

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

**Einfluß von Mycophenolatmofetil auf das Auftreten von
Wundheilungsstörungen und Lymphozelen nach Nierentransplantation**

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

**vorgelegt von
Karin Syamken, geb. Grobosch
aus Wolfenbüttel**

Würzburg, Januar 2010

Referent: Professor Dr. E. Heidbreder

Koreferent: Professor Dr. C. Wanner

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

04.10.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Organtransplantation als Ersatz bei terminalem Organversagen	1
1.2. Immunsystem	1
1.3. Abstoßungsreaktionen	2
1.4. Immunsuppressiva nach Organtransplantation	4
1.5. Durchführung einer Nierentransplantation	10
1.6. Postoperative technische Komplikationen	11
1.7. Ätiologie, Pathogenese und Behandlung von Lymphozelen	12
2. Zielsetzung	16
3. Methodik	17
3.1. Patientenkollektiv	17
3.2. Patientengruppen	17
3.3. Chirurgische Komplikationen	18
3.4. Statistik	19
4. Ergebnisse	20
4.1. Beschreibung der Gruppen	20
4.2. Auftreten von Lymphozelen nach Transplantation	21
4.3. Auftreten sonstiger Wundkomplikationen	21
4.4. Induktionstherapie, akute Rejektionen und Steroidpulstherapien	22
4.5. Verlauf des Körpergewichts nach Transplantation	23
4.6. Höhe des Serum - Kreatinins nach Transplantation	23
4.7. Steroiddosierungen nach Transplantation	24
4.8. MMF - Dosierungen nach Transplantation	25
4.9. Univariate Analyse von Einflußfaktoren auf die Entstehung von Lymphozelen und Wundheilungsstörungen	25
4.10. Einflußfaktoren auf die Entstehung von Wundheilungsstörungen und	

Lymphozellen in der multivariaten Analyse	27
5. Diskussion	29
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	38
7. Literatur	40

1. Einleitung

Organtransplantation als Ersatz bei terminalem Organversagen

Transplantation bedeutet Übertragen von Gewebe, Organen oder Zellen. Es werden vier Formen der Transplantation unterschieden: 1. Autologe Transplantationen, d. h. das Übertragen körpereigenen Materials 2. Isologe Transplantationen zwischen genetisch identischen Individuen 3. Allogene Transplantationen zwischen genetisch nicht identischen Individuen gleicher Spezies 4. Heterologe Transplantationen zwischen Individuen verschiedener Spezies.

Immunsystem

1958 entdeckte Professor Dausset in Paris die Humanen Leukozyten Antigene (HLA), auch major histocompatibility complex genannt, mehrere zu Genkomplexen zusammengefassten Gene. In den 70 er Jahren untersuchten R. Zinkernagel und P. Doherty eingehender die Funktion der MHC - Moleküle. Sie entdeckten mit Hilfe des Arenavirus, dass T - Zellen nur dann in der Lage sind, Fremdartigene zu erkennen, wenn sie durch das MHC - Molekül präsentiert werden. Die MHC - Moleküle werden auf dem Chromosom 6 codiert (Klasse I auf Region A, B und C, Klasse II auf Region D mit den Subregionen DP, DQ, DR). Für jede Region existieren zahlreiche Allele, sodass ein erheblicher Polymorphismus der MHC - Moleküle (39) entsteht.

Man unterscheidet eine spezifische zelluläre Abwehr (T - Lymphozyten) und die spezifische humorale Abwehr durch Antikörper (B - Lymphozyten). Charakteristisch für die spezifische Immunantwort ist, dass sie gegen bestimmte strukturelle Komponenten der Antigene (Epitope) gerichtet ist. Die Ausreifung der T - Lymphozyten erfolgt im Thymus durch Interaktion zwischen Thymozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen, die an ihren Oberflächen HLA I bzw HLA II

präsentieren und zudem verschiedene Zytokine (v.a. IL - 7) sezernieren. B - Zellen reifen im Knochenmark heran. Die Proliferation und Differenzierung reifer B - Zellen findet nach Antigen - Kontakt im peripheren lymphatischen Gewebe statt. Aktivierte B - Lymphozyten sezernieren Antikörper.

Vermittler zwischen der spezifischen zellulären und humoralen Abwehr sind u.a. Zytokine: Botenstoffe, die von immunologischen Zellen nach Stimulation sezerniert werden. Sie binden an spezifische Zytokinrezeptoren und modulieren die Expression von Genen mit Folge der Aktivierung und Proliferation immunkompetenter Zellen und Sekretion weiterer Zytokine. Die Synthese von IL - 2 stimuliert z.B. CD8⁺ - T - Zellen zu Proliferation und Differenzierung in zytotoxische T - Zellen (39).

Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen werden ausgelöst durch das Erkennen fremder MHC - Moleküle auf den Oberflächen der Transplantatzellen durch Empfänger - Lymphozyten. Dies führt zur Induktion einer Reaktion, an der verschiedene Effektorzellen beteiligt sind, wie die folgende Abbildung 1 zeigt.

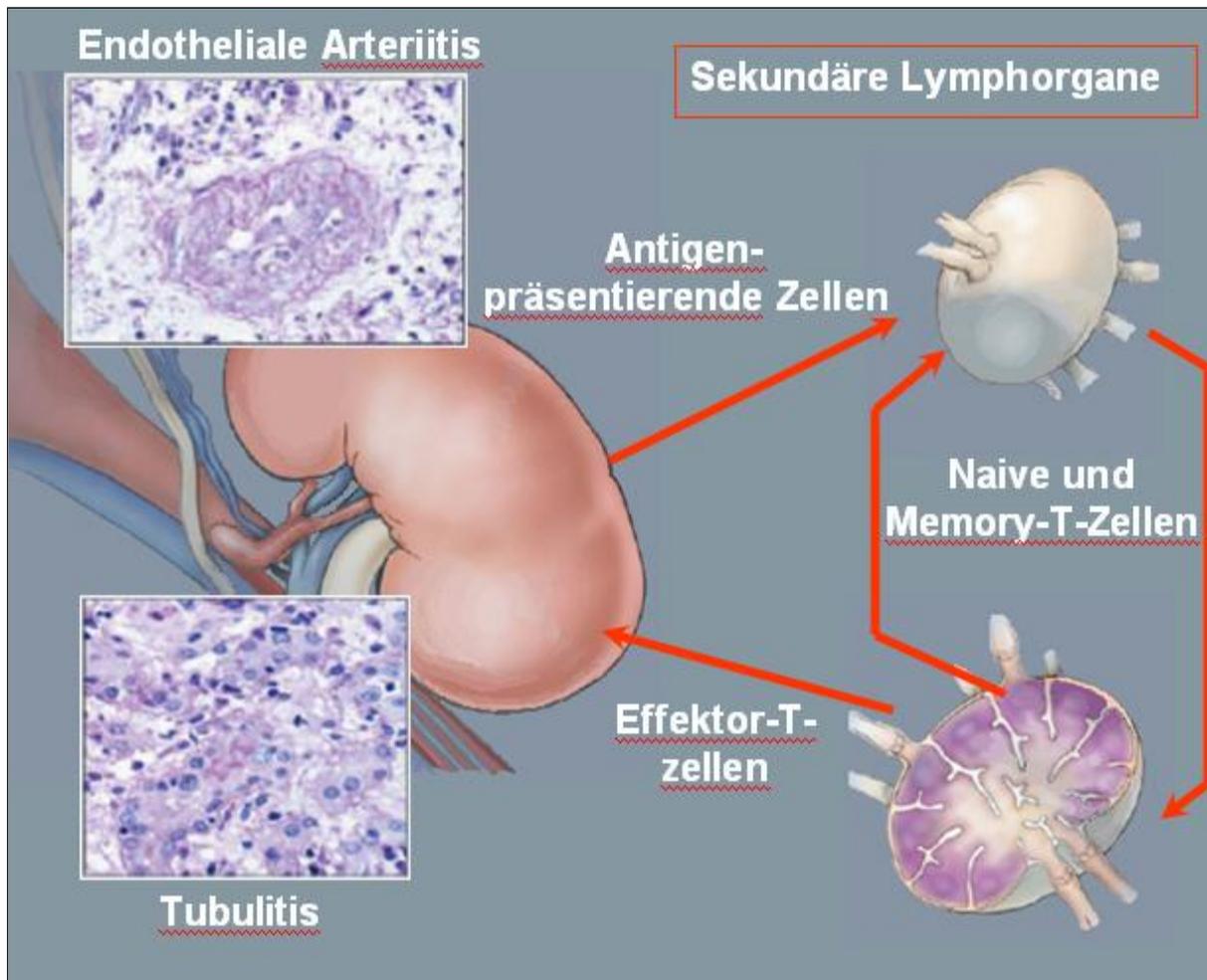


Abbildung 1: T - Zell - vermittelte Abstoßungsreaktion. Antigenpräsentierende Zellen (APC) des Empfängers und der Fremdnier wandern zu den T – Zell - Arealen der sekundären Lymphorgane. T - Zellen, die normalerweise zwischen den lymphoiden Organen zirkulieren, werden nun aktiviert, vermehren sich durch klonale Expansion und übernehmen Effektorfunktionen. Sie infiltrieren das Transplantat und lösen typische Rejektionschäden wie beispielsweise eine Tubulitis oder - in schwereren Fällen - eine endotheliale Arteriitis (modifiziert nach P. F. Halloran, New Engl. J. Med. 351, 2004, 2715 – 2729).

Abstoßungsreaktionen können nach ihrem zeitlichen Auftreten und nach ihrer

Histologie unterteilt werden:

1. Perakute Abstoßungsreaktionen werden ausgelöst durch präformierte zytotoxische Antikörper gegen HLA - Antigene oder Antigene des ABO - Systems mit Auftreten innerhalb weniger Stunden nach Transplantation.
2. Akute Abstoßungsreaktionen sind vor allem T - Zell-vermittelt. Sie treten frühestens nach 4 - 8 Tagen auf, am häufigsten innerhalb der ersten 3 - 4 Monate nach Transplantation.
3. Als Chronische Allograft - Nephropathie (CAN) bezeichnet man eine progrediente Funktionseinschränkung des transplantierten Organs über Monate oder Jahre. Ursächlich sind vor allem HLA - Antikörper, die sich als Antigen - Antikörper - Komplex auf der Oberfläche des Transplantats festsetzen.

Immunsuppressiva nach Organtransplantation

Alle Empfänger erhalten nach der Transplantation eine immunsuppressive Dauertherapie, um die T - Zell - vermittelte Abstossung zu verhindern. Die meisten Therapieregime beruhen auf der Kombination von Immunsuppressiva, die an verschiedenen Wirkorten der Rejektionskaskade angreifen (4). Dies beruht auf der Erkenntnis, dass Antigenerkennung, - prozessierung und die daraus resultierenden Effektormechanismen häufig redundant angelegt sind und die alleinige Hemmung eines Mechanismus einfach umgangen werden kann.

Ziel dieser Therapie ist die Behandlung akuter und chronischer Abstossungen bei möglichst geringer Nephrotoxizität, Infektionsrate und Inzidenz von Malignomen und gleichzeitig Steigerung der Langzeitüberlebensrate von Patient und Organ. Neben der immunsuppressiven Erhaltungstherapie gibt es Medikamente, die im Rahmen einer Abstossungsreaktion bzw. vor Transplantation zur Verhinderung einer solchen Reaktion eingesetzt werden. Polyklonale Antikörper werden durch Sensibilisierung von Pferden oder Kaninchen gegen humane Lymphozyten gewonnen, die modernen monoklonalen Antikörper entstammen in der Regel murinen Antikörpern, die häufig sekundär humanisiert und dann in Myelomzellen

produziert wurden.

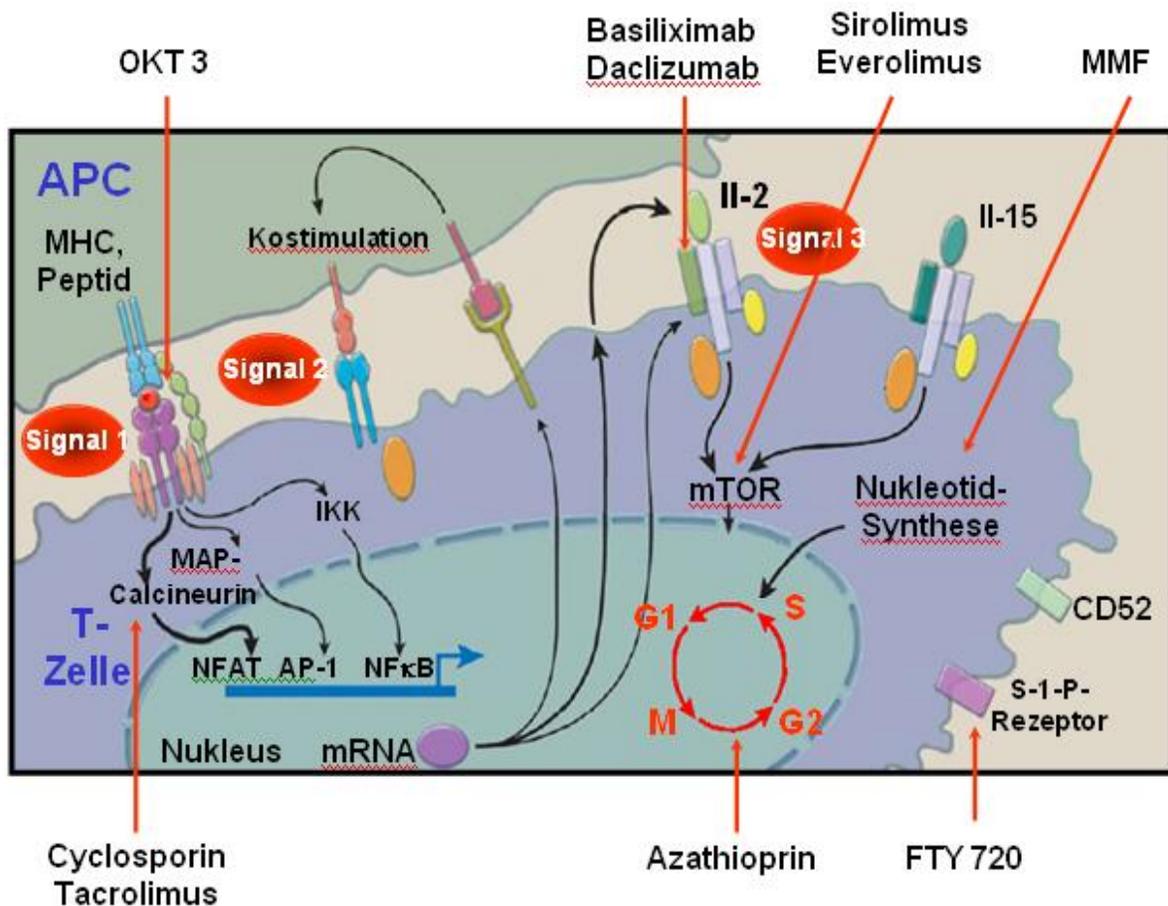


Abb. 2: Klinisch eingesetzte Immunsuppressiva und Wirkorte im Drei - Signalmodell von Antigen - präsentierender Zelle und T - Zelle. Antigene triggern T - Zellrezeptoren (TCR) (Signal 1), während CD80 und CD86 auf Seiten der APC an CD28 auf Seiten der T - Zelle binden und somit das Signal 2 induzieren. Diese Signale aktivieren 3 Signaltransduktionswege: den Calcium - Calcineurin - Weg, den MAPKinasen - Weg und den PKC - NFκB - Weg. Unter Vermittlung von Interleukin 2 und Interleukin 15 werden Wachstumssignale (Signal 3) freigesetzt. Lymphozyten benötigen die Synthese von Purinen und Pyrimidinnukleotiden zur Zellreplikation, die wesentlich von der Inosinmonophosphat - Dehydrogenase (IMPDH) abhängig ist. In einem weiteren Schritt wird der mTOR - Weg alteriert und

somit der Zellzyklus aktiviert. (modifiziert nach P. F. Halloran, New Engl. J. Med. 351, 2004, 2715 – 2729).

Im Folgenden werden die derzeit in der Induktions - und Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation eingesetzten Immunsuppressiva näher vorgestellt.

Antithymozytenglobulin (ATG) ist als polyklonales IgG ein Antikörper, der gegen humane Thymozyten gerichtet ist. Mögliche Therapienebenwirkungen sind Infektionen, Leukopenie und Thrombopenie, Reaktionen in Form von Fieber, Schüttelfrost und allgemeinem Krankheitsgefühl bis zum anaphylaktischen Schock infolge einer akuten Zytokinausschüttung sind möglich.

Muromonab - CD 3 (OKT 3) ist ein Antikörper, der gegen das CD 3 - Antigen auf der Oberfläche von T - Lymphozyten gerichtet ist. Bindung an CD 3 führt zu einer Modulation von T - Zellen und zur Elimination von zirkulierenden T - Zellen. Als Nebenwirkungen werden u.a. Lungenödem, Fieber und Infektionen beobachtet. Auch hier können zum Teil sehr starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Daclizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, dessen Zielstruktur der IL - 2 - Rezeptor (CD25) auf der Oberfläche aktivierter T - Lymphozyten ist. Die intravenöse Gabe wird zum Transplantationszeitpunkt begonnen und mehrfach in definierten Abständen wiederholt.

Basiliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der gegen das CD25 - Antigen gerichtet ist. Die Gabe erfolgt zum Transplantationszeitpunkt , eine Wiederholung erfolgt 4 Tage nach der Transplantation. Bei beiden Antikörpern tritt keine Zytokinausschüttung ein, sodass sie wesentlich besser verträglich sind.

Glukokortikoide leiten sich vom Nebennierenrindenhormon Cortisol ab. Die Verwendung von Glukokortikoiden als Immunsuppressivum stammt noch aus den

Anfängen der Organtransplantation, die Präparate werden aber dennoch unverändert häufig eingesetzt. Durch molekulare Abwandlungen des ursprünglichen Cortisols können pharmakokinetische Eigenschaften und Wirkstärke verändert werden.

Sie binden an einen cytosolischen Rezeptor. Der Hormon - Rezeptor - Komplex bindet im Zellkern an das Glucocorticoid - responsive element (GRE) der DNA und interagiert mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren. Folge ist sowohl Steigerung als auch Suppression der Syntheserate von Proteinen. T - Zell-aktivierende Zytokine (v.a IL - 2) gehören zu den Substanzen, deren Synthese durch Glucocorticoide gehemmt wird. Auch MHC - codierte Moleküle werden vermindert exprimiert, daher wird die Antigen - Präsentation an die T - Zellen reduziert. Die Antikörpersynthese wird nur in hohen Dosierungen gehemmt.

Die Dosierung wird in den verschiedenen Transplantationszentren ausgesprochen unterschiedlich gehandhabt, folgt aber in der Regel dem Prinzip der initialen Hochdosistherapie gefolgt von einer Dosisreduktion in Abhängigkeit von der klinischen Wirkung. Das Nebenwirkungsspektrum ist vielfältig: u.a. Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Ulcera, Muskelschwäche, Osteoporose, Hautatrophie, Striae, Steroiddiabetes, Hypertonus, Beeinflussung der Stimmungslage, Mykosen und Nebennierenrindenatrophie (50).

Ciclosporin A hemmt mit hoher Selektivität die Produktion von Zytokinen (v.a IL - 2), die bei Aktivierung von Lymphozyten sezerniert werden, durch Bindung an einen cytosolischen Rezeptor (Cyclophilin). Der Komplex Cyclosporin/Cyclophilin hemmt die Proteinphosphatase Calcineurin. Dadurch wird die Signaltransduktion des Antigenrezeptors blockiert, die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NFAT oder NF - κ B wird verhindert. Diese Transkriptionsfaktoren sind Voraussetzung für die Induktion der Zytokinsynthese in den Lymphozyten. Da NFAT hauptsächlich in T - Zellen vorkommt, hemmt Cyclosporin A nahezu selektiv die spezifische zelluläre Abwehr, während die Antikörperproduktion in therapeutischen Dosen nicht beeinflusst wird (B - Zell - Reihe). Nachteil des

Ciclosporins ist die inter - und intraindividuelle variable Bioverfügbarkeit. Daher sind engmaschige Kontrollen des Blutspiegels nötig, um die Dosierung für den therapeutischen Spiegel zu ermitteln, der zwischen 100 - 200 µg/l liegt. Als Nebenwirkungen treten reversible Nierenfunktionsstörungen auf. In hohen Dosierungen, in Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen oder bei Vorschädigung der Niere, wirkt es aber auch nephrotoxisch. Tremor, Hypertrichose, und eine Gingivahypertrophie sind weitere Nebenwirkungen. Bei langfristiger Einnahme kann die Entwicklung einer Hypertonie, Hyperlipidämie und eines Diabetes mellitus begünstigt werden. Das Risiko für die Entstehung von Lymphomen ist ebenfalls erhöht (50).

Tacrolimus (FK 506) erhielt Anfang der 90er Jahre die Zulassung für die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation. Es ist wie Cyclosporin ein Calcineurin - Inhibitor. Tacrolimus bindet an einen cytosolischen Rezeptor (sogenanntes FK - Binding - Protein FKBP), der ebenfalls in die Gruppe der Immunophiline gehört. Folge ist auch hier vor allem die Hemmung der zellulären Abwehr ohne wesentliche Beeinträchtigung der Antikörpersynthese. Die orale Bioverfügbarkeit ist noch variabler als beim Cyclosporin. Auch hier sind engmaschige Kontrollen des Blutspiegels notwendig. Das Nebenwirkungsmuster ähnelt dem von Cyclosporin mit Ausnahme der Hautveränderungen, dafür werden neurologische Symptome (u.a. Krampfanfälle) beschrieben (50).

Sirolimus bindet ebenfalls an das Immunophilin FKBP, der resultierende Komplex blockiert die Aktivität von mTOR (mammalian target of Rapamycin). Folge ist eine Hemmung der durch verschiedene Zytokine (u.a. IL - 1, IL - 2) induzierten Lymphozytenproliferation. Auch Sirolimus unterliegt einer variablen Resorption und einem variablen Biomechanismus, so dass auch für diese Substanz ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen muss. Nebenwirkungen sind u.a. Hyperlipidämie und Thrombopenie (13).

Azathioprin ist ein Purin - Antimetabolit , dessen aktiver Metabolit 6 - Mercaptopurin durch die Hemmung der Biosynthese von Purinnukleotiden und durch die Störung der DNA - /RNA-Funktion nach seinem Einbau wirkt. T - Zellen sind davon stärker betroffen als B - Zellen, daher ergibt sich eine relativ selektive Hemmung der zellulären Immunabwehr. Nebenwirkungen sind v.a. die Knochenmarkstoxizität (gekennzeichnet durch Leukopenie, Thrombopenie und eine makrozytäre Anämie), gastrointestinale Symptomatik und eine medikamenteninduzierte Hepatitis (23).

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein Prodrug der Mycophenolsäure, einem Gärungsprodukt verschiedener Pilzarten der Gattung *Penicillium*. Es wurde 1995 für die klinische Anwendung nach Organtransplantation zugelassen. Wirkmechanismus ist die selektive Hemmung des Enzyms Inosinmonophosphat - Dehydrogenase (IMPDH) (22, 52). Dies ist ein Schlüsselenzym der de - novo - Synthese von Purinen. Da T - und B - Zellen nicht über einen Mechanismus zur Wiederverwendung der Purine (so genannter Salvage - Pathway) verfügen, sind sie von einer Blockade der IMPDH besonders betroffen. Das bedeutet, dass MMF sehr selektiv die DNA - Synthese in Lymphozyten und damit ihre Proliferation hemmt. Die Isoform I der IMPDH, die vor allem in aktivierten Lymphozyten exprimiert wird, wird durch MMF fünffach stärker gehemmt als die Isoform II, die in den meisten anderen Zellen exprimiert wird. MMF induziert zudem die Apoptose aktivierter Lymphozyten. Der Mangel an Purin - Molekülen (v.a. Guanosin) führt außerdem zu einer Suppression der Glykosylierung und Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle. Der Guanosin - Mangel reduziert außerdem die Konzentration von Tetrahydrobiopterin, einem Co - Faktor für das Enzym NO - Synthase (22). Durch die Reduktion der Aktivität dieses Enzyms wird die Peroxid - vermittelte Gewebsschädigung vermindert. In höheren Konzentrationen hemmt MMF die Proliferation von Fibroblasten und Endothelzellen. Die übliche Dosierung von MMF liegt zwischen 1 - 2 g/d. Nebenwirkungen sind v.a. gastrointestinale Symptome und Leukopenie.

Durchführung einer Nierentransplantation

Ursachen für das Entstehen einer chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sind vor allem (4):

1. diabetische Nephropathie (35%)
2. Folge einer arteriellen Hypertonie (25%)
3. chronische Glomerulonephritiden (10%)
4. polyzystische Nephropathien (3%)

Die Nierentransplantation ist die dritte Säule der Nierenersatztherapie neben Hämodialyse und Peritonealdialyse bei chronischer Niereninsuffizienz. Eine erfolgreiche Nierentransplantation bedeutet für den Patienten sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität als auch Lebensverlängerung und ist sowohl medizinisch als auch ökonomisch effektiver als die Dialysetherapie. Der Preis allerdings, den der Patient bezahlen muss, besteht vor allem in den Nebenwirkungen der Immunsuppression, Infektionen und einem erhöhten Tumorrisiko.

Mit weltweit über 30.000 Transplantationen pro Jahr ist die Niere das am häufigsten transplantierte parenchymatöse Organ. Im Vorfeld vor Aufnahme auf die Empfänger - Warteliste erfolgt eine ausführliche Diagnostik zum Ausschluß von Kontraindikationen für eine Transplantation (u.a. maligne Grunderkrankungen, chronische Infektionen, ausgeprägte arteriosklerotische Veränderungen von Becken - Bein - Gefäßen und Koronararterien, die therapeutisch nicht angegangen werden können) sowie die HLA - Typisierung und Bestimmung von präformierten Antikörpern (als Folge multipler Bluttransfusionen, vorausgegangener Organtransplantationen oder Schwangerschaften) gegen Fremdgewebe im Vollblut/Serum des potentiellen Empfängers (4).

Die *Organvergabe* (sogenannte Allokation) erfolgt unter Zuhilfenahme genau festgelegter Allokationskriterien durch Eurotransplant in Leiden/Niederlande. Während bis Mitte der Neunziger Jahre eine hohe Gewichtung auf die regionale Herkunft des Organspenders gelegt wurde, sind aktuell vor allem die HLA - Übereinstimmung zwischen Spender sowie die Wartezeit des Empfängers seit Beginn der Dialysetherapie entscheidende Kriterien. Eine *Lebendnierenspende* darf nach deutschem Recht zwischen engen Angehörigen, Verlobten und Ehegatten sowie zwischen sich offenkundlich persönlich sehr nahestehenden Personen durchgeführt werden, ist aber als Subsidiareingriff zu werten, wenn kein passendes postmortales Spenderorgan zur Verfügung steht.

Vor Transplantation erfolgt immer noch die serologische Kreuzprobe zwischen Empfängerserum und Spenderlymphozyten. Nur wenn dieser sogenannte Crossmatch negativ ist, erfolgt im Anschluß die Transplantation.

Das explantierte Organ wird bei Entnahme mit einer Konservierungslösung über das arterielle Stromgebiet perfundiert und zur Reduktion des Stoffwechsels auf etwa 4°Celsius heruntergekühlt, damit wird das Risiko einer Schädigung des Organs während der Ischämiezeit vermindert. Die erste warme Ischämiezeit ist die Zeit zwischen Abbruch der Perfusion im Spenderorgan und Perfusion mit der Konservierungslösung. Die kalte Ischämiezeit darf maximal 36 Stunden betragen und bezeichnet die Zeitspanne zwischen Beginn der Organperfusion mit der Konservierungslösung und Ende der Kühlperiode zur Gefäßanastomosierung im Empfänger. Nieren werden in heterotoper Position in die rechte oder linke Fossa iliaca transplantiert, das Organ ist dadurch einer palpatorischen und sonographischen Beurteilung besser zugänglich (51). Die Arteria renalis wird in End - zu - Seit - Anastomose an die Arteria iliaca externa angeschlossen, die Vena renalis im allgemeinen an die Vena iliaca externa. Die Implantation des Spenderureters wird als Ureterneozystostomie mit Anlage einer Antirefluxplastik durchgeführt (3).

Postoperative technische Komplikationen

Folgende postoperative Komplikationen werden in der Literatur beschrieben:

1. Arterielle und venöse Gefäßkomplikationen (Blutungen, Thrombosen) treten in weniger als 10% der Fälle auf. Vor allem ist die Nierenarterienstenose mit einer Häufigkeit von etwa 10% zu nennen. Venöse Thrombosen sind selten, führen dann aber häufig zum Verlust des Transplantats (3).
2. Harnabflußstörungen (< 5%) werden in der Regel durch Ureternekrosen oder Stenosen im Bereich der Ureterneozystostomie verursacht. Diagnostizierbar sind sie durch einen Anstieg des Serum - Kreatinins und einer sonographisch nachweisbaren Hydronephrose (3).
3. Urinleckagen/Urozelen treten zumeist an der ureterovesikalen Implantationsstelle auf, selten durch Ruptur von Nierenkelchen bei hochgradigen Harnstau oder Ureternekrosen (3). Sie fallen durch eine verminderte Urinausfuhr, Anstieg des Serum - Kreatinins und unspezifische abdominelle Beschwerden auf.
4. Wundheilungsstörungen wie Nahtdehiszenzen, Wundinfektionen, Narbenhernien oder sekundäre Wundheilung finden sich überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren (z.B. Übergewicht, Diabetes) auf (1, 2, 12, 13).
5. Lymphgefäßkomplikationen (Lymphozelen, Lymphödem) gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Eingriffen im kleinen Becken. Die Inzidenz beträgt laut Literatur zwischen 0,6 - 22% (6).

Ätiologie, Pathogenese und Behandlung von Lymphozelen

Lymphozelen sind umschriebene Ansammlungen von Lymphflüssigkeit, nach Organisation auch umgeben von einer Wand aus fibrotischem Gewebe ohne epitheliale Auskleidung (8). Lymphozelen treten gewöhnlich erst ab 4 - 8 Wochen nach Transplantation auf. Als Entstehungsmechanismus für Lymphozelen wird u.a. eine ungenügende Ligierung lymphatischer Gefäße beschrieben (3, 21). Im Fall

der Nierentransplantation werden bei der Präparation der iliakalen Gefäße Lymphgefäße durchtrennt. Auch Austritt von Lymphflüssigkeit aus dem Transplantat, vermehrte Lymphproduktion im Rahmen akuter Abstossungsreaktionen und die Verabreichung hochpotenter Diuretika (und dadurch vermehrte Mobilisation von Flüssigkeit) werden als Entstehungsmechanismen diskutiert (21). Nach . Khaulil et al. gelten als weitere Risikofaktoren für das Entstehen einer Lymphozele eine akute Tubulusnekrose und Steroide in höherer Dosierung. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen der Verwendung von antiproliferativen Substanzen (z. B. Sirolimus oder MMF) und gehäuftem Auftreten von Lymphozelen beschrieben (1, 2, 12). Diese Substanzen bewirken neben einer Hemmung der Lymphozyten - Proliferation auch eine Reduktion der durch Wachstumsfaktoren induzierten Proliferation verschiedener anderer Zelltypen, z.B. glatter Muskelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten. Dadurch wird u.a. die Synthese von Kollagenen und somit auch die Wundheilung beeinträchtigt (12).

Mögliche *Symptome* einer Lymphozele sind Schmerzen und Schwellung im Bereich des Transplantats, Ödem der ipsilateralen Extremität, Skrotalödem bzw. Ödeme der Labien, tiefe Beinvenenthrombosen, Kompression der ableitenden Harnwege mit Harnstau, Kompression versorgender Gefäße, Einschränkung der Transplantatfunktion sowie lokale Infektionen bis hin zur Sepsis durch mikrobielle Besiedlung der Flüssigkeitsansammlung mit Fieber und Leukozytose. Die Symptomatik ist abhängig von Lokalisation und Volumen der Flüssigkeitsansammlung, zumeist sind sie jedoch asymptomatische Zufallsbefunde (8).

Bevorzugte *Lokalisation* nach Nierentransplantation sind medio - inferiore und medio - laterale perirenale Flüssigkeitsansammlungen. Der Nachweis erfolgt durch Sonographie oder durch Computertomographie (21). In der Sonographie imponieren sie als echoarme Strukturen (3). Durch Punktion und laborchemische Analyse kann eine Urinleckage oder ein postoperatives Hämatom ausgeschlossen werden, außerdem kann das so gewonnene Material mikrobiologisch untersucht

werden. Die laborchemische Analyse zeigt bei einer Lymphozele für Protein, Harnstoff, Kreatinin und Elektrolyte die gleichen Werte wie Serum (8) und erlaubt somit die Differenzierung eines Urinoms.

Asymptomatische Lymphozelen bedürfen keiner *Intervention*. Kleine Lymphozelen werden in der Regel spontan resorbiert (8), dies kann jedoch Wochen bis Monate dauern. Symptomatische Lymphozelen können entweder durch perkutane oder operative Methoden versorgt werden. Perkutane Methoden reichen von einfacher Punktion bis zur Drainage mit oder ohne Sklerotherapie (11,18,19). Chirurgische Techniken umfassen die laparoskopische oder offene Marsupialisation der Lymphozele in die Peritonealhöhle (5,10,15,17,21).

Die einfachste, schnellste und nebenwirkungsärmste Therapie zur Evakuierung einer Lymphozele ist die perkutane Punktion (21). Nachteil hierbei sind allerdings neben einer Rezidivrate von bis zu 90% das Risiko einer Infektion von außen (25 - 50%) sowie die Möglichkeit einer Blutung.

Die perkutane Drainage ist ebenfalls eine einfache Methode zur Entlastung symptomatischer Lymphozelen, sie hat eine hohe Erfolgsrate (80 - 90%), allerdings ist die Rezidivrate mit bis zu 80% ebenfalls sehr hoch (17). Weitere Nachteile sind wie bei der Punktion die Gefahr von Blutungen und Infektionen.

Sklerotherapie unter Verwendung von Ethanol, Povidon - Jod und Tetrazyklinen hat eine Erfolgsrate von 80 - 90% (11,19). Vor allem die Kombination von perkutaner Drainage und Sklerotherapie hat sich als sehr erfolgreich erwiesen (Primärerfolg in 88 - 100%). Allerdings induziert die Verwendung von Alkohol eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion u.a. mit Obliteration von Lymphgefäßen und Persistenz der Lymphozele (19). Diese Reaktion erschwert auch eventuell notwendige Operationen. Zudem besteht das Risiko einer Schädigung des Transplantats oder benachbarter Strukturen.

Die offene *Marsupialisation* ist indiziert bei therapieresistenten Lymphocelen (5). Sie wurde 1966 zuerst von Byron et al. beschrieben. Hierbei wird die Lymphozelenwand gefenstert (häufig weisen Lymphozelen eine gemeinsame Wand mit dem Peritoneum auf) und dadurch ein Abfluß der Flüssigkeit in die

Bauchhöhle ermöglicht. Vorteil dieser Methode ist die nahezu 100%ige Erfolgsrate. Sie wird v.a. angewandt, wenn das Risiko von Gefäß- oder Harnleiterverletzungen unter laparoskopischer Sicht sehr hoch ist. Nachteile sind zu einem die Notwendigkeit einer Narkose, allgemeine Risiken einer Operation und Allgemeinanästhesie sowie der längere Krankenhausaufenthalt.

Die laparoskopische Marsupialisation wurde zuerst 1991 von McCullough et al. beschrieben. Hierbei wird die Flüssigkeitsansammlung zumeist ultraschallgesteuert lokalisiert und mit einer Punktionsnadel markiert. Indigokarmin kann zur Anfärbung der Lymphozelenflüssigkeit und zum Ausschluß einer möglichen begleitenden Urinleckage eingesetzt werden. Diese Methode vereinigt die Vorteile einer endgültigen Versorgung mit kurzer Rekonvaleszenz und minimaler chirurgischer Traumatisierung. Zudem ist die Operationsdauer kürzer als bei der offenen Methode (5,10,15,17,18, 21).

2. Zielsetzung

Durch die Einführung potenter und selektiver Immunsuppressiva hat sich in den letzten Jahren die Langzeitüberlebensrate nach einer Transplantation deutlich verbessert. Die Prognose nach Nierentransplantation liegt im ersten Jahr bei 80 - 90% (4), die 5 - Jahres-Transplantatüberlebensrate liegt bei 55 - 65%. Zudem weisen diese Substanzen ein vergleichsweise geringes Nebenwirkungsprofil auf.

Verschiedenene Studien haben sich mit dem postoperativen Verlauf nach Nierentransplantation unter immunsuppressiver *Therapie mit antiproliferativen Substanzen* (v.a. SIR und MMF) beschäftigt. Langer et al. fanden eine signifikant höhere Inzidenz an Lymphozelen unter Verwendung von Sirolimus. Eine Studie von Ciancio et al. erbrachte keinen Unterschied in der Anzahl und Ausprägung von Wundinfektionen und Lymphozelen, zeigte aber eine Tendenz zur höheren Inzidenz unter Verwendung von Sirolimus. Flechner et al. untersuchten den Einfluß von Sirolimus, Cyclosporin, Azathioprin, Steroiden und Mycophenolatmofetil auf den Einfluß auf Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation und wiesen eine höhere absolute Zahl an Wundheilungsstörungen in der Gruppe nach, die eine Therapiekombination mit Sirolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhielt. Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen war allerdings statistisch nicht signifikant. Humar et al. untersuchten den Einfluß moderner Immunsuppressiva in ihrem Einfluß auf Wundheilungsstörungen. Dort wurde ein Regime mit AZA mit einer Immunsuppression unter Verwendung von MMF verglichen. Es zeigte sich, dass MMF einen zusätzlichen Risikofaktor für Wundheilungsstörungen darstellt. Die beschriebenen Studien lassen eine höhere Tendenz für postoperative Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Lymphozelen unter Verwendung anitproliferativer Substanzen vermuten.

Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, ob die Verwendung von MMF als Bestandteil einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation Einfluß auf Wundheilungsstörungen und das Auftreten von Lymphozelen hat.

3. Methodik

Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren eingeschlossen, die zwischen 1989 und 2002 an der Universitätsklinik Würzburg nierentransplantiert wurden. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufklärung für die Nierentransplantation ihre Zustimmung zu einer eventuellen Datenauswertung nach Transplantation gegeben (informed consent). Die Operationen wurden in der Urologischen Klinik der Universität Würzburg durch zwei verschiedene Operationsteams durchgeführt. Die Urologische Universitätsklinik stand bis April 1997 unter der Leitung von Professor Dr. H. Frohmüller, seit Mai 1997 unter der Leitung von Professor Dr. H. Riedmiller. Alle Patienten wurden grundsätzlich von erfahrenen und in dem Eingriff routinierten Oberärzten operiert.

Üblicherweise werden die Eigennieren in situ belassen, sofern keine Indikation zu ihrer operativen Entfernung besteht (z.B. Infektionen, renovaskulärer Hypertonus). Die Spenderniere wird in die rechte oder linke Fossa iliaca transplantiert. Über einen lateralen Bogenschnitt im Mittel - bzw Unterbauch erfolgt der Zugang zu den Iliakalgefäßen. Nach Präparation der Iliakalgefäße wird die Spenderniere aus der Konservierungsflüssigkeit genommen und die Nierengefäße werden mit den Iliakalgefäßen End - zu - Seit anastomosiert. Dabei erfolgt zunächst die Anastomosierung der V. renalis mit der V. Iliaca externa oder communis, dann der Anschluß der A. renalis an die A. iliaca externa oder communis. Nach Kürzung des Spenderureters wird eine Ureteroneozystostomie angelegt. Dabei wird eine einfache Antirefluxplastik durch einen kurzen muskulären Tunnel angelegt (38).

Patientengruppen

154 Patienten wurden nach der jeweils verabreichten immunsuppressiven Therapie retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten der AZA - Gruppe

(n=77) erhielten Ciclosporin, Azathioprin und Prednisolon und wurden zwischen Dezember 1989 und Mai 2002 transplantiert. Die Patienten der MMF - Gruppe (n=77) erhielten Ciclosporin, MMF und Prednisolon. Sie wurden zwischen Mai 1989 und September 2002 transplantiert. Die Patienten der MMF - Gruppe erhielten grundsätzlich die Standarddosis von 2000 mg/d MMF, allerdings wurde die Dosis bei Auftreten von Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) oder einer beobachteten Knochenmarkstoxizität reduziert. Die Patienten der AZA - Gruppe erhielten zwischen 25 - 100 mg/kg/d Azathioprin. Alle Patienten erhielten Ciclosporin A in einer Dosis, die es erlaubte, einen Zieltalspiegel von 200 - 250 ng/ml innerhalb der ersten fünf Tage zu erreichen.

Die Dosierung der immunsuppressiven Medikamente, die Talspiegel von MMF und CSA sowie ein eventuelles Aussetzen der Therapie wurden überprüft. Weiterhin wurden verschiedene demographische und klinische Patienteneigenschaften, die den Transplantationserfolg beeinflussen, verglichen. Berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, Transplantationsdatum, body mass index (BMI) zum Transplantationszeitpunkt, Gewichtsverlauf nach Transplantation, Dauer der Dialyse in Monaten, das Vorliegen eines Diabetes mellitus vor und nach Transplantation sowie das Auftreten und die Therapie von Abstoßungsreaktionen.

Chirurgische Komplikationen

Das Auftreten von Lymphozelen, Wundheilungsstörungen und die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention während der ersten 6 Monate nach der Transplantation wurde zwischen beiden Gruppen verglichen. Das Vorhandensein einer Lymphozele wurde durch Ultraschall oder Computertomographie (CT) nachgewiesen. Es wurde berücksichtigt, ob die Lymphozelen symptomatisch waren und somit eine Intervention nötig war (Punktion, Drainage, Sklerosierung, Fensterung). Als symptomatisch wurden Lymphozelen bezeichnet, die zu einem Harnstau durch Kompression der ableitenden Harnwege, zu einer Kompression der versorgenden Gefäße, zu Infektionen in Zusammenhang mit der

Flüssigkeitsansammlung , zu einem Ödem der ipsilateralen Extremität oder einer tiefen Beinvenenthrombose führten sowie bei Schmerzen und Schwellung im Transplantatbereich.

Als Wundheilungsstörungen wurden Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und sekundäre Wundheilung definiert. Auch sie wurden auf ihre Symptomatik und Interventionsbedürftigkeit überprüft.

Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit einer lizenzierten Version des Programms SPSS for Windows, Version 12.0 (Firma SPSS GmbH, München, Deutschland) ausgewertet. In die statistisch Auswertung gingen die demographischen Daten der Patienten sowie die Daten des postoperativen Verlaufs ein.

Für beide Gruppen wurden getrennt die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) für Alter, Body Mass Index (BMI), Dialysedauer vor Transplantation in Monaten, Anzahl der Abstossungsreaktionen und Anzahl der Pulsetherapien berechnet. Ebenso wurde geprüft, ob Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Transplantatfunktion (beurteilt anhand des Serumkreatinins in mg/dl), des Gewichts und der Steroiddosierung (in mg/kg/d) bestanden. Schliesslich wurden der Einfluß der einzelnen Risikofaktoren sowie die Kombination von Risikofaktoren auf die Inzidenz von Lymphozelen und das Auftreten von Wundheilungsstörungen überprüft.

Zur Überprüfung der Normalverteilung innerhalb einer Gruppe wurde der Kolmogorov - Smirnov - Test angewendet. Zur Bestimmung signifikanter Unterschiede wurden der t -Test für unverbundene Stichproben für normalverteilte Gruppen, der Mann – Whitney - Wilcoxon-Test (U - Test) für nicht normalverteilte Gruppen sowie uni - und multivariate Varianzanalysen durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% ($p < 0,05$) definiert.

4. Ergebnisse

Beschreibung der Gruppen

Insgesamt 154 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und entsprechend der erhaltenen immunsuppressiven Therapie in zwei Gruppen eingeteilt. In der folgenden Tabelle sind die demographischen und klinischen Parameter aufgeführt.

	AZA-Gruppe (n=77)	MMF-Gruppe (n=77)	p
Alter	48,6 + 12,0	54,6 + 12,0	0,004
Geschlecht (m / f)	50 / 27	44 / 33	0,891
Dialysedauer(in Monaten)	44,2 + 28,1	50,1 + 37,1	0,264
Diabetes vor TX	16,9 %	9,1 %	0,117
Diabetes nach TX	26,0 %	23,4 %	0,849
BMI vor TX (in kg/m ²)	24,1 + 3,7	24,7 + 4,4	0,363

Tabelle 1: Demographische Parameter der beiden Kollektive

In der AZA - Gruppe waren 50 männliche Patienten (64,9%) und 27 weibliche Patienten (35,1%). In der MMF - Gruppe waren 44 männliche Patienten (57,1%) und 33 weibliche Patienten (42,9%). Die Geschlechterverteilung zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,89$). Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Alters der Patienten, die Patienten in der AZA - Gruppe waren älter als die Patienten in der MMF - Gruppe. Das mittlere Patientenalter betrug in der AZA - Gruppe $54,6 \pm 12,8$ Jahre (MW \pm SD), in der MMF - Gruppe $48,6 \pm 12,0$ Jahre (Mittelwertvergleich im U - Test, $p=0,004$). Bezüglich des BMI vor Transplantation konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Mittelwert in der AZA - Gruppe betrug $24,1 \pm 3,7$, in der MMF - Gruppe $24,7 \pm 4,35$. Der BMI war normalverteilt und mittels des t - Tests ergab sich mit $p=0,36$ kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Dialysedauer betrug in der AZA - Gruppe im Mittel $44,2 \pm 28,1$ Monate, in der MMF

- Gruppe $50,1 \pm 37,1$ Monate, im t -Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dialysedauer zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,264$). Bei 20 Patienten war vor der Transplantation ein Diabetes mellitus bekannt, in der AZA - Gruppe waren es 13 Patienten (16,9%), in der MMF - Gruppe 7 Patienten (9,1%). Nach Transplantation wiesen insgesamt 38 Patienten eine diabetische Stoffwechsellage auf, 20 (26%) in der AZA - Gruppe, 18 Patienten (23,4%) in der MMF - Gruppe (kein signifikanter Unterschied im Fisher´s Exact-Test).

Auftreten von Lymphozelen nach Transplantation

In der AZA - Gruppe konnte bei 31 Patienten (40%) eine Lymphozele nachgewiesen werden, 8 dieser Lymphozelen waren symptomatisch (10%). In der MMF - Gruppe wurde bei 46 Patienten (60%) eine Lymphozele dokumentiert, davon waren 15 symptomatisch (19%). Der χ^2 -Test ergab einen signifikanten Einfluß der Therapie mit MMF auf die Inzidenz von Lymphozelen ($p=0,016$), d.h. in der MMF - Gruppe traten mehr Lymphozelen auf als in der AZA - Gruppe. Für symptomatische Lymphozelen war dagegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Therapie mehr nachweisbar ($p=0,115$).

In der MMF - Gruppe wurde bei 17 Lymphozelen (22%) eine ultraschallgesteuerte Drainage durchgeführt, 8 Lymphozelen (10%) wurden mit Sklerotherapie versorgt und 2 (3%) durch Marsupialisation versorgt. In der AZA - Gruppe wurden 5 Lymphozelen durch Drainage entlastet, ein Patient wurde mit einer Marsupialisation versorgt.

Auftreten sonstiger Wundkomplikationen

Bei insgesamt 21 Patienten traten postoperativ Wundkomplikationen auf. In der AZA - Gruppe bei 13 Patienten, in der MMF - Gruppe bei 8 Patienten. Hier ergaben sich im χ^2 -Test keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,242$). Die konservative Therapie der Wundkomplikationen beinhaltete

Antibiotikagabe und Wundversorgung, die operative Therapie Wunddrainage und Revision. Die folgende Tabelle 2 fasst nochmals alle untersuchten operativen Komplikationen zusammen:

	AZA-Gruppe (n=77)	MMF-Gruppe (n=77)	p
Wundinfektionen	13 (17%)	8 (10%)	0,242
Lymphozelen	31 (40%)	46 (60%)	0,016
Symptomatische Lymphozelen	8 (10%)	15 (19%)	0,115

Tabelle 2: Anzahl der Wundinfektionen und Lymphozelen

Induktionstherapie, akute Rejektionen und Steroidpulstherapien

Insgesamt 69 Patienten erhielten vor der Transplantation eine Induktionstherapie, 5 Patienten in der AZA - Gruppe (3,8%) und 64 Patienten in der MMF - Gruppe (49,3%). Verwendet wurden dabei ATG in 28 Fällen, OKT3 in 2 Fällen, Basiliximab in 38 Fällen und Daclizumab in einem Fall.

In der AZA - Gruppe zeigten 51,9% der Patienten mindestens eine akute Abstossungsreaktion , in der MMF - Gruppe 31,2%. Im Mittel traten $0,58 \pm 0,6$ Abstoßungsepisoden / Patient in der AZA-Gruppe, $0,35 \pm 0,6$ Episoden / Patient in der MMF-Gruppe auf, dieser Unterschied war signifikant ($p=0,016$).

Auch das Auftreten von Abstossungsreaktionen in Abhängigkeit von einer Induktionstherapie (siehe auch unten Abschnitt 4.6) wurde untersucht. In der AZA - Gruppe erhielten allerdings nur 5 Patienten eine Induktionstherapie (3,8%), in der MMF-Gruppe hingegen 64 Patienten (53,2%). Der U - Test ergab keine Abhängigkeit zwischen Induktionstherapie und dem Auftreten einer akuten Abstossung ($p=0,092$).

In der AZA - Gruppe war bei 40 Patienten (46,4%) ein Steroidpulse erforderlich, in der MMF - Gruppe erhielten 31 Patienten eine Pulsetherapie (24,7%). Die statistische Auswertung ergab, dass unter MMF - Therapie signifikant seltener eine Steroidpulsetherapie notwendig war ($p= 0,003$). Die folgende Tabelle fasst die

Ergebnisse nochmals zusammen.

	AZA-Gruppe (n=77)	MMF-Gruppe (n=77)	p
Induktionstherapie	3,1 %	53,2 %	0,000
Akute Abstossungen	51,9 %	31,2 %	0,016
Anzahl mit Steroidstoßtherapie	46,4 %	24,7 %	0,003

Tabelle 3: Zusammenstellung immunologischer Parameter im Gruppenvergleich

Verlauf des Körpergewichts nach Transplantation

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gewichtsverlauf über die Beobachtungszeit zwischen den Therapiearmen (t -Test für unverbundene Stichproben, p=0,104).

	AZA-Gruppe (n=77)	MMF-Gruppe (n=77)	p
Gewicht Monat 2	72,0 ± 13,9	73,4 ± 15,1	0,54
Gewicht Monat 4	73,8 ± 14,6	74,4 ± 16,7	0,82
Gewicht Monat 6	75,2 ± 14,4	75,1 ± 16,6	0,99

Tabelle 4: Gewichtsverlauf in kg im Gruppenvergleich; Mittelwert und Standardabweichungen, statistischer Vergleich mittels t - Test

Höhe des Serum - Kreatinins nach Transplantation

Die Transplantatfunktion wurde anhand des Serum - Kreatinins beurteilt. In Tabelle 5 sind die Durchschnitts - Kreatininwerte in den Monaten 2, 4 und 6 nach Transplantation für beide Therapiearme dargestellt.

	AZA-Gruppe (n= 77)	MMF-Gruppe (n=77)	p
S- Kreatinin Monat 2	1,72 ± 0,70	1,74 ± 1,05	0,684
S- Kreatinin Monat 4	1,61 ± 0,58	1,73 ± 0,97	0,809
S- Kreatinin Monat 6	1,65 ± 0,60	1,74 ± 1,28	0,482

Tabelle 5: Serum-Kreatinin in mg/dl im Gruppenvergleich, Mittelwert und Standardabweichungen, statistischer Vergleich mittels t-Test

Steroiddosierungen nach Transplantation

In Tabelle 6 ist die Steroiddosierung in mg / kg x d zu den Monaten 2, 4 und 6 für beide Gruppen dargestellt. Der Steroidbedarf beider Gruppen wurde verglichen, hierbei konnten keine relevanten Unterschiede in der Steroiddosierung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (ANOVA für wiederholte Messungen $p=0,257$).

	AZA-Gruppe (n= 77)	MMF-Gruppe (n=77)
Prednisolon-Dosis in Monat 2	17,8 ± 6,2	18,1 ± 8,1
Prednisolon-Dosis in Monat 4	10,6 ± 5,8	9,0 ± 3,8
Prednisolon-Dosis in Monat 6	7,7 ± 4,1	7,6 ± 3,3

Tabelle 6: Steroiddosis in mg / kg x d in den Monaten 2, 4 und 6

Die Steroiddosierungen in den Monaten 2, 4 und 6 wurden jeweils mittels univariater Varianzanalyse auf ihren Einfluß auf die Lymphozeleninzidenz getestet. Auch hier war jeweils kein signifikanter Einfluß nachweisbar (Tabelle 7).

	p
Prednisolon-Dosis in Monat 2	0,644
Prednisolon-Dosis in Monat 4	0,744
Prednisolon-Dosis in Monat 6	0,213

Tabelle 7: Einfluss der Steroiddosierung in den Monaten 2, 4 und 6 auf die Lymphozeleninzidenz

MMF - Dosierungen nach Transplantation

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die zu den Beobachtungszeitpunkten verwendeten MMF - Dosierungen in der entsprechenden Patientengruppe. Eine Dosisreduktion bzw. zeitweise Aussetzung der Medikation wurde dann durchgeführt, wenn die Substanz aufgrund von Nebenwirkungen kontraindiziert war, dies galt insbesondere bei neu aufgetretenen Infektionen.

	Monat 2	Monat 4	Monat 6
0 mg / die	n = 0	n = 9	n = 9
500 mg / die	n = 1	n = 2	n = 2
1000 mg / die	n = 23	n = 24	n = 24
2000 mg / die	n = 53	n = 44	n = 44

Tabelle 8: MMF - Dosierung in der MMF - Gruppe zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

Univariate Analyse von Einflußfaktoren auf die Entstehung von Lymphozelen und Wundheilungsstörungen

Die univariate Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Einfluß von Patientenalter und Therapie auf die Inzidenz von Lymphozelen ($p=0,350$). Auch der BMI vor Transplantation war ohne Einfluß auf die Inzidenz von Lymphozelen ($p=0,414$). Für einen bereits vorbestehenden als auch einen sich nach

Transplantation erstmanifestierenden Diabetes mellitus konnte ebenfalls kein Einfluß auf die Inzidenz von Lymphozelen ($p=0,185$ für Diabetes vor TX, $p=0,295$ für Diabetes nach TX) nachgewiesen werden. In der univariaten Varianzanalyse wurde der Zusammenhang zwischen Abstossungsreaktionen und der Inzidenz von Lymphozelen überprüft. Mit $p=0,330$ ergab sich auch hier kein signifikanter Einfluß des Auftretens von Abstossungsreaktion auf die Lymphozeleninzidenz. Auch die Anzahl der akuten Abstossungen wurde auf ihren Einfluß auf die Lymphozeleninzidenz untersucht, ein Zusammenhang zwischen der Anzahl akuter Abstossungsreaktionen und Inzidenz von Lymphozelen konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,613$). Unter Verwendung einer Induktionstherapie traten nicht mehr Lymphozelen auf ($p=0,598$). Auch die Anzahl der Steroidpulse beeinflusste die Lymphozeleninzidenz nicht ($p=0,275$). Das Gewicht wurde für die Monate 2, 4 und 6 nach Transplantation auf einen Zusammenhang mit der Lymphozelenhäufigkeit überprüft. Es konnte kein Zusammenhang dargestellt werden (Monat 2: $p=0,17$; Monat 4: $p=0,79$; Monat 6: $p=0,20$). Die Nierenfunktion gemessen an den Serum – Kreatinin - Werten war ebenfalls ohne Einfluß auf die Entstehung von Lymphozelen (Monat 2: $p=0,684$, Monat 4: $p=0,809$, Monat 6: $p=0,482$). Die Steroiddosierungen in den Monaten 2, 4 und 6 wurden mittels univariater Varianzanalyse auf ihren Einfluß auf die Lymphozeleninzidenz getestet. Auch hier war jeweils kein signifikanter Einfluß nachweisbar.

Die MMF - Dosis im Monat 2 nach der Transplantation war ohne Einfluß auf die Inzidenz von Lymphozelen ($p=0,078$), für die MMF - Dosierung der Monate 4 und 6 hingegen konnte ein signifikanter Einfluß dargestellt werden (Monat 4: $p=0,040$; Monat 6: $p=0,025$). In der univariaten Analyse erwies sich neben der Dosierung von MMF aber auch die Therapie mit MMF per se als Risikofaktor für die Entstehung von Lymphozelen ($p=0,015$).

Einflußfaktoren auf die Entstehung von Wundheilungsstörungen und Lymphozelen in der multivariaten Analyse

Der Einfluß verschiedener möglicher Risikofaktoren wurde mit dem Verfahren der schrittweisen logistischen Regression überprüft. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Einfluß aller getesteten Faktoren auf das Auftreten von Lymphozelen. Das Serumkreatinin im Monat 2 sowie die Anzahl an verabreichten Prednisolon - Pulsetherapien korrelierten grenzwertig signifikant mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen.

Parameter	Inzidenz Lymphozelen			Inzidenz Wundheilungsstörung		
	p	RR	95%-Konfidenzintervall	p	RR	95%-Konfidenzintervall
Geschlecht	0,35	1,78	0,54 – 5,94	0,46	0,43	0,45 – 4,09
Therapie mit MMF	0,98	1,06	0,01 – 95,72	0,72	6,08	0,00 – 99,8
Alter	0,74	0,99	0,94 – 1,04	0,06	1,11	0,99 – 1,24
Dialysedauer	0,56	1,01	0,99 – 1,02	0,60	1,01	0,98 – 1,04
DM2 vor NTx	0,28	0,31	0,04 – 2,57	0,46	0,23	0,01 – 11,5
DM2 nach NTx	0,46	1,99	0,32 – 12,51	0,07	48,4	0,68 – 34,4
BMI vor NTx	0,81	0,97	0,78 – 1,21	0,65	1,11	0,71 – 1,74
Gewicht Monat 2	0,47	1,04	0,93 – 1,17	0,72	1,06	0,81 – 1,37
Gewicht Monat 4	0,93	1,00	0,93 – 1,07	0,60	0,83	0,42 – 1,65
Gewicht Monat 6	0,56	0,97	0,88 – 1,07	0,91	1,03	0,62 – 1,72
Induktionstherapie ?	0,67	2,04	0,08 – 55,36	0,99	0,10	0,00 - ∞
Art der Induktion	0,44	0,59	0,15 – 2,28	1,00	15,0	0,00 - ∞
Akute Rejektionen ?	0,59	2,20	0,13 – 38,07	0,68	2,71	0,03 – 290,8
Anzahl akuter Rejekt.	0,88	1,26	0,06 – 26,76	0,50	0,00	0,00 – 8,41
Anzahl Pred-Pulsther.	0,22	0,29	0,04 – 2,13	0,05	19,1	1,17 – 247,3
Wundinfektionen ?	0,12	3,00	0,76 – 11,37			
S-Kreatinin Monat 2	0,91	1,07	0,33 – 3,47	0,04	17,7	1,14 – 122,0
S-Kreatinin Monat 4	0,80	1,35	0,13 – 13,78	0,88	0,65	0,00 – 183,6
S-Kreatinin Monat 6	0,91	1,12	0,16 – 7,66	0,26	0,02	0,00 – 20,1
Steroiddosis in Monat 2	0,86	0,99	0,92 – 1,07	0,10	1,18	0,97 – 1,44
Steroiddosis in Monat 4	0,38	0,94	0,82 – 1,08	0,35	1,13	0,87 – 1,49

Steroiddosis in Monat 6	0,41	0,94	0,81 – 1,09	0,04	0,56	0,32 – 0,98
AZA-Dosis in Monat 2	0,43	1,01	0,98 – 1,05	0,19	1,05	0,98 – 1,12
AZA-Dosis in Monat 4	0,29	0,97	0,92 – 1,03	0,62	1,02	0,94 – 1,11
AZA-Dosis in Monat 6	0,83	1,01	0,96 – 1,06	0,94	1,00	0,93 – 1,08
MMF-Dosis in Monat 2	1,00	0,98	0,00 - ∞	0,99	0,92	0,00 - ∞
MMF-Dosis in Monat 4	1,00	1,04	0,00 - ∞	1,00	1,02	0,03 – 409,9
MMF-Dosis in Monat 6	1,00	0,98	0,00 - ∞	0,99	1,08	0,00 - ∞
CsA-Dosis in Monat 2	0,45	1,01	0,99 – 1,02	0,18	0,99	0,97 – 1,00
CsA-Dosis in Monat 4	0,59	1,00	0,99 – 1,02	0,19	1,02	0,99 – 1,05
CsA-Dosis in Monat 6	0,27	0,99	0,97 – 1,01	0,55	0,99	0,96 – 1,03
MPA-Spiegel in Monat 2	0,73	0,88	0,42 – 1,83	0,89	0,88	0,14 – 5,40
MPA-Spiegel in Monat 4	0,87	0,92	0,34 – 2,49	0,91	0,89	0,10 – 7,63
MPA-Spiegel in Monat 6	0,53	1,31	0,56 – 3,04	0,06	0,07	0,004 – 1,17

Tabelle 9: Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren auf die Entstehung von Lymphozelen und Wundheilungsstörungen

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde das Auftreten von Wundheilungsstörungen und Lymphozelen nach Nierentransplantation erwachsener Patienten untersucht. Hierbei wurden Faktoren, die möglicherweise entscheidenden Einfluss auf die Entstehung dieser häufigen Komplikationen haben, betrachtet.

In den letzten Jahren haben sich die kurzzeitigen Ergebnisse inklusive des perioperativen Verlaufs nach Nierentransplantation stetig verbessert. Sowohl die Patienten -, als auch die Transplantatüberlebensraten im ersten Jahr sind deutlich gestiegen. Durch verbesserte immunsuppressive Therapieregimes konnte die Rate an Abstoßungsreaktionen gesenkt werden (12). Dadurch hat sich die Krankenhausaufenthaltsdauer und damit auch die direkten Kosten der Transplantation verringert. Auch die Rehabilitationszeit der Patienten hat sich entsprechend im Allgemeinen verkürzt. Dies wurde unter anderem auch durch die Einführung neuer immunsuppressiver Substanzen wie zum Beispiel Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil ermöglicht, die im Gegensatz zu Calcineurin - Inhibitoren (CNI) wie Ciclosporin und Tacrolimus nicht mit einer akuten und chronischen Transplantatnephrotoxizität einhergehen, und dadurch eventuell zu einer verbesserten Langzeit - Organfunktion beitragen können (13). Shaffer et al. konnten nachweisen, dass die Entwicklung CNI - freier Protokolle unter Verwendung von Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon den postoperativen Verlauf gerade bei Risikotransplantationen (z.B. höheres Spenderalter, Diabetes mellitus und Hypertonus in der Spenderanamnese) günstig beeinflusst hat. Da in den meisten westlichen Ländern immer noch ein beträchtlicher Mangel an Spenderorganen besteht, erlauben solche Therapieregime eine Ausweitung des Spenderpools auch Organe mit erweiterten Spenderkriterien (16).

Postoperative Wundkomplikationen können diese positive Entwicklung allerdings negativ beeinflussen. In der Literatur wird berichtet, dass unter Verwendung moderner Immunsuppressiva das Risiko für behandlungsbedürftige Wundprobleme

(Nahtdehiszenzen, Infektionen, Narbenhernien etc.) unter 10% liegt (1). Lymphozelen treten mit einer Inzidenz von 6 - 22% auf. Andere Komplikationen wie beispielsweise Urinleckagen werden mit 2 - 3% angegeben (7). Die Wundheilung hängt u.a. von verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zytokinen ab, die sowohl die Proliferation verschiedener Zellen (z.B. glatte Muskelzellen, monozytäre Zellen und Fibroblasten) als auch die Angiogenese beeinflussen (7, 22).

Mycophenolat - Mofetil ist ein potentes Medikament mit antiproliferativer Wirkung. Verschiedene Studien (27, 28, 29), darunter auch drei Langzeitstudien (24, 26, 27) zeigten, dass die Erhaltungstherapie mit MMF in Kombination mit anderen immunsuppressiven Substanzen effizient und nebenwirkungsarm ist. MMF hat verschiedene Wirkmechanismen, die das Risiko von Abstoßungsreaktionen in hohem Maß reduziert. Hauptmechanismus ist eine reversible Hemmung der Inosin – Monophosphat - Dehydrogenase (IMPDH) mit einer fünffach stärkeren Blockade der Isoform II, die v.a. in aktivierten Lymphozyten exprimiert wird (31, 32, 33). Dieser Mechanismus führt in Lymphozyten v.a. zu einem Mangel an Guanosinnukleotiden, da sie im Gegensatz zu anderen Zelltypen nicht über einen Wiederverwertungsmechanismus für Nukleotide (salvage pathway) verfügen (22). Eine Reduktion der Guanosinnukleotide beschleunigt die Differenzierung monozytärer Zellen und verstärkt die Produktion des IL – 1 - Rezeptors (36). Während die Calcineurin - Inhibitoren über eine Hemmung der Expression der IL-2 - Expression die Lymphozytenproliferation in einem frühen Stadium hemmen, wirkt MMF erst in einem späteren Aktivitätsstadium auf die Produktion verschiedener Zytokine (u.a. IL - 2, IFN γ , TNF β) (35). Sowohl die verminderte Produktion proinflammatorischer Zytokine als auch die erhöhte Expression des IL - 1 - Rezeptors sind Langzeiteffekte in der Therapie mit MMF. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Induktion der Apoptose aktivierter Lymphozyten. Inwieweit dies selektiv für Lymphozyten ist, ist noch genau zu untersuchen (22). Durch einen antagonistischen Effekt auf die Expression und die Funktion

verschiedener Adhäsionsmoleküle reduziert sich unter Therapie mit MMF auch die Rekrutierung lymphozytärer und monozytärer Zellen. MMF hemmt in Konzentrationen, die unter einer immunsuppressiven Dauertherapie erreicht werden, die Proliferation von Lymphozyten und Monozyten, aber auch die Proliferation glatter Muskelzellen und mesangialer Zellen. Diese Konzentrationen haben keinen hemmenden Effekt auf Fibroblasten und Endothelzellen. Für höhere Konzentrationen dagegen konnte ein solcher Effekt nachgewiesen werden (34).

Histologisches Korrelat einer chronischen Transplantatschädigung ist eine proliferative, obliterative Arteriopathie vor allem kleiner und mittlerer Gefäße im Transplantat mit typisch konzentrischen Gefäßwandveränderungen, die u.a. durch ein Zusammenwirken von mononukleären Zellen, Fibroblasten und glatter Muskelzellen entsteht. Neben der Gefäßobliteration läßt sich bei einer chronischen Abstoßung auch eine Glomerulosklerose sowie eine Tubulusatrophie mit begleitender interstitieller Fibrose nachweisen (22).

Aufgrund seiner verschiedenen Wirkmechanismen kann MMF sehr effektiv die dafür zugrunde liegenden immunologischen Prozesse hemmen. Allerdings können genau diese Effekte auch nachteilige Auswirkungen auf die postoperative Wundheilung haben. Verschiedene Studien wiesen nach, dass die Verwendung antiproliferativer Substanzen als immunsuppressive Dauertherapie die Wundheilung beeinflussen (7, 9, 13). Valente et al. verglichen in einer 158 Patienten umfassenden retrospektiven Studie die Inzidenz an Flüssigkeitsansammlungen (u.a. Lymphozelen), Wundkomplikationen, Wunddehiszenzen und Urinleckagen unter Therapie mit Sirolimus im Vergleich zu MMF (jeweils in Kombination mit Tacrolimus und Prednisolon) über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Inzidenz an Wundkomplikationen war in der Sirolimus - Gruppe signifikant höher als in der MMF - Gruppe, die Inzidenz von Lymphozelen dagegen nicht. Für die Inzidenz von Lymphozelen wies die Analyse der verschiedenen Risikofaktoren allein die Therapie mit Sirolimus als signifikanten

Risikofaktor aus, für Wundkomplikationen neben einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie mit Sirolimus auch eine bestehende Hypoalbuminämie sowie ein erhöhter Body Mass Index (BMI) (7). Allerdings war der BMI der Patienten in der Sirolimus - Gruppe signifikant höher als der BMI der Patienten in der MMF - Gruppe und Wundinfektionen, als ein weiterer bekannter Risikofaktor für Wundheilungsstörungen, waren nur für Patienten der Sirolimus - Gruppe dokumentiert. Auch konnte der Einfluss ethnischer Faktoren nicht geklärt werden (89% der MMF - Gruppe waren Kaukasier, 88% der Sirolimus - Gruppe Afro - Amerikaner). Grundsätzlich lässt sich anhand dieser Studie nur die Aussage treffen, dass im Vergleich Sirolimus zu MMF unter der Sirolimus-Therapie mehr Wundkomplikationen auftraten, aber keine Schlussfolgerungen auf den Vergleich antiproliferativer Immunsuppressiva und Immunsuppressiva mit anderen Wirkmechanismen zulassen.

In einer Langzeit - Studie an 150 Patienten verglichen Ciancio et al. die Dauertherapie mit Sirolimus im Vergleich zu MMF in Kombination mit Ciclosporin A oder Tacrolimus. Ziel war eine Dosisreduktion der Calcineurin - Inhibitoren und somit eine Reduktion der potentiellen Nephrotoxizität dieser Substanzen. In der Auswertung ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich postoperativer Wundkomplikationen im Allgemeinen und Lymphozelen im Besonderen. Es fiel aber eine etwas höhere Lymphozelentendenz in den beiden Gruppen auf, die Sirolimus erhielten. Allerdings wiesen die Autoren auch auf sehr hohe Wechselraten zwischen den Therapiegruppen und diskontinuierliche Medikamenteneinnahmen gerade in den mit Sirolimus therapierten Gruppen hin (14).

Andere Studien zeigten, dass Therapieschemata mit MMF im Vergleich mit Azathioprin - basierten Schemata ein erhöhtes Risiko für Wundkomplikationen nach einer Transplantation bergen (1,36). Humar et al. analysierten in einer retrospektiven Analyse von 2013 Patienten Risikofaktoren für postoperative Wundkomplikationen. Dort erwies sich die Therapie mit MMF im Vergleich mit Azathioprin als ein Risikofaktor neben höherem Alter des Empfängers und

Übergewicht (d.h. BMI >30 kg/m²). Gerade bei Nierentransplantation wird MMF als zusätzlicher Faktor (v.a. bei Hochrisiko -Transplantationen) angesehen, der ein bestehendes Risiko durch andere Faktoren potenzieren kann (1).

Shaffer et al. sowie Lo et al. konnten zeigen, dass die Transplantatfunktion unter verschiedenen Therapieregimen keine Unterschiede aufweist. Es wurden CNI - freie sowie CNI - dosisreduzierte Protokolle entwickelt und mit Protokollen verglichen, die die Standarddosierung der Calcineurin - Inhibitoren enthielten. Die postoperative Organfunktion war in allen Gruppen vergleichbar. In den Patientengruppen unter CNI - freien Protokollen trat nur eine geringe Rate an Abstoßungsreaktionen auf (13, 16, 37). Sie konnten nachweisen, dass die histologisch nachweisbaren Veränderungen einer chronischen Transplantatschädigung (verursacht sowohl durch immunsuppressive Substanzen als auch durch immunologische Prozesse) in diesen Gruppen in deutlich geringerem Ausmaß auftraten. Daher ist bei vergleichbarer therapeutischer Effektivität der Vergleich des Einflusses auf andere postoperative Komplikationen wie Wundheilungsstörungen besonders interessant.

In der eigenen retrospektiven Studie wurde über 6 Monate der postoperative Verlauf nach Nierentransplantation unter spezieller Berücksichtigung des Auftretens von Wundheilungsstörungen und Lymphozelen betrachtet. Wie bereits beschrieben, haben sich verschiedene Arbeiten mit Faktoren beschäftigt, die den postoperativen Verlauf negativ beeinflussen können (1, 2, 7, 12, 14, 16, 36).

Als *allgemeine Risikofaktoren für Wundkomplikationen* gelten höheres Alter (> 60 Jahre), Diabetes mellitus, Übergewicht (v.a. BMI > 30), Steroide, Urämie und Malnutrition (1, 7, 12). *Spezifische Risikofaktoren* im Rahmen von Nierentransplantation sind chronische Hämodialyse, Urinfisteln/leakage, Lymphozelen und eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion (mit damit persistierender Urämie) sowie die Verwendung immunsuppressiver Medikamente (v.a.

Corticosteroide) (12). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Arbeit auf ihren Einfluß auf den postoperativen Wundverlauf untersucht.

Die Gesamtzahl der beobachteten *Wundheilungsstörungen* lag mit 13,6% im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Zahlen (1). Darin waren Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und sekundäre Wundheilung enthalten. In der MMF - Gruppe konnten bei 10% der Patienten Komplikationen dieser Form gefunden werden, in der AZA - Gruppe bei 17% der Patienten. Eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Wundheilungsstörungen unter einem der beiden Therapieschemata konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Anzahl der *Lymphozelen* dagegen lag mit 50% deutlich über der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit von bis zu 22% (7). In der MMF - Gruppe wiesen 60% der Patienten eine Lymphozele auf, in der Azathioprin - Gruppe 40% der Patienten. Damit unterschieden sich beide Therapiegruppen signifikant voneinander. Hinsichtlich der Lymphozelensymptomatik und der Therapie konnten dagegen keine relevanten Unterschiede gefunden werden.

Für die Ausbildung von Lymphozelen werden verschiedene schon beschriebene Mechanismen verantwortlich gemacht. Studien lassen daneben einen Zusammenhang zwischen der immunsuppressiven Erhaltungstherapie mit antiproliferativen Substanzen und einem höheren Auftreten von Lymphozelen vermuten (1, 2, 12). Aufgrund der Wirkmechanismen dieser Substanzen sind sie in der Lage, zelluläre und biochemische Prozesse, die wesentlich an Reparaturvorgängen im Gewebe beteiligt sind, zu beeinflussen und damit auch Einfluß auf den postoperativen Wundverlauf zu nehmen. In der vorliegenden Studie zeigte sich lediglich die Therapie mit MMF nach Nierentransplantation und die Höhe der MMF - Dosierung im Monat 4 und 6 nach der Nierentransplantation als signifikante Einflußgröße auf die Inzidenz der Lymphozelen, dies allerdings auch nur in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse hingegen fand sich ein signifikanter Einfluss der genannten Faktoren.

Eine mögliche Erklärung für die zum Teil gehäuft auftretenden

Wundheilungsstörungen könnte neben dem direkten Wirkmechanismen auch die Pharmakokinetik von MMF bieten. Tönshoff et al. veröffentlichten 2004 eine umfassende Arbeit zur Rolle von MMF bei pädiatrischen Nierentransplantationen. Aus MMF entsteht nach Resorption durch Abspaltung einer Ester - Gruppe der aktive Metabolit Mycophenolsäure (MPA) (41). In der Leber entsteht aus MPA durch Glucuronidierung der pharmakologische Hauptmetabolit MPAG, der vor allem renal, zum Teil aber auch biliär eliminiert wird. Der biliär sezernierte Anteil der MPAG wird teilweise durch bakterielle Glucuronidasen wieder zum aktiven Metaboliten MPA metabolisiert und erneut resorbiert. Dieser enterohepatische Kreislauf trägt mit gut 40% zur Konzentrations - Zeitkurve (AUC) von MPA bei.

Sowohl MPA als auch MPAG zeigen eine hohe Plasmaeiweißbindung von über 90%. Eine Erhöhung des MPAG - Anteils führt zu einer Verdrängung der MPA aus der Plasmaeiweißbindung und damit zu einer Erhöhung der freien Fraktion des pharmakologisch aktiven Metaboliten (42). Auch die Clearance von MPA ist abhängig von der freien Fraktion.

In der Frühphase nach einer Transplantation findet sich eine hohe intraindividuelle Variabilität der MPA - Exposition (gemessen an der MPA - AUC), die mit Erreichen der stabilen Phase abnimmt. Die interindividuelle Variabilität beträgt bis zu 30% und bleibt konstant (43). In der Frühphase nach Nierentransplantation können außerdem bei eingeschränkter Nierenfunktion auch niedrigere MPA - AUC - Werte beobachtet werden. Ursache hierfür ist die Akkumulation des überwiegend renal eliminierten Metaboliten MPAG, der durch Verdrängung der MPA aus der Plasmaeiweißbindung den Metabolismus steigert (nur der freie Anteil der MPA wird in der Leber metabolisiert) (44, 45). In der stabilen Phase, d.h. 3 bis 6 Monate nach der Transplantation kann im Vergleich zur Frühphase ein Anstieg der mittleren MPA - Exposition um ungefähr 100% beobachtet werden (43). Zugrunde liegt ein Anstieg der Gesamt - MPA - AUC, während der Anteil der freien MPA von 1,4% auf 0,9% zurückgeht. Dadurch bleibt die Exposition mit freier MPA unverändert, aber der MPA - Metabolismus wird herunterreguliert.

Der Anteil der freien MPA wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: Zum einen

verdrängt bei eingeschränkter Nierenfunktion der inaktive Metabolit MPAG MPA aus der Plasmaeiweißbindung. Auch eine verminderte Serumalbumin - Konzentration, die v.a. in der Frühphase nach einer Nierentransplantation beobachtet werden kann, führt zu einer Erhöhung des Anteils an freier MPA. Ein erniedrigter pH - Wert des Blutes, z.B. durch eine initiale Transplantat - Dysfunktion, verursacht ebenfalls eine Störung der Plasmaeiweißbindung von MPA. Die Komedikation mit Glukokortikoiden greift durch Aktivitätssteigerung der hepatischen Glucuronyltransferase in den MPA - Metabolismus ein. Beobachtet wurde unter Ausschleichen der Steroiddosierungen eine um etwa 20% gesteigerte Exposition an MPA (40). Auch Cyclosporin A kann die Exposition mit MPA über eine Hemmung der biliären MPAG-Sekretion um bis zu 30% senken. Bei einer Dosisreduktion von CsA ist dementsprechend ein Anstieg der MPA - Exposition zu erwarten und umgekehrt (46, 47).

Letzendlich ist also zu konstatieren, dass sich die Pharmakokinetik von MMF (bzw MPA) innerhalb der ersten Monate nach Nierentransplantation signifikant ändert (37). Dies wäre eine mögliche Erklärung für den signifikanten Einfluss der MMF - Dosen in den Monaten 4 und 6 nach Transplantation.

Cattaneo et al. sowie Kaplan et al. haben ein erhöhtes Risiko einer Leukopenie unter Erhaltungstherapie mit MMF als eine beispielhafte Nebenwirkung bei hohen Konzentrationen an freier MPA nachweisen können. Dabei bleibt die Gesamt - MPA - Konzentration im Referenzbereich. Sie gehen davon aus, daß eine Erniedrigung der Serumalbuminkonzentration oder eine eingeschränkte Transplantatfunktion (und damit eine Retention von MPA) Risikofaktoren für eine MMF - induzierte Leukopenie darstellen. In ihrer schon erwähnten Studie wiesen Valente et al. eine vermindete Serumalbumin - Konzentration als einen Risikofaktor für Wundheilungsstörungen nach Transplantation aus. Möglicherweise gibt es Konstellationen, die sich in ihren Wirkungen potenzieren und im speziellen Fall der Nierentransplantation die Entstehung einer Lymphozele begünstigen.

Auch andere Faktoren, die immer wieder mit postoperativen Wundkomplikationen

assoziiert werden, wurden in dieser Arbeit hinsichtlich ihres Einflusses auf den Verlauf nach der Transplantation überprüft. Der *BMI* zum Zeitpunkt der Transplantation und der Gewichtsverlauf innerhalb der ersten 6 Monate nach der Transplantation waren ohne Einfluß auf die Wundheilung. Das Vorhandensein eines *Diabetes mellitus* vor und nach der Transplantation zeigte keinen Zusammenhang mit postoperativen Wundheilungsstörungen oder dem Auftreten von Lymphozelen. Gleiches gilt für die *Dauer der Hämodialyse* als Parameter für das Vorliegen einer urämischen Stoffwechsellage. Auch für die postoperative *Funktion des Transplantats*, beurteilt anhand des Serumkreatinins in den Monaten 2, 4 und 6 nach der Operation, konnte kein Effekt festgestellt werden. Da ein *höheres Lebensalter* ebenfalls zu den Risikofaktoren zählt, wurde das Alter der Patienten in der Analyse ebenfalls berücksichtigt. Zwar zeigte sich zwischen beiden Patientengruppen ein signifikanter Altersunterschied, d.h. die Patienten der Azathioprin - Gruppe waren im Durchschnitt älter als die Patienten der MMF - Gruppe, in der multivariaten Analyse konnte aber für das Patientenalter kein Einfluß auf die Wundheilung aufgezeigt werden. Das *Geschlecht* der Patienten hatte keine Relevanz bezüglich der Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Lymphozelen. Ferner wurde die *Steroidmedikation* als ein weiterer bekannter Risikofaktor für Wundheilungsstörungen überprüft. Sowohl eine Pulstherapie als auch die Stärke der Erhaltungstherapie nach der Transplantation beeinflussten nach diesen Ergebnissen den Verlauf nicht. Nebenbefundlich ergab die Analyse, daß unter MMF - Medikation signifikant weniger Steroid - Pulse -Therapien nötig waren. Als ein weiterer Entstehungsmechanismus für Lymphozelen gelten *akute Abstoßungsreaktionen*, so daß sowohl ihr Auftreten als auch ihre Anzahl in die Analyse einbezogen wurde. Die Ergebnisse zeigten keine vermehrten Wundheilungsstörungen und Lymphozelen in Folge akuter Abstoßungsreaktionen. Es ergab sich aber auch, daß unter einer Erhaltungstherapie mit MMF signifikant weniger Abstoßungsreaktionen auftraten.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz an Wundheilungsstörungen und Lymphozelen unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie mit antiproliferativen Substanzen war Anlaß, den Einfluß von MMF auf den postoperativen Wundverlauf zu untersuchen. Diese Immunsuppressiva können aufgrund ihrer verschiedenen Wirkmechanismen nicht nur sehr effektiv die immunologischen Prozesse verhindern, die eine akute Abstoßungsreaktion oder eine chronische Transplantatnephropathie verursachen, sondern aufgrund genau dieser Mechanismen auch in andere Abläufe, wie beispielsweise in die Wundheilung, eingreifen.

Lymphozelen, als umschriebene Ansammlung von Lymphflüssigkeit, sind ein bekanntes Phänomen v.a. nach operativen Eingriffen im kleinen Becken. Zumeist sind sie symptomlose Zufallsbefunde, die keiner Intervention bedürfen. Ein kleinerer Prozentsatz führt aber zu ernsthaften Problemen bis hin zum Verlust des Transplantats.

In dieser retrospektiven Studie wurde an 154 Patienten der Verlauf nach einer Nierentransplantation auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen und insbesondere von Lymphozelen untersucht. Die Patienten wurden entsprechend ihres immunsuppressiven Therapieschemas in zwei Gruppen eingeteilt. In der MMF - Gruppe erhielten die Patienten eine immunsuppressive Therapie bestehend aus MMF, Cyclosporin A und Prednisolon, in der Azathioprin - Gruppe bestand das Therapieschema aus Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A und Prednisolon. Über den Verlauf von 6 Monaten nach der Transplantation wurde das Auftreten von Wundheilungsstörungen (Nahtdehiszenzen, Infektionen, Narbenhernien) und vor allem die Inzidenz von Lymphozelen überprüft. Analysiert wurden solche Faktoren, deren Einflußnahme auf die Wundheilung bekannt ist oder vermutet wird. Die Dosierung der immunsuppressiven Medikamente, die Talspiegel von CsA und MMF sowie ein eventuelles Aussetzen der Therapie wurde geprüft. Neben demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Gewicht) wurden weitere therapeutischen Faktoren (Induktionstherapie, Steroidmedikation und

Steroidpulsetherapie), stoffwechselbedingte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (vor und nach Transplantation) und eine urämische Stoffwechsellage (beurteilt anhand der Dialysedauer und der postoperativen Transplantatfunktion) sowie das Auftreten und die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen analysiert.

Die Inzidenz an Wundheilungsstörungen betrug 13,6% und lag damit im Durchschnitt der in der Literatur angegebenen Zahlen. Die Lymphozeleninzidenz betrug 50% und damit deutlich über dem zu erwartenden Durchschnitt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Inzidenz von Lymphozelen unter immunsuppressiver Dauertherapie mit MMF in der univariaten Analyse signifikant höher war als unter Therapie mit Azathioprin. Nicht nur die Therapie mit MMF per se, sondern auch die MMF - Dosierung in den Monaten 4 und 6 nach der Transplantation erwies sich als einziger signifikanter Risikofaktor für die Lymphozelenhäufigkeit. In der multivariaten Analyse unter Einschluss anderer bekannter Risikofaktoren auf die Wundheilung konnte dieser Effekt allerdings nicht bestätigt werden.

Für die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen konnte kein Anstieg nachgewiesen werden, ihr Auftreten zeigte sich unabhängig von der Erhaltungstherapie mit MMF. Für alle übrigen untersuchten Risikofaktoren konnte kein signifikanter Einfluß auf die Inzidenz von Lymphozelen und Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation nachgewiesen werden.

Die vorliegende Studie hat dargestellt, dass die Verwendung von MMF als Bestandteil einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie den postoperativen Verlauf nach einer Nierentransplantation durch ein höheres Risiko für Lymphozelen komplizieren kann. Da das Auftreten von Lymphozelen im ungünstigsten Fall zum Verlust des Transplantats führen kann, ist diese Nebenwirkung nicht zu unterschätzen. Da MMF unbestritten einen hohen Stellenwert in der Therapie nach einer Organtransplantation hat, sollte genauer untersucht werden, in welchen Konstellationen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Lymphozelen besteht und in solchen Fällen möglicherweise auf alternative Therapieschemata umgestellt werden.

7. Literatur

1. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplant* 72, 2001: 1920-1923.
2. Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S. Post-transplant lymphoceles. A critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Uro* 150, 1993: 22-26.
3. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson Jr, NE. Complications of renal transplantation: Evaluation with ultrasound and radionuclide Imaging. *Radiographics* 20, 2000: 607-622.
4. Schroer R. Nierentransplantation. www.forum-intensivpflege.de, Abruf 10/05
5. Fuller FT, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: Laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 169, 2003: 2022-2025.
6. Herrero JA, Sevilla M, Contreras E, Barrientos A. Urinary ascites in a renal transplant patient after intraperitoneal derivation of a lymphocele. *Nephrol. Dial Transplant* 13, 1998: 1838-1839.
7. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of sirolimus vs mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 3, 2003: 1128-1134.
8. Kim JK, Jeong YY, Kim YH, Kim YC, Kang HK, Choi HS. Postoperative pelvic

lymphoceles: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology* 212, 1999: 390-394.

9. Langer RM, Khhan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-ciclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplant* 74, 2002: 804-808.
12. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Modlin CS, Krishnamurthi V, Novick A. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprin and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplant* 76, 2003: 1729- 1734.
13. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO. Observation on the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk renal transplant recipients. *Transplant Proc* 35, 2003: 105-108.
14. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz Ph, Rosen A, Miller J. A randomized long-term trial of Tacrolimus / Sirolimus versus Cyclosporine / Sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplant* 77, 2004: 252-258.
15. Fornara P, Doehn Ch, Fricke L, Hoyer J, Jocham D. Laparoscopy in renal transplant patients. *Urology* 49, 1997: 521-527.
16. Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisik AT, Helderma JH. A pilot protocol of a calcineurin- inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 17, 2003: 31-34.

17. Persson NH, Almquist P, Ekberg H, Källen R, Loren I, Montgomery A. Transplant Proc 26, 1994: 1765.
18. Tie Mark LH, Rao MM, Russell C, Burapa K. Transperitoneal guide-wire or drainage catheter placement for guidance of laparoscopic marsupialisation of lymphoceles post renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 16, 2001: 1038-1041.
19. Chin AI, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch HA. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. J Urol 170, 2003: 380-383.
20. Langer RM, Kahan BD. Sirolimus does not increase the risk for postoperative thromboembolic events among renal transplant recipients. Transplant 76, 2003: 318-323.
21. Duepree HJ, Fornara P, Lewejohann JC, Hoyer J, Bruch HP, Schiedeck THK. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. Clin Transplant 15, 2001: 375-379.
22. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. Immunopharmacol 47, 2000: 85-118.
23. Smith SL. Immunosuppressive Therapies in Organ Transplantation. Organ Transplant 2002.
24. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet. 345, 1995: 1321-1325.

25. Sollinger HW for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplant* 60, 1995: 225-232.
26. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal allograft transplantation. *Transplant* 61, 1996: 1029-1037.
27. Wiesel M, Carl S. A placebo controlled study of mycophenolate mofetil used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the prevention of acute rejection in renal allograft recipients: 1-year results. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *J Urol* 159, 1998: 28-33.
28. Mathew TH for the Tricontinental Mycophenolate Mofetil renal Transplant Study Group. A blinded, long-term, randomized, multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: Results at three years. *Transplant* 65, 1998: 1450-1454.
29. Kim YS, Moon JI, Kim SI. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantations. *Transplant* 68, 1999: 578-581.
30. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem* 268, 1993: 27286-272902.
31. Natsumeda Y, Ohno, S, Kawasaki H. Two distinct cDNAs for human IMP dehydrogenase. *J Biol Chem* 265, 1990: 5292-5295.

32. Konno Y, Natsumeda Y, Nagai M et al. Expression of IMP dehydrogenase types I and II in Escherichia coli and distribution in normal human lymphocytes and leucemic cell lines. J Biol Chem 266, 1991: 506-509.
33. Nagai M, Natsumeda Y, Weber G. Proliferation-linked regulation of the type II IMP dehydrogenase gene in human normal lymphocytes and HL-60 leucemic cells. Cancer Res 52, 1992: 258-261.
34. Eugui EM, Nakano GM, Byars NE. Effect of mycophenolic acid on antibody titers and isotypes in mice vaccinated with influenza virus hemagglutinin. In 9th International Congress of immunology, 1995: Abstract # 5073.
35. Thomson AW, Woo J, Yao GZ et al. Effects of combined administration of FK-506 and the purine biosynthesis inhibitors mizoribine or mycophenolic acid on lymphocyte DNA synthesis and T-cell molecule expression in human mixed lymphocyte cultures. Transplant Immunol 1, 1993: 146-150.
36. Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M et al. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. Transplant 68, 1999: 1496.
37. Tönshoff L, Weber LT, Höcker B et al. Der Stellenwert des Immunsuppressivums Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern. TxMed 16, 2004: 26.
38. Siewert, RJ, Schlitt HJ, Gubernatis G, Pichlmayr R: Nierentransplantation. In: Chirurgie, Kapitel 37.4. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 6. Auflage, 1997.
39. Hahn, H, Falke, D, Kaufmann, SHE, Ullmann, U: Immunologie. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Kapitel III, Seite 47-136.

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 4. Auflage, 2000.

40. Cattaneo D, Perico N, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int* 62, 2002: 1060- 67.
41. Bullingahm RES, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS 61443): A short review. *Transplant Proc* 28, 1996: 925-29.
42. Novak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: Characterization and relation to pharmacodynamics. *Clin Chem* 41, 1995: 1011-17.
43. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M et al. Area under the plasma concentration curve for total, but not for free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: A longitudinal study in pediatric patients. *Ther Drug Monitoring* 21, 1999: 498-506.
44. Shaw LM, Mick R, Nowack I, Korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant recipients with delayed graft function. *J Clin Pharmacol* 38, 1998: 268-75.
45. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Friedman G et al. The effect of renal insufficiency on mycophenolic acid protein binding. *J Clin Pharmacol* 39, 1999: 715-20.
46. Van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monitoring* 23, 2001: 119-28.

47. Filler G, Zimmering M, Mai I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Ped Nephrol* 14, 2000: 100-104.
48. Kaplan B, Gruber SA, Nallamathou R, Katz SM, Shaw LM. Decreased protein binding of mycophenolic acid associated with leucopenia in a pancreas transplant recipient with renal failure. *Transplantation* 65, 1998: 1127-1129.
49. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S et al. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 15, 2003: 402-409.
50. Forth W, Henschler D, Rummel W, Kaever V, Resch K: Immunsystem. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Kapitel 17.7, 417-423. Urban und Fischer-Verlag München-Jena, 8. Auflage, 2001.
51. Bruch HP, Trentz O, Nagel E, Bartels M, Pichlmayr R: Transplantation. In: *Chirurgie*, Kapitel 24, 311-325. Urban & Fischer-Verlag München-Jena, 4. Auflage, 2000.
52. Lüllmann H, Mohr K.: *Pharmakologische Beeinflussung des Immunsystems*. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, Kapitel 18, 464-467. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 14. Auflage, 1999.

8. Danksagung

Herrn Professor Dr. E. Heidbreder möchte für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Übernahme des Referats danken. Herrn Professor Dr. C Wanner sei für die Übernahme des Koreferats gedankt. Professor Dr. N. Roewer möchte dafür danken, dass er sich freundlicherweise für die Abnahme der mündlichen bereit erklärt hat. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Lopau seine Geduld und Unterstützung.

9. Lebenslauf

Name: Syamken, geborene Grobosch

Vorname: Karin

Geburtsdatum: 15.12.1971

Geburtsort: Wolfenbüttel

Familienstand: verheiratet

1991 Allgemeine Hochschulreife

1995 Krankenpflegeexamen

1995-1997 Krankenschwester an der Medizinischen Klinik der Julius - Maximilians - Universität Würzburg

1999-2005 Studium der Humanmedizin an der Julius - Maximilians - Universität in Würzburg

2005 Ärztliche Prüfung

Seit Juli 2006 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. N. Roewer)