfreien Gruppe feststellen, vor allem zu sehen an der Zehn-Jahres-Überlebensrate (86,0% vs. 79,8%).

Bezüglich des Transplantatüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der steroidfreien Patienten (nach fünf Jahren 92,2% vs. 79,7%). Ein Transplantatverlust war in der steroidfreien Kohorte seltener zu beobachten (23,1% vs. 33,8%). Bei den in Jahr zwei steroidfreien Patienten ereigneten sich weniger akute Abstoßungsereignisse, sowohl bioptisch gesicherte als auch nur klinisch verdächtige Episoden.

Steroidtypische Nebenwirkungen, zum Beispiel ein Posttransplantationsdiabetes sowie kardiovaskuläre Ereignisse wurden tendenziell häufiger in der Kohorte mit fortgesetzter Steroideinnahme diagnostiziert. Im Auftreten von Malignomen gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zu beachten ist die Möglichkeit eines Selektionsbias bei der retrospektiven Auswertung.

Somit ergeben sich in unserer Analyse für eine verkürzte Einnahme von Steroiden nach Transplantation greifbare Vorteile für das Patienten- und Transplantatüberleben. Die Steroidtherapie sollte jedoch mindestens bis sechs

Monate nach Transplantation beibehalten werden. Nach diesem Zeitraum erscheint das Absetzen der Steroide sicherer zu sein, da akute Abstoßungs-episoden seltener auftreten. Sowohl Patienten- und Transplantatüberleben werden durch das Absetzen der Steroidtherapie günstig beeinflusst. Ein früheres Absetzen, wie es in anderen Studien durchgeführt wurde, führte häufiger zu höheren Raten an akuten Rejektionen. Kortikosteroide waren und bleiben somit ein unverzichtbarer Teil der initialen immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Suthanthiran, M. and T.B. Strom, *Renal transplantation*. N Engl J Med, 1994. 331(6): p. 365-76.
- [2] Breidenbach T, B.B., *Organspende und Transplantationsmedizin XXS pocket*. 1 ed. 2011, Gruenwald: Boerm Bruckmeier Verlag GmbH, p. 9-16, 86-96.
- [3] Wüthrich, R.P., *Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung*. 1 ed. 1991, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, p. 3-11, 36.
- [4] Halloran, P.F., *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. N Engl J Med, 2004. 351(26): p. 2715-29.
- [5] Carpenter, C.B., *Immunosuppression in organ transplantation*. N Engl J Med, 1990. 322(17): p. 1224-6.
- [6] <http://www.eurotransplant.org>, abgerufen am 10.04.2014.
- [7] Wong, W.C., et al., *2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: Which role for the calcineurin inhibitors?* Transplantation, 2005. 80(3): p. 289-296.
- [8] Longo, D.L., et al., *Harrisons Innere Medizin Band 3*. 18 ed, ed. M. Dietel, N. Suttorp, and M. Zeitz. 2012, Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, p. 2516-2526.
- [9] *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*. American Journal of Transplantation, 2009. 9.
- [10] Kahan, B.D., *Individuality: the barrier to optimal immunosuppression*. Nat Rev Immunol, 2003. 3(10): p. 831-8.
- [11] Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 23 ed. 2015, Puhlheim: Karow-Verlag, p. 676-682, 873-881.
- [12] Grabensee, B., *Checkliste Nephrologie*. 2 ed. 2002, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag, p. 360-375.
- [13] Isoniemi, H.M., et al., *Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts*. Transplantation, 1993. 55(3): p. 494-9.

- [14] Pirsch, J.D., et al., *A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation*, 1997. 63(7): p. 977-83.
- [15] Knight, S.R., et al., *Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review*. *Transplantation*, 2009. 87(6): p. 785-94.
- [16] Woodle, E.S., et al., *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy*. *Ann Surg*, 2008. 248(4): p. 564-77.
- [17] Birkeland, S.A., *Steroid-free immunosuppression in renal transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients*. *Transplantation*, 2001. 71(8): p. 1089-90.
- [18] Rizzari, M.D., et al., *Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(3): p. 494-503.
- [19] ter Meulen, C.G., et al., *Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study*. *Am J Transplant*, 2004. 4(5): p. 803-10.
- [20] Rostaing, L., et al., *Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation*. *Transplantation*, 2005. 79(7): p. 807-14.
- [21] Vanrenterghem, Y., et al., *Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial*. *Am J Transplant*, 2005. 5(1): p. 87-95.
- [22] Sinclair, N.R., *Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicentre Transplant Study Group*. *CMAJ*, 1992. 147(5): p. 645-57.
- [23] Ahsan, N., et al., *Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group*. *Transplantation*, 1999. 68(12): p. 1865-74.
- [24] Vanrenterghem, Y., et al., *Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection*. *Transplantation*, 2000. 70(9): p. 1352-9.

- [25] Pascual, J., et al., *Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant*. *Transplantation*, 2006. 82(1): p. 55-61.
- [26] Opelz, G., et al., *Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2005. 5(4 Pt 1): p. 720-8.
- [27] Smak Gregoor, P.J., et al., *Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(5): p. 1365-73.
- [28] Arnol, M., et al., *Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2008. 86(12): p. 1844-8.
- [29] Hollander, A.A., et al., *Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study*. *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(2): p. 294-301.
- [30] Ratcliffe, P.J., et al., *Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression*. *Lancet*, 1996. 348(9028): p. 643-8.
- [31] Pascual, J., et al., *A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation*. *Transplantation*, 2010. 90(4): p. 343-9.
- [32] Hricik, D.E., et al., *Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis*. *J Am Soc Nephrol*, 1993. 4(6): p. 1300-5.
- [33] Kasiske, B.L., et al., *A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(10): p. 1910-7.
- [34] Herold, G., *Innere Medizin*. 2012, Köln: Gerd Herold Verlag, p. 627-630.

Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt

- Herrn Dr. Kai Lopau für die Übertragung dieser Arbeit, seine Geduld und seine vorbildliche Betreuung;
- Den Mitarbeitern der statistischen Beratung für Studenten der Universität Würzburg für die kompetente und umfassende Beratung;
- Den Patienten, deren Aufnahme in die Datenbank letztlich diese Arbeit möglich gemacht hat;
- Meiner Familie und allen, die mich mit bestärkenden Worten unterstützt haben.