

Chirurgische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. J. R. Siewert)

**Effekt der hochdosierten perioperativen Applikation von
Schleifendiuretika und Prostaglandinen auf die primäre
Funktionsrate humaner, allogener Nierentransplantationen**

Thomas Marx

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. R. B. Brauer

2. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 16.06.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.11.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Verzeichnis der Abkürzungen	3
1 Einleitung	5
1.1 Nierentransplantation im heutigen Kontext	5
1.2 Delayed Graft Function (DGF) als Risikofaktor für die langfristige Prognose nach Nierentransplantation	8
1.2.1 Ischämie-/Reperfusionsschäden und DGF	9
1.2.2 Calcineurininhibitoren (CNIs) und DGF	10
1.3 Die Prüfsubstanz: Prostaglandin E ₁ (PGE ₁)	13
1.3.1 Bisheriger Einsatz und Wirkungsweise von PGE ₁	13
1.3.2 Chemische Struktur und Pharmakokinetik	14
1.3.3 Molekularer Wirkungsmechanismus	15
1.3.4 Antithrombotische Wirkung und Beeinflussung der Hämostase	15
1.3.5 Die Wirkung von PGE ₁ auf neutrophile Granulozyten	16
1.3.6 Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur	17
1.3.7 Verbesserung des Stoffwechsels und der Mikrozirkulation	18
1.3.8 Weitere Wirkungen von PGE ₁	18
1.4 Fragestellung	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.1.1 Studienaufbau und Studienziel	21
2.1.2 Festlegung der Ausschlusskriterien	22
2.1.3 Erfassung der Zielkriterien	22
2.1.4 Aufzeichnung klinisch relevanter Nebenkriterien	23
2.2 Studienrelevante Medikation	25
2.2.1 PGE ₁ -Furosemid Regime	25
2.2.2 Immunsuppressiva	26
2.2.3 Begleitende Medikation	29
2.3 Statistische Verfahren	31
2.3.1 Statistische Maßzahlen	31
2.3.2 Statistische Testverfahren	31
2.3.3 Graphische Darstellungen	31

Inhaltsverzeichnis	2
<hr/>	
3 Ergebnisse	32
3.1 Vergleich der Gruppen bezüglich Rahmenbedingungen	32
3.1.1 Verteilung der Geschlechter	32
3.1.2 Vergleich des Patienten- und Spenderalters	32
3.1.3 Vergleich der Ischämiezeiten	34
3.1.4 Vergleich der Inzidenz von Abstoßungsreaktionen	36
3.1.5 Vergleich der Inzidenz von CMV-Infektionen	38
3.2 Vergleich der Gruppen bezüglich der renalen Funktionsparameter	39
3.2.1 Vergleich der Anzahl postoperativer Dialysen	39
3.2.2 Vergleich der Inzidenz von DGF	41
3.2.3 Vergleich der täglichen Urinausscheidung im Verlauf	42
3.2.4 Vergleich der Serumkreatinin- u. Harnstoffwerte im Verlauf	44
3.2.5 Vergleich der Kreatininclearance im Verlauf	48
4 Diskussion	51
5 Zusammenfassung	59
6 Literaturverzeichnis	61
7 Abbildungsverzeichnis	69
8 Tabellenverzeichnis	70
9 Danksagung	71

Verzeichnis der Abkürzungen

a	Jahr
ATG	Antihuman-T-Zell-Immunglobulin
ATN	akute Tubulus Nekrose
ATP	Adenosin Triphosphat
AZA	Azathioprin
cAMP	cyclisches Adenosin Monophosphat
Clear.	Clearance
CMV	Cytomegalie Virus
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Cyclosporin A
d	Tag
DGF	Delayed Graft Function
Dial.	Dialyse
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD	Expanded Criteria Donor
EF	Ejection Fraction
FK506	Tacrolimus
GEE	Generalized Estimated Equations
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HLA	Humanes Lymphozyten Antigen
Hrst.	Harnstoff
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
KH ₂ -PGE ₁	15-Keto-13,14-Dihydro-PGE ₁
K-PGE ₁	15-Keto-PGE ₁
LT	Leukotrien
min.	Minuten
ml	Milliliter

MMF	Mycophenolat Mofetil
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NTx	Nierentransplantation am Tage X
OKT3	monoklonaler Antikörper Orthoclone
Pat.	Patient
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase Chain Reaction
PG	Prostaglandin
PGE ₀	13,14-Dihydro-PGE ₁
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
PKC	Protein-Kinase-C
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renal Blood Flow
RCBF	Renal Cortical Blood Flow
RPF	Renal Plasma Flow
SD	Standardabweichung
Tx	Transplantation am Tage X
UW-Lösung	University of Wisconsin Lösung

1 Einleitung

1.1 Nierentransplantation im heutigen Kontext

Die Nierentransplantation ist heute ein etabliertes Therapieverfahren bei chronischer Niereninsuffizienz und für den Patienten bedeutet eine erfolgreiche Transplantation eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität im Vergleich zu einer lebenslangen Dialysetherapie.

Leider ist jedoch das Angebot an Spenderorganen weitaus geringer als die Anzahl der bedürftigen Patienten, so dass eine bedarfsgerechte Versorgung aller Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht gewährleistet werden kann. Seit 1995 stagnieren die Zahlen der jährlich durchgeführten Nierentransplantationen, während die Zahl der Patienten auf der Warteliste bis zum Jahr 2000 stetig anstieg und seitdem konstant hoch blieb. Im Jahr 2004 zählte die aktive Warteliste für Nierentransplantationen der deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 9270 Patienten, nur 2478 davon erhielten im selben Jahr eine Nierentransplantation.

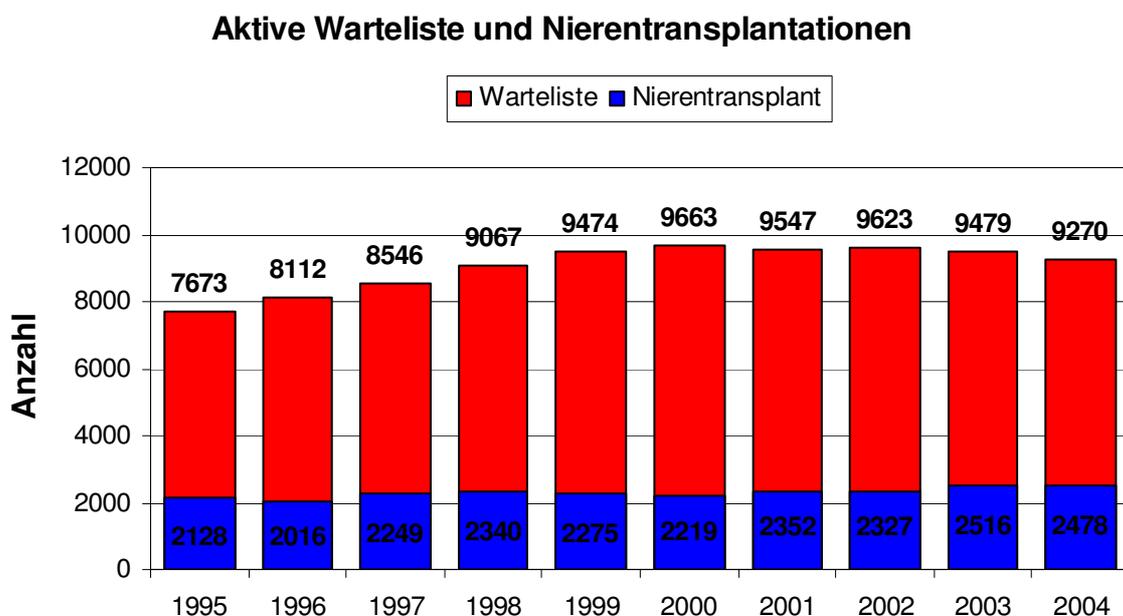


Abbildung 1: Aktive Warteliste der DSO von 1995 bis 2004; blau dargestellt die Anzahl der Transplantationen, rot dargestellt die Anzahl der Patienten auf der Warteliste (Daten: DSO Jahresbericht 2005).

Auch Maßnahmen wie die Einführung der Lebendspende oder nationale Aufklärungskampagnen zur Steigerung der Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung konnten diese Diskrepanz nicht maßgeblich verringern.

Angesichts dieses Mangels an Spenderorganen wird klar, dass die Aufrechterhaltung der Funktion transplanteder Organe einen hohen Stellenwert im Gesamtverfahren Nierentransplantation hat, um ein Transplantatversagen so lange wie möglich hinaus zu zögern. Derzeit beträgt die Funktionsrate fünf Jahre nach allogener Nierentransplantation etwa 70% bei postmortalen Organspende und 81% bei der Lebendspende.

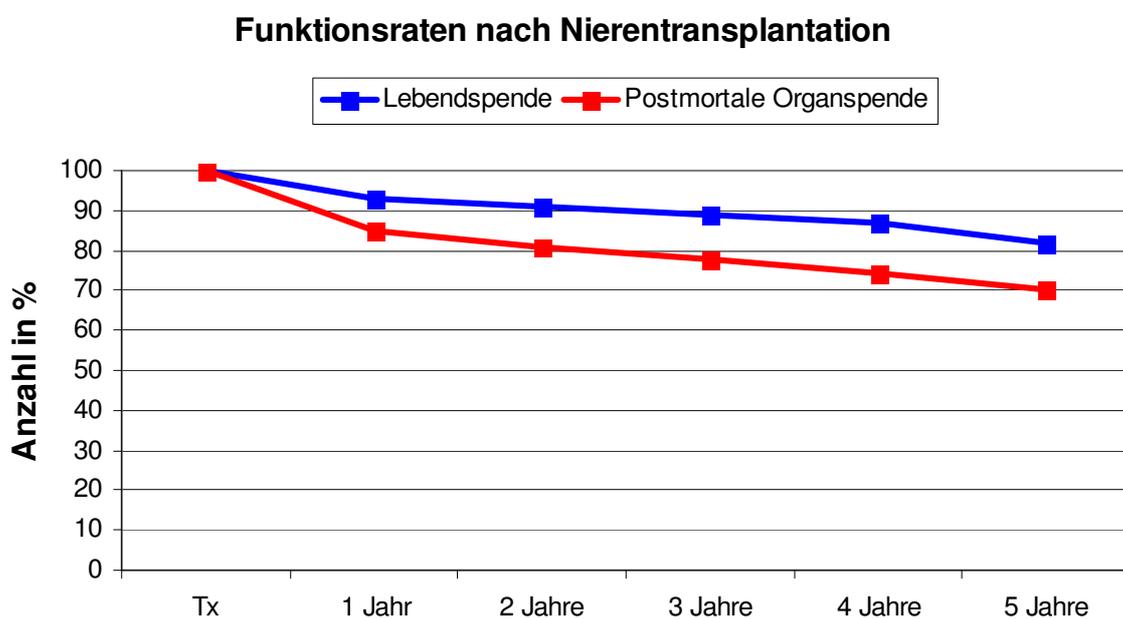


Abbildung 2: Funktionsraten nach Nierentransplantation: dargestellt die Funktionsraten über die ersten fünf Jahre, blau = Lebendspende; rot = postmortale Organspende (Daten: DSO Jahresbericht 2004).

Im Mittel bleibt eine transplantierte Niere heute etwa acht bis zehn Jahre funktionsfähig, bevor es zu chronischem Transplantatversagen und zu erneuter Dialysepflichtigkeit kommt. Die Pathogenese des chronischen Transplantatversagens ist komplex und bis heute sind nicht alle Einzelheiten geklärt. Jedoch konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass sich die primäre Transplantatfunktion auf die langfristige Prognose nach allogener Nierentransplantation auswirkt [32]. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Effekt eines perioperativen Medikamentenregimes, be-

stehend aus Prostaglandin E₁ (PGE₁) und Furosemid, auf die primäre Transplantatfunktion nach humaner, allogener Nierentransplantation.

1.2 Delayed Graft Function (DGF) als Risikofaktor für die langfristige Prognose nach Nierentransplantation

DGF ist definiert als ein unmittelbar nach der Transplantation eintretendes Funktionsversagen des Transplantats. Die für die Diagnose angewandten Kriterien variieren unter den einzelnen Transplantationszentren. Das Spektrum reicht von lediglich einem Anstieg des Serumkreatinins, über Oligurie von weniger als 500ml Urin pro 24 Stunden, bis hin zur Notwendigkeit von mindestens einer Dialysebehandlung nach Transplantation. Einige Autoren setzen den Begriff DGF auch synonym mit akuter Tubulus Nekrose (ATN), obwohl DGF eine klinische Diagnose ist und ATN ein histopathologisches Ereignis, das im Verlauf einer DGF auftreten kann. DGF ist eine häufige und gefährliche Komplikation nach Nierentransplantation. Die Inzidenz von DGF variiert bei Empfängern allogener, postmortaler Nierenspenden zwischen 2% und 50%. Diese Diskrepanz lässt sich auf die uneinheitlichen diagnostischen Kriterien zurückführen [36].

Weiterhin konnte in einer in den USA durchgeführten Multicenter-Studie, mit Daten von 37 216 allogenen postmortalen Nierenspenden gezeigt werden, dass DGF nach allogener Nierentransplantation einen unabhängigen Risikofaktor für die langfristige Prognose darstellt [32].

Die komplexe Ätiopathogenese von DGF beinhaltet mehrere Faktoren, deren einzelne molekulare Pathomechanismen bis heute nicht vollständig geklärt sind. Bisher ist bekannt, dass bei postmortalen Nierenspenden, die auf zellulärer Ebene entstehenden Ischämie-/Reperfusionsschäden direkt mit dem Entstehen von DGF assoziiert, und weitgehend unabhängig von immunologischen Faktoren sind [12;13;32]. Des Weiteren spielt die Nephrotoxizität von CNIs eine große Rolle im Hinblick auf die Entstehung von DGF [5;14;35]. In den Abschnitten 1.2.1 und 1.2.2 wird genauer auf die Ischämie-/Reperfusionsschäden am Transplantat und die Nephrotoxizität von CNIs eingegangen.

1.2.1 Ischämie-/Reperfusionsschäden und DGF

Während der Ischämiezeit kommt es im Spenderorgan aufgrund mangelnder Sauerstoffversorgung zu einer verminderten Produktion des Energielieferanten ATP, wodurch der Metabolismus der Zellen im Spenderorgan nachträglich beeinträchtigt wird. Trotz Perfusion der Organe in University of Wisconsin (UW) Lösung, welche katabole Stoffwechselprozesse der Organe reduziert und somit gewebeprotectiv wirkt, fallen eine Vielzahl toxischer Stoffwechselprodukte im Spenderorgan an. Mehrere Metabolite sind für die Toxizität verantwortlich.

Beispielsweise bewirkt eine Steigerung der anaeroben Glykolyse eine vermehrte Produktion von Laktat. Die hohe Laktatkonzentration in der Zelle bewirkt eine Freisetzung lysosomaler Enzyme, die zum Zelluntergang führen [36]. Ebenso ist bekannt, dass sich während der Ischämiezeit in der Zelle, aufgrund eines Mangels an den während der oxidativen Phosphorylierung hergestellten Reduktionsäquivalenten, vermehrt toxische Sauerstoffradikale anhäufen.

Außerdem kommt es im ischämischen Gewebe der Niere zu einer vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) [47]. Obwohl das Molekül NO eine starke vasodilatierende Wirkung besitzt, die der Ischämie entgegenwirken könnte, wird in zahlreichen Studien berichtet, dass in diesem speziellen Zusammenhang, NO eine toxische Wirkung auf das Gewebe ausübt [25;30;47;56]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass NO mit reaktiven Sauerstoffradikalen zu Wasserstoffperoxyd reagiert, welches zelltoxisch wirkt [56].

Eine weitere Folge der Ischämie ist die Blockierung der Na⁺ K⁺ ATPase an der Plasmamembran der Zelle. Diese Elektrolytverschiebungen ziehen schließlich eine gesteigerte Protease- und Phospholipaseaktivität nach sich und bewirken dadurch wiederum eine Zerstörung zellulärer Proteine und der Plasmamembran der Zelle [36].

Bei Reperfusion der Niere, kommt es schließlich zu einer Überschwemmung des Transplantats mit den während der Ischämie gebildeten toxischen Radikalen, wodurch direkte Zellschäden entstehen [36]. Zusätzlich verursacht die Zellschädigung durch oben beschriebene Mechanismen eine inflammatorische Reaktion des Gewe-

bes, in deren Verlauf es zu einer gesteigerten Synthese von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen kommt. Als Folge dieser, durch die Entzündungsreaktion hervorgerufenen Chemotaxis, immigrieren neutrophile Granulozyten und Monozyten in das geschädigte Gewebe und produzieren Zytokine, wodurch weitere Zellen des Immunsystems rekrutiert und aktiviert werden [36]. Hierdurch wird einerseits die unspezifische, inflammatorische Reaktion noch verstärkt, andererseits kann der Kontakt der geschädigten Zellen des Transplantats mit den Zellen des Immunsystems in eine spezifische Abstoßungsreaktion münden.

Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion kommt es zu einer Verlegung der peritubulären Kapillaren mit aggregierten, inflammatorischen Zellen und zu erhöhter Membranpermeabilität [36]. Letztendlich führen das Zusammenspiel zwischen reaktiven Sauerstoffradikalen, Chemokinen und Zytokinen, Komplementfaktoren, Adhäsionsmolekülen und Leukozyten, zu einem inflammatorischen Prozess, der insbesondere die Epithelzellen der proximalen Tubuli schädigt [36].

1.2.2 Calcineurininhibitoren (CNIs) und DGF

CNIs wie Cyclosporin A (CyA) und Tacrolimus (FK506), inhibieren die Produktion von Interleukin-2 in T-Lymphozyten und können somit die Abstoßungsreaktion spezifischer unterbinden als Glukokortikoide. Die Applikation von CNIs nach Nierentransplantation führte zu einer signifikanten Verminderung von akuten Abstoßungsreaktionen gegenüber der herkömmlichen Therapie mit Azathioprin (AZA) und Prednisolon. Es hat sich jedoch gezeigt, dass trotz der potenten, spezifischen Immunsuppression, die Überlebensrate der Transplantate langfristig nicht gesteigert werden konnte. Trotz signifikant höheren Funktionsraten ein Jahr nach der Transplantation, war die Zahl der funktionierenden Nieren nach fünf Jahren nicht höher, als sie vor Einführung der CNIs war [5]. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass sowohl CyA, als auch Tacrolimus nephrotoxische Nebenwirkungen besitzen, die möglicherweise die Prognose nach Nierentransplantation negativ beeinflussen [5;14;28;35;43].

Die genauen Mechanismen der Nephrotoxizität von CNIs sind komplex und bis heute noch nicht vollständig geklärt. Unterschieden wird eine akute von einer chronischen

Toxizität. Bisher ist bekannt, dass die akute Nephrotoxizität von CNIs zu einem großen Teil auf ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstringierenden Mediatoren basiert. Unter Applikation eines CNI kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Thromboxan, wodurch die vasokonstriktorisches Effekte erklärt werden könnten [5].

Dies ist jedoch nicht die alleinige Ursache der akuten Toxizität. Daneben werden auch Interaktionen von CNIs mit Endothelin, NO und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) für die vasokonstringierenden Effekte verantwortlich gemacht [14]. Beispielsweise bewirken CNIs eine gesteigerte Synthese des Vasokonstriktors Angiotensin-II, sowie eine Hemmung der Produktion von NO, welches vasodilatierend wirkt. Es resultiert eine Vasokonstriktion an den afferenten Arteriolen, wodurch der renale Blutfluss (RBF) reduziert wird. Infolge dessen sinkt auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [5]. Außerdem führt die verminderte Nierendurchblutung zu einer Abnahme der Synthese von vasodilatierenden Prostaglandinen und somit zu einer Verstärkung der Ischämie. Ebenfalls wird der verminderten Prostaglandinsynthese eine vermehrte Neigung zu Thrombenbildung in den Arteriolen und Kapillaren zugeschrieben, da der plättchenaggregationshemmende Effekt der Prostaglandine vermindert ist [43]. Eine Mikroembolisierung der peritubulären Kapillaren mit resultierenden hypoxischen Schäden der tubulären Epithelzellen ist die Folge.

Neben der, hauptsächlich durch die vasokonstriktorisches Effekte verursachten, akuten Nephrotoxizität führt die langfristige Applikation von CNIs auch zu einer chronischen Nephropathie, die möglicherweise mit der Entstehung von chronischen Abstoßungsreaktionen in Zusammenhang steht [14]. Die Pathogenese dieser chronisch nephrotoxischen Wirkung von CNIs ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird hier eine vermehrte Bildung von Transforming growth factor- β (TGF- β) und anderen fibrosierend wirkenden Molekülen, wodurch es langfristig zu Fibrose und Narbenbildung im Transplantat kommt [21-23]. Auch Angiotensin-II wird in der Pathogenese der chronischen Nephrotoxizität von CNIs eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Jedoch ist hierfür, im Gegensatz zur akuten Toxizität, nicht die Vasokonstriktion entscheidend. Angiotensin-II induziert unter anderem die Bildung von Wachstumshormon, was eine Aktivierung von Fibroblasten und schließlich Fibrosierung des Transplantats zur Folge hat [5]. Inwiefern diese chronisch nephroto-

xischen Wirkungen der CNIs zu einer chronischen Abstoßungsreaktion beitragen, wird kontrovers diskutiert [5;14;35]. Es ist jedoch unumstritten, dass CNIs langfristig die Niere schädigen [5;14;28;35;43]. Trotz allem stellen CNIs immer noch den Goldstandard der Immunsuppression nach Nierentransplantation dar, und es steht deshalb im Interesse der klinischen Forschung, die unerwünschten Nebenwirkungen zu verstehen und behandeln zu können.

1.3 Die Prüfsubstanz: Prostaglandin E₁ (PGE₁)

1.3.1 Bisheriger Einsatz und Wirkungsweise von PGE₁

PGE₁ wird zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt. Die ersten Versuche zu PGE₁ in Zusammenhang mit pAVK stammen aus den siebziger Jahren. Erstmals wurde 1979 die Zulassung in Japan erteilt, und seit 1985 ist PGE₁ in Deutschland zur Therapie der pAVK im Stadium III und IV zugelassen. In zahlreichen Studien wurde die Überlegenheit von PGE₁ gegenüber Placebo und ATP, der bis dato einzigen verfügbaren Therapie der pAVK, bewiesen [46]. Seitdem ist der Einsatz von PGE₁ bei der pAVK etabliert, und viele Patienten konnten so vor einer Amputation bewahrt werden. Durch die Verabreichung von PGE₁ bei arterieller Verschlusskrankheit kommt es zu einer Reduktion der Schmerzen und des Schmerzmittelbedarfs, zu einer Verlängerung der Gehstrecke, einer Besserung oder Abheilung von Ulzera und bei einigen Patienten zu einer Rückführung in das Stadium IIb, was zahlreiche Studien bewiesen [40;46].

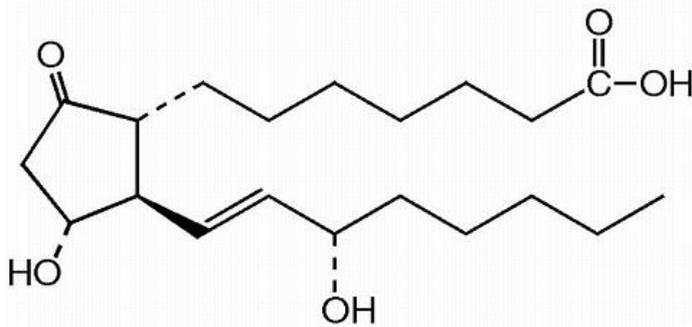
Zu den vielfältigen Effekten zählen unter anderem eine dilatative Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, antiaggregatorische und antithrombotische Wirkung. Ferner kommt es unter Administration von PGE₁ zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, einer Hemmung der Neutrophilenaktivierung und zu einer Verbesserung des zellulären Stoffwechsels und der Mikrozirkulation. Auf die einzelnen Wirkmechanismen wird in den Abschnitten 1.3.3 bis 1.3.7 näher eingegangen.

PGE₁ kann intraarteriell oder intravenös verabreicht werden. Es wird als Kurzinfusion oder mittels Infusionspumpe über einen Zeitraum von 60 Minuten appliziert. Die Standarddosis bei der intravenösen Infusion beträgt zweimal täglich eine Ampulle Alprostadi¹, entsprechend 20µg PGE₁.

¹ Alprostadi: Wirkstoff des synthetisch hergestellten PGE₁

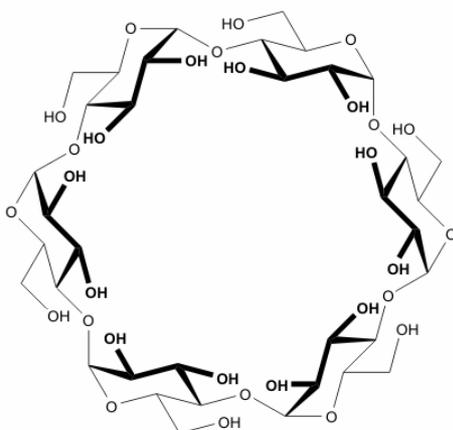
1.3.2 Chemische Struktur und Pharmakokinetik

Prostaglandine sind körpereigene Substanzen, die wie Leukotriene und Thromboxane zur Gruppe der Eikosanoide gehören. Eikosanoide sind Produkte aus dem Fettsäuremetabolismus und können aus Bestandteilen der Zellmembran synthetisiert werden. Somit stehen sie in nahezu allen körpereigenen Geweben fast unbegrenzt zur Verfügung. Jedoch wird PGE_1 nach Freisetzung rasch enzymatisch inaktiviert, so dass die Wirkung auf die Nähe des Syntheseortes beschränkt ist [46]. In Alprostadil, der synthetisch hergestellten Form von PGE_1 , liegt PGE_1 als Einschlussverbindung in alpha-Cyclodextrin vor. Es handelt sich hierbei um ein zyklisches Glukoseoligomer, das die Stabilität und Wasserlöslichkeit von PGE_1 erheblich verbessert [42]. Die chemische Bezeichnung von PGE_1 lautet: (11alpha, 13 E, 15 S)-11,15-dihydroxy-9-oxoprost-13 en-1-säure. Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$. Strukturformel:



Die Summenformel von alpha-Cyclodextrin lautet: $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30}$.

Strukturformel:



Nach intravenöser Infusion von PGE_1 , steigt der Plasmaspiegel innerhalb weniger Minuten an und bleibt während der Infusion konstant [46]. Cawello et al. wiesen in einer Studie zur Pharmakokinetik von PGE_1 eine zweiphasige Halbwertszeit nach [6]. Diese beträgt in der alpha-Phase wenige Sekunden und einige Minuten in der beta-Phase. PGE_1 ist also eine instabile Verbindung und wird bei der ersten Lungenpassage zu 60% bis 90% metabolisiert. Zuerst wird PGE_1 zu 15-Keto- PGE_1 (K- PGE_1) oxidiert, dann zu 15-Keto-13,14-Dihydro- PGE_1 (KH_2 - PGE_1) reduziert. KH_2 - PGE_1 wird in Leber, Milz und Niere weiter zu 13,14-Dihydro- PGE_1 (PGE_0) metabolisiert [2;7;37]. PGE_0 ist ein aktiver Metabolit von PGE_1 , der eine vergleichsweise lange, terminale Halbwertszeit von 0,5 Stunden aufweist [6].

1.3.3 Molekularer Wirkungsmechanismus

PGE_1 verändert durch Bindung an einen membranständigen, G-Protein gekoppelten Rezeptor den cAMP Gehalt der Zielzelle, und beeinflusst dadurch die Adenylatzyklase [46]. Es ist jedoch abhängig vom jeweiligen Regulatorprotein (G-Protein), ob der cAMP-Spiegel der Zelle dabei erhöht oder vermindert wird. So verursacht PGE_1 in Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten eine Erhöhung des cAMP-Spiegels, in säuresezernierenden Zellen dagegen, nimmt der cAMP-Gehalt ab [46].

Des Weiteren beeinflusst PGE_1 auch die Kalziumkonzentration der Zielzelle. In neutrophilen Granulozyten, sowie in Thrombozyten wird der Kalziumspiegel unter Applikation von PGE_1 gesenkt [46]. Welche Effekte die Beeinflussung des cAMP-Spiegels und der Kalziumkonzentration in den jeweiligen Zielzellen hervorruft, wird in den Abschnitten 1.3.4 bis 1.3.7 beschrieben.

1.3.4 Antithrombotische Wirkung und Beeinflussung der Hämostase

PGE_1 führt in Thrombozyten zu einer Erhöhung des cAMP-Gehalts und einer Hemmung der intrazellulären Kalziummobilisierung [57]. Ebenso wird eine Hemmung der Proteinkinase C (PKC) [11] beschrieben. Die intrazelluläre Kalziumfreisetzung wie

auch die Aktivierung der PKC sind Voraussetzungen einer Aggregationsreaktion von Thrombozyten, die unter Applikation PGE_1 gehemmt wird [17]. Daneben beschreiben Sinzinger et al. [49] eine Verbesserung der Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktion durch Reduktion der zirkulierenden Endothelzellen, Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen und die oben beschriebene Aggregationshemmung der Thrombozyten. In der Folge kommt es zu einer Verlängerung der Thrombozytenüberlebenszeit unter Administration von PGE_1 . Zusätzlich hemmt PGE_1 die Formveränderung (shape-change) von Thrombozyten und die Synthese verschiedener aggregationsfördernder Substanzen, wie ADP, Serotonin und Thromboxan [15].

Neben der Hemmung der Thrombozytenaggregation wirkt PGE_1 durch eine gesteigerte Bildung von Plasminogenaktivatoren profibrinolytisch. Dieser Effekt wurde sowohl bei intraarterieller, als auch bei intravenöser Infusion *in vivo* beobachtet [46].

1.3.5 Die Wirkung von PGE_1 auf neutrophile Granulozyten

PGE_1 verhindert ein Überschießen von inflammatorischen Reaktionen durch direkte Wirkungen in neutrophilen Granulozyten [17]. Die in 1.3.3 beschriebene Erhöhung des cAMP-Gehalts und die Hemmung des Kalziumeinstroms in Neutrophile bewirkt eine Reihe von Mechanismen. Beispielsweise kommt es zu einer Hemmung der rezeptorvermittelten Leukotrien B_4 (LTB_4) Freisetzung [16;18;29], wodurch die Rekrutierung weiterer inflammatorischer Zellen durch Chemotaxis unterdrückt wird. Des Weiteren wird in neutrophilen Granulozyten unter Applikation von PGE_1 die Bildung toxischer Superoxidanionen gehemmt, sowie eine Degranulation der Zellen verhindert [44;46]. Außerdem vermindert PGE_1 die Adhärenz neutrophiler Granulozyten an Endothelzellen und hemmt somit die Immigration der Entzündungszellen in das Gewebe und reduziert die Verletzung von Endothelzellen [8].

Dass die durch PGE_1 vermittelte Hemmung der inflammatorischen Reaktion gewebe-
protektiv wirkt, konnte in einer Studie am ischämischen Herzen gezeigt werden [45]. Die Applikation von PGE_1 führte hier zu einer geringeren Ausprägung der Gewebeschädigung nach ischämischen Ereignissen am Herzen.

1.3.6 Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur

PGE₁ führt durch eine direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zu einer starken Vasodilatation. Hierbei kommt es zu einer Dilatation sowohl der Arteriolen und präkapillären Sphinkteren, als auch der postkapillären Venolen [46]. Dies bewirkt einen Abfall des systemischen Gesamtwiderstandes und des mittleren arteriellen Blutdruckes. Als Folge hiervon steigt das Herzzeitvolumen (HZV) an, was einerseits auf eine verminderte Nachlast und andererseits auf eine sympathische Gegenregulation zurückzuführen ist. Diese Wirkung wird jedoch nur bei sehr hohen Dosierungen beobachtet. Wird PGE₁ in der klinisch empfohlenen Dosis verabreicht bleiben die Effekte auf Blutdruck und HZV weitgehend aus [46]. Trotzdem führt auch eine klinische Dosierung zu einer Zunahme des Blutflusses in verschiedenen Geweben. Dieser Effekt ist am ausgeprägtesten in der Femoralarterie und den Karotiden zu beobachten. Weitaus schwächer dagegen fällt die Erhöhung der Durchflussrate der Aa. mesentericae, Aa. coronariae und Aa. renales aus. Die Flussrate nimmt in der A. femoralis schon bei einer subklinischen Dosierung von 30ng/kg KG um 240% zu, in der A. renalis dagegen sind weitaus höhere Dosierungen notwendig. Jedoch kommt es auch hier zu einer signifikanten Steigerung des Blutflusses um 40% bei einer Dosierung von 300ng/kg KG, was einer klinischen Dosierung von 20µg (eine Ampulle Alprostadil) bei einem 70kg schweren Patienten entspricht.

Neben der direkten Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände, antagonisiert PGE₁ den vasokonstriktischen Effekt von Leukotrien D₄ (LTD₄) und reduziert zudem die Freisetzung von Thromboxanen und Leukotrienen [46].

1.3.7 Verbesserung des Stoffwechsels und der Mikrozirkulation

Neben den vasodilatativen, antiaggregatorischen und profibrinolytischen Wirkungen von PGE₁, werden auch direkte Wirkungen auf den Metabolismus der Zelle unter Verabreichung von PGE₁ beobachtet. Insbesondere der Stoffwechsel unter oxidativem Stress wird durch PGE₁ positiv beeinflusst. So konnte in einer Studie von Creutzig et al. eine Erniedrigung des Laktat/Pyruvat Quotienten, und ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck in der arbeitenden Skelettmuskulatur unter Behandlung mit PGE₁ beobachtet werden [10]. Stiegler et al. wiesen ähnliche metabolische Effekte nach [52]. Unter intraarterieller Infusion von PGE₁ konnte eine Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, eine gesteigerte Glukoseutilisation, sowie ein Wechsel vom katabolen in den anabolen Aminosäurestoffwechsel beobachtet werden [51-53].

1.3.8 Weitere Wirkungen von PGE1

PGE₁ erhöht die Verformbarkeit von Erythrozyten und hemmt die Erythrozytenaggregation, was eine Verbesserung des Blutflusses in den Kappilargebieten nach sich zieht [46].

Daneben zeigte sich, dass PGE₁ auch einen anti-atherosklerotischen Effekt aufweist. Unter Applikation von PGE₁ konnte eine Hemmung der bei der Atherosklerose übermäßig stattfindenden Proliferation glatter Muskelzellen, im Tiermodell nachgewiesen werden [46]. Außerdem wirkt PGE₁ auch durch eine positive Beeinflussung des Lipidstoffwechsels anti-atherosklerotisch. Unter Verabreichung von PGE₁ konnte eine gesteigerte Expression von LDL-Rezeptoren und ein signifikant geringerer Cholesteringehalt hypercholesterinämischer Arterienwände erreicht werden [50].

In den säuresezernierenden Zellen des Magens hemmt PGE₁ durch Veränderung des cAMP-Gehalts die Säuresekretion und wirkt somit schleimhautprotektiv.

1.4 Fragestellung

Bei der postmortalen Nierenspende entsteht ein durch Ischämie bedingtes Gewebetrauma im Spenderorgan, das sich negativ auf die initiale Transplantatfunktion auswirkt, je ausgeprägter es ist. Angesichts zahlreicher Untersuchungen zu Ischämie- und Reperfusionsschäden, sowie zu DGF wird klar, wie weitreichend die Folgen eines primär nicht funktionierenden Transplantates sein können [3;9;12;13;19;26;32;34;36;41;48]. Obwohl die Verbesserung der Verfahrensstruktur bei der Explantation und Lieferung der Organe in den letzten Jahren eine Verkürzung der Ischämiezeiten zur Folge hatte, lässt sich die Traumatisierung der Spenderorgane nicht vollständig verhindern. Auch Alternativen zur Lagerung der Transplantate in University-of-Wisconsin-Lösung (UW-Lösung), wie zum Beispiel das Verfahren der „pulsatile preservation“² brachten nicht die erhofften Effekte, so dass die Lagerung in UW-Lösung immer noch als Standardverfahren bei postmortaler Organspende gilt.

Aufgrund der zahlreichen positiven Effekte von PGE₁ auf ischämisches Gewebe, wurde in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, nach allogener, humaner Kadaver Nierentransplantation, ein aus PGE₁ und Furosemid bestehendes Medikamentenregime verabreicht. Ziel dieser Behandlung ist es, die während der Ischämie entstehende Gewebetraumatisierung bei Nierentransplantationen zu reduzieren, und somit eine Verbesserung der primären Transplantatfunktion zu erreichen. Um diese Hypothese zu verifizieren und statistisch zu belegen, wurde die vorliegende retrospektive Studie entworfen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- führt die Applikation des beschriebenen Medikamentenregimes zu einer Verringerung der Inzidenz von DGF?
- Ist die Ausprägung und die Dauer von DGF unter Behandlung mit PGE₁ und Furosemid geringer?

² Pulsatile preservation ist ein experimentelles Verfahren bei dem die Transplantate, im Gegensatz zur UW-Lösung, ähnlich wie im Körperkreislauf perfundiert werden

-
- Kommt es zu einer verminderten Anzahl postoperativer Dialysen unter dieser Medikation?
 - Wie wirkt sich die Applikation von Schleifendiuretika und Prostaglandinen auf die Retentionsparameter aus?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienaufbau und Studienziel

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten von 200 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 1993 bis 2004 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München eine postmortale Nierenspende erhalten haben. Alle verwendeten Daten entstammen den in der jeweiligen Patientenakte archivierten Krankenblättern und Befunden. Um die Gruppen so homogen wie möglich zu gestalten, wurden die unter 2.1.2 beschriebenen Ausschlusskriterien festgelegt.

Die PGE₁-Gruppe bilden 100 Patienten, die zwischen Oktober 2000 und Ende 2004 Empfänger einer postmortalen Nierenspende wurden. Sie erhielten das zu untersuchende perioperative Medikamentenregime, bestehend aus der intra- und postoperativen Applikation von Furosemid und PGE₁. Als Kontrollgruppe dienten 100 Patienten die im Zeitraum von Januar 1993 bis September 2000 eine Leichenniere erhielten. Diesem Kollektiv wurde kein PGE₁ verabreicht und Furosemid nur bei Bedarf, in geringen Einzeldosen. Eine genaue Beschreibung des untersuchten perioperativen Medikamentenregimes, sowie der studienrelevanten Begleitmedikation befindet sich im Abschnitt 2.2 .

Ziel dieser Studie ist, den Effekt der perioperativen, hochdosierten Applikation von Prostaglandinen und Schleifendiuretika auf die primäre Funktionsrate der Transplantate zu untersuchen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich auf die ersten 14 postoperativen Tage. Auswirkungen auf die Langzeitfunktion wurden nicht untersucht. Ereignisse die nach dieser Zeit eintraten, wie beispielsweise akute Abstoßungsperioden ab dem 15. postoperativen Tag, fanden keine Beachtung.

2.1.2 Festlegung der Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten die eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Alter unter 18 Jahren
- Zweit- oder Mehrfachtransplantierte
- Empfänger von Lebendspenden
- Patienten mit schweren kardialen Erkrankungen (EF<35%)
- Patienten mit schweren hepatischen Erkrankungen
- Patienten deren Transplantat nie eine Funktion aufgenommen hat
- Applikationsdauer von PGE₁ von weniger als 24h

2.1.3 Erfassung der Zielkriterien

Um die Funktion der transplantierten Organe beurteilen zu können, wurden für jeden Patienten folgende Parameter erhoben:

- die Anzahl der postoperativ notwendigen Dialysebehandlungen
- die Inzidenz und Dauer von DGF
- die tägliche Urinausscheidung
- der Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, sowie
- der Verlauf der Kreatininclearance

Die Anzahl der postoperativ notwendigen Dialysebehandlungen wurde im Entlassungsbrief und im Krankenblatt protokolliert. Die Inzidenz und Dauer von DGF ergab sich aus den Ausscheidungswerten, die genaue Bilanzierung der Einfuhr und Ausfuhr war im Krankenblatt aufgezeichnet. DGF wurde definiert als eine Oligurie von weniger als 500ml Urin in 24 Stunden ab dem ersten postoperativen Tag. Patienten, deren Transplantat primär eine normale Ausscheidungsfunktion zeigte und erst später oligurisch wurde fielen nicht unter die Kategorie DGF.

Der Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff ergab sich aus den Laborbefunden von sechs Einzelmessungen. Bei jedem Patienten wurde zunächst ein präoperativer Ausgangswert unmittelbar vor der Transplantation bestimmt. Im Verlauf der ersten 14 postoperativen Tage wurden die Retentionsparameter fünf mal kontrolliert. Die einzelnen Messungen wurden jeweils am 1. oder 2. Tag (erste Messung), am 5. oder 6. Tag (zweite Messung), am 8. oder 9. Tag (dritte Messung), am 10. oder 11. Tag (vierte Messung) und am 12. oder 13. postoperativen Tag (fünfte Messung) durchgeführt. Alle Werte entstammen den Laborbefunden der Krankenakten.

Um individuelle Faktoren, wie Alter, Körpergewicht und Geschlecht bei der Beurteilung der Transplantatfunktion zu berücksichtigen, wurde die Kreatininclearance im Verlauf der ersten 14 postoperativen Tage mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnet:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{kgKG}}{\text{Serumkreatin } \text{mg/dl} \times 72}$$

Für jede einzelne Messung der Serumkreatininwerte wurde die entsprechende Clearance errechnet und protokolliert. Bei weiblichem Geschlecht wurde der Wert mit 0.85 multipliziert. Als Körpergewicht lag das unmittelbar präoperative Gewicht der Patienten zugrunde um Ungenauigkeiten durch Infusionstherapie weitgehend auszuschließen. Das Gewicht wurde den Anästhesieprotokollen entnommen.

2.1.4 Aufzeichnung klinisch relevanter Nebenkriterien

Neben den unmittelbaren Funktionsparametern der Niere wurden allgemeine Patientendaten und eventuelle Einflussgrößen erhoben. Dies waren im Einzelnen:

- das Alter und Geschlecht der Patienten
- die Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz führte
- das Alter der Spender
- die kalten und warmen Ischämiezeiten

-
- die Anzahl und Art der Abstoßungsperioden während des Beobachtungszeitraumes, sowie
 - die Anzahl der CMV-Infektionen

Das Alter und Geschlecht der Patienten, sowie die Grunderkrankung wurde den Patientenakten entnommen. Die kalten und warmen Ischämiezeiten, sowie das Alter der Spender entstammen den bei Eurotransplant gespeicherten Daten, oder den OP-Protokollen. Anzahl und Art der Abstoßungsperioden waren im Entlassungsbrief dokumentiert oder wurden, im Falle einer stattgefundenen Biopsie, direkt den Biopsiefunden entnommen.

Zur Erkennung von CMV-Infektionen wurden, neben der klinischen Diagnostik, routinemäßige Laborkontrollen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt. Aufgrund der Immunsuppression galt eine CMV-Infektion schon bei mehr als 10 000 Kopien pro μl Patientenserum als nachgewiesen.

2.2 Studienrelevante Medikation

2.2.1 PGE₁-Furosemid Regime

Das untersuchte perioperative Medikamentenregime setzt sich zusammen aus der intravenösen Applikation von PGE₁ mit einer Dosierung von 2x40µg/d ab dem ersten postoperativen Tag und der hochdosierten, perioperativen, intravenösen Applikation von Furosemid. Als Initialdosis wurden intraoperativ 250mg Furosemid nach Anastomosenöffnung verabreicht. Postoperativ wurde Furosemid über Infusionspumpe in einer Dosierung von 10mg/h appliziert.

Dieses Medikamentenregime wurde ausschließlich Patienten der PGE₁-Gruppe verabreicht. Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein PGE₁ und Furosemid wurde nur in geringen Einzeldosen, nie jedoch über Infusionspumpe oder über einen längeren Zeitraum verabreicht.

2.2.1.1 Applikationsdauer und Dosierung von PGE₁

PGE₁ wurde im Mittel über 3,08 Tage (SD = 1,69) vom ersten postoperativen Tag an verabreicht. Bei Patienten mit unmittelbar guter Transplantatfunktion und promptem Rückgang der Retentionsparameter wurde PGE₁ in Einzelfällen schon vorher abgesetzt. In Ausnahmefällen musste die Behandlung auch wegen klinischer Kontraindikationen beendet werden. Bei Applikation unter 80µg gesamt, also weniger als 24 Stunden, wurden die entsprechenden Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Bei mäßiger Transplantatfunktion und guter Verträglichkeit wurde die Behandlung mit PGE₁ über einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen fortgesetzt.

2.2.1.2 Applikationsdauer und Dosierung diuretisch wirksamer Substanzen

Furosemid wurde in der PGE₁-Gruppe durchschnittlich über 2,53 Tage (SD = 1,80) kontinuierlich intravenös appliziert. In Einzelfällen, bei denen es zu kompletter Anurie kam, musste Furosemid schon vorher abgesetzt werden. Ebenso wurde die Behandlung mittels Infusionspumpe bei Polyurie, mit Werten über 4000ml pro Tag beendet und auf orale Applikation von dreimal 80mg umgestellt. Patienten mit mäßiger Ausscheidungsfunktion erhielten Furosemid über Infusionspumpe bis zur Normalisierung der Transplantatfunktion. Bei der statistischen Auswertung wurde ein eventuell negativer Einfluss der hochdosierten Applikation von Furosemid auf die Retentionsparameter untersucht.

Patienten der Kontrollgruppe erhielten intraoperativ 20mg – 60mg Furosemid i.v. nach Anastomosenöffnung, postoperativ wurde Furosemid nur bei Bedarf in Einzeldosen zwischen 20mg – 40mg/d, nie jedoch per Infusionspumpe oder als festes Schema verabreicht.

Alle Patienten, sowohl der PGE₁- wie auch der Kontrollgruppe, erhielten intraoperativ zusätzlich 250ml Mannit i.v. zur Induktion der Diurese.

2.2.2 Immunsuppressiva

2.2.2.1 Induktions- und Erhaltungstherapie

Die Induktion der immunsuppressiven Therapie bestand bei allen Patienten, sowohl der PGE₁-Gruppe (n=100), als auch der Kontrollgruppe (n=100) aus einer intraoperativen Applikation von 500mg Prednisolon i.v. vor Anastomosenöffnung. Zusätzlich wurde sechs Patienten der Kontrollgruppe, im Rahmen einer parallel laufenden klinischen Studie, ein Interleukin-2-Rezeptor-AK zur Unterstützung der Induktionstherapie appliziert.

Die Erhaltungstherapie setzte sich grundsätzlich aus einer Kombination, bestehend aus einem CNI, Steroiden und einem Medikament mit additivem immunsuppressivem Effekt, zusammen. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraums dieser retrospektiven Analyse (von 1993 bis 2004) unterschieden sich die immunsuppressiven Sche-

mata hinsichtlich des verwendeten additiven Immunsuppressivums. Bis einschließlich 1995 wurde Azathioprin (AZA) ergänzend zu einem CNI und Steroiden appliziert. Danach erhielten bereits einige Patienten Mycophenolat Mofetil (MMF) als ergänzende Immunsuppression. Ab 1997 wurde AZA gänzlich durch MMF ersetzt.

Daraus ergibt sich, dass in der PGE₁-Gruppe ausschließlich MMF als additives Immunsuppressivum im Rahmen der Erhaltungstherapie eingesetzt wurde. Die Kombination unterschied sich hier nur in der Art des verwendeten CNIs. 73 von 100 Patienten der PGE₁-Gruppe erhielten über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Tripel-Therapie³ bestehend aus CyA, Prednisolon und MMF, 25 Patienten erhielten Tacrolimus (FK506), Prednisolon und MMF. Nur ein Patient wurde nach einer initialen Tripel-Therapie mit CyA, am zwölften postoperativen Tag infolge einer Abstoßung auf FK506 umgestellt. Ein Weiterer dieser Gruppe erhielt aufgrund langer kalter Ischämiezeit eine Initialtherapie mit ATG am ersten und vierten postoperativen Tag und ab dem fünften postoperativen Tag eine Tripel-Therapie mit CyA. Die Verteilung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie in der PGE₁-Gruppe ist in Tabelle 1 dargestellt.

Erhaltungstherapie	Anzahl der Patienten
CyA/Prednisolon/MMF	73
FK506/Prednisolon/MMF	25
Umstellung auf FK506/Prednisolon/MMF	1
Initiale ATG-Behandlung	1

Tabelle 1: Immunsuppressive Erhaltungstherapie der PGE₁-Gruppe

Die Tripel-Therapie wurde dann bereits mit Tacrolimus begonnen, wenn präformierte Antikörper beim Empfänger nachgewiesen werden konnten, oder im Crossmatch mehr als ein HLA-Mismatch vorlag. Patienten wurden nachträglich auf Tacrolimus umgestellt, wenn eine stärkere Immunsuppression, zum Beispiel nach Behandlung schwerer akuter Abstoßungsreaktionen, benötigt wurde. Eine Initialtherapie mit ATG wurde nur in einem Ausnahmefall aufgrund der langen kalten Ischämiezeit verabreicht.

³ Tripel-Therapie: Kombination aus drei Immunsuppressiven Substanzen, bestehend aus einem CNI, Steroiden und einem additivem Immunsuppressivum

In der Kontrollgruppe erhielten 99 von 100 Patienten CyA als CNI, nur einer wurde mit FK506 behandelt. Die Tripel-Therapie variierte hier hauptsächlich hinsichtlich des additiven Immunsuppressivums. Eine Tripel-Therapie mit CyA, Prednisolon und AZA wurde 50 von 100 Patienten der Kontrollgruppe verabreicht, 43 Patienten erhielten CyA, Prednisolon und MMF. Sechs Patienten wurde, aufgrund der erwähnten Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Ak, zunächst nur eine Kombination aus CyA und Prednisolon als Erhaltungstherapie appliziert. Diese wurde nach Abschluss der Interleukin-2-Rezeptor-Ak Therapie auf eine Tripel-Therapie mit CyA, Prednisolon und AZA umgestellt. Tabelle 2 veranschaulicht das Schema der Erhaltungstherapie der Kontrollgruppe.

Erhaltungstherapie	Anzahl der Patienten
CyA/Prednisolon/AZA	50
CyA/Prednisolon/MMF	43
FK506/Prednisolon/MMF	1
CyA/Prednisolon + CyA/Prednisolon/AZA	6

Tabelle 2: Immunsuppressive Erhaltungstherapie der Kontrollgruppe

Die angestrebten Plasmaspiegel für CyA lagen zwischen 110ng/ml und 175ng/ml in den ersten drei Monaten, danach zwischen 70ng/ml und 135ng/ml. Für FK506 galten folgende Grenzwerte: 7ng/ml – 11ng/ml in den ersten sechs Monaten, danach 4ng/ml – 7ng/ml. Die Medikamentenspiegel wurden in täglichen Laborkontrollen ermittelt und die Dosierung gegebenenfalls angepasst. AZA wurde in einer täglichen Dosis von 1-2mg/kg KG/d verabreicht, die Dosis von MMF betrug 2x1g/d. Die Dosierung von Prednisolon unterlag folgendem Schema:

	intraoperative Induktion	1.pOP Tag	2.pOP Tag	3.pOP Tag	4.pOP Tag	5.pOP Tag	6.pOP Tag	folgende Tage
mg Prednisolon	500	500	500	250	125	80	60	40

Tabelle 3: Schema der intravenösen Prednisolonapplikation

2.2.2.2 Abstoßungsbehandlung

Patienten, die eine akute Abstoßungsreaktion (histologisch gesichert) entwickelten, oder bei denen der dringende klinische Verdacht hierfür bestand erhielten eine Bo-

lustherapie, bestehend aus 500mg Prednisolon i.v. an drei aufeinander folgenden Tagen, sofern die Plasmaspiegel der verabreichten Immunsuppressiva im therapeutischen Bereich lagen. War dies nicht der Fall, so erfolgte außerdem eine Dosisanpassung.

Steroidresistente Abstoßungsreaktionen wurden entweder mit polyklonalen- oder monoklonalen AK unterstützend therapiert. Als polyklonaler Ak wurde Antihuman-T-Zell-Immunglobulin (ATG) verwendet, als monoklonaler AK diente der, gegen das CD3-Molekül menschlicher Lymphozyten gerichtete, Ak Orthoclone (OKT3). Die Therapie mit OKT3 wurde über zehn Tage durchgeführt, während dieser Zeit wurde das übrige immunsuppressive Schema fortgeführt und gegebenenfalls in der Dosis angepasst. In einigen Fällen wurde anschließend auf Tacrolimus umgestellt.

2.2.3 Begleitende Medikation

2.2.3.1 Applikation von Dopamin und Dobutamin

Als begleitende Medikation erhielten alle Patienten entweder Dopamin oder Dobutamin, wobei in der Kontrollgruppe ausschließlich Dopamin verabreicht wurde. Die intravenöse Applikation erfolgte über eine Infusionspumpe in einer Dosierung von 5mg/h. Dopamin wurde in der PGE₁-Gruppe durchschnittlich über 2,82 Tage verabreicht (SD = 1,85), die mittlere Applikationsdauer in der Kontrollgruppe lag bei 2,72 Tagen (SD = 2,07). Das in der PGE₁-Gruppe alternativ applizierte Dobutamin wurde durchschnittlich über 1,49 Tage (SD = 1,06) und ebenfalls mit einer Dosierung von 5mg/h verabreicht.

2.2.3.2 Behandlung von CMV-Infektionen

Der Verdacht einer CMV-Infektion wurde im Routinelabor mittels PCR nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Aufgrund der reduzierten Immunabwehr wurde schon bei Werten unter 10.000 DNS-Kopien/ μ l Patientenserum eine Therapie begonnen, sofern der Patient auch klinische Symptome zeigte. Ansonsten galt die übliche Grenze von mehr als 10.000 Kopien/ μ l. Therapiert wurde mit Ganciclovir i.v..

2.2.3.3 Behandlung weiterer opportunistischer Infektionen

Bakterielle Harnwegsinfektionen wurden sowohl klinisch, als auch durch routinemäßig durchgeführte mikrobiologische Untersuchung des Urins diagnostiziert. In Fällen mit besonders ausgeprägter klinischer Symptomatik wurde initial eine unspezifische Antibiose mit Ciprofloxacin oder Ampicillin+Sulbactam begonnen. Nach Erstellung eines Antibiogramms wurde gegebenenfalls auf eine resistenzgerechte, antibiotische Therapie umgestellt. In weniger schweren Fällen erfolgte die Therapie erst nach der Erstellung des Antibiogramms.

2.3 Statistische Verfahren

2.3.1 Statistische Maßzahlen

Als statistische Maßzahlen dienten Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD), sowie das 25% Quartil und das 75% Quartil und Extremwerte.

2.3.2 Statistische Testverfahren

Zur Signifikanztestung dienten die statistischen Testverfahren nach Wilcoxon W und Mann-Whitney U, sowie der Pearson Chi-Square Test und der Fisher's Exact Test. Mittels Generalized Estimated Equations (GEE) wurde die Beeinflussung eines zu aufeinanderfolgenden, feststehenden Zeitpunkten gemessenen Wertes durch einen anderen Parameter analysiert. Als signifikant galt ein p-Wert unter 0,05.

2.3.3 Graphische Darstellungen

Zur graphischen Darstellung wurden Liniendiagramme, Säulendiagramme und Boxplots verwendet. In den Linien- und Säulendiagrammen ist die einfache SD gegebenfalls nach oben und unten mit Fehlerindikatoren angezeigt. Die Boxplots zeigen eine graphische Veranschaulichung des Median, des 25%- und 75%-Quartils, sowie des 1,5-fachen Interquartilbereichs und der Extrem- und Ausreißerwerte.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Gruppen bezüglich Rahmenbedingungen

3.1.1 Verteilung der Geschlechter

Die Verteilung der Geschlechter ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen PGE₁-Gruppe und Kontrollgruppe (p-Wert = 0.882). In der Kontrollgruppe waren 34% Frauen, 66% Männer, in der PGE₁-Gruppe 35% Frauen, 65% Männer.

	Frauen	Männer	Gesamt
PGE ₁ -Gruppe	35	65	100
Kontrollgruppe	34	66	100

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

3.1.2 Vergleich des Patienten- und Spenderalters

Das Patientenalter war in der PGE₁-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (p-Wert = 0,009). Der Mittelwert des Patientenalters in der PGE₁-Gruppe lag bei 51,99 (SD = 13,61) Jahren, gegenüber 47,09 (SD = 12,75) Jahren in der Kontrollgruppe.

Das Alter der Spender war in der PGE₁-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (p-Wert < 0,001). Der Mittelwert des Spenderalters in der Kontrollgruppe lag bei 37,82 (SD = 16,35) Jahren, für die PGE₁-Gruppe ergab sich ein mittleres Spenderalter von 52,25 (SD = 16,23) Jahren. Die beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 5 und Abbildung 3 und 4 dargestellt.

	PGE ₁ -Gruppe	SD	Kontrollgruppe	SD	p-Wert
MW Patientenalter	51,99	13,61	47,09	12,75	0,009
MW Spenderalter	52,25	16,23	37,82	16,35	0,000

Tabelle 5: Altersdurchschnitt von Patienten und Spendern

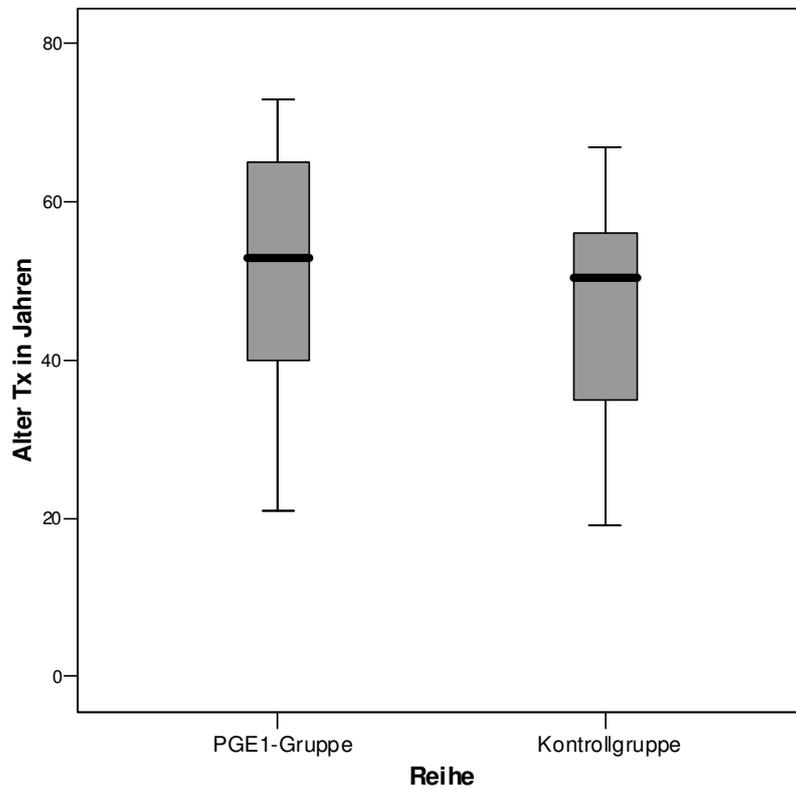


Abbildung 3: Verteilung des Patientenalters; Das Diagramm veranschaulicht die Altersstruktur der Patienten beider Gruppen im Boxplot mit Median, 25%- und 75%-Quartil, sowie 1,5-fachem Interquartilbereich.

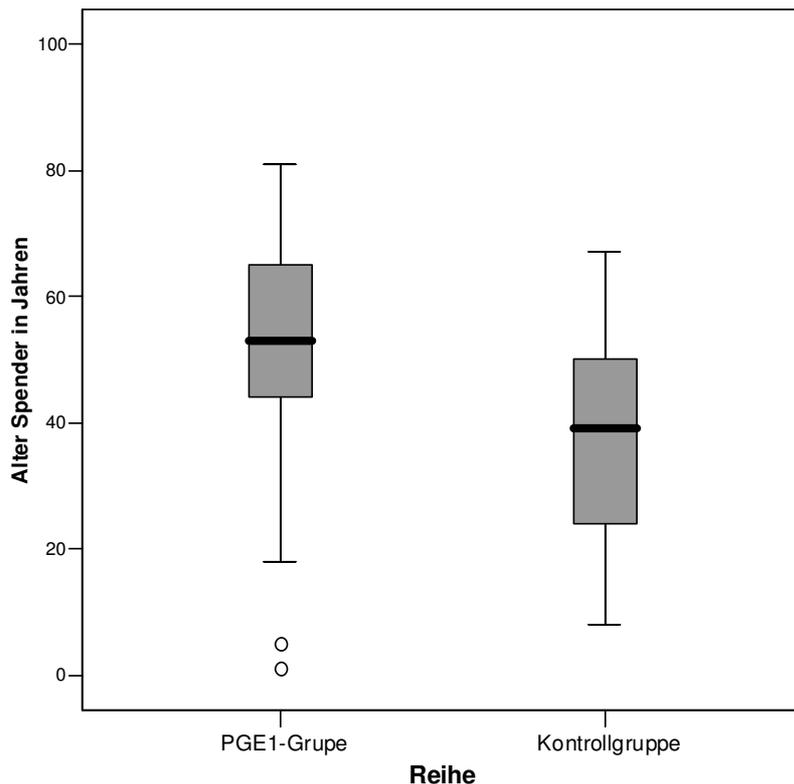
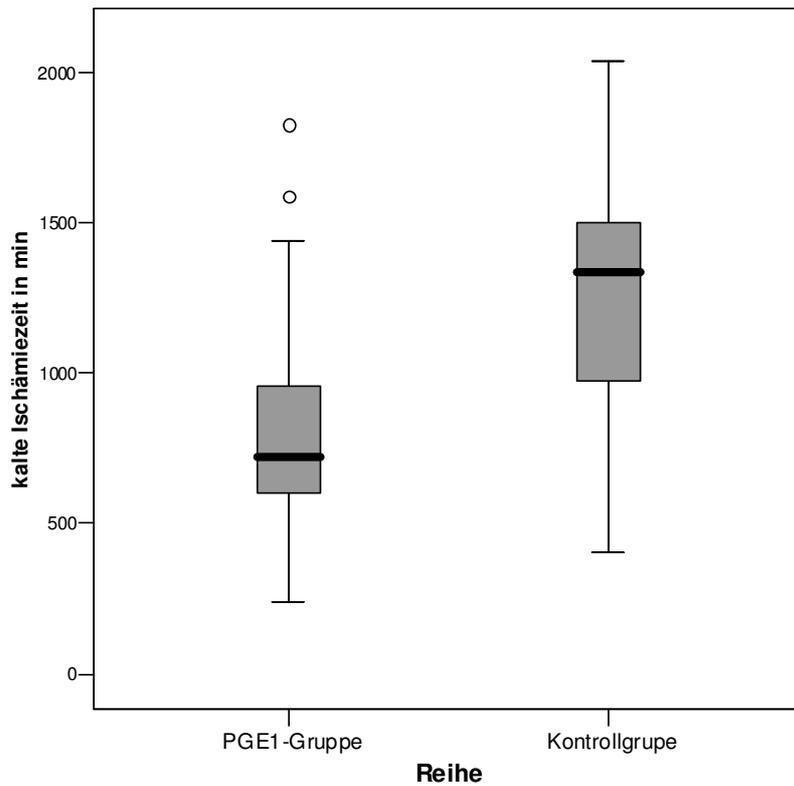


Abbildung 4: **Verteilung des Spenderalters;** Das Diagramm veranschaulicht die Altersstruktur der Spender beider Gruppen im Boxplot mit Median, 25%- und 75%-Quartil, sowie 1,5-fachem Interquartilbereich und Ausreißerwerten.

3.1.3 Vergleich der Ischämiezeiten

Die kalten Ischämiezeiten waren in der PGE₁-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (p-Wert < 0,001). Der Mittelwert für die kalte Ischämiezeit in der PGE₁-Gruppe lag bei 798,21min (13h18min) mit einer SD von 323,83 min (5h24min), im Gegensatz zu 1242,30min (20h42min) mit einer SD von 392,69 min (6h33min) in der Kontrollgruppe. Auch die warmen Ischämiezeiten waren in der PGE₁-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (p-Wert = 0,004). Im Mittel ergab sich eine warme Ischämiezeit von 33,44min (SD = 24,11 min) in der PGE₁-Gruppe, versus 34,33min (SD = 7,25min) in der Kontrollgruppe.

	PGE ₁ -Gruppe		Kontrollgruppe	
	MW in min.	SD	MW in min.	SD
kalte Ischämiezeit	798,21	323,83	1242,30	392,69
warme Ischämiezeit	33,44	24,11	34,33	7,25

Tabelle 6: Ischämiezeiten**Abbildung 5: kalte Ischämiezeiten;** Vergleich der kalten Ischämiezeiten im Boxplot, mit Median, 25%- und 75%-Quartil, sowie 1,5-fachem Interquartilbereich und Ausreißerwerten.

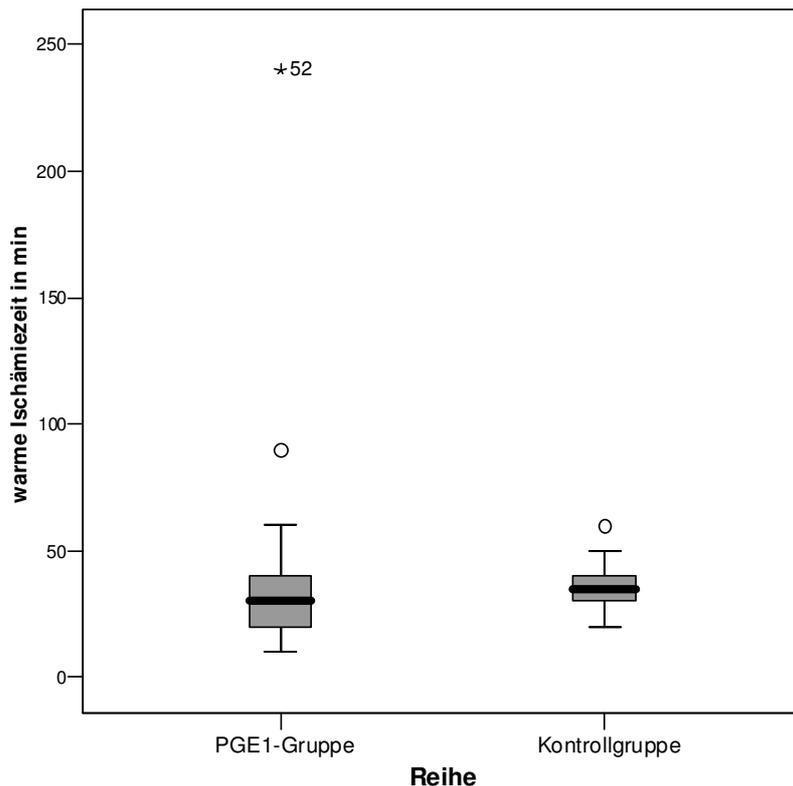


Abbildung 6: warme Ischämiezeiten; dargestellt im Boxplot mit Median, 25%- und 75%-Quartil, sowie 1,5-fachem Interquartilbereich und Ausreißerwerten, sowie Extremwerten.

3.1.4 Vergleich der Inzidenz von Abstoßungsreaktionen

In der PGE₁-Gruppe konnte bei 20 von 100 Patienten eine akute Abstoßungsreaktion festgestellt werden. Bei sechs dieser 20 Patienten wurde die Diagnose klinisch gestellt, eine Biopsie wurde nicht vorgenommen. Bei den anderen 14 Patienten wurde die Diagnose histologisch gesichert.

In der Kontrollgruppe wurde bei 17 Patienten eine akute Abstoßungsreaktion innerhalb des Beobachtungszeitraums diagnostiziert, wovon eine nicht histologisch gesichert war. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zahl der Abstoßungsreaktionen (p -Wert = 0,585). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und in Abbildung 7 veranschaulicht und nach der histologischen Klassifikation aufgeschlüsselt.

Abstoßungsreaktionen									
		histologisch gesichert							
	klin. Diagn.	Borderline	Banff Ia	Banff Ib	Banff IIa	Banff IIb	Banff III	nicht klass.	gesamt
PGE ₁ -Gruppe	6	2	2	3	3	2	2	0	20
Kontrollgruppe	1	2	2	2	2	1	1	6	17

Tabelle 7: Abstoßungsreaktionen

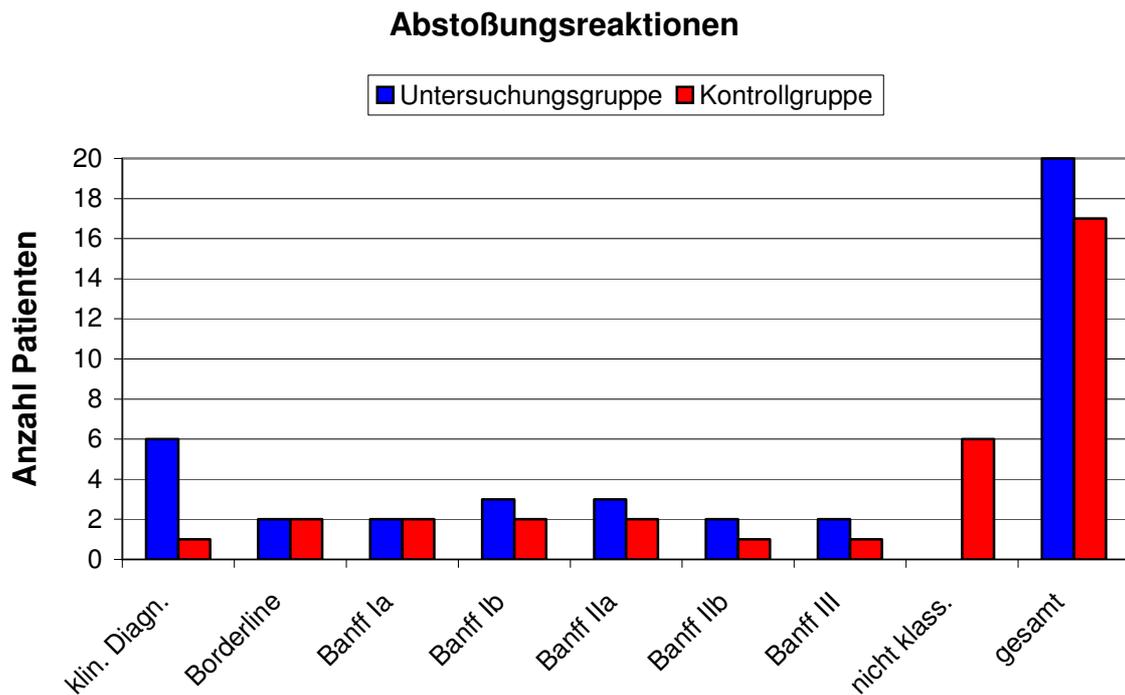


Abbildung 7: Abstoßungsreaktionen: Abbildung 7 zeigt die Anzahl und Art der Abstoßungsreaktionen der beiden Gruppen

3.1.5 Vergleich der Inzidenz von CMV-Infektionen

In der PGE₁-Gruppe traten bei 17 von 100 Patienten behandlungsbedürftige CMV-Infektionen auf, in der Kontrollgruppe waren es 24 von 100 Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,293). Die Ergebnisse werden in der Tabelle 8 zusammengefasst.

	CMV-Infektion
PGE ₁ -Gruppe	17
Kontrollgruppe	24
p-Wert	0,293

Tabelle 8: CMV-Infektionen

3.2 Vergleich der Gruppen bezüglich der renalen Funktionsparameter

3.2.1 Vergleich der Anzahl postoperativer Dialysen

Bezüglich der Anzahl an Patienten, die postoperative Dialysen benötigten, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und PGE₁-Gruppe (p-Wert = 0,599). In der PGE₁-Gruppe mussten 19 von 100 Patienten nach Transplantation dialysiert werden, in der Kontrollgruppe 22 von 100.

Unter denjenigen Patienten, die eine postoperative Dialyse benötigten, war die erforderliche Anzahl der pro Patient benötigten Dialysen in der PGE₁-Gruppe geringer (MW = 2,63 Dialysen/Patient; SD = 1,54) als in der Kontrolle (MW = 3,86 Dialysen/Patient; SD = 2,68). Jedoch konnte auch hier keine statistische Signifikanz festgestellt werden (p-Wert = 0,171). Insgesamt wurden in der PGE₁-Gruppe 50 Dialysen postoperativ durchgeführt, in der Kontrollgruppe 85. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 und Abbildung 8 und 9 dargestellt.

	Anzahl der Pat. mit postop. Dialysen	MW Dial./Pat.	SD	Gesamtzahl aller Dialysebehandlungen
PGE ₁ -Gruppe	19	2,63	1,54	50
Kontrollgruppe	22	3,86	2,68	85

Tabelle 9: Dialysebehandlungen post OP

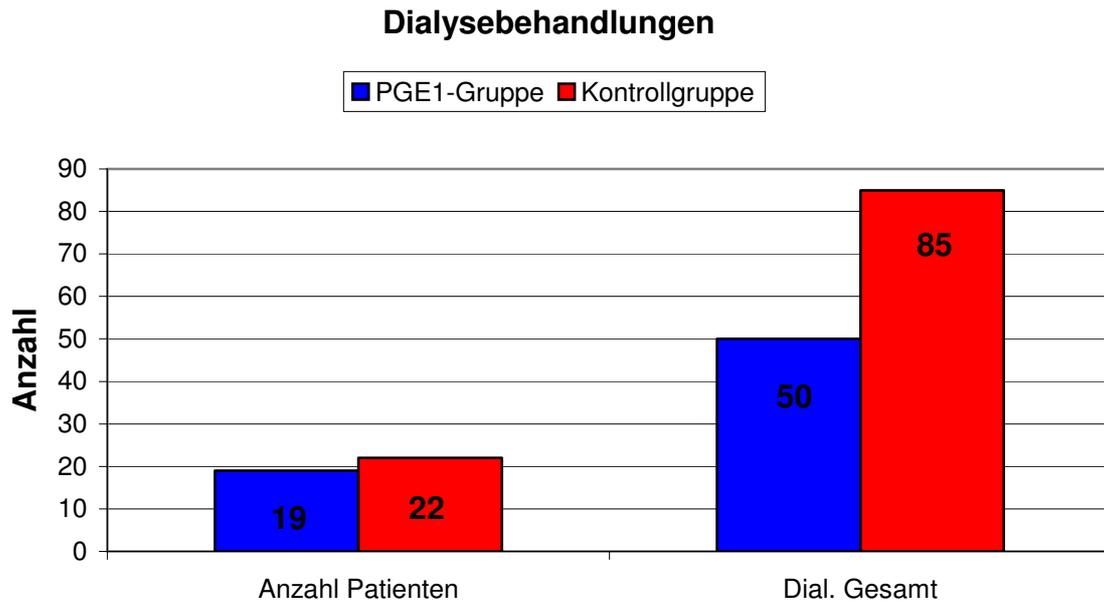


Abbildung 8: **postoperative Dialysebehandlungen:** Die Graphik gibt die Anzahl der Patienten, die postoperative Dialysen benötigen, sowie die Gesamtzahl aller Dialysen je Gruppe wieder.

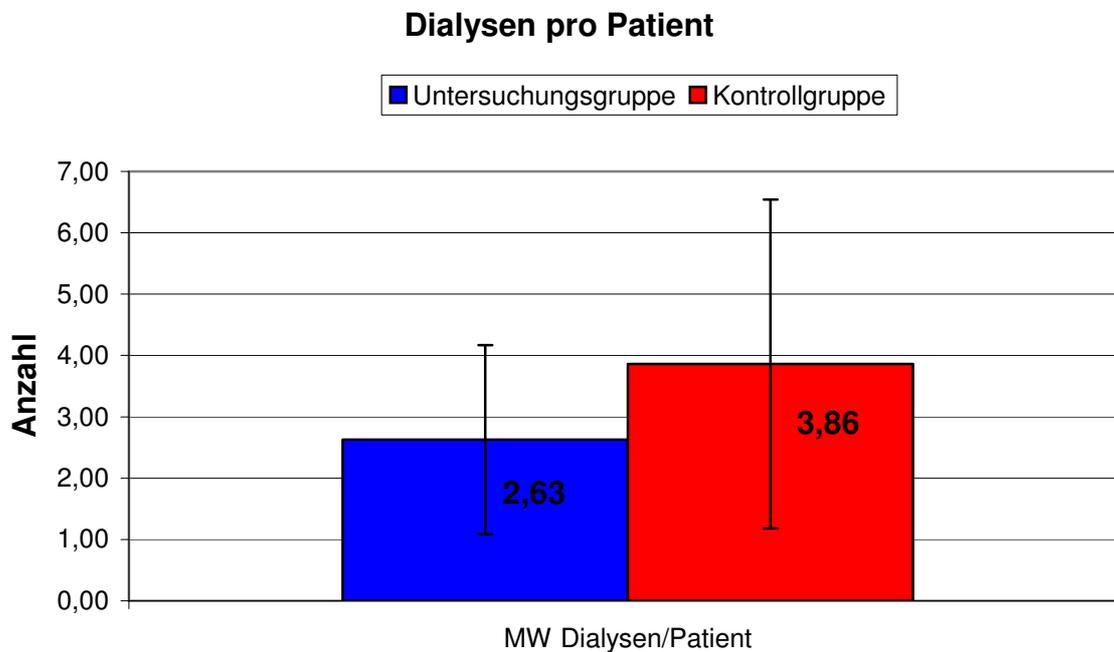


Abbildung 9: **Durchschnittliche Anzahl der Dialysen:** Die Abbildung gibt den Mittelwert der pro Patient benötigten Dialysebehandlungen, bezogen auf die Anzahl der Patienten, die postoperative Dialysen benötigen, wieder. Die SD wird mit Fehlerindikatoren angezeigt.

3.2.2 Vergleich der Inzidenz von DGF

In der PGE₁-Gruppe waren 20 von 100 Patienten nach der Transplantation vorübergehend oligurisch oder anurisch, in der Kontrollgruppe waren es 20 von 99. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe ließ sich die postoperative Ausscheidung aufgrund fehlender Unterlagen nicht mehr nachvollziehen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,972).

Die Dauer bis zum Erreichen ausreichender Urinausscheidung war jedoch in der Kontrollgruppe länger als in der PGE₁-Gruppe. So ergab sich, im Falle einer DGF, im Mittel eine Dauer von 6,20 Tagen (SD = 4,56) ohne ausreichende Funktion für die Kontrollgruppe, für die PGE₁-Gruppe von 4,25 Tagen (SD = 4,35). Bezüglich der Dauer der DGF ergab sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,069).

	Pat. ges. (n)	Anzahl der Pat. mit DGF	MW der oligurischen Tage/Pat.	SD	Gesamtzahl der oligurischen Tage/Gruppe
PGE ₁ -Gruppe	100	20	4,25	4,35	85
Kontrollgruppe	99	20	6,20	4,56	124

Tabelle 10: DGF

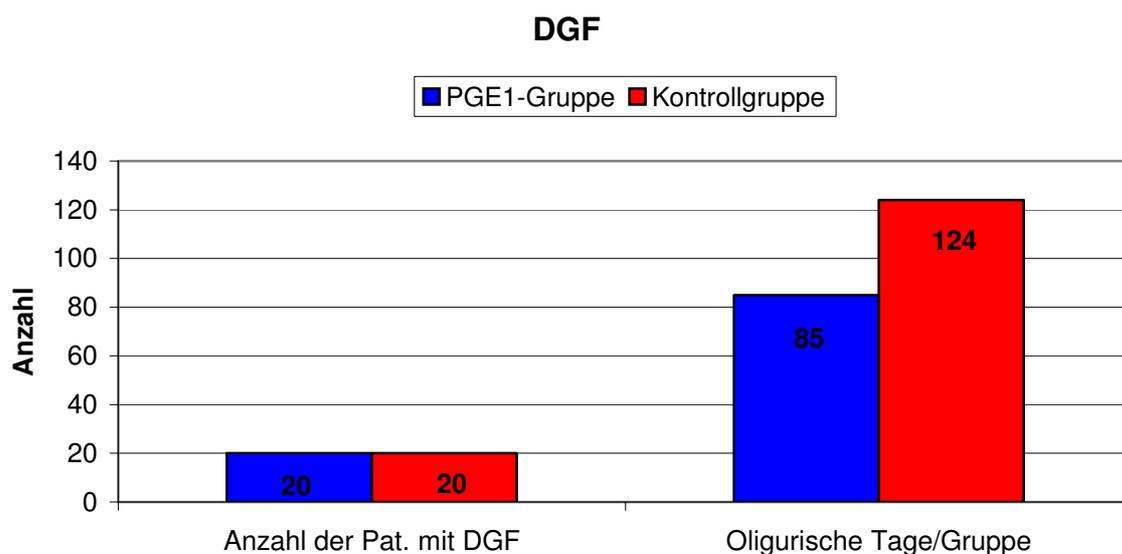


Abbildung 10: DGF: Die Graphik zeigt die Anzahl der Patienten mit DGF der beiden Gruppen, sowie die Anzahl aller Tage mit unzureichender Ausscheidungsfunktion, bezogen auf die ganze Gruppe.

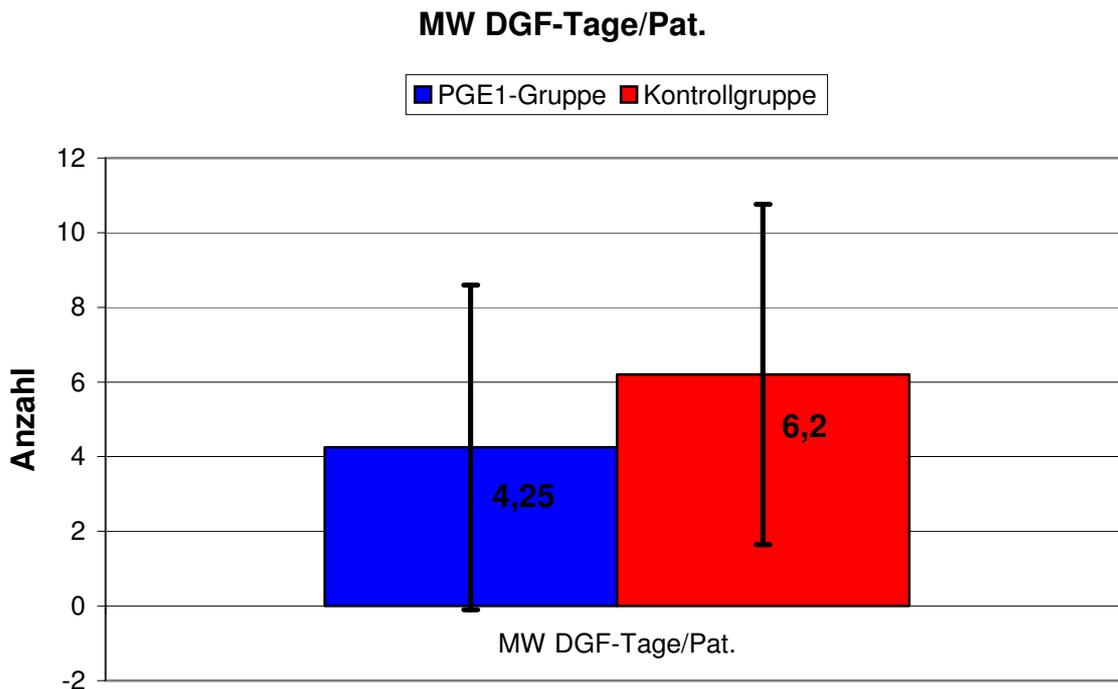


Abbildung 11: **Dauer der DGF:** Die Graphik zeigt den Mittelwert der Tage mit unzureichender Ausscheidungsfunktion, bezogen auf die Patienten mit DGF der jeweiligen Gruppe. Die SD ist mit Fehlerindikatoren angezeigt.

3.2.3 Vergleich der täglichen Urinausscheidung im Verlauf

Die Aufzeichnung der täglichen Urinausscheidung ergab vom ersten Tag an signifikant höhere Werte für die PGE₁-Gruppe. Die Ergebnisse werden in Abbildung 12 bis 14 und Tabelle 11 veranschaulicht.

	PGE ₁ -Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW in ml	SD in ml	MW in ml	SD in ml	
OP-Tag	2708	2467	1656	1644	0,003
Tag 1	3847	3040	2850	2284	0,016
Tag 2	3610	2553	2423	1823	0,000
Tag 3	3677	2555	2314	1494	0,000
Tag 4	3367	1983	2338	1334	0,000
Tag 5	3228	1612	2444	1435	0,000
Tag 6	3289	1553	2583	1260	0,001
Tag 7	3235	1264	2680	1123	0,002
Tag 8	3269	1332	2841	1280	0,020
Tag 9	3324	1477	2851	1209	0,022
Tag 10	3405	1318	2873	1203	0,002
Tag 11	3394	1197	2946	1138	0,006
Tag 12	3362	1152	2957	1163	0,007
Tag 13	3490	1128	3099	1297	0,005
Tag 14	3642	1414	3056	1108	0,003

Tabelle 11: Urinausscheidung

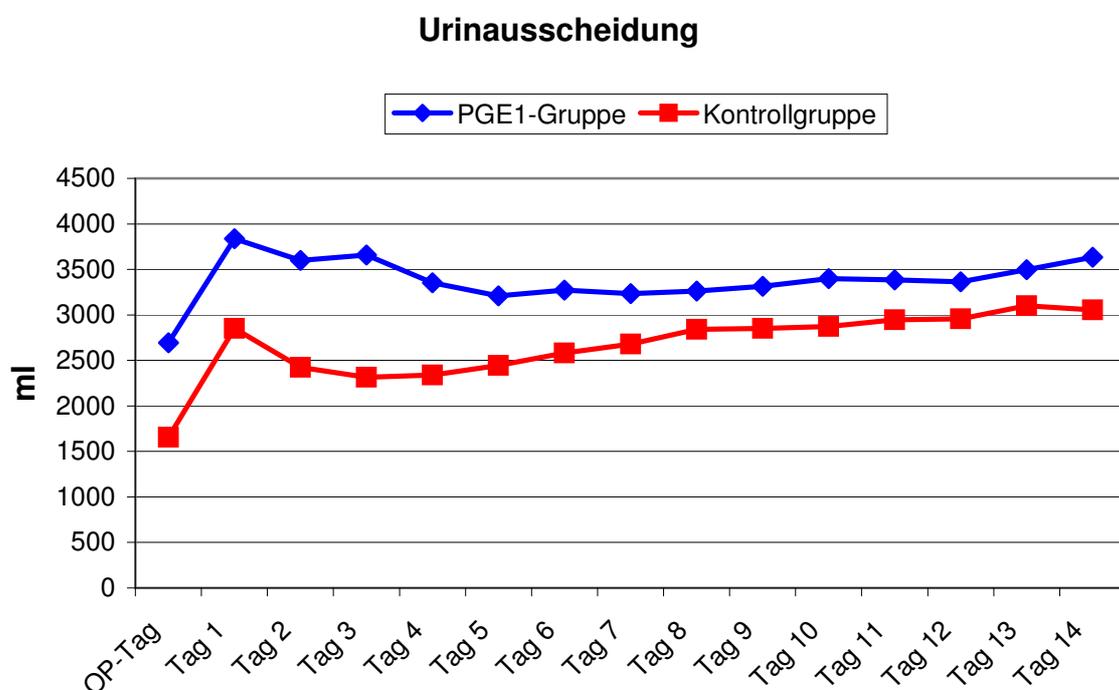


Abbildung 12: **Verlauf Urinausscheidung:** Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Urinausscheidung im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen, bezogen auf alle Patienten der Gruppe

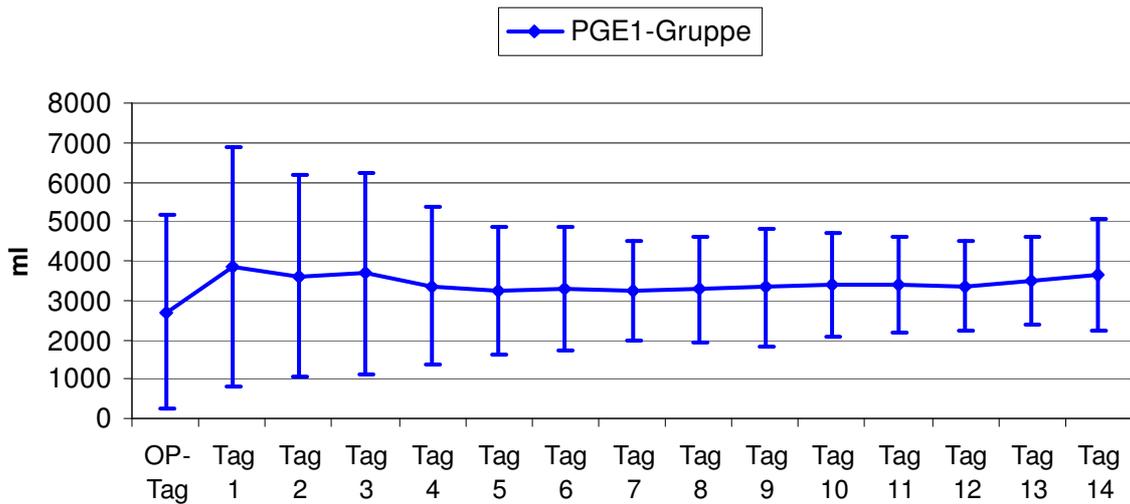


Abbildung 13: Urinausscheidung PGE₁-Gruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Urinausscheidung in der PGE₁-Gruppe mit SD als Fehlerindikatoren

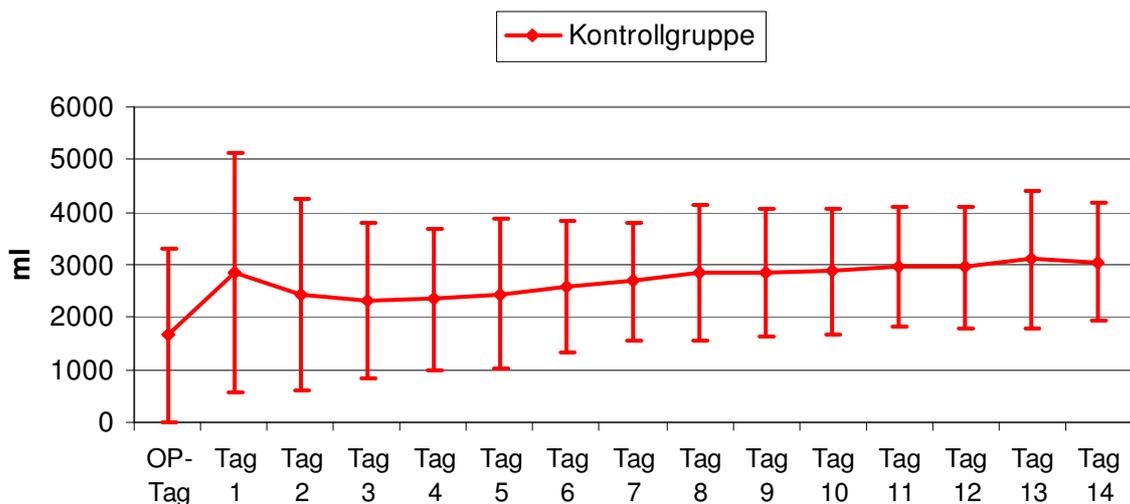


Abbildung 14: Urinausscheidung Kontrollgruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Urinausscheidung in der Kontrollgruppe mit SD als Fehlerindikatoren

3.2.4 Vergleich der Serumkreatinin- und Harnstoffwerte im Verlauf

Bei Betrachtung des Serumkreatininlevels konnte während der ersten drei Messungen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ab der dritten postoperativen Messung (5. oder 6. postoperativer Tag) jedoch waren

die Serumkreatininspiegel in der PGE₁-Gruppe signifikant höher. Bei einem Patienten der PGE₁-Gruppe und bei zwei Patienten der Kontrollgruppe wurden die Kreatininwerte nicht dokumentiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und Abbildung 15 bis 17 veranschaulicht.

	PGE ₁ -Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW in mg/dl	SD in mg/dl	MW in mg/dl	SD in mg/dl	
Kreatinin vor TX	8,21	2,58	8,98	2,71	0,560
1./2. pOP	7,31	2,47	7,51	2,72	0,983
3./4. pOP	5,95	3,46	5,29	3,54	0,109
5./6. pOP	4,99	3,53	4	3,18	0,011
8./9. pOP	4,08	3,19	3,14	2,83	0,004
10./11. pOP	3,37	2,44	2,59	2,21	0,003
12./13. pOP	2,92	2,04	2,42	2,33	0,002

Tabelle 12: Kreatininverlauf

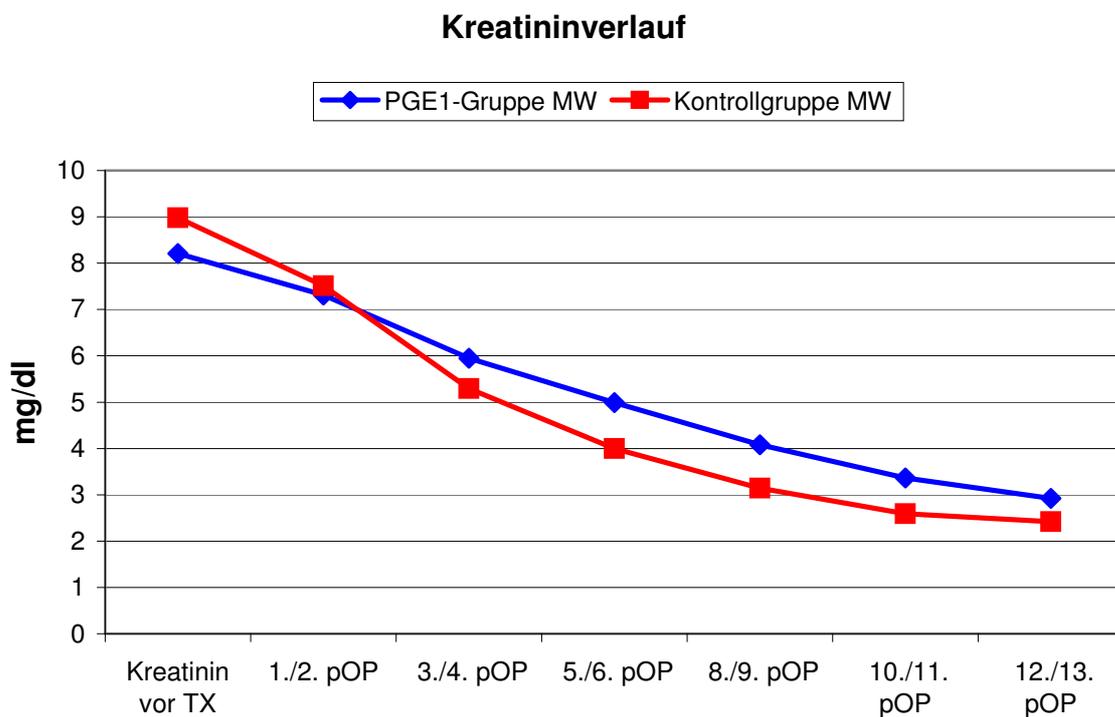


Abbildung 15: Kreatininverlauf: Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Serumkreatininlevel im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen, bezogen auf alle Patienten der Gruppe

Eine Analyse der Daten zu Applikationsdauer von Furosemid und Höhe der Kreatininwerte mittels GEE, hat ergeben, dass letztere durch die hochdosierte Applikation von Furosemid negativ beeinflusst werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analysen noch Furosemid erhalten haben hatten signifikant höhere Kreatininwerte im Vergleich zu den Patienten, die kein Furosemid mehr erhalten haben. Der p-Wert lag hierfür bei $p=0,022$.

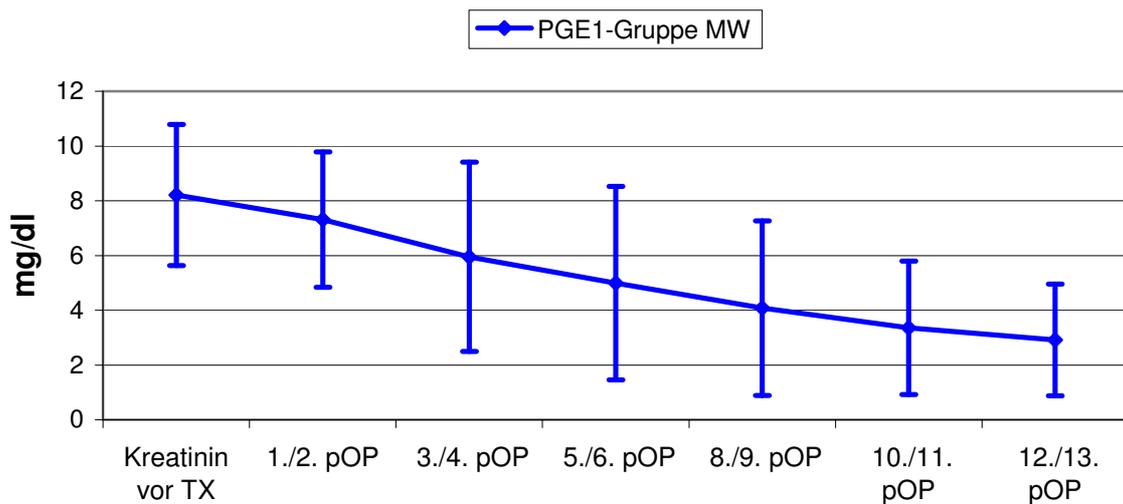


Abbildung 16: **Kreatininverlauf PGE₁-Gruppe:** Die Graphik zeigt den Verlauf des Serumkreatininlevels der PGE₁-Gruppe mit SD als Fehlerindikatoren

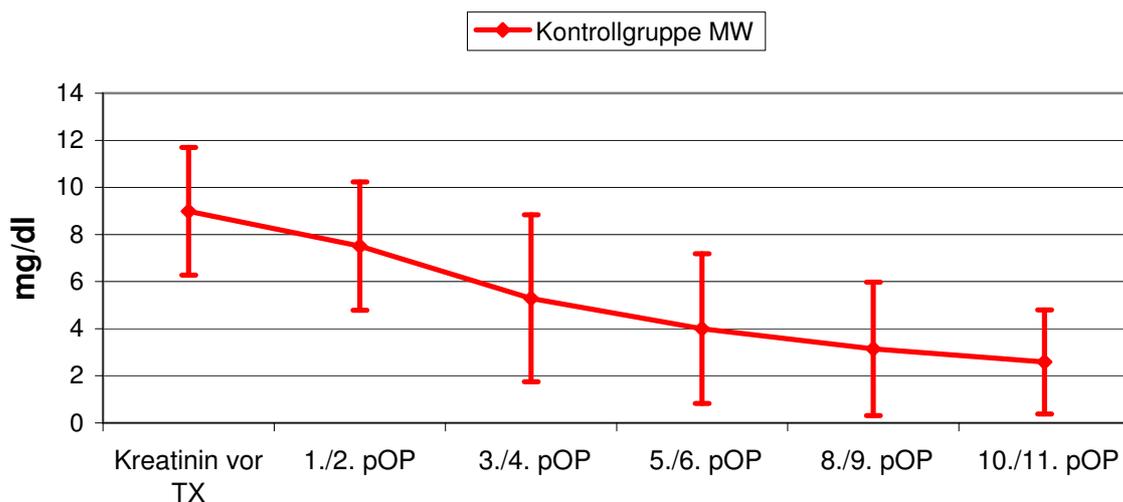


Abbildung 17: **Kreatininverlauf Kontrollgruppe:** Die Graphik zeigt den Verlauf des Serumkreatininlevels der Kontrollgruppe mit SD als Fehlerindikatoren

Für die Messung der Harnstoffwerte ergab sich ein identisches Bild. Ab der dritten postoperativen Messung waren die Serumharnstoffspiegel in der PGE₁-Gruppe signifikant höher. Eine graphische Veranschaulichung dieser Ergebnisse liefern die Tabelle 13, sowie die Abbildungen 18 bis 20.

	PGE ₁ -Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW in mg/dl	SD in mg/dl	MW in mg/dl	SD in mg/dl	
Hrst. vor TX	44,23	15,48	50,06	18,43	0,051
1./2. pOP	49,09	14,42	50,65	15,74	0,803
3./4. pOP	60,10	22,09	55,19	24,88	0,059
5./6. pOP	65,83	27,15	55,13	28,48	0,004
8./9. pOP	63,10	31,69	52,12	29,46	0,005
10./11. pOP	57,53	31,04	47,5	28,26	0,009
12./13. pOP	53,59	30,49	44,69	29,47	0,011

Tabelle 13: Harnstoffverlauf

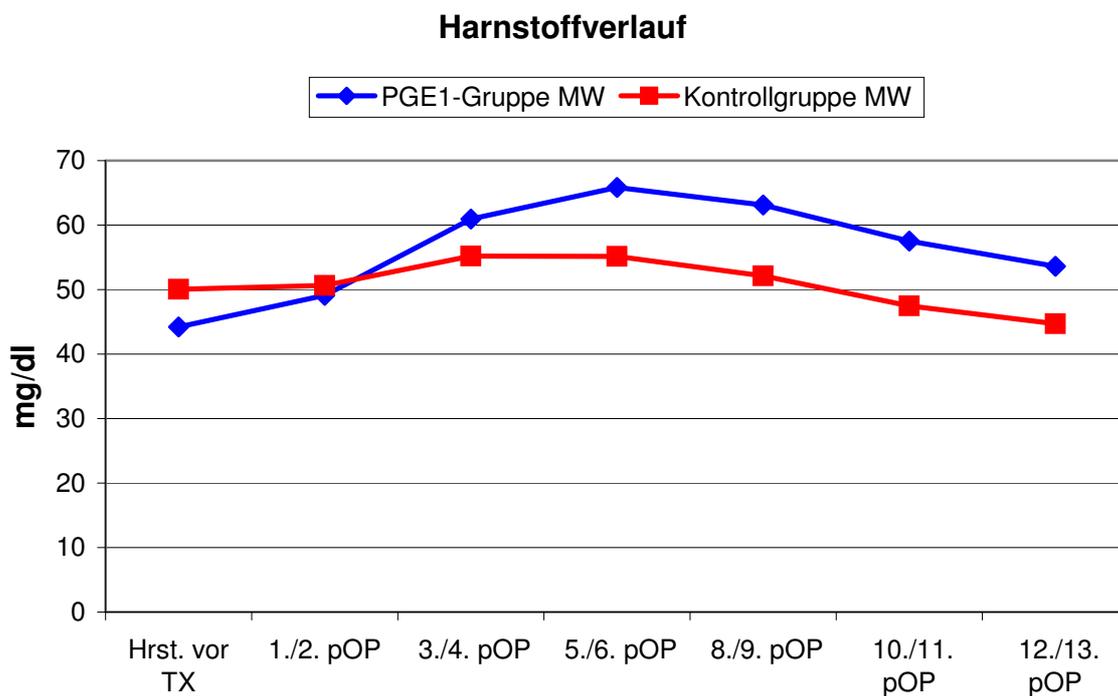


Abbildung 18: Harnstoffverlauf: Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Serumharnstoffwerte im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen, bezogen auf alle Patienten der Gruppe

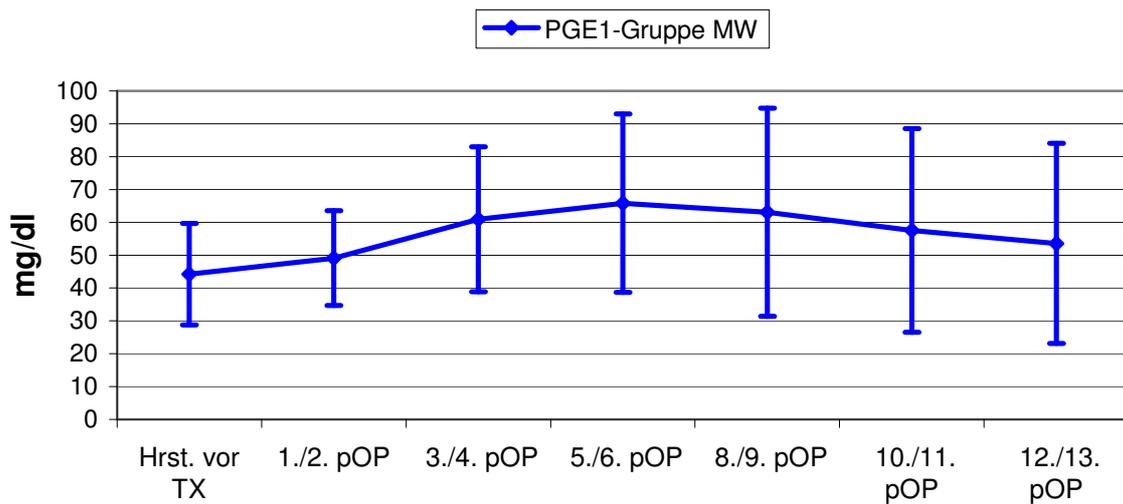


Abbildung 19: Harnstoffverlauf PGE₁-Gruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Serumharnstoffwerte der PGE₁-Gruppe mit SD als Fehlerindikatoren

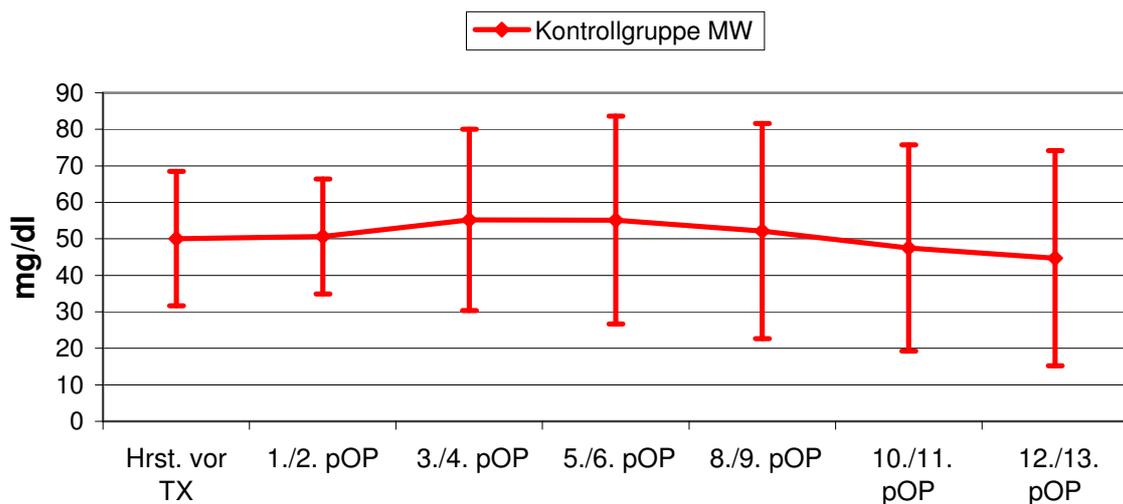


Abbildung 20: Harnstoffverlauf Kontrollgruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Serumharnstoffwerte der Kontrollgruppe mit SD als Fehlerindikatoren

3.2.5 Vergleich der Kreatininclearance im Verlauf

Die Berechnung der Kreatininclearance nach der Formel von Cockcroft-Gault lieferte Ergebnisse, welche die Tendenz der Retentionsparameter bestätigte. Allerdings waren hier schon ab der zweiten postoperativen Messung (3. oder 4. postoperativer

Tag) signifikant niedrigere Werte für die PGE₁-Gruppe zu beobachten. Tabelle 14 und Abbildung 21 bis 23 veranschaulichen die Ergebnisse.

	PGE ₁ -Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW in ml/min	SD in ml/min	MW in ml/min	SD in ml/min	
Clear. vor TX	10,76	4,95	10,58	3,98	0,689
1./2. pOP	12,66	7,75	13,24	5,62	0,107
3./4. pOP	19,68	15,10	25,95	16,92	0,009
5./6. pOP	25,57	19,33	35,69	22,01	0,001
8./9. pOP	31,03	21,50	43,95	24,73	0,000
10./11. pOP	35,43	22,29	48,35	23,41	0,000
12./13. pOP	39,26	24,81	52,18	23,78	0,000

Tabelle 14: Kreatininclearance Verlauf

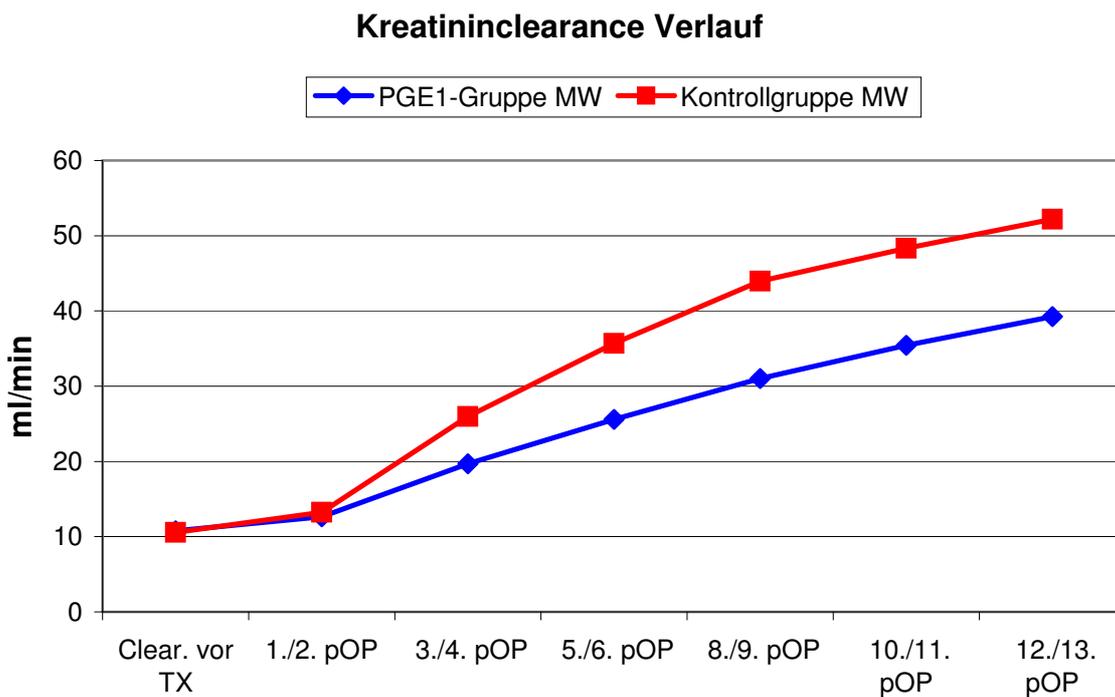


Abbildung 21: Kreatininclearance Verlauf: Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Kreatininclearance im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen, bezogen auf alle Patienten der Gruppe

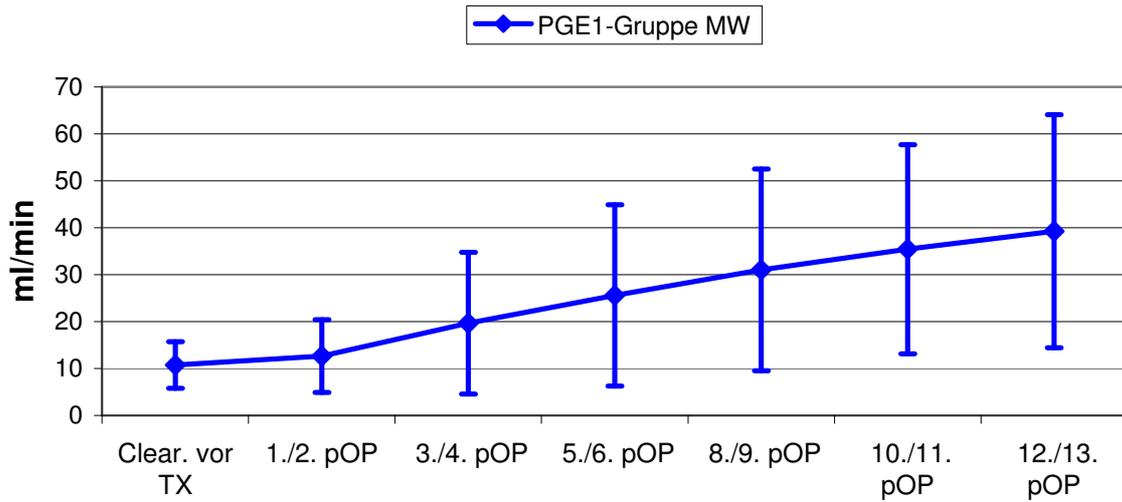


Abbildung 22: Kreatininclearance PGE₁-Gruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Kreatininclearance der PGE₁-Gruppe mit SD als Fehlerindikatoren

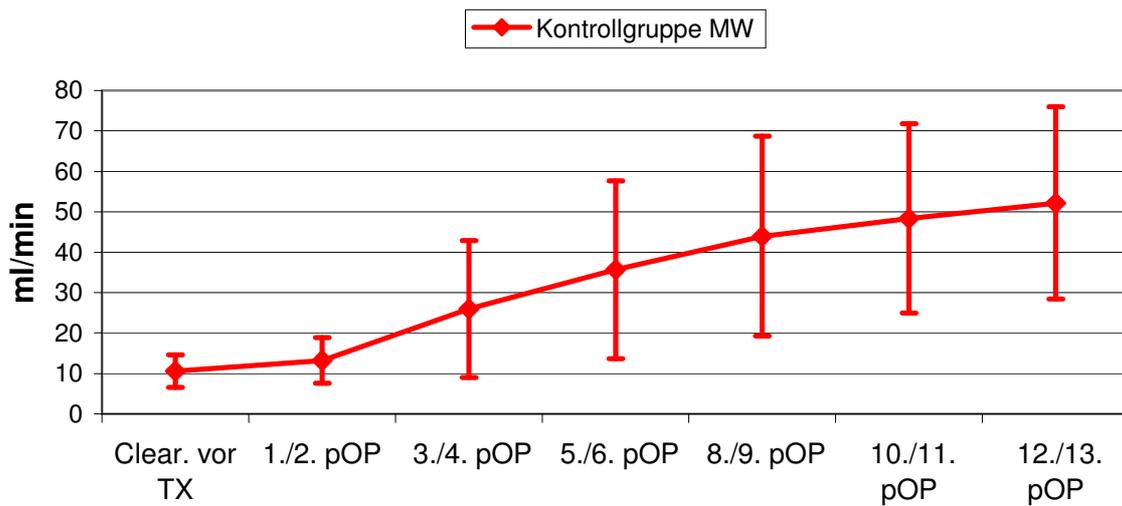


Abbildung 23: Kreatininclearance Kontrollgruppe: Die Graphik zeigt den Verlauf der Kreatininclearance der Kontrollgruppe mit SD als Fehlerindikatoren

4 Diskussion

DGF ist heute eine schwerwiegende Komplikation nach allogener Nierentransplantation, deren Inzidenz, je nach den für die Diagnose verwandten Kriterien, bis zu 50% betragen kann. Zudem wurde in großen Studien zu diesem Thema bewiesen, dass sich eine verspätete Transplantatfunktion negativ auf die langfristige Prognose auswirkt [19;32]. In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass Faktoren wie Ischämie [12;13] und akute Nephrotoxizität von CNIs [14;28;35;43] die Funktion der Transplantate gerade in der Frühphase maßgeblich beeinträchtigen und somit möglicherweise an der Ätiopathogenese von DGF beteiligt sind.

Die gewebeprotective Wirkung von PGE₁ bei ischämischen Stoffwechselverhältnissen ist schon seit dem erfolgreichen Einsatz dieser Substanz bei der Therapie der pAVK bekannt. Die im Abschnitt 1.3 im Detail beschriebenen Wirkungsweisen von PGE₁ führten zu der Hypothese, dass PGE₁ nicht nur bei der pAVK einen protektiven Effekt auf das durch Ischämie geschädigte Gewebe haben könnte. Insbesondere im Bereich der Transplantationsmedizin, bei der sich im Falle einer postmortalen Organspende eine Ischämie des Spenderorgans nicht vermeiden lässt, könnte durch die Applikation von PGE₁ die durch Ischämie entstehende Gewebetraumatisierung reduziert werden.

Dabei soll PGE₁ in erster Linie die nach Reperfusion entstehende reaktive Vasokonstriktion des Transplantats antagonisieren. PGE₁ greift aber nicht nur auf diese Weise positiv in die während und nach der Ischämie ablaufenden pathologischen Prozesse ein. Auch die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes, sowie die Herabsetzung der Aggregation und Reagibilität von Thrombozyten und die Hemmung verschiedener Prozesse im Rahmen der Entzündungsreaktion könnten die bei DGF entstehenden Schäden am Transplantat reduzieren. Die Folge wäre eine Verringerung der Inzidenz von DGF, eine geringere Zahl an postoperativen Dialysen, sowie eine frühere und bessere Funktion der Transplantate.

Dieser positive Effekt von PGE₁ auf die Funktion ischämiegeschädigter Nieren konnte in einigen Studien, sowohl am Tiermodell, als auch im klinischen Bereich nachge-

wiesen werden. Tobimatsu et al. [54] zeigten in einer Studie an Hunden, dass die Applikation von PGE₁, nach ischämisch induziertem Nierenversagen, zu einem signifikanten Anstieg des Renal Cortical Blood Flow (RCBF), signifikant niedrigeren Serumkreatininwerten, sowie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Versuchstiere führte. Ähnliche Effekte wiesen Torsello et al. [55] ebenfalls an Hunden, sowie Paller et al. [33] in einer Studie an Ratten nach.

Auch im klinischen Einsatz führte die Applikation von PGE₁ in einigen Studien zu einer Verbesserung der Funktion allogener Nierentransplantate. Ohsaki et al. [31] konnten eine Verbesserung der Transplantatfunktion nach Lebendspende anhand einer besseren Kreatininclearance und einer geringeren Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen unter Applikation von PGE₁ nachweisen. Moran et al. [27] fanden ähnliche Effekte in einer Studie, in der sowohl postmortale-, als auch Lebendspenden untersucht wurden. In anderen Untersuchungen war das Ergebnis nicht so eindeutig. Broggi et al. [4], sowie Hollenbeck et al. [20] konnten in ihren Studien die Inzidenz von DGF nicht reduzieren, jedoch war die Funktionseinschränkung unter Applikation von PGE₁ geringer, gemessen an niedrigeren Kreatinin Werten sowie einem geringeren Bedarf an postoperativen Dialysen.

Entgegen dieser vielversprechenden Datenlage wurde die positive Wirkung von PGE₁ in einigen anderen Studien nicht bestätigt. Adams et al. [1] untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie den Effekt des oralen PGE₁-Analogons Enisoprost auf die Funktion allogener Nierentransplantationen und konnten über einen Zeitraum von acht Wochen keine Funktionsverbesserung feststellen. Auch Pollak et al. konnten keinen positiven Effekt von Enisoprost auf die langfristige Funktion transplantierte Nieren feststellen [38]. Hierbei bleibt ungeklärt, ob Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enisoprost und dem, in den meisten anderen Studien verwendeten, PGE₁-Analogon Misoprostol bestehen, welche die Diskrepanz der Ergebnisse erklären könnten. Jedoch sind auch zu Misoprostol widersprüchliche Ergebnisse bekannt. Kim et al. [24] wiesen in ihrer Studie lediglich in der ersten postoperativen Woche signifikante Verbesserungen der Transplantatfunktion nach. Diese Studie untersuchte jedoch Lebendspenden. Die wesentlich kürzere Ischämiezeit bei Lebendspenden und die damit verbundene geringere Schädigung des Transplantats könnte eine Erklärung für den geringeren Einfluss von PGE₁ sein. Dagegen spricht

jedoch eine andere Studie, welche die Effekte von Misoprostol hinsichtlich der Transplantatfunktion bei postmortalen Nierenspenden untersucht [39]. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und PGE₁-Gruppe nachgewiesen werden. Ein minimal positiver Effekt durch PGE₁-Applikation wurde jedoch nicht ausgeschlossen.

Aufgrund dieser kontroversen Ergebnisse und aufgrund des positiven klinischen Eindrucks in Bezug auf die Verbesserung der Transplantatfunktion durch Applikation von PGE₁, fiel der Entschluss, die eigenen Daten statistisch zu evaluieren.

Interessanterweise zeigte sich, dass die Inzidenz für postoperatives Transplantatversagen durch die Applikation von PGE₁ nicht reduziert werden konnte. Dies bestätigt sowohl die Inzidenz von DGF, als auch die Anzahl der Patienten, die postoperative Dialyse benötigten (siehe Tabelle 10: DGF; Tabelle 9: Dialysebehandlungen post OP).

Auch in Bezug auf die Ausprägung von DGF, die anhand der oligurischen Tage gemessen wurde, sowie in Bezug auf die Gesamtzahl aller Dialysen, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Trotzdem sind die Ergebnisse in diesen beiden Punkten bemerkenswert. Im Falle einer DGF erreichten die Transplantate der PGE₁-Gruppe im Durchschnitt früher wieder ausreichende Werte für die Ausscheidungsfunktion als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 10: DGF). Diese Tendenz lässt sich auch an der Gesamtzahl aller postoperativen Dialysen erkennen. Patienten der PGE₁-Gruppe benötigten im Falle einer postoperativen Dialysepflichtigkeit im Mittel weniger Dialysen als Patienten der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 9: Dialysebehandlungen post OP). Obwohl die Ergebnisse auf den ersten Blick eine mildere Form der Funktionseinschränkung in der PGE₁-Gruppe suggerieren, ist diese Aussage aufgrund der fehlenden Signifikanz bei der verwendeten Stichprobengröße nicht zulässig.

Der Vergleich der Retentionsparameter brachte unerwartete Ergebnisse. Die signifikant niedrigeren Werte für Kreatinin und Harnstoff in der Kontrollgruppe ab der dritten postoperativen Messung deuteten auf eine bessere Transplantatfunktion bei den Patienten der Kontrollgruppe hin. Die Kreatininclearance, die aufgrund der Berück-

sichtigung individueller Faktoren wie Körpergewicht und Geschlecht eine differenziertere Beurteilung der Nierenfunktion zulässt als die Serumkreatininwerte allein, bestätigte dieses Ergebnis. Bereits ab der zweiten postoperativen Messung des Serumkreatinins war die Clearance in der Kontrollgruppe signifikant höher. Eine negative Beeinflussung der Transplantatfunktion durch PGE₁ ist allerdings in Anbetracht der Ergebnisse zu DGF und Dialysen unwahrscheinlich. Dagegen ergab sich, dass Furosemid, das neben PGE₁ fester Bestandteil der perioperativen Medikation war, hier einen signifikant negativen Einfluss auf die Kreatininwerte hatte. Die Beeinträchtigung der Kreatininwerte ist eine mögliche Nebenwirkung von Furosemid und die hohe Dosierung von 240mg/Tag könnte damit zusammenhängen. Jedoch konnte kein Einfluss auf die Harnstoffwerte nachgewiesen werden. Durch diese Ergebnisse können die schlechteren Werte der Retentionsparameter in der PGE₁-Gruppe teilweise erklärt werden. Das Ausmaß der Beeinflussung kann jedoch an dieser Stelle nicht beurteilt werden.

Kritisch zu betrachten sind außerdem die Auswertungen der Dialysezahlen, da wegen des retrospektiven Studienaufbaus und des großen Erfassungszeitraumes der Studie (von 1993 bis 2004) keine einheitlichen Kriterien für die Indikation einer Dialysebehandlung festgelegt waren. Die Indikation zur Dialyse wurde vom behandelnden Arzt unter subjektiver Betrachtung der klinischen Verfassung des Patienten gestellt. Die unterschiedlichen Einschätzungen der Notwendigkeit einer Dialyse durch die jeweils zuständigen Ärzte sind eine mögliche Fehlerquelle in der statistischen Auswertung dieses Parameters. Jedoch war diese Fehlerquelle in beiden Gruppen zufällig verteilt, und die Ergebnisse in Bezug auf die DGF bestätigen die Tendenz der Dialysezahlen. Aus diesem Grund ist eine einseitige Beeinflussung der Ergebnisse hier unwahrscheinlich.

Hinsichtlich der epidemiologischen Parameter ergaben sich einige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das Alter der Empfänger ist in der PGE₁-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5: Altersdurchschnitt von Patienten und Spendern). Dieser Altersunterschied, der im Mittel fünf Jahre beträgt, könnte darauf zurückzuführen sein, dass Fortschritte im Bereich der Therapie von chronischen Erkrankungen, die zu terminalem Nierenversagen führen, in den letzten Jahren zu einer späteren Manifestation der Niereninsuffizienz geführt haben. Ein anderer

Grund könnte sein, dass die Zahl der Patienten auf der Warteliste seit 1993 signifikant gestiegen ist, wohingegen die Anzahl der durchgeführten Transplantationen nahezu gleich geblieben ist. Das bedeutet, dass die durchschnittliche Wartezeit heute länger ist als zu Beginn dieser Studie und Patienten deswegen später transplantiert wurden. In einer Studie zu Risikofaktoren für DGF und Langzeitprognose ergab sich jedoch keine Signifikanz für den Einfluss des Patientenalters auf die frühe Transplantatfunktion [19]. Die insgesamt schlechtere langfristige Prognose älterer Patienten ist größten Teils in der erhöhten Mortalität begründet, nicht jedoch im Transplantatversagen. Aus diesem Grund, und aufgrund der Tatsache, dass der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit im Mittel nur fünf Jahre beträgt, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch diesen Faktor unwahrscheinlich.

Auch für das Alter der Spender ergaben sich höhere Werte in der PGE₁-Gruppe. Der Altersunterschied war signifikant und betrug im Durchschnitt 14,5 Jahre. Die Gründe hierfür liegen zweifelsfrei in der Notwendigkeit der Verwendung sogenannter Expanded Criteria Donors (ECD). Wegen der stetig zunehmenden Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderorganen und Patienten mit terminalem Nierenversagen wurden die Kriterien für geeignete Spenderorgane erweitert. Diese Maßnahme beinhaltet auch die Verwendung von Organen älterer Spender. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in dieser Studie ein signifikanter Unterschied des Spenderalters besteht. Dies könnte jedoch ein beeinflussender Faktor sein. Untersuchungen zum Einfluss des Spenderalters auf die Transplantatfunktion ergaben eine positive Beziehung zwischen hohem Spenderalter und verminderter Transplantatfunktion [19;48]. Dabei wird sowohl die langfristige Prognose, als auch die frühe Organfunktion durch die Verwendung der Organe älterer Spender negativ beeinflusst. Wenngleich der Einfluss auf die langfristige Prognose größer ist als auf die frühe Funktion der Transplantate, so zeigte sich doch in beiden Fällen Signifikanz. Die oben zitierte Studie [19] zeigte eine signifikant höhere Rate von DGF bei Empfängern von Organen, deren Spender zwischen 40 und 60 Jahre alt waren, gegenüber denen, die Organe von Spendern unter 40 Jahren erhielten. Eine Beeinflussung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch den signifikanten Altersunterschied der Spender kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertungen der Ischämiezeiten ergaben ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Sowohl die Zeiten für die kalte, als auch für die warme Ischämie waren in der PGE₁-Gruppe signifikant kürzer. Eine Verbesserung der Logistik und der Verfahrensstruktur im letzten Jahrzehnt bewirkte diese Entwicklung. Im Gegensatz zur kalten Ischämie, wird der warmen Ischämie ein wesentlich geringerer Einfluss auf die Transplantatfunktion zugeschrieben, da die warmen Ischämiezeiten bedeutend kürzer als die kalten und selten länger als 40 Minuten sind. Außerdem handelt es sich bei den eigenen Daten um einen Unterschied, der lediglich eine Minute beträgt. Deshalb kann ein Einfluss auf die Ergebnisse nahezu ausgeschlossen werden.

Der Unterschied der kalten Ischämiezeiten hingegen ist größer. Im Durchschnitt beträgt der Unterschied mehr als sieben Stunden zugunsten der PGE₁-Gruppe. Untersuchungen zum Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die Inzidenz von DGF und auf die unmittelbare Transplantatfunktion, ergaben einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Länge der Ischämiezeit und dem Auftreten von DGF [19;48]. Um so bemerkenswerter ist es, dass die Ergebnisse zur Inzidenz von DGF keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigten. Obwohl allein die kürzere Ischämiezeit in der PGE₁-Gruppe für eine bessere Transplantatfunktion verantwortlich sein könnte, gelang es weder die Inzidenz von DGF, noch die Ausprägung der Funktionseinschränkung signifikant zu reduzieren. Inwieweit das höhere Spenderalter in der PGE₁-Gruppe die primäre Transplantatfunktion negativ beeinflusst, bleibt ungeklärt. Es ist jedoch bewiesen, dass die kalte Ischämiezeit einen wesentlich größeren Einfluss auf die primäre Funktion hat als das Spenderalter [19]. Fraglich ist in diesem Zusammenhang auch, ob durch die deutlich kürzeren Ischämiezeiten die Ischämie-/Reperfusionsschäden am Transplantat so reduziert wurden, dass der protektive Effekt von PGE₁ sich nicht entsprechend auswirken konnte. Eine positive Auswirkung auf die primäre Transplantatfunktion durch das verabreichte Medikamentenregime ist jedoch unter Einbeziehung aller Ergebnisse nicht festzustellen.

Die übrigen epidemiologischen Parameter ergaben keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Unter den Patienten war der Anteil an Männern und Frauen in beiden Gruppen gleich. Das Geschlecht der Spender wurde nicht ermittelt, da aufgrund des retrospektiven Aufbaus der Studie und der zum Teil sehr weit zurückliegenden

Transplantationen die Erfassung der Spenderdaten mit einem unverhältnismäßigen Aufwand verbunden waren. Außerdem wird sowohl dem Geschlecht der Patienten, als auch dem der Spender kein maßgeblicher Einfluss auf die primäre oder langfristige Funktion der Transplantate zugesprochen [48].

Auch bezüglich der akuten Abstoßungsreaktionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Weder in der Inzidenz, noch in der Art der Abstoßungsreaktionen, eingeteilt nach der Banff Klassifikation, konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Ein additiver immunsuppressiver Effekt durch die Applikation von PGE₁, wie in einigen Studien berichtet wird [27;31], ergab sich bei der Auswertung der eigenen Daten deshalb nicht.

Auch die Zahl der CMV-Infektionen ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine ähnliche Verteilung der Immunabwehr in beiden Gruppen und bestätigt die Ergebnisse in Bezug auf die Abstoßungsreaktionen.

Die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie führte während der letzten zwanzig Jahre zu einer signifikanten Reduktion von akuten Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation. Mit dieser Entwicklung rücken nicht immunologische Ereignisse, die das Transplantatüberleben beeinträchtigen können weiter in den Vordergrund. DGF ist, insbesondere auf dem Gebiet der Nierentransplantation, eine häufige und gefährliche Komplikation, die sich nachweislich negativ auf die langfristige Prognose auswirkt [19;32]. Das Wirkprofil von PGE₁ und die positiven Ergebnisse einiger Studien am Tiermodell, sowie im klinischen Einsatz, führten zu der Hypothese, dass durch die Applikation von PGE₁ die Inzidenz von DGF und die damit verbundene Traumatisierung des Transplantats reduziert werden könne. Wenngleich diese These nicht in allen Studien bestätigt werden konnte, so wurde ein protektiver Effekt von PGE₁ auf die primäre Transplantatfunktion auch nicht eindeutig widerlegt. Die Datenlage zu diesem Thema ist kontrovers und Untersuchungen zu diesem Thema sind nach wie vor Gegenstand aktueller klinischer Forschung.

Aus diesem Grund wurde PGE₁ in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München seit Oktober 2000 in Verbindung mit einer hochdosierten Applikation von Furosemid als perioperatives

Medikamentenregime nach humaner, allogener Nierentransplantation verabreicht. Nach Auswertung aller Ergebnisse und Berücksichtigung aller beeinflussenden Parameter konnte jedoch keine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion durch das verabreichte Medikamentenregime festgestellt werden. Entgegen den Erwartungen ergab sich sogar eine Verschlechterung der Retentionsparameter gegenüber der Kontrollgruppe. Inwieweit das hochdosiert applizierte Furosemid einen negativen Einfluss auf die Retentionsparameter hatte, bleibt letztendlich ungeklärt. Ein negativer Einfluss von PGE_1 auf die Retentionsparameter ist jedoch aufgrund des Wirkprofils und sämtlicher vorheriger Ergebnisse äußerst unwahrscheinlich.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit kein definitiv positiver Effekt auf die primäre Transplantatfunktion durch das verabreichte Medikamentenregime nachgewiesen werden konnte, bleibt der Einsatz von PGE_1 , nicht zuletzt auch mangels Alternativen, ein interessanter Ansatz zur Bekämpfung von DGF. Über weitere Untersuchungen zu diesem Thema, mit einer geringeren Applikation von Furosemid und einer systematischen Ausschaltung beeinflussender Parameter durch prospektiven, randomisierten Studienaufbau und höherer Fallzahlen ist in diesem Zusammenhang nachzudenken.

5 Zusammenfassung

Die Nierentransplantation gilt heute als das Therapieverfahren der Wahl bei chronisch terminaler Niereninsuffizienz. Die immer größer werdende Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderorganen und Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz führte zu vermehrter Verwendung sogenannter Expanded Criteria Donors. Mit dieser Entwicklung rückten nicht immunologische Faktoren, wie beispielsweise Delayed Graft Function, die das Transplantatüberleben gefährden können zunehmend in den Vordergrund.

Delayed Graft Function ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach allogener Nierentransplantation, die sich nachweislich negativ auf die langfristige Prognose auswirkt.

Während der Ischämie entstehen im Transplantat, aufgrund des Sauerstoffmangels, eine Vielzahl toxischer Radikale, die bei Reperfusion zu direkter Zellschädigung und reaktiver Vasokonstriktion führen. Auch die akute Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren bewirkt, unter anderem durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, eine Konstriktion renaler Gefäße, die ähnliche pathologische Veränderungen nach sich zieht wie Ischämie und Reperfusion.

Das aus der Therapie der peripheren Arteriellen Verschluss Krankheit bekannte Prostaglandin E₁-Analogon Alprostadil hat durch eine direkte Vasodilatation, aber auch durch verschiedene Effekte auf zellulärer Ebene eine protektive Wirkung auf ischämisches Gewebe. Das Wirkprofil von PGE₁ und die Erfolge im Bereich der peripheren Arteriellen Verschluss Krankheit führten zum experimentellen Einsatz dieses Medikaments im Bereich der Nierentransplantation, was jedoch kontroverse Ergebnisse lieferte.

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 100, mit Alprostadil behandelten, Patienten mit einer Kontrollgruppe von ebenfalls 100 Patienten analysiert und statistisch ausgewertet. Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurden Retentionsparameter, Kreatininclearance, Anzahl der postoperativ notwendigen Dialysen, Inzi-

denz und Dauer von DGF, sowie die tägliche Urinausscheidung während der ersten zwei postoperativen Wochen untersucht.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Inzidenz und Dauer von DGF und der Häufigkeit und Anzahl postoperativer Dialysebehandlungen. Die tägliche Urinausscheidung war in der PGE₁-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant höher. Überraschenderweise ergaben sich in der PGE₁-Gruppe signifikant schlechtere Werte für die Retentionsparameter, sowie für die Kreatininclearance. Weiterhin konnten in der PGE₁-Gruppe signifikant kürzere Ischämiezeiten, sowie ein höheres Spenderalter festgestellt werden.

Für das verwendete Medikamentenregime konnte kein signifikant positiver Effekt auf die primäre Transplantatfunktion festgestellt werden. Trotz kürzerer Ischämiezeiten in der PGE₁-Gruppe, war anhand der aufgezeichneten Parameter keine Funktionsverbesserung festzustellen. Das hohe Spenderalter hat möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion in dieser Gruppe. Die signifikant schlechteren Werte für die Retentionsparameter und die Kreatininclearance könnten auf die hochdosierte Applikation von Furosemid zurückzuführen sein.

Ein negativer Effekt von PGE₁ ist allerdings unwahrscheinlich. Ein verändertes Regime, mit einer geringeren Applikation von Furosemid könnte in einer prospektiven, randomisierten Studie mit höheren Fallzahlen und systematischer Ausschaltung der Unterschiede in den beeinflussenden Parametern (Spenderalter, Ischämiezeiten) weiteren Aufschluss bringen.

6 Literaturverzeichnis

Reference List

- [1] Adams MB. Enisoprost in renal transplantation. The Enisoprost Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1992; 53: 338-345.
- [2] Anggard E, Larsson C. The sequence of the early steps in the metabolism of prostaglandin E1. *Eur J Pharmacol* 1971; 14: 66-70.
- [3] Azuma H, Nadeau K, Takada M, Mackenzie HS, Tilney NL. Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischemia/reperfusion injury of a single kidney. *Transplantation* 1997; 64: 190-197.
- [4] Broggi ML, Brando B, Civati G, Brunati C, Busnach G, Sperandeo A, Seveso M, Minetti L. Systemic administration of the PGE-1 analogue alprostadil for prophylaxis of early kidney graft failure. *Transplant Proc* 1989; 21: 1546-1547.
- [5] Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Remuzzi G. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36: 234S-239S.
- [6] Cawello W, Leonhardt A, Schweer H, Seyberth HW, Bonn R, Lomeli AL. Dose proportional pharmacokinetics of alprostadil (prostaglandin E1) in healthy volunteers following intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 273-276.
- [7] Cawello W, Schweer H, Muller R, Bonn R, Seyberth HW. Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E1 administered by intravenous infusion in human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 275-277.

-
- [8] Chopra J, Webster RO. PGE1 inhibits neutrophil adherence and neutrophil-mediated injury to cultured endothelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 915-920.
- [9] Coulson MT, Jablonski P, Howden BO, Thomson NM, Stein AN. Beyond operational tolerance: effect of ischemic injury on development of chronic damage in renal grafts. *Transplantation* 2005; 80: 353-361.
- [10] Creutzig A, Lux M, Alexander K. Muscle Tissue Oxygen Pressure Fields and Transcutaneous Oxygen Pressure in Healthy Men During Prostaglandin E1 Infusion. *Inter Angio* 1984; 3: 105-110.
- [11] de Chaffoy de CD, Roevens P, Van BH. Prostaglandin E1 and forskolin antagonize C-kinase activation in the human platelet. *Biochem J* 1987; 244: 93-99.
- [12] Dragun D, Hoff U, Park JK, Qun Y, Schneider W, Luft FC, Haller H. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. *Kidney Int* 2000; 58: 2166-2177.
- [13] Dragun D, Hoff U, Park JK, Qun Y, Schneider W, Luft FC, Haller H. Prolonged cold preservation augments vascular injury independent of renal transplant immunogenicity and function. *Kidney Int* 2001; 60: 1173-1181.
- [14] Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 220S-223S.
- [15] Fitscha P, Simmet T, Peskar BA, Reuter H, Sinzinger H, Rogatti W, Tilsner V. Untersuchungen zur fibrinolytischen Aktivität, Thrombozytenfunktion und Pharmakokinetik während intrarterieller oder intravenöser Prostaglandin E1-Infusion bei Patienten mit chronisch arterieller Verschlusskrankheit. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1988; 100: 477-481.

-
- [16] Ham EA, Soderman DD, Zanetti ME, Dougherty HW, McCauley E, Kuehl FA, Jr. Inhibition by prostaglandins of leukotriene B₄ release from activated neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 4349-4353.
- [17] Hecker G, Konig E, Ney P, Schror K. Potent inhibition of PAF-stimulated human platelets and polymorphonuclear leukocytes by the PGE₁ analog OP-1206. *Prog Clin Biol Res* 1987; 242: 317-322.
- [18] Hecker G, Ney P, Schror K. Cytotoxic enzyme release and oxygen centered radical formation in human neutrophils are selectively inhibited by E-type prostaglandins but not by PGI₂. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1990; 341: 308-315.
- [19] Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, Grabensee B. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int* 2002; 15: 10-16.
- [20] Hollenbeck M, Dinter K, Torsello G, Koch M, Willers R, Sandmann W, Grabensee B. Prostaglandin E₁ reduces the risk of delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 4: 32-33.
- [21] Khanna A, Li B, Sharma VK, Suthanthiran M. Immunoregulatory and fibrogenic activities of cyclosporine: a unifying hypothesis based on transforming growth factor-beta expression. *Transplant Proc* 1996; 28: 2015-2018.
- [22] Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2002; 62: 2257-2263.

-
- [23] Khanna AK, Cairns VR, Becker CG, Hosenpud JD. TGF-beta: a link between immunosuppression, nephrotoxicity, and CsA. *Transplant Proc* 1998; 30: 944-945.
- [24] Kim HJ, Kwak JY. Effects of misoprostol on renal function and plasma endothelin-1 levels during early postoperative stage of living donor renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 1207-1209.
- [25] Ling H, Edelstein C, Gengaro P, Meng X, Lucia S, Knotek M, Wangsiripaisan A, Shi Y, Schrier R. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol* 1999; 277: F383-F390.
- [26] Lu CY, Penfield JG, Kielar ML, Vazquez MA, Jeyarajah DR. Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney Int* 1999; 55: 2157-2168.
- [27] Moran M, Mozes MF, Maddux MS, Veremis S, Bartkus C, Ketel B, Pollak R, Wallemark C, Jonasson O. Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E1 analogue misoprostol in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med* 1990; 322: 1183-1188.
- [28] Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; 30: 964-974.
- [29] Ney P, Hecker G, Schroder H, Schror K. Potent inhibition of leukotriene (LT) B4 release from human polymorphonuclear leukocytes (PMN) by the PGE1-analogue OP-1206. *Biomed Biochim Acta* 1988; 47: S186-S189.
- [30] Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS. In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* 1996; 97: 2377-2383.

-
- [31] Ohsaki S, Teraoka S, Tojimbara T, Takahasi K, Toma H, Agishi T, Ota K. Effect of prostaglandin E1 on graft function of kidneys from living related donors. *Transpl Int* 1992; 5 Suppl 1: S100-S103.
- [32] Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974.
- [33] Paller MS, Manivel JC. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992; 42: 1345-1354.
- [34] Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-793.
- [35] Paul LC, de Fijter JH. Cyclosporine-induced renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004; 36: 224S-228S.
- [36] Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-1827.
- [37] Peskar BA, Cawello W, Rogatti W, Rudofsky G. On the metabolism of prostaglandin E1 administered intravenously to human volunteers. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42: 327-331.
- [38] Pollak R, Knight R, Mozes MF, Maddux M, Veremis S, Van BC, Lewis R, Scott E, Cole M, Hyndman V, . A trial of the prostaglandin E1 analogue, enisoprost, to reverse chronic cyclosporine-associated renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 336-341.
- [39] Pouteil-Noble C, Chapuis F, Berra N, Hadj-Aissa A, Lacavalerie B, Lefrancois N, Martin X, Touraine JL. Misoprostol in renal transplant recipients: a prospective, randomized, controlled study on the prevention of acute rejection episodes and cyclosporin A nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 552-555.

-
- [40] Rexroth W, Amendt K, Römmele U, Stein U, Wagner E, Hild R. Effekte von Prostaglandin E1 auf Hämodynamik und Extremitätenstoffwechsel bei gesunden und Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit Stadium III und IV. *Vasa* 1985; 14: 220-224.
- [41] Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004; 65: 713-718.
- [42] Sanol Schwarz GmbH. Prostvasin: Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit. 2000.
- [43] Sawaya B, Provenzano R, Kupin WL, Venkat KK. Cyclosporine-induced renal macroangiopathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 534-537.
- [44] Schror K, Hecker G. Potent inhibition of superoxide anion generation by PGE1 and the PGE1 analogue OP-1206 in human PMN's--unrelated to its antiplatelet PGI2-like activity. *Vasa Suppl* 1987; 17: 11-16.
- [45] Schror K, Thiernemann C, Ney P. Protection of the ischemic myocardium from reperfusion injury by prostaglandin E1 inhibition of ischemia-induced neutrophil activation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988; 338: 268-274.
- [46] Schwarz Pharma AG. Prostvasin, Therapie der AVK: wissenschaftliche Präparate-Information. 2000.
- [47] Shoskes DA, Xie Y, Gonzalez-Cadavid NF. Nitric oxide synthase activity in renal ischemia-reperfusion injury in the rat: implications for renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 495-500.

-
- [48] Sienko J, Wisniewska M, Ostrowski M, Ciechanowski K, Safranow K, Chudyk A, Fronczyk A, Rozanski J, Kaminski M, Sulikowski T, Romanowski M, Pabisiak K, Paczkowski M, Mizerski A. Factors that impact on immediate graft function in patients after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2153-2154.
- [49] Sinzinger H, Palumbo B, Oguogho A. Einfluß von Prostaglandin E1 auf die Endothel-Thrombozyten-Interaktion. *Vasa* 1999; 54: 5-10.
- [50] Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Pathomechanisms of atherosclerosis beneficially affected by prostaglandin E1 (PGE1)--an update. *Vasa Suppl* 1989; 28: 6-13.
- [51] Stiegler H, Rett K, Wicklmayr M, Dietze K, Mehnert H. Metabolic effects of prostaglandin E1 on human skeletal muscle. *Vasa* 1988; 17: 5-9.
- [52] Stiegler H, Rett K, Wicklmayr M, Mehnert H. Metabolic effects of prostaglandin E1 on human skeletal muscle with special regard to the amino acid metabolism. *Vasa Suppl* 1989; 28: 14-18.
- [53] Stiegler H, Wicklmayr M, Dietze G, Mehnert H. Stoffwechseleffekte von Prostaglandin E1 auf den menschlichen Skelettmuskel. *Vasa* 1987; 20: 192-195.
- [54] Tobimatsu M, Konomi K, Saito S, Tsumagari T. Protective effect of prostaglandin E1 on ischemia-induced acute renal failure in dogs. *Surgery* 1985; 98: 45-53.
- [55] Torsello G, Kutkuhn B, Grabensee B, Sandmann W. Der Einfluß von Prostaglandin E 1 auf die renale Ischämietoleranz. *angio archiv* 1989; 17.

-
- [56] Walker LM, Walker PD, Imam SZ, Ali SF, Mayeux PR. Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl)lysine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 417-422.
- [57] Yoshida K, Stark F, Nachmias VT. Comparison of the effects of phorbol 12-myristate 13-acetate and prostaglandin E1 on calcium regulation in human platelets. *Biochem J* 1988; 249: 487-493.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aktive Warteliste der DSO von 1995 bis 2004.	5
Abbildung 2:	Funktionsraten nach Nierentransplantation.....	6
Abbildung 3:	Verteilung des Patientenalters	33
Abbildung 4:	Verteilung des Spenderalters	34
Abbildung 5:	kalte Ischämiezeiten.....	35
Abbildung 6:	warme Ischämiezeiten.....	36
Abbildung 7:	Abstoßungsreaktionen	37
Abbildung 8:	postoperative Dialysebehandlungen	40
Abbildung 9:	Durchschnittliche Anzahl der Dialysen	40
Abbildung 10:	DGF	41
Abbildung 11:	Dauer der DGF.....	42
Abbildung 12:	Verlauf Urinausscheidung	43
Abbildung 13:	Urinausscheidung PGE ₁ -Gruppe	44
Abbildung 14:	Urinausscheidung Kontrollgruppe	44
Abbildung 15:	Kreatininverlauf	45
Abbildung 16:	Kreatininverlauf PGE ₁ -Gruppe	46
Abbildung 17:	Kreatininverlauf Kontrollgruppe	46
Abbildung 18:	Harnstoffverlauf.....	47
Abbildung 19:	Harnstoffverlauf PGE ₁ -Gruppe.....	48
Abbildung 20:	Harnstoffverlauf Kontrollgruppe.....	48
Abbildung 21:	Kreatininclearance Verlauf	49
Abbildung 22:	Kreatininclearance PGE ₁ -Gruppe	50
Abbildung 23:	Kreatininclearance Kontrollgruppe	50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Immunsuppressive Erhaltungstherapie der PGE ₁ -Gruppe.....	27
Tabelle 2:	Immunsuppressive Erhaltungstherapie der Kontrollgruppe	28
Tabelle 3:	Schema der intravenösen Prednisolonapplikation	28
Tabelle 4:	Geschlechterverteilung	32
Tabelle 5:	Altersdurchschnitt von Patienten und Spendern.....	33
Tabelle 6:	Ischämiezeiten.....	35
Tabelle 7:	Abstoßungsreaktionen.....	37
Tabelle 8:	CMV-Infektionen.....	38
Tabelle 9:	Dialysebehandlungen post OP	39
Tabelle 10:	DGF.....	41
Tabelle 11:	Urinausscheidung.....	43
Tabelle 12:	Kreatininverlauf	45
Tabelle 13:	Harnstoffverlauf	47
Tabelle 14:	Kreatininclearance Verlauf	49

9 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. J.R. Siewert für die Möglichkeit der Verfassung dieser Arbeit an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München bedanken.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R.B. Brauer für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung bei den zahlreichen Fragestellungen und Problemen dieser Arbeit bedanken, sowie für die Möglichkeit einer Postervorstellung auf der 13. Jahrestagung der DTG in Kiel 2004 in Zusammenhang mit dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Ulm und seiner Mitarbeiterin Frau M. Kriner für die hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Ferner möchte ich mich noch bei allen Mitarbeitern der Transplantationsambulanz und des Krankenblattarchivs bedanken, ohne deren Hilfe die Erfassung der notwendigen Daten nahezu unmöglich gewesen wäre.