

Aus der Medizinischen Klinik I
der Medizinischen Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. H. L. Fehm

**Klinische Untersuchung zur Korrelation der Immunität
gegen Hepatitis B bei Dialysepatienten und des Verlaufes
nach deren Nierentransplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Universität zu Lübeck
– Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Stephan Marc Rummel
aus Karlsruhe

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Burkhard Kreft
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Verena Gauss-Müller
Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2005
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.07.2005
gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

- Dekanat der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Einleitung.....	7
2.1	Nierenersatztherapie.....	7
2.2	Hepatitis B-Impfungen vor einer Nierentransplantation	7
2.3	Mechanismen der Impfung / Urämische Immundefizienz	8
2.4	Mechanismen der Organabstoßung	9
2.5	Beziehung zwischen Impferfolg und Transplantatüberleben.....	10
2.6	Fragestellung	11
3	Methoden und Material.....	13
3.1	Ablauf der Studie und der Datenerhebung.....	13
3.2	Ausschlusskriterien	13
3.3	Gruppenzuordnung	14
3.4	Datenerhebung	16
3.4.1	Untersuchungsparameter	16
3.4.2	Methode der Anti-HBs-Ak-Messung	17
3.5	Verlaufparameter der Nierenfunktion	18
3.5.1	Serum-Kreatinin	18
3.5.2	Rejektionen	18
3.6	Statistik	18
3.7	Verwendete Software.....	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Beschreibung der Stichprobe.....	20
4.1.1	Geschlecht	20
4.1.2	Altersverteilung	21
4.1.3	Renale Grundkrankheit	22
4.2	Impfanamnese	23
4.2.1	Responseanalyse.....	23
4.2.1.1	Responder oder Non-Responder.....	23
4.2.1.2	Immun oder Nicht-Immun	24
4.2.2	Applikationsort.....	24

4.2.3 Impfstoff	24
4.2.4 Zusammenhang zwischen Applikationsort und Impfstoff.....	25
4.3 Verlaufparameter	25
4.3.1 Mittelwerte der Konzentration des Kreatinin i.S. nach der Nierentransplantation	26
4.3.2 Varianzanalyse der Kreatininkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten	28
4.3.3 Varianzanalyse des Kreatininverlaufes mit Messwiederholung	29
4.3.4 Auftreten einer akuten Rejektion (AR).....	30
4.4 Analyse weiterer relevanter Parameter der Nierentransplantation.....	31
4.4.1 Zusammenhang zwischen dem Kreatininverlauf und dem Geschlecht	31
4.4.1.1 Empfängergeschlecht	31
4.4.1.2 Spendergeschlecht	32
4.4.2 Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Konzentration des Kreatinins und dem Spenderalter	33
4.4.3 CMV-Infektionen nach einer Nierentransplantation	35
5 Diskussion	37
6 Zusammenfassung	50
7 Literatur	52
8 Tabellenverzeichnis	63
9 Abbildungsverzeichnis.....	64
10 Analysebogen.....	65
Danksagung	66
Lebenslauf.....	69

1 Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
ANOVA	Analysis of variance
APC	antigenpräsentierende Zelle
AR	akute Rejektion
Aza	Azathioprin
CD	cluster of definition
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalievirus
CTS	Collaborative Transplant Study
CyA	Cyclosporin A
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunden
HB	Hepatitis B
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HLA	human leukocyte antigen
I	"Immun"-Gruppe
i.d.	intradermal
IgA	Immunglobulin A
i.m.	intramuskulär
i.S.	im Serum
IL	Interleukin
KIZ	kalte Ischämiezeit
Max	Maximal
Min	Minimal
min	Minuten
MP	Methylprednisolon

N	Anzahl
NI	"Nicht-Immun"-Gruppe
NR	"Non-Responder"-Gruppe
R	"Responder"-Gruppe
SD	Standardabweichung
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut
WIZ	warme Ischämiezeit

2 Einleitung

2.1 Nierenersatztherapie

Für nierenkranke Patienten wird am Ende ihres Krankheitsverlaufes oft ein Nierenersatzverfahren wie z.B. die Hämodialyse notwendig. Die maschinelle Nierenersatztherapie hat jedoch eine Reihe von Nachteilen und kann die natürlichen Funktionen der Niere nur unzureichend ersetzen, so dass für viele Patienten die Indikation für eine Nierentransplantation gegeben ist. Bei Eignung des Patienten und dem Vorhandensein eines passenden Spenderorgans kann eine Nierentransplantation die Dialysetherapie langfristig ersetzen und dadurch oftmals wesentlich zur Erhöhung der Lebensqualität dieser Patienten beitragen (35).

Trotz der weit vorangeschrittenen therapeutischen Möglichkeiten im Bereich der Transplantationsmedizin sind viele Probleme der Organtransplantation noch immer nicht gelöst. So können neben den chirurgischen Komplikationen akute Rejektionen (AR) und Infektionen zum Verlust des Transplantats führen. Transplantatrejektionen werden immunologisch vermittelt und sind durch Immunsuppressiva prophylaktisch und therapeutisch beeinflussbar.

Nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wurden im Jahr 2001 (2002, 2003) in Deutschland 2352 (2325, 2513) allogene Nierentransplantationen durchgeführt. Die Ein-Jahres-Transplantatüberlebenszeit beträgt insgesamt etwa 90 %, die 5-Jahres-Transplantatüberlebenszeit etwa 70 % (25, 26).

2.2 Hepatitis B-Impfungen vor einer Nierentransplantation

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO), Berlin, gelten die Dialysepflichtigkeit eines Menschen und eine geplante Immunsuppression, z.B. im Rahmen einer Nierentransplantation, als Indikation für eine Impfung gegen Hepatitis B (HB). Dies ist begründet durch ein erhöhtes HB-

Infektionsrisiko, welchem Dialysepatienten und Transplantierte ausgesetzt sind. Es ist somit wünschenswert, dass potentielle Organempfänger über einen ausreichenden Schutz gegenüber HB verfügen (5, 9). Allerdings hat sich gezeigt, dass eine HB-Immunsierung bei Nierenkranken, anders als bei Gesunden, nicht verlässlich zu einem Anstieg des spezifischen Antikörper (Ak)-Titers führt. Die Ursache dieser fehlenden Effektivität ist nicht genau bekannt. Sie wird unter dem Begriff der urämischen Immundefizienz subsumiert (43, 76) (siehe dazu 1.3).

Ein ausreichender HB-Impfschutz sollte mit einer dreifachen Gabe des Impfstoffes erreicht werden. Diese sollte zu den Zeitpunkten 0, 1 und 6 Monaten erfolgen. Manche Patienten reagieren jedoch nicht mit der gewünschten Serokonversion auf die Impfstoffgabe und werden somit als Non-Responder auf diese Impfung bezeichnet. Der Begriff des Non-Responders wird demnach gewählt, wenn kein ausreichender Anstieg des spezifischen Ak-Titers nach adäquater Applikation des Impfstoffes erfolgt ist. Als Response auf die HB-Immunsierung gilt ein Anstieg des Anti-HBs-Ak-Titers von ≥ 10 mIU/ml (36, 99). Ein Patient kann jedoch auch ohne vorherige HB-Impfung einen positiven Titer für Anti-HBs-Ak haben. Dies beruht normalerweise auf einem vorausgegangenem Kontakt mit dem Infektionserreger, dem Hepatitis-B-Virus (HBV).

Der Erfolg der vakzinellen und allgemeinhygienischen Prophylaxe ist in der Senkung der HBV-Antigen-Positivität der Patienten in den Dialysezentren Deutschlands von 12,8 % (1984) auf 3-4 % (1994) zu erkennen (29).

2.3 Mechanismen der Impfung / Urämische Immundefizienz

Die Entwicklung einer Immunität gegen HBV ist ein T-Zell-vermittelter Prozess. Eine adäquate T-Zellfunktion ist notwendig für eine erfolgreiche Immunsierung gegen HBV. Die T-Zellen binden nicht direkt mit dem Antigen, sondern erkennen einen Komplex auf der Zellmembran antigenpräsentierender Zellen (APC), der aus zwei Molekülen besteht: einem HLA-Molekül und dem prozessierten Antigen, im Falle der HB-Impfung dem HBV-surface Antigen (HBsAg) (21, 99). Zudem wird die

Immunreaktion durch die T-zelluläre Produktion von Interleukinen (IL) unterstützt und dadurch beschleunigt. CD4+-T-Zellen sezernieren IL-2, was als Proliferationsreiz für CD8+-T-Zellen dient. Ein Teil der aktivierten Zellen wandelt sich in T-Gedächtniszellen um, wobei dieser Vorgang nicht obligat ist (88). Diese führen bei erneutem Kontakt mit dem Antigen zu einer schnellen und intensiven Immunantwort.

Nierenkranke Patienten zeigen im Vergleich zu den Nierengesunden eine signifikant verminderte Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort (20, 28, 41, 43, 76). Die Interaktion zwischen den T-Zellen ist gestört, die Sekretion von IL-2 vermindert. Eine Immunantwort kann daher nicht in vollem Umfang stattfinden. Als Folge davon ist die Inzidenz bakterieller und viraler Infektionserkrankungen bei niereninsuffizienten Patienten erhöht (30, 94), aktive Impfungen sind in ihrer Wirkung reduziert. Dabei sind insbesondere Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) zu erwähnen, da diese bei immunsupprimierten Patienten häufig auftreten und zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern führen können.

2.4 Mechanismen der Organabstoßung

Bei der akuten Transplantatrejektion ist die (antikörpervermittelte) humorale von der zellulären Rejektion zu unterscheiden. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der zellulären Abstoßung, analog zu den Mechanismen einer Impfung gegen HBV, spielen die T-Lymphozyten. Der T-Zelle wird von einer antigenpräsentierenden Zelle ein Antigenpeptid an ein HLA-Molekül gebunden präsentiert. Dieser Komplex aktiviert die T-Helferzelle unter Vermittlung kostimulatorischer Signale, welche daraufhin Interleukin-2 produziert und zu einer Vermehrung der IL-2-Rezeptoren auf der Oberfläche der zytotoxischen T-Zellen führt (81). IL-2 bewirkt außerdem eine Erhöhung der Proliferationsrate und eine Beschleunigung der Ausdifferenzierung der T-Zellen (36, 37, 99). Das hat analog zu den Mechanismen einer Impfung den Effekt, dass die Zellreaktion bzw. die Immunantwort verstärkt wird.

Die akute zelluläre Rejektion verläuft in zwei Phasen. In der ersten Phase findet eine Erkennung körperfremder Strukturen durch CD4⁺-T-Zellen statt. Durch deren Aktivierung kommt es zu einer IL-2-Sekretion und zu der oben beschriebenen Proliferationszunahme und Ausdifferenzierung. In der zweiten Phase wandern aktivierte zytotoxische CD8⁺-T-Zellen in das Transplantatgewebe ein und beginnen es zu zerstören. Makrophagen und Monozyten unterstützen dabei diesen Prozess durch Phagozytose der nekrotischen Zellen (34, 99).

Die Gefahr der Organabstoßung hat in der Transplantationsmedizin zu der Einführung der immunsuppressiven Therapie vor und nach einer Gewebetransplantation geführt.

Mittels der immunsuppressiven Therapie kann die Rejektionsentwicklung verhindert, abgeschwächt oder beendet werden. Zu den üblicherweise zur Immunsuppression eingesetzten Substanzen gehören u.a. Steroide wie z.B. das Methylprednisolon (MP) und andere Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen wie Cyclosporin A (CyA), Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Azathioprin (Aza) sowie monoklonale und polyklonale Antikörper unterschiedlicher Spezifität (48, 82, 83).

2.5 Beziehung zwischen Impferfolg und Transplantatüberleben

Aus dem oben dargestellten Sachverhalt (Kap. 2.2 - 2.4) ergibt sich, dass sowohl die Entwicklung einer Immunität nach einer HB-Impfung bei Dialysepatienten als auch die Abstoßung des Transplantats nach einer Nierentransplantation Mechanismen des zellulären Immunsystems darstellen.

Das Ziel der vorliegenden Studie soll es sein zu untersuchen, ob diese beiden immunologischen Vorgänge – Response auf eine Impfung gegen Hepatitis B bzw. das Auftreten einer akuten Rejektion – in Zusammenhang stehen. Falls dies sein sollte, müssten Non-Responder auf die HB-Impfung eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten Rejektion haben als Responder, da die im-

munologische Kompetenz des T-zellulären Systems bei Non-Respondern geringer ist als bei Respondern. Der Verlauf des Kreatinin i.S. müsste sich demnach, als Parameter der Transplantatfunktion, zwischen den beiden Gruppen unterscheiden.

2.6 Fragestellung

Die vorgelegte Arbeit dient vor dem oben skizzierten Hintergrund der Beantwortung folgender Fragen:

1. Bei wie vielen im Transplantationszentrum der Universität zu Lübeck in den Jahren 1998 bis 2000 transplantierten Patienten bestand vor der Nierentransplantation eine ausreichende Immunität gegen HBV, wie sie nach den STIKO-Empfehlungen wünschenswert ist?
2. Wie viele Patienten sind vor der Nierentransplantation ausreichend oft (mindestens dreimal) gegen HBV geimpft, wie es den Empfehlungen entspricht?
3. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Effektivität verschiedener Impfstoffe gegen HBV?
4. Sind Responder häufiger von einer Abstoßungsreaktion betroffen als Non-Responder? Erleiden gegen HBV immune Patienten häufiger eine akute Rejektion als die nicht-immunen Patienten?
5. Haben die verschiedenen Gruppen im Hinblick auf einen Impferfolg einen unterschiedlichen Verlauf des Serum-Kreatinins nach der Nierentransplantation?

6. Besteht eine Abhängigkeit von dem Auftreten von Cytomegalievirusinfektionen nach der Nierentransplantation und dem Impferfolg gegen HBV?

3 Methoden und Material

3.1 Ablauf der Studie und der Datenerhebung

Für diese retrospektive Studie wurde auf Archivmaterial des Transplantationszentrums der Universität zu Lübeck zurückgegriffen. Es wurden alle Patienten, die eine Nierentransplantation im Zeitraum vom 1. Januar 1998 bis zum 31. Dezember 2000 erhielten mit dem Analysebogen (s.S. 65) erfasst und die Daten elektronisch festgehalten.

Angaben über verschiedene Parameter wurden für diesen Zeitraum und danach u.a. von den behandelnden nephrologischen Praxen und Dialysezentren eingeholt. Zu diesen Werten gehören die HBV-Impfdaten (Datum der Impfungen, Dosis, Applikationsort, verwendeter Impfstoff), Information über eine bestehende oder vorangegangene Cytomegalievirusinfektion und die Follow-up-Werte der Serum-Kreatininkonzentration als Langzeitindikator der Funktionstüchtigkeit der Transplantate. Kreatininwerte wurden für den Zeitpunkt der Entlassung sowie für die Monate 6, 9, 12, 18, 24 und 30 nach der Nierentransplantation dokumentiert.

Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittelwert 28,7 Monate. In der vorliegenden Studie war dieser auf minimal 6 und maximal 30 Monate begrenzt.

3.2 Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden im Transplantationszentrum der Universität zu Lübeck in dem genannten Zeitraum 184 Patienten nierentransplantiert.

Zur Herstellung einer Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen wurden folgende Ausschlusskriterien festgesetzt:

1. Patienten, die sich einer Zweit- oder Dritttransplantation unterzogen haben (N = 56 bzw. 30,4 %).

Die Begründung liegt darin, dass bei Zweit- oder Mehrfachtransplantationen postoperativ eine intensivere Immunsuppression durchgeführt wird als bei Ersttransplantationen. Diese Patientengruppen sind somit nicht vergleichbar.

2. Ersttransplantierte Patienten, die aufgrund chirurgischer oder urologischer Komplikationen das Transplantat verloren haben, bevor die Minimalbeobachtungszeit von 6 Monaten vorüber war (N = 6 bzw. 4,7 %).

Aufgrund des frühen Funktionsverlustes der Transplantatniere konnten für diese Patienten keine verwertbaren Follow-up-Werte für die Höhe des Kreatinins i.S. gewonnen werden.

3. Ersttransplantierte Patienten, über deren Organfunktion zu den definierten Zeitpunkten nach Transplantation keine Aussage möglich war (N = 10 bzw. 7,8 %).

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien fanden sich Daten über 112 Patienten (entsprechend 60,9 % der Gesamtzahl), welche in die weitere statistische Auswertung einbezogen wurden.

3.3 Gruppenzuordnung

Aus der Gesamtheit der 112 Patienten wurden für die weitere Untersuchung vier Gruppen gebildet. Dies begründet sich darin, dass auch Patienten in dem Kollektiv waren, welche nicht nachweislich geimpft worden sind. Aufgrund der fehlenden Angaben kann jedoch eine stattgefundenen Impfung nicht ausgeschlossen werden, wodurch ein Titeranstieg auf mehr als 10 mIU/ml auch ohne positive Impfanamnese möglich war. Daraus ergab sich die folgende Gruppenaufteilung:

1. "Non-Responder"-Gruppe (NR) N = 10

Die "Non-Responder"-Gruppe hat zum Zeitpunkt der Nierentransplantation keinen suffizienten Anti-HBs-Ak-Titer (< 10 mIU/ml) trotz erfolgter regelrechter, mindestens dreifacher Impfung gegen HB.

2. "Responder"-Gruppe (R) N = 62

Die "Responder"-Gruppe hat zum Zeitpunkt der Nierentransplantation einen suffizienten Anti-HBs-Ak-Titer (≥ 10 mIU/ml) bei erfolgter regelrechter, mindestens dreifacher Impfung gegen HB.

3. "Nicht-Immun"-Gruppe (NI) N = 34

Die "Nicht-Immun"-Gruppe enthält sämtliche Patienten mit einem Anti-HBs-Ak-Titer zum Zeitpunkt der Nierentransplantation von < 10 mIU/ml.

Sie beinhaltet Patienten, welche vor der Nierentransplantation nachweislich nicht geimpft worden sind oder die nicht mit einem Antikörperanstieg auf die HB-Impfung reagiert haben. Sie beinhaltet demnach unter anderem auch die Patienten der "Non-Responder"-Gruppe.

4. "Immun"-Gruppe (I) N = 78

Der "Immun"-Gruppe werden alle Patienten zugerechnet, welche einen Anti-HBs-Ak-Titer von ≥ 10 mIU/ml haben unabhängig von einer bisher dokumentierten Impfung.

Die Gruppen 3 und 4 zusammen stellen demnach das ausgewertete Gesamtkollektiv (N = 112) dar.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Untersuchungsparameter

Über jeden Patienten wurden die folgenden Parameter erhoben (siehe Analysebogen 65):

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- renale Grundkrankheit
 - A Immunologisch bedingte Erkrankungen (z.B. IgA-Nephritis)
 - B Angeborene / anatomische Nierenerkrankungen (z.B. polyzystische Nierendegeneration)
 - C Nicht-immunologische Systemerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
 - D Sonstige (z.B. Analgetikanephropathie)
- Hepatitis-C-Infektion
- Anzahl der bisherigen Nierentransplantationen (Ausschlusskriterium N > 1)
- Datum der letzten drei Impfungen gegen HBV
- Applikationsort (i.m.- oder i.d.-Applikation)
- Impfdosis
- Impfstoff
- Anti-HBs-Ak-Titer zum Zeitpunkt der Transplantation
- Response oder Non-Response nach der HBV-Impfung (Response = Anti-HBs-Ak-Titer \geq 10 mIU/ml)
- Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
- Art der initialen Immunsuppression (Medikamentenanamnese)
- Art der Nierenspende (Leichen- oder Lebendspende)
- Spenderalter
- Geschlecht des Spenders
- Cytomegalie (CMV)-Status von Spender und Empfänger

- Zahl der Mismatches (Nicht-Übereinstimmungen hinsichtlich der Gewebeverträglichkeitsmerkmale)
- Dauer der kalten (KIZ) und warmen Ischämiezeit (WIZ) des Transplantats (KIZ in h, WIZ in min)
- Komplikationen während der Operation
- Auftreten einer akuten Transplantatrejektion
- Art der Rejektion (zellulär oder vaskulär)
- Art der Diagnosesicherung bei einer aufgetretenen Rejektion
- Rejektionstherapie
- Höhe des Kreatinins i.S. bei Entlassung und nach 6, 9, 12, 18, 24 und 30 Monaten nach der Nierentransplantation
- Cytomegalievirusinfektion im Verlauf nach der Nierentransplantation

3.4.2 Methode der Anti-HBs-Ak-Messung

Bei der Bestimmung des Anti-HBs-Titers wird eine immunometrische Technik verwendet. Im Serum oder Plasma vorhandene Anti-HBs-Ak werden an HBsAg-beschichteten Polystyrolkugeln gebunden. Nach der Inkubation und einem Waschvorgang werden die so gebundenen Anti-HBs-Ak mit einer Meerrettichperoxidase konjugiert. Es entsteht ein Antigen-Antikörper-Antigen-"Sandwich". Die entstehende messbare gelbe Färbung ist proportional zu der gebundenen Anti-HBs Menge. Ein kommerzieller Kit, AUSAB® EIA der Fa. ABBOTT, Wiesbaden, fand Verwendung. Die Sensitivität bezogen auf den WHO-Standard $< 10 \text{ IU/ml}$ = negativ beträgt $0,1 \text{ IU/ml}$. Die Spezifität wird für diesen Test mit $100,0 \%$ angegeben (7).

Die Messungen wurden im Labor des Institutes für Immunologie und Transfusionsmedizin, Universität zu Lübeck, in Kooperation mit Herrn Dr. med. M. Müller-Steinhardt durchgeführt.

3.5 Verlaufsparemeter der Nierenfunktion

3.5.1 Serum-Kreatinin

Das Serum-Kreatinin gilt als wichtiger Parameter, um die Transplantatfunktion zu überwachen. Es lässt Rückschlüsse auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu, da es ab einer Einschränkung der GFR von mehr als 50 % ansteigt. Ein Anstieg über den Normalwert ist somit Zeichen einer reduzierten GFR und spricht für einen (Teil-)Verlust der Transplantatfunktion

Um eine Aussage über die Funktion des Nierentransplantates machen zu können, wurden die Follow-up Werte der Kreatininkonzentration zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung sowie zu den Zeitpunkten 6, 9, 12, 18, 24 und 30 Monate nach der Nierentransplantation erfasst.

3.5.2 Rejektionen

Das Auftreten einer akuten Rejektion beeinflusst maßgeblich die Transplantatfunktion. Das Auftreten, die Häufigkeit sowie die Therapie einer stattgefundenen Rejektion wurde dokumentiert. Die Diagnose wurde anhand gängiger klinischer Verfahren (Funktionsabnahme, Duplex-Sonographie, Harnproteinanalyse und Histologie) gestellt.

3.6 Statistik

Für diese Studie wurden verschiedene statistische Testverfahren genutzt. Dazu zählen der χ^2 -Test, der Student-T-Test, der parameterfreie Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test. Die Multivarianzanalyse des Kreatininverlaufes wurde mit der ANOVA (Analysis of variance) durchgeführt und bei Bedarf durch eine Messwiederholung erweitert (73). Die Beratung zur statistischen Auswertung erfolgte durch Prof. Dr. T. Kohlmann, Institut für Community Medicine, Ernst-Moritz-Arndt Universität, Greifswald.

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeitsaussagen wurden verschiedene Signifikanzniveaus herangezogen (92):

$p > 0,05$ "nicht signifikant"

$p \leq 0,05$ "signifikant"

Gegebenenfalls erfolgte die Angabe eines höheren Signifikanzniveaus, z.B. $p < 0,001$. Fehlende Angaben der Kreatininkonzentration wurden, soweit es zulässig war, nach dem Prinzip LOCF (last observed carried forward) ergänzt bzw. der arithmetische Mittelwert zwischen den Werten vor und danach gebildet. Dies betraf 84 von 748 (11,2 %) der Kreatinin-Messwerte im Follow-up.

3.7 Verwendete Software

Die Datenerfassung wurde mit Microsoft Excel 2000 durchgeführt. Die weitere statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm Systat 9.0 der Firma SPSS Inc. durchgeführt. Abbildungen und Grafiken wurden mit Microsoft Excel 2000 erstellt. Die vorliegende Arbeit wurde mit Microsoft Word 2000 geschrieben.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

4.1.1 Geschlecht

Unter den Patienten der vorliegenden Studie waren von insgesamt 112 Patienten 43 Frauen (38,4 %) und 69 (61,6 %) Männer. Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten waren es signifikant mehr Männer als Frauen ($p < 0,05$).

Innerhalb der einzelnen Gruppen fanden sich in der Gruppe "Nicht-Immun" mit 80 % hoch signifikant mehr Männer als Frauen ($p < 0,001$). Ein ähnlich signifikanter Unterschied konnte ebenso in der Gruppe der "Non-Responder" gefunden werden ($p < 0,05$) mit einem Männeranteil von 90,0 %.

Im Gegensatz dazu verteilten sich die beiden Geschlechter in den beiden anderen Gruppen, "Immun-" und "Responder"-Gruppe, ausgeglichen mit ~ 54 % bzw. 50 % Männeranteil ($p > 0,05$).

	N	weiblich (A) (%)	männlich (B) (%)	p (A vs. B)
Gesamt	112	43 (38,4 %)	69 (61,6 %)	< 0,05
I	78	36 (46,2 %)	42 (53,8 %)	> 0,05
NI	34	7 (20,6 %)	27 (79,4 %)	< 0,001
R	62	31 (50,0 %)	31 (50,0 %)	> 0,05
NR	10	1 (10,0 %)	9 (90,0 %)	< 0,05

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger und Verteilung auf die vier Gruppen

Angaben des p entsprechend A vs. B, berechnet mit dem Student-T-Test.

A: weiblich, B: männlich, N: Anzahl der Patienten, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter

≥ 10 mIU/ml, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml,
 R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml,
 NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml.

4.1.2 Altersverteilung

Die Altersspanne der Transplantatempfänger reichte von 17 bis 74 Jahren. Durchschnittlich betrug das Alter $50,8 \pm 13,7$ Jahre am Tag der Transplantation.

	N	Min (Jahre)	Max (Jahre)	Mittelwert \pm SD	
Gesamt	112	17	74	$50,8 \pm 13,7$	p (A vs. B)
Frauen (A)	43	19	72	$50,6 \pm 15,4$	> 0,05
Männer (B)	69	17	74	$51,0 \pm 12,7$	
I (A)	78	17	74	$50,4 \pm 14,8$	> 0,05
NI (B)	34	27	69	$51,7 \pm 11,1$	
R (A)	62	17	74	$50,7 \pm 15,1$	> 0,05
NR (B)	10	33	66	$53,5 \pm 10,7$	

Tabelle 2: Altersverteilung der Transplantatempfänger in den Untersuchungsgruppen

Diese Tabelle gibt Auskunft über die Altersverteilung der Transplantatempfänger zum Zeitpunkt der Nierentransplantation. Das durchschnittliche Alter der einzelnen Gruppen und der Geschlechter (A und B) unterschied sich nicht signifikant voneinander. Angaben des p bezogen auf A vs. B, berechnet nach dem Student-T-Test. N: Anzahl Patienten, Min: jüngster Patient in Jahren, Max: ältester Patient in Jahren, SD: Standardabweichung, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml.

Die einzelnen Gruppen waren bezüglich ihrer Altersverteilung miteinander vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede weder die Gesamtheit der Patienten betreffend noch innerhalb der verschiedenen Untersuchungsgruppen (p jeweils > 0,05, Student-T-Test).

4.1.3 Renale Grundkrankheit

Auffallend war, dass sowohl bei den Non-Respondern mit 60,0 % als auch bei den Nicht-Immunen mit 64,7 % deutlich mehr Patienten eine immunologisch bedingte Grundkrankheit hatten als bei den Respondern (48,4 %) bzw. bei den Immunen (47,4 %). Trotz des großen prozentualen Unterschiedes konnte eine Signifikanz nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu hatten bei den Immunen deutlich mehr Patienten eine Grundkrankheit der Kategorie B, C oder D (s. Tabelle 3).

Die Auswertung ergab, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Response auf die HB-Impfung bzw. der Immunität gegen den Erreger und der vorbestehenden Grundkrankheit bestanden hat. Eine Signifikanz ließ sich rechnerisch nicht nachweisen (p jeweils > 0,05, χ^2 -Test).

	N	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	
Gesamt	112	59 (52,7)	20 (17,9)	18 (16,1)	15 (13,4)	p (χ^2 -Test)
I	78	37 (47,4)	15 (19,2)	14 (17,9)	12 (15,4)	> 0,05
NI	34	22 (64,7)	5 (14,7)	4 (11,8)	3 (8,8)	
R	62	30 (48,4)	12 (19,4)	10 (16,1)	10 (16,1)	> 0,05
NR	10	6 (60,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	

Tabelle 3: Renale Grundkrankheiten; Häufigkeitsverteilung

Angaben über die Häufigkeitsverteilung der renalen Grunderkrankungen, welche der Nierentransplantation vorausgegangen war. Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe an. Statistische Auswertung mit dem χ^2 -Test.

A: immunologisch bedingte Erkrankungen (z.B. IgA-Nephritis), B: angeborene / anatomische Nierenerkrankungen (z.B. polyzystische Nierendegeneration),

C: nicht-immunologische Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung (z.B. Diabetes mellitus), D: Sonstige (z.B. Analgetikanephropathie), N: Anzahl Patienten, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml.

4.2 Impfanamnese

Um Aussagen über den Impfstatus des Kollektivs zu gewinnen, wurden von den weiterbehandelnden niedergelassenen Kollegen Angaben über die vorgenommenen Impfungen eingeholt und statistisch ausgewertet. Im Mittelpunkt des Interesses stand die durch die Impfung bewirkte Serokonversion.

4.2.1 Responseanalyse

4.2.1.1 Responder oder Non-Responder

Von den 112 Ersttransplantierten wurden vor der Transplantation insgesamt 72 (64,3 %) Patienten nachweislich und ausreichend oft (\geq dreimal) gegen HB geimpft. 40 (35,7 %) Patienten sind nicht geimpft worden, oder es waren keine ausreichenden Daten zur Impfanamnese erhältlich.

62 (86,1 %) der geimpften Patienten hatten nach der dritten Impfung einen Impftiter von ≥ 10 mIU/ml entwickelt und waren somit Responder auf die HB-Impfung. Der mittlere Anti-HBs-Ak-Titer dieser Patienten betrug 571,7 mIU/ml zum Zeitpunkt der Nierentransplantation. 10 (13,9 %) der nachweislich geimpften Patienten entwickelten keinen ausreichenden Titer und waren demnach Non-Responder auf die HB-Impfung.

4.2.1.2 Immun oder Nicht-Immun

Bezogen auf das Gesamtkollektiv dieser Studie wiesen 78 (69,6 %) Patienten einen Titer von ≥ 10 mIU/ml unmittelbar präoperativ auf. Der durchschnittliche Titer betrug hier 440,2 mIU/ml. 69,6 % der Gesamtheit der Patienten galten somit als immun, 30,4 % als nicht-immun.

4.2.2 Applikationsort

Der Anteil der Patienten, bei denen der Impfstoff i.m. verabreicht wurde, betrug 39 (54,2 %). Bei 33 (45,8 %) Patienten wurde der Impfstoff i.d. appliziert. Die Respon-
derrate betrug für die i.m.-Applikation 84,6 %, für die i.d.-Applikation 87,9 %. Mit
einem $p > 0,05$, Student-T-Test, konnte im Vergleich der beiden möglichen Appli-
kationsorte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Effektivität der beiden
Applikationsorte festgestellt werden.

4.2.3 Impfstoff

Die Patienten wurden mit einem der beiden auf dem Markt erhältlichen Impfstoffe,
Engerix® oder GenHBVax®, geimpft. Ein signifikanter Unterschied der
Responderate zwischen den beiden Impfstoffen konnte nicht nachgewiesen
werden ($p > 0,05$, Student-T-Test).

	N	Response (%)	p (A vs. B)
Engerix® (A)	42	35 (83,3)	> 0,05
GenHBVax® (B)	30	27 (90,0)	

Tabelle 4: Verwendete Impfstoffe gegen HBV

*Diese Tabelle zeigt die Responserate (%) auf die Impfung mit einem der beiden
Impfstoffe gegen HBV an.*

N: Anzahl der Fälle, $p > 0,05$, Student-T-Test (A vs. B).

4.2.4 Zusammenhang zwischen Applikationsort und Impfstoff

Untersucht wurde auch, ob ein Zusammenhang zwischen dem genutzten Impfstoff und dem Applikationsort hinsichtlich des Impferfolges bestanden hat. Für die beiden Wirkstoffe konnte bei einer i.m.-Applikation kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Responserate festgestellt werden ($p > 0,05$, Student-T-Test). Nach unseren Ergebnissen jedoch führt eine i.d.-Applikation von GenHBVax® zu einer signifikant höheren Responserate (100,0 %) als eine i.d.-Applikation mit Engerix® (81,0 %) ($p < 0,05$, Student-T-Test). Somit konnte die höchste Responserate bei einer i.d.-Applikation mit GenHBVax® erzielt werden.

Applikationsort	Impfstoff	N	Response (%)	p (A vs. B)
i.m.	Engerix® (A)	21	18 (85,7)	> 0,05
	GenHBVax® (B)	18	15 (83,3)	
i.d.	Engerix® (A)	21	17 (81,0)	< 0,05
	GenHBVax® (B)	12	12 (100,0)	

Tabelle 5: Response auf die HB-Impfung

Impfresultate der verschiedenen Kombinationen der Applikationsorte und der beiden Impfstoffe. Für die i.d.-Applikation von GenHBVax® zeigte sich eine signifikant höhere Responserate im Vergleich zu der Applikation von Engerix®, $p < 0,05$ (A vs. B), Student-T-Test.

i.d.: intradermale Applikation, i.m.: intramuskuläre Applikation, N: Anzahl der Fälle mit positiver Impfanamnese.

4.3 Verlaufsparemeter

Der Verlauf des Serum-Kreatinins ist ein wichtiger Parameter für die Funktionsfähigkeit der Transplantatniere. Sinkt die GFR unter 50 % der Norm, steigt das Kreatinin im Serum an. Erhöhte Werte sind demnach ein Zeichen für eine schlechte Organfunktion. Daher wurde der Verlauf der Konzentration des

Kreatinins i.S. bei den jeweiligen Untersuchungsgruppen analysiert, um eine Aussage über die Transplantatfunktion der Patienten dieser Studie zu erhalten.

Außerdem wurde das Auftreten einer akuten Rejektion analysiert, welche einen negativen Effekt auf die Transplantatfunktion haben kann.

4.3.1 Mittelwerte der Konzentration des Kreatinin i.S. nach der Nierentransplantation

	Zeit in Monaten nach der Nierentransplantation						
	0	6	9	12	18	24	30
Gesamt	166,6	144,6	145,3	149,6	154,0	156,9	161,1
I	157,1	141,5	143,8	149,4	151,7	154,0	163,8
NI	188,1	151,9	148,7	150,0	159,0	163,3	155,2
R	155,6	140,6	145,4	150,6	152,3	155,9	167,2
NR	200,6	142,6	141,2	140,1	143,6	143,3	149,3

Tabelle 6: Mittelwerte der Konzentration des Kreatinin im Zeitverlauf

Mittelwerte der jeweiligen Serum-Kreatininkonzentrationen bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte und der Gruppenzugehörigkeit. Innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen und auch im Bezug auf das Gesamtkollektiv konnten die statistischen Auswertungen keinen signifikanten Unterschied der Kreatininkonzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten beweisen. Die Auswertungen wurden sowohl mit dem Student-T-Test als auch mit dem parameterfreien Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt (p jeweils > 0,05).

Einheit des Kreatinins i.S.: $\mu\text{mol/ml}$, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter $\geq 10 \text{ mIU/ml}$, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter $< 10 \text{ mIU/ml}$, R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter $\geq 10 \text{ mIU/ml}$, NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter $< 10 \text{ mIU/ml}$. Angabe der Zeit in Monaten nach der Nierentransplantation, Zeitpunkt 0: Kreatinin i.S. am Tage der Entlassung.

Um signifikante Unterschiede der Höhe des Kreatinins i.S. zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen festzustellen, wurden jeweils ein Student-T-Test und ein parameterfreier Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt. Es konnte jedoch zu keinem der einzelnen Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied des Mittelwertes mit einem p jeweils $> 0,05$ (Student-T-Test und Kruskal-Wallis-Test) festgestellt werden.

Verlauf der Mittelwerte der Kreatininkonzentrationen

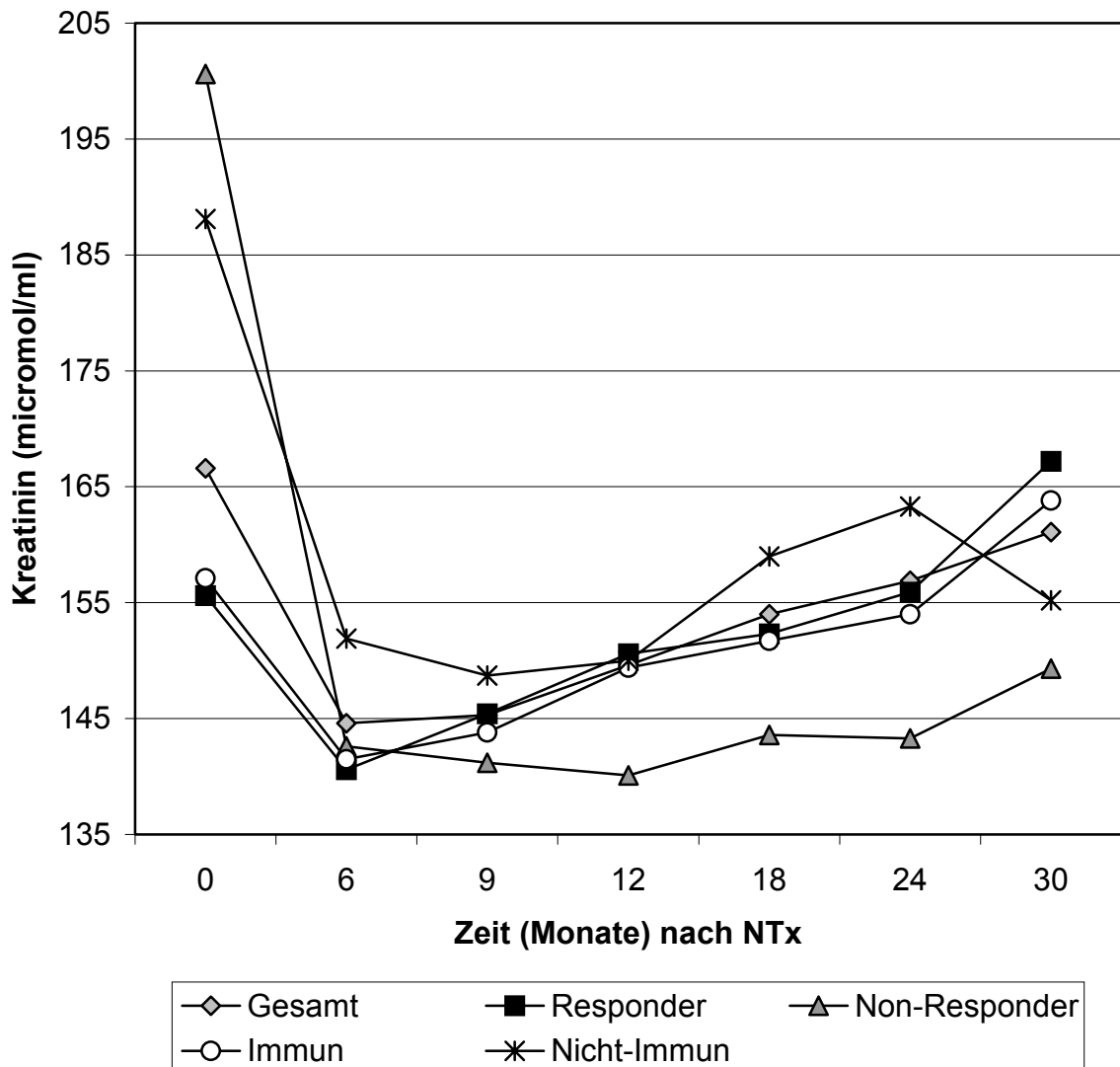


Abbildung 1: Verlauf der Mittelwerte des Serum-Kreatinin

Grafische Darstellung der Verläufe der Mittelwerte entsprechend der Gruppenzugehörigkeit im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv. Y-Achse: Mittelwerte der Serum-Kreatininkonzentration (Angabe in $\mu\text{mol/ml}$), X-Achse: Zeitraum nach der Nierentransplantation, 0 = Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung.

4.3.2 Varianzanalyse der Kreatininkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Zur weiteren statistischen Auswertung des Verlaufs des Serum-Kreatinin wurde eine Varianzanalyse durchgeführt, welche einen Zusammenhang zwischen der Response auf die HB-Impfung bzw. einer bestehenden Immunität gegen HB und der Höhe der Serum-Kreatininkonzentration aufzeigen sollte. Hierbei wurden die einzelnen Messzeitpunkte zunächst separat berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 7 angegeben. Es hat sich gezeigt, dass zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration des Serum-Kreatinin und der Response bzw. einer Immunität gegen HB bestanden hat. Sämtliche p-Werte waren $> 0,05$ (ANOVA, A vs. B).

Demnach muss man die Serum-Kreatininkonzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten als unabhängig von der Response bzw. der Immunität sehen.

p-Werte \ Monate	0	6	9	12	18	24	30
Immunität (A) und Höhe des Serum-Kreatinin (B)	0,582	0,558	0,664	0,986	0,765	0,628	0,763
Response (A) und Höhe des Serum-Kreatinin (B)	0,497	0,683	0,429	0,421	0,332	0,176	0,343

Tabelle 7: Varianzanalyse Kreatininverlauf

Diese Tabelle stellt die Ergebnisse der Varianzanalyse dar. Der Parameter Serum-Kreatininkonzentration wurde zu den einzelnen Messzeitpunkten zu der Response

auf die HB-Impfung bzw. der Immunität gegen HB in Bezug gebracht. Die angegebenen Werte entsprechen dem Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den jeweils untersuchten Parametern zu den einzelnen Zeitpunkten nach der Nierentransplantation, ANOVA (A vs. B).

Angabe der Zeit in Monaten nach der Nierentransplantation, Zeitpunkt 0: Kreatinin i.S. am Tage der Entlassung

4.3.3 Varianzanalyse des Kreatininverlaufes mit Messwiederholung

Geprüft wurde auch die Beziehung des Verlaufes des Serum-Kreatinins über den Beobachtungszeitraum und der Response auf die HB-Impfung bzw. der Immunität gegen HB. Diese wurde mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung geprüft. Die aus der Berechnung hervorgehenden Ergebnisse sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Eine Abhängigkeit der Variablen "Immunität gegen HB" bzw. "Response auf die HB-Impfung" und dem "Verlauf des Serum-Kreatininwertes" konnte nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$, ANOVA mit Messwiederholung). Die einzelnen Parameter Kreatininverlauf und Response bzw. Immunität gegen HB müssen demnach als unabhängig voneinander betrachtet werden.

Zusammenhang zwischen zeitlichem Verlauf der Kreatininkonzentration (A) und	p-Wert (A vs. B)
der Immunität gegen HBV (B)	> 0,05
Response auf die HB-Impfung (B)	> 0,05

Tabelle 8: p-Werte der Varianzanalyse mit Messwiederholung des Verlaufes der Kreatininkonzentration

Varianzanalyse mit Messwiederholung des Verlaufes der Kreatininkonzentrationen in Bezug gebracht zu den Parametern Immunität gegen HBV (Anti-HBs-Ak-Titer ≥ 10 mIU/ml) und Response auf die HB-Impfung (positive Impfanamnese + Anti-HBs-Ak-Titer ≥ 10 mIU/ml). Die angegebenen Werte entsprechen dem Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den jeweiligen Parametern (A vs. B, ANOVA mit Messwiederholung).

4.3.4 Auftreten einer akuten Rejektion (AR)

Bei 40 (35,7 %) Patienten kam es im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zu einer oder mehreren akuten Abstoßungsreaktionen. 37 (33,0 %) Patienten hatten eine AR, drei (2,7 %) Patienten ein mehrfaches Auftreten einer akuten Rejektion.

Hinsichtlich des Auftretens einer akuten Rejektion zeigte sich innerhalb der Gruppen "Immun" und "Nicht-Immun" kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$, Student-T-Test). Weder für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer akuten Rejektion noch für deren Häufigkeit (einfach - mehrfach) konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Innerhalb der Gruppen "Responder" und "Non-Responder" konnte jedoch eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Häufigkeit des Auftretens einer akuten Rejektion festgestellt werden ($p < 0,05$, Student-T-Test).

	N	keine AR (%)	einmalige AR (%)	mehrfache AR (%)	
Gesamt	112	73 (65,2)	37 (33,0)	3 (2,7)	p (A vs. B)
I (A)	78	51 (65,4)	27 (34,6)	1 (1,3)	> 0,05
NI (B)	34	22 (64,7)	10 (29,4)	2 (5,9)	
R (A)	62	40 (64,5)	22 (35,5)	0 (0,0)	< 0,05
NR (B)	10	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	

Tabelle 9: Häufigkeit des Auftretens von akuten Rejektionen

Das Vorhandensein eines signifikanten Unterschiedes bzgl. der Häufigkeit des Auftretens einer akuten Rejektionsreaktion konnte nur zwischen den Gruppen "Responder" und "Non-Responder" nachgewiesen werden, $p < 0,05$; Student-T-Test (A vs. B). Für die Gruppe "Immun" und "Nicht-Immun" betrug $p > 0,05$; Student-T-Test (A vs. B).

N: Anzahl der Patienten, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, AR: akute Rejektion.

4.4 Analyse weiterer relevanter Parameter der Nierentransplantation

Unabhängig von der primären Fragestellung wurden weitere Parameter erfasst und diese mit dem Ziel, eventuelle Unterschiede innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen zu prüfen, analysiert. Daher sollen diese kurz dargestellt werden.

4.4.1 Zusammenhang zwischen dem Kreatininverlauf und dem Geschlecht

4.4.1.1 Empfängergeschlecht

Die durchschnittliche Konzentration des Kreatinins i.S. wurde für die beiden Empfängergeschlechter berechnet und wird in der folgenden Grafik dargestellt.

Verlauf der Kreatininkonzentration bei den Empfängergeschlechtern

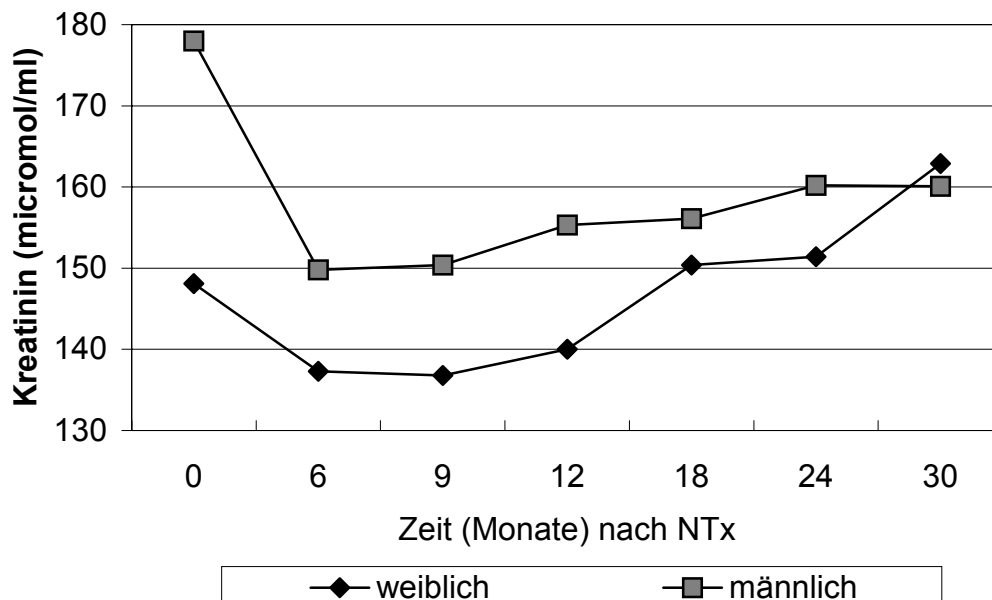


Abbildung 2: Verlauf der Kreatininkonzentration bei den Empfängergeschlechtern

Grafische Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte des Kreatinins i.S. entsprechend dem Geschlecht der Patienten. Y-Achse: Serum-Kreatinin-konzentration in $\mu\text{mol/ml}$, X-Achse: Zeitraum nach der Nierentransplantation in Monaten, 0 = Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung.

Männliche Transplantatempfänger hatten demnach insgesamt – mit Ausnahme des Wertes zu dem Zeitpunkt von 30 Monaten nach der Nierentransplantation – eine höhere Kreatininkonzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten. Lediglich der Wert zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt weist einen signifikanten Unterschied auf ($p < 0,05$, Student-T-Test). Sonst waren die Unterschiede nicht signifikant. In einer Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte auch für den Verlauf der Konzentration des Kreatinins i.S. kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$, ANOVA mit Messwiederholung). Das bedeutet im Zusammenhang mit den bisher dargestellten Ergebnissen, dass Männer nicht nur häufiger transplantiert worden sind, sondern auch einen ungünstigeren Verlauf bezüglich der Konzentration des Kreatinins i.S. hatten. Dieser Unterschied war nicht signifikant groß.

4.4.1.2 Spendergeschlecht

Für die Analyse eines eventuellen Zusammenhangs zwischen dem Verlauf der Konzentration des Kreatinins i.S. und dem Geschlecht des Spenders wurden zwei exemplarische Zeitpunkte gewählt: 12 Monate und 24 Monate nach der Nierentransplantation. Die niedrigste durchschnittliche Serum-Kreatininkonzentration bei einem Empfänger betrug $137,9 \pm 51,7 \mu\text{mol/ml}$, die höchste $174,2 \pm 72,7 \mu\text{mol/ml}$ (siehe Tabelle 10).

Es fiel auf, dass das Spenderorgan eines weiblichen Spenders unabhängig vom Empfängergeschlecht eine signifikant höhere Kreatininkonzentration zur Folge hat als nach einer Übertragung eines männlichen Spenderorgans. Dieser Zusammenhang wurde für die Einzelmesszeitpunkte mit einer Multivarianzanalyse nachgewiesen ($p < 0,05$, ANOVA, A vs. B).

In einer weiterführenden Berechnung mit Berücksichtigung einer Messwiederholung konnte dies auch für den Verlauf des Serum-Kreatinins bis zu 24 Monate nach der Nierentransplantation belegt werden ($p < 0,05$, ANOVA mit Messwiederholung, A vs. B).

Des weiteren konnte gezeigt werden, dass eine weibliche Empfängerin zu den hier beispielhaft ausgewerteten Zeitpunkten eine niedrigere Kreatininkonzentration im Verlauf hat als ein männlicher Empfänger. Das entspricht den vorangegangenen Ergebnissen in Kap. 4.4.1.1.

Empfänger	männlich		weiblich	
Spender	männlich (A)	weiblich (B)	männlich (A)	weiblich (B)
Kreatinin ($\mu\text{mol/ml}$) \pm SD				
12 Monate	155,6 \pm 57,3	154,8 \pm 37,8	137,9 \pm 51,7	138,9 \pm 60,0
24 Monate	151,4 \pm 45,2	174,2 \pm 72,7	143,4 \pm 67,8	155,6 \pm 55,9

Tabelle 10: Zusammenhang Spendergeschlecht und Verlauf der Kreatininkonzentration

Zusammenhang der verschiedenen Kombinationen zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht, Kreatininkonzentration in $\mu\text{mol/ml}$, N: Anzahl der Fälle zum Zeitpunkt der Nierentransplantation, SD: Standardabweichung, Monatsangaben: Messzeitpunkte nach der Nierentransplantation, p jeweils $< 0,05$, ANOVA mit Messwiederholung (A vs. B), Minimal- und Maximalwerte grau unterlegt.

4.4.2 Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Konzentration des Kreatinins und dem Spenderalter

Weiter sollte untersucht werden, ob der Verlauf des Serum-Kreatinins vom Spenderalter abhängig war. Dafür wurde die Gesamtheit der Patienten in drei Gruppen dem Spenderalter nach aufgeteilt:

1. Spender jünger als 20 Jahre
2. Spender zwischen 20 und 50 Jahre alt
3. Spender 50 oder älter

Sowohl die Einzelmesswerte als auch die Verläufe der Serum-Kreatinin-konzentrationen unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0,01$, Student-T-Test und ANOVA). Aus der Abbildung 3 ist der deutlich unterschiedliche Verlauf der Serum-Kreatininkonzentration ersichtlich. Es zeigte sich, dass ein höheres Alter des Spenders eine höhere Serum-Kreatininkonzentration im Verlauf bedingte. Diese Tatsache ließ sich wie bereits beschrieben auch statistisch erfassen.

Innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen jedoch konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,05$, Student-T-Test und ANOVA).

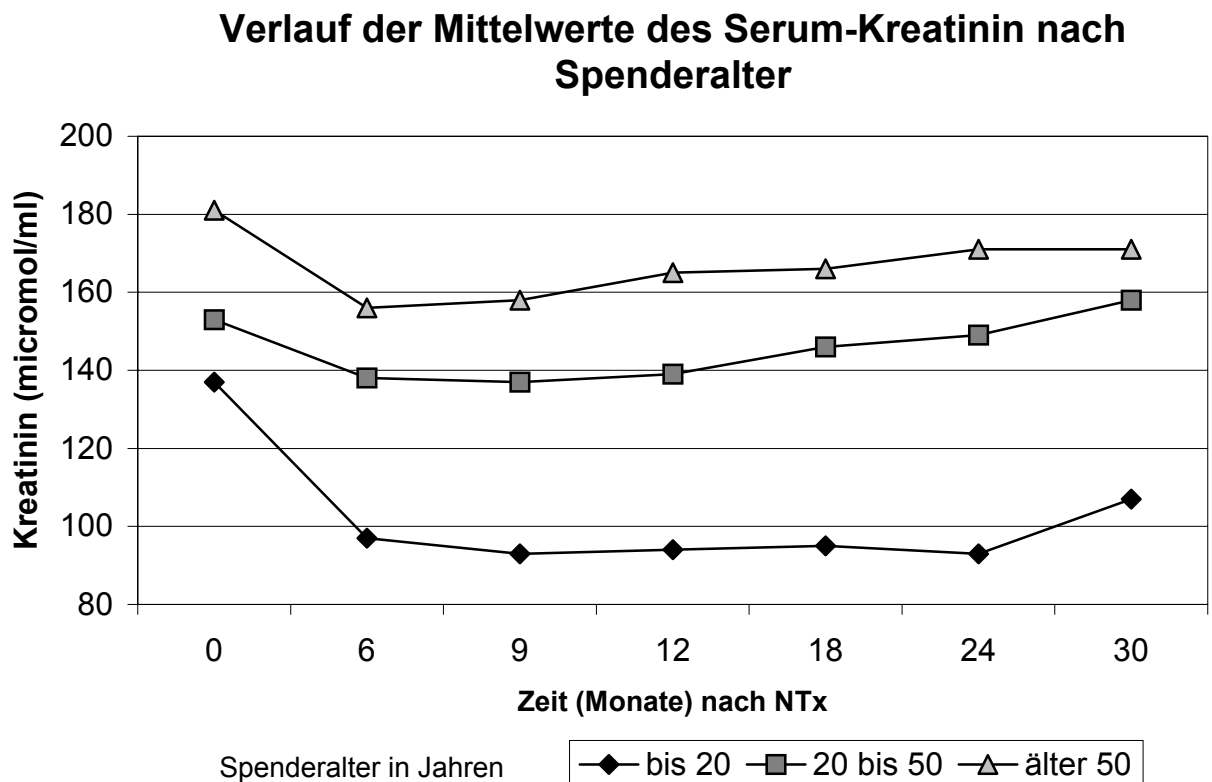


Abbildung 3: Verlauf der Mittelwerte des Serum-Kreatinin nach Spenderalter

Grafische Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte des Kreatinins i.S. entsprechend dem Alter der Spender. Y-Achse: Serum-Kreatininkonzentration in $\mu\text{mol/ml}$, X-Achse: Zeitraum nach der Nierentransplantation in Monaten, 0 = Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung.

4.4.3 CMV-Infektionen nach einer Nierentransplantation

Das Auftreten von Infektionen nach der Nierentransplantation im Rahmen der immunsuppressiven Therapie ist von großer Bedeutung für den Patienten. In dem immunsupprimierten Zustand ist der Körper des Patienten in seiner Abwehrkraft gegen eine mögliche Infektion geschwächt und kann sich oftmals dem Ausbruch der mit den Erregern assoziierten Krankheiten nicht ausreichend entgegensetzen. Einer der häufigsten und für viele bedeutsame Komplikationen verantwortliche Erreger ist das CMV. Auch eine latente CMV-Infektion kann durch die Wirkung der Immunsuppression zu einer Reaktivierung führen. Eine solche Reaktivierung hat oftmals einen ähnlichen Krankheitswert wie eine Neuinfektion.

In der Vorbereitungsphase für eine Nierentransplantation wird ermittelt, ob der Transplantatempfänger bzw. der Spender positiv für CMV-Antikörper ist. Dies wird in dem CMV-Status angegeben (CMV-Ak bei dem Spender / Empfänger).

In dieser Studie waren vor der Nierentransplantation insgesamt 46 (41,9 %) Empfänger selbst negativ für Antikörper gegen CMV. 64 (58,1 %) Transplantatempfänger waren schon vor der Nierentransplantation positiv für Antikörper gegen CMV. 29 (26,4 %) CMV-negative Patienten bekamen eine Niere eines CMV-positiven Spenders. Insgesamt entwickelten 16 (14,3 %) der Patienten im Verlauf nach der Nierentransplantation eine CMV-Infektion. Darunter waren auch 8 von den vor der Nierentransplantation 46 (17,4 %) CMV-negativen Patienten. Von diesen 8 CMV-Ak-negativen Patienten erhielten 7 Patienten eine Spenderniere eines CMV-Ak-positiven Spenders; ein Patient erhielt eine CMV-Ak-negative Niere.

CMV-Status	A		B		p (A vs. B)
	-/-	+/-	-/+	+/+	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Gesamt	17 (15,5)	29 (26,4)	26 (23,6)	38 (34,5)	> 0,05
	46 (41,9)		64 (58,1)		
I	11 (14,3)	23 (29,9)	14 (18,2)	29 (37,6)	> 0,05
	34 (44,2)		43 (55,8)		
NI	6 (18,2)	6 (18,1)	12 (36,4)	9 (27,3)	< 0,05
	12 (36,3)		21 (63,7)		
R	10 (16,4)	17 (27,9)	9 (14,8)	25 (40,9)	> 0,05
	27 (44,3)		34 (55,7)		
NR	3 (30,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	> 0,05
	5 (50,0)		5 (50,0)		

Tabelle 11: CMV-Status (Spender / Empfänger)

Verteilung der Patienten entsprechend dem vor der Nierentransplantation bestandenen CMV-Status, Angaben über den CMV-Status für "Spender / Empfänger", A: CMV-negative Empfänger, B: CMV-positive Empfänger, N: Anzahl der Patienten, Angaben in Klammern in Prozent, Gesamt: Gruppe aller auswertbaren Ersttransplantierten, I: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NI: Gruppe aller Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, R: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter ≥ 10 mIU/ml, NR: Gruppe aller geimpften Ersttransplantierten mit einem Impftiter < 10 mIU/ml, p (A vs. B) berechnet mit dem χ^2 -Test. Lediglich die Gruppe der Nicht-Immunen unterschied sich signifikant voneinander ($p < 0,05$, grau unterlegt).

Auffallend war, dass fast $\frac{2}{3}$ der "Nicht-Immun"-Gruppe vor der Nierentransplantation CMV-positiv war. Dies stellt mit einem $p < 0,05$, χ^2 -Test, einen signifikanten Unterschied dar. Dagegen war lediglich knapp mehr als die Hälfte der "Immun"-Gruppe positiv gegen CMV-Ak, ebenso in den anderen zwei Untersuchungsgruppen. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$, χ^2 -Test).

5 Diskussion

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO), Berlin, gelten sowohl Dialysepflichtigkeit eines Patienten als auch die geplante Immunsuppression im Rahmen einer Nierentransplantation als Indikation für eine Impfung gegen HB (5, 9). Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine HB-Immunisierung bei Nierenkranken anders als bei Gesunden nicht verlässlich zu einem Anstieg des spezifischen Ak-Titer führt. Die Ursache der fehlenden Effektivität, z.B. der HB-Impfung bei Dialysepatienten, ist nicht genau bekannt. Sie wird unter dem Begriff der urämischen Immundefizienz subsumiert. Diese besagt, dass bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und auch im Rahmen einer Nierenersatztherapie das Immunsystem nicht voll funktionsfähig ist. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine signifikant verminderte zellvermittelte Immunantwort haben (76). Das Zusammenspiel der CD4- und CD8-positiven T-Zellen ist gestört. Interleukin 2 wird weniger oder gar nicht sezerniert, wodurch der Effekt der Verstärkung der Immunantwort nicht in normalem Umfang eintritt (28, 20, 43). Da ein funktionierendes T-Zellsystem für eine HB-Impfung notwendig ist, führt diese Impfung bei Dialysepatienten nicht im sonst üblichen Maße zu einer Response.

Eine Immunisierung gegen HBV ist ein T-Zell-vermittelter Prozess. Der Erfolg einer Impfung ist somit abhängig von der Funktionsfähigkeit der T-Zellen. T-Zellen binden nicht direkt mit dem Antigen, sondern erkennen einen Komplex, bestehend aus zwei Molekülen, einem HLA-Molekül und dem Antigenprotein auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APC) (36, 99). Als APC können sowohl Monozyten oder Makrophagen als auch B-Lymphozyten wirken. CD4+-T-Helferzellen, welche durch Präsentation des Antigens aktiviert wurden, treten in Interaktion mit B-Zellen, welche daraufhin Antikörper gegen das spezifische Antigen produzieren. Zudem induzieren die T-Helferzellen die Produktion von IL-2. Diese Botenstoffe unterstützen unter anderem die Reifung von zytotoxischen T-Zell-Vorläufern, welche als ausgereifte T-Killerzellen fremde Zellen zerstören.

Durch eine aktive Immunisierung mit attenuierten HB-Viren wird eine solche Immunreaktion aktiviert. Anti-HBs-Ak werden von den B-Zellen produziert und bilden somit einen Schutz vor einer Erkrankung an HB bei Kontakt mit virulenten HB-Erregern. Zudem bleiben auch lange Zeit nach der Immunisierung T-Gedächtniszellen im Blut, welche bei erneutem Kontakt mit dem Antigen direkt eine intensive Antikörperproduktion durch die B-Zellen einleiten und somit einen Schutz vor einer Erkrankung bilden (18, 99).

Dialysepatienten und Transplantatempfänger weisen jedoch eine Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen auf. Im Einzelnen findet sich eine verzögerte Abstoßung von allogenen Transplantaten, eine verminderte Reaktion bei Hauttestungen (z.B. Allergietestung, Tine-Test) und eine verminderte Antikörperbildung nach einer Impfung. Dies gilt für Immunisierungen, welche von einem funktionsfähigen T-Zellsystem abhängig sind, z.B. einer Impfung gegen HBV (42, 91), aber auch gegen andere wie die Tetanus- und Diphtherieimpfung (45, 46).

Wie schon erwähnt, zählen Hämodialysepatienten und damit auch Patienten vor einer Nierentransplantation zu einer Risikogruppe für HB und sollten daher routinemäßig geimpft werden (5, 70). Der schützende Effekt der HB-Impfung wurde in einer großen Studie des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA, (86), nachgewiesen. So ist das Auftreten von HB bis zu 70 % geringer bei Geimpften als bei Nicht-Geimpften (58). Die Fähigkeit, eine ausreichende Immunität gegen HBV zu erzeugen, ist von der funktionalen Integrität der B- und T-Zellen abhängig.

In unserer Studie zeigten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation insgesamt 62 (86,1 %) der gegen HB geimpften Patienten einen suffizienten Anti-HBs-Ak-Impftiter von mehr als 10 mIU/ml und waren somit Responder auf die HB-Impfung. 10 (13,9 %) der geimpften Patienten entwickelten keinen suffizienten Impftiter und waren daher Non-Responder. Unabhängig von einer durchgeführten Impfung gegen HBV hatten 78 (69,6 %) Patienten einen Anti-HBs-Ak-Titer von ≥ 10 mIU/ml, 34 (30,4 %) hatten einen niedrigeren Titer.

Aufgrund einer Vielzahl immunologischer und nicht immunologischer Veränderungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Serokonversion nach einer HB-Impfung deutlich reduziert. Die eingeschränkte Immunabwehr wird in einem Defekt der antigenpräsentierenden Zellen (APC) vermutet und unter dem Begriff der urämischen Immundefizienz zusammengefasst (20, 28, 41, 43, 76). Zellvermittelte Immunantworten sind abhängig von der Nierenfunktion. Sester et al. haben in ihren Studien gezeigt, dass T-Zell-vermittelte Immunreaktionen vom Grad der Niereninsuffizienz abhängig sind (76).

Hiervon sind hauptsächlich APC betroffen, welche nicht in der Lage sind, den T-Lymphozyten das notwendige Aktivierungssignal zu vermitteln (28, 57). Die T-Helferzellen, welche zur Steuerung der Immunantwort benötigt werden, werden nicht ausreichend aktiviert. Die humorale und zelluläre Immunität ist in ihrer Funktion geschwächt (15, 29, 43).

In einer italienischen Studie von Fabrizi et al. wurde gezeigt, dass 70 % der Patienten mit chronischem Nierenversagen Antikörper gegen HBsAg nach einer Hepatitis B-Impfung ausbilden konnten (23, 24). Die Angaben zu der Responderate in der Literatur reichen von 89 % bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz bis 15-36 % bei Patienten, welchen bereits eine Niere transplantiert worden ist (16, 19, 29, 31, 41, 50, 84, 85).

Demnach liegt die Responderrate bei nierenkranken Patienten niedriger als bei der nierengesunden Bevölkerung, welche im Durchschnitt in ungefähr 95 % der Fälle eine Response auf eine HB-Impfung entwickelt (4, 8, 32, 33, 39, 93, 100).

Des Weiteren wurden in verschiedenen Studien für Dialysepatienten niedrigere HBs-Ag-Titer zwölf Monate nach einer HB-Impfung bestimmt, was zusätzlich auf eine kürzere Dauer des Impfschutzes hinweist (78). Die niedrigere Responderate auf die HB-Impfung bei chronisch Nierenkranken spiegelt demnach die Prävalenz eines Immundefektes der T-Zell-vermittelten Immunreaktion wider (20, 28, 41).

Aus den Beobachtungen, dass die Responserate von dem aktuellen Gesundheitszustand abhängig ist, ergibt sich die Empfehlung zur frühestmöglichen Impfung gegen HB, spätestens jedoch in der Vorbereitungsphase auf eine Transplantation mit ausreichendem zeitlichen Abstand (mindestens sechs Monate) vor einer geplanten bzw. möglichen Immunsuppression.

Zur Impfung gegen HB werden, wie bei allen Patienten dieser Studie, rekombinante Impfstoffe benutzt. Diese rekombinanten Impfstoffe haben gegenüber früheren, aus Plasma gewonnenen, Impfstoffen den Vorteil, dass sie zu einer häufigeren und höheren Serokonversion führen und die Gefahr der Übertragung von Infektionen, z.B. HBV oder HIV, nicht mehr gegeben ist (4).

In einer Studie von Yuen et al. (97) wurde gezeigt, dass mit einer dreimaligen Applikation eines rekombinanten Impfstoffes gegen HBV bei nierengesunden Patienten nach zwölf Monaten eine signifikant höhere Seropositivität erreicht werden konnte als mit Plasmainpfstoffen (81,4 % zu 79,0 %). Nach 24 Monaten waren es 98,0 % zu 93,3 % ($p < 0,05$). Diese Zahlen wurden von anderen Studien bestätigt, wobei die Serokonversionsrate bei Nierengesunden für rekombinante Impfstoffe im Durchschnitt 90-95 % nach einer mindestens dreifach durchgeführten Applikation des Impfstoffes beträgt (11, 32, 39, 100).

In Deutschland sind zwei verschiedene Impfstoffe gegen HB erhältlich: Engerix-B® der Firma SmithKline Beecham und GenHBVax® von Chiron Bering. Für beide Präparate wurden in der vorliegenden Studie ähnliche Responderraten errechnet, welche sich nicht signifikant voneinander unterscheiden haben (83,3 % zu 90,0 %, $p > 0,05$, Student-T-Test).

Für die genannten Impfstoffe stehen mehrere Applikationsformen zur Verfügung. Die Injektion des Impfstoffes kann entweder intramuskulär (i.m.) oder intradermal (i.d.) erfolgen. Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigen sich in der Literatur große Unterschiede zwischen den einzelnen Darreichungsformen. Im Mittel liegen die

Responderraten für i.d.-Applikation mit 90-95 % höher als bei i.m.-Applikation. Für eine i.m.-Injektion liegt die mittlere Responderrate bei 85-90 % (11, 91).

In der vorliegenden Studie lagen die Responderaten für i.d.-Applikation bei 87,9 %, die für i.m.-Applikation bei 84,6 % ($p > 0,05$, Student-T-Test). Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied der Responderrate bezüglich der Applikationsform. Die Ergebnisse spiegeln jedoch das Verhältnis aus den Angaben der Literatur wider.

In der aktuellen Literatur wurde gezeigt, dass unterschiedliche Applikationsformen auch unterschiedliche Responderaten zur Folge haben. Eine intradermale Applikation des HB-Impfstoffes hat eine höhere Serokonversionsrate zur Folge als eine intramuskuläre Applikation. Die Unterschiede reichen von 96 % vs. 48 % ($p = 0,0001$) bezogen auf Dialysepatienten (19, 23) bis 94 % vs. 76 % ($p = 0,0001$) bei nierengesunden Patienten (68). Ein direkter Vergleich der Angaben aus der aktuellen Literatur mit den Ergebnissen dieser Studie war nicht möglich, da die HB-Impfung bei den Patienten dieser Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten in deren Krankheitsverlauf durchgeführt worden ist.

Eine Studie von Choy et al. (17) hat gezeigt, dass auch bei Patienten, welche vor der Transplantation Non-Responder auf eine i.m.-HB-Impfung gewesen sind, durch eine nochmalige i.d.-Impfung nach der Nierentransplantation eine Serokonversion hervorgerufen werden konnte. Es war daraufhin bei 45,9 % der primären Non-Respondern möglich, einen ausreichenden Impftiteranstieg zu induzieren.

Das Hauptinteresse der vorliegenden Studie galt der Untersuchung des Verlaufes der Serum-Kreatininkonzentration der Patienten nach der Nierentransplantation. Viele Studien, darunter auch die von Kasiske et al. (38) und O'Donnell et al. (61), haben gezeigt, dass ein kontinuierlicher Anstieg des Serum-Kreatinins mit einem progredienten Verlust der Transplantatfunktion assoziiert ist.

Innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen wurden die Mittelwerte der Konzentrationen des Kreatinins i.S. zu den bestimmten Zeiten verglichen. Berücksichtigt wurde ferner der Verlauf des Kreatinins, um eine eventuell bestehende Regelmäßigkeit in dem Anstieg des Verlaufspareters festzustellen. Die entsprechenden Werte sind der Tabelle 6 auf Seite 26 zu entnehmen.

Die statistische Auswertung umfasste neben der Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte eine Varianzanalyse (ANOVA) der Einzelmesswerte und eine Varianzanalyse mit einer Messwiederholung. Aus keiner der Berechnungen ging jedoch ein signifikant hoher Unterschied der Konzentration des Serum-Kreatinins bzw. des Verlaufes zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen hervor (p jeweils $< 0,05$, Student-T-Test, ANOVA und ANOVA mit Messwiederholung).

Non-Responder und Responder bzw. Immune und Nicht-Immune unterscheiden sich demnach nicht signifikant hinsichtlich der Konzentration des Kreatinins i.S. innerhalb des Beobachtungszeitraumes bis 30 Monate nach einer ersten Nierentransplantation.

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Transplantatfunktion ist das Auftreten einer akuten Rejektion. Um die Wahrscheinlichkeit eine akute Rejektion zu erleiden so niedrig wie möglich zu halten, werden die Patienten vor einer Nierentransplantation immunsupprimiert. Dabei kommen Wirkstoffe zum Einsatz, welche unterschiedliche Mechanismen nutzen.

Zu den häufigsten Immunsuppressionen zählt die sogenannte Tripel-Methode. Sie besteht klassischerweise aus einer Kombination von Methylprednisolon (MP), Cyclosporin A (CyA) und dem Azathioprin (Aza). Weitere Anwendung fanden häufig neuere Medikamente wie Mycophenolat Mofetil, Simulect sowie das Tacrolimus (FK 506) (79). Neue Wirkstoffe haben hierbei einen großen Fortschritt in der immunsuppressiven Therapie gebracht (14, 52, 53, 56, 63, 64, 65, 66). Die Auswahl der für den Patienten am besten geeigneten Kombination steht im Mittelpunkt der immunsuppressiven Therapie (90).

Die AR verläuft ähnlich wie eine T-Zell-vermittelte Immunisierung in zwei Phasen. In der ersten Phase findet eine Erkennung der fremden Zellen durch CD4+-T-Zellen statt. Durch diese Aktivierung kommt es zu IL-2-Sekretion und zu der oben beschriebenen Proliferationszunahme und Ausdifferenzierung. In der zweiten Phase wandern so aktivierte zytotoxische CD8+-T-Zellen in das fremde Nierengewebe ein und beginnen es zu zerstören. Makrophagen zersetzen die fremden Zellen (81, 95, 99).

Zu den wegweisenden klinischen Symptomen einer akuten Rejektion zählen (74):

1. Organverhärtung
2. Fieber
3. Oligurie
4. Proteinurie
5. Lymphozytose
6. Funktionsverlust (Retention harnpflichtiger Substanzen, Anurie)

Das Auftreten einiger dieser Symptome lässt eine Rejektionsreaktion vermuten. Eine weitere Diagnostik ist dann notwendig. Es stehen hierfür verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die sichere Diagnose einer Rejektion wird mittels invasiver Biopsie gestellt. Nicht-invasiv wird neben CT, MRT und der Nierenzintigraphie das farbcodierte Doppler-Ultraschallverfahren durchgeführt, welches als Methode der Wahl angesehen wird (54, 74).

In dieser Studie kam es bei 40 (35,7 %) aller Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zu einer oder mehreren akuten Abstoßungsreaktionen. 37 (33,0 %) Patienten davon hatten eine, 3 (2,7 %) ein mehrfaches Auftreten einer akuten Rejektion. 35,5 % der Responder erlitten eine AR. Dagegen hatten nur 30 % der Non-Responder eine akute Rejektion ($p < 0,05$, Student-T-Test). Eine Response gegen die HB-Impfung war signifikant mit dem Auftreten einer akuten Rejektion verbunden. Ähnlich war das Verhältnis der "Immun"-Gruppe zu der

"Nicht-Immun"-Gruppe. Hier waren es 34,6 % vs. 29,4 % ($p > 0,05$, Student-T-Test).

Die Ursache hierfür muss in der noch verbliebenen Kompetenz des Immunsystems des Patienten gesehen werden, mit welcher dieses als fremd erkanntes Gewebe abstößt. Ein Patient mit einem adäquat funktionierenden Immunsystem hat vor der Nierentransplantation mit einer Response auf die HB-Impfung reagiert. Da eine akute Rejektion einen sehr ähnlichen immunologischen Ablauf hat wie eine Immunisierung gegen HB, lässt dies den Schluss zu, dass dann auch die Abstoßungsreaktion in einem stärkeren Ausmaß ablaufen muss als bei Patienten, welche nicht in der Lage waren eine Response auf die HB-Impfung zu entwickeln. Eine Non-Response auf eine HB-Impfung vor einer Nierentransplantation könnte somit als positiver Prädiktor für ein besseres Langzeitergebnis nach der Nierentransplantation gesehen werden.

Des weiteren ist aufgefallen, dass die Anzahl der männlichen Transplantatempfänger signifikant höher war als die der weiblichen. Insgesamt waren fast 62 % der Transplantatempfänger männlich, knapp 38 % waren weiblich ($p < 0,05$, Student-T-Test). Im Vergleich dazu waren im Jahr 2002 bundesweit 1405 Patienten, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde, männlich, 911 waren weiblich. Das entspricht einer prozentualen Relation von 60,7 % männlicher Empfänger und 39,3 % weiblicher (25). Nach den Daten des Collaborative Transplant Study (CTS)-Registers, in dem bisher seit 1985 fast 120.000 Nierentransplantationen erfasst worden sind, lag der Anteil der weiblichen Empfänger bei 37,9 %, der der männlichen bei 62,1 % (98). Insofern ist die beobachtete Verteilung in dieser Studie vergleichbar mit den Daten der CTS. Begründet werden kann diese Verteilung dadurch, dass Männer weitaus häufiger an Krankheiten leiden, welche zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen.

Um herauszufinden, ob das Geschlecht des Empfängers bzw. des Spenders einen Einfluss auf den Verlauf der Serum-Kreatininkonzentration hat, wurde das Kollektiv entsprechend der Geschlechter aufgeteilt und die durchschnittlichen

Kreatininkonzentrationen miteinander verglichen. Die weiblichen Empfänger einer Transplantatniere hatten durchgehend niedrigere Konzentrationen für das Kreatinin i.S. im Verlauf nach der Transplantation als männliche Empfänger.

Diesbezüglich konnte ein signifikanter Unterschied jedoch nur für die Konzentration des Kreatinins i.S. für den Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung nach der Nierentransplantation ermittelt werden ($p < 0,05$, Student-T-Test). Sämtliche weiteren Mittelwerte lagen zwar bei den weiblichen Empfängern jeweils unterhalb derer der männlichen Empfänger, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch weder für die weiteren Einzelzeitpunkte noch für den Verlauf der Kreatininkonzentration bestimmt werden ($p > 0,05$, Student-T-Test und ANOVA).

Es konnte gezeigt werden, dass neben dem Geschlecht des Empfängers auch das Geschlecht des Spenders Einfluss auf den Verlauf nach der Nierentransplantation hatte.

Eine Transplantatniere eines männlichen Spenders war mit einer niedrigeren Serum-Kreatininkonzentration verbunden, unabhängig vom Geschlecht des Empfängers ($p < 0,05$, Student-T-Test). Eine weibliche Empfängerin einer männlichen Spenderniere hatte statistisch gesehen den günstigsten Verlauf (s. Tabelle 10). Dies ist nachvollziehbar, da eine Spenderniere eines Mannes in der Regel größer ist als die einer Spenderin und somit eine höhere Leistungsfähigkeit besitzt.

Diese Erkenntnisse werden durch eine Studie von Meier-Kriesche et al. (55) bestätigt. Hier wurde unter anderem nachgewiesen, dass auch der Östrogenhormonhaushalt der Empfänger entscheidend für die Reaktion des Immunsystems nach der Transplantation ist und dass somit bei Empfängerinnen ein günstigerer Transplantatverlauf zu erwarten ist.

Nach den Erkenntnissen der Collaborative Transplant Study (CTS) lag die 10-Jahresüberlebensrate nach Kaplan-Meier der Ersttransplantierten weiblichen Patienten einer männlichen Spenderniere bei 71,3 % und bei Patientinnen mit

einer weiblichen Spenderniere bei 69,7 % ($p < 0,05$). Die 10-Jahresüberlebensrate bei männlichen Empfängern lag signifikant niedriger mit 68,0 % bei männlichen Spendern und 65,2 % bei weiblichen ($p < 0,0001$) (98). Es zeigte sich damit, dass das männliche Spendergeschlecht und das weibliche Empfängergeschlecht einen positiven Effekt auf die Überlebensrate hatten, was auch die Ergebnisse unserer Studie widerspiegeln.

Das Alter der Transplantatempfänger reichte von 17 bis 74 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug $50,8 \pm 13,7$ Jahre. Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Nierentransplantation (jeweils $p > 0,05$).

Im Vergleich zu den bundesweit transplantierten Patienten lag das Durchschnittsalter der Patienten in der vorliegenden Studie um ca. zwei Jahre höher. Nach der Statistik der QUASI NIERE gGmbH (25) lag 2002 das Durchschnittsalter der Nierentransplantierten in Deutschland bei 48 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten, die auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen, lag im Jahre 2002 bei 50 Jahren.

Das Alter eines Menschen hat Einfluss auf nahezu alle physiologischen und immunologischen Abläufe im Körper. Das hat zur Folge, dass sowohl das Alter des Transplantatempfängers als auch das biologische Alter der Transplantatniere einen Einfluss auf die Langzeitresultate nach der Nierentransplantation haben (3).

Diese Beobachtung konnte in unserer Studie gemacht werden. Ein höheres Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation hatte eine höhere Konzentration des Kreatinins i.S. zur Folge. Ein junges Alter des Patienten ist damit ein Vorteil bezüglich der zu erwartenden Transplantatfunktion. Statistisch gesehen zeigte sich dies mit einem $p < 0,01$ (ANOVA), wenn man das Kollektiv wie in den Ergebnissen (s.S. 33) beschrieben aufteilte. Diese Tatsache wurde auch von vielen anderen Studien bestätigt (10, 13, 22, 27, 44, 47, 71), unter anderem in einer Studie von Ojo et al., die diesen Zusammenhang ähnlich wie in

der vorliegenden Studie an der Konzentration des Serum-Kreatinins festgemacht haben ($p < 0,001$) (62). Ähnlich beschreiben Lee et al. (49) ihre Ergebnisse. In ihrer Studie wurden die Konzentrationen für das Kreatinin i.S. für den Zeitraum bis 36 Monate nach der Nierentransplantation ausgewertet. Dies ergab ein hochsignifikantes $p < 0,0001$ für die Bedingtheit von Spenderalter und Verlauf des Serum-Kreatinins, d.h. ein hohes Patientenalter ist mit einer schlechteren Transplantatfunktion verbunden bzw. führt zu einer höheren Kreatininkonzentration im Verlauf nach der Nierentransplantation.

Ein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$, Student-T-Test). Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Response auf eine HB-Impfung, dem Spenderalter und dem Verlauf des Serum-Kreatinins bestätigt werden.

Cacciarelli et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass ein höheres Alter auch mit einer erhöhten Organabstoßungsrate assoziiert ist (13). Analog dazu hat man festgestellt, dass der Empfänger eines in etwa biologisch gleich alten Spenderorgans eine bessere Langzeitfunktion hat (59, 72, 75). Neben der Nierentransplantation gelten diese Beobachtungen ebenfalls für die meisten anderen transplantierbaren Gewebe wie z.B. bei Lungentransplantationen (60).

Tong et al. haben in einer Studie gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Infektionsrate verschiedener Erreger, u.a. auch CMV, nach einer Nierentransplantation und der Morbidität gibt. Eine Infektion zählt somit zu den häufigsten Todesursachen nach einer Nierentransplantation (87). Die Infektionsrate ist wiederum von mehreren Faktoren abhängig. Hierzu zählt neben der perioperativen Hygiene auch die Immunitätslage des Patienten und der allgemeine Heilungsverlauf. Häufig sind ascendierende Infektionen im Urogenitaltrakt, Wundinfektionen und Pneumonien für die Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten verantwortlich (1, 6, 40, 67, 69, 77, 80). Insgesamt von hoher Bedeutung für den Patienten ist das Auftreten von Infektionen nach der Nierentransplantation im Rahmen der immunsuppressiven Therapie (89). Mehr als 80 %

der Patienten leiden während des ersten Jahres nach der Nierentransplantation an einer Infektionserkrankung (1, 96). Besonders groß ist die Infektionsgefahr während der ersten fünf Monate, in der die Dosierung der initialen Immunsuppression noch sehr hoch ist (30). Der häufigste und wichtigste Erreger für eine Infektion nach einer Nierentransplantation ist das Cytomegalievirus (2, 30, 51, 80, 87).

In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des CMV-Status bzw. dem Auftreten von CMV-Infektionen innerhalb der Untersuchungsgruppen gefunden werden. Nach einer Studie von Shaver et al. (80) waren in der USA 20-25 % der Nierentransplantatempfänger negativ gegen CMV-Ak. 70 bis 90 % von den CMV-negativen Patienten, welche eine CMV-positive Spenderniere erhalten haben, entwickelten im Verlauf eine CMV-Infektion. Diese Zahl unterscheidet sich stark von den von uns ermittelten Ergebnissen. Die Angaben über eine postoperative Infektion mit CMV wurden von den weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzten übermittelt. Der Grund, weshalb sich diese Ergebnisse so sehr unterscheiden, könnte sein, dass die Angaben über eine eventuell neu aufgetretene Infektion mit CMV zu früh von den weiterbehandelnden Ärzten eingeholt wurden bzw. die Daten diesbezüglich nicht vollständig erhoben werden konnten. In einigen Fällen wurden diese Angaben schon wenige Wochen nach der Nierentransplantation übermittelt und daher ist es nicht auszuschließen, dass ein Patient nach der Übermittlung der Angaben eine CMV-Infektion entwickelt hat.

Nach den Angaben von Tong et al. hat das Auftreten einer CMV-Infektion eine signifikante Verbindung mit einem Transplantatversagen (87). Die Höhe der Kreatinin-Clearance der Transplantatnieren war in dieser Studie bei Patienten mit einer CMV-Infektion signifikant niedriger bei Patienten ohne CMV-Infektion.

Unsere Daten haben ergeben, dass 25,0 % der Patienten, welche eine Infektion mit CMV entwickelt haben, unter einer oder mehreren Abstoßungsreaktionen gelitten haben. 36,5 % der Patienten, welche nicht unter einer CMV-Infektion litten, und 34,8 % der Gesamtheit der Patienten hatten dagegen eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen konnten nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$, Student-T-Test).

Zwischen Patienten mit und ohne CMV-Infektion unterschieden sich die Werte der Serum-Kreatininkonzentrationen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($p > 0,05$, Student-T-Test und ANOVA). Daher konnten die Ergebnisse dieser Studie die Erkenntnisse von Tong et al. nicht bestätigen

Nach den Ergebnissen unserer Studie litten insgesamt 52,7 % der Patienten an immunologisch bedingten renalen Grundkrankheiten, die im Verlauf zu der Nierentransplantation geführt haben. Bei 17,9 % waren es angeborene Nierenerkrankungen bzw. anatomische Varianten. In 16,1 % waren nicht-immunologische Systemerkrankungen, die sekundär zu einem Nierenversagen geführt haben, Ursache für die Nierentransplantation. Andere Primärerkrankungen, welche sich zu keiner der vorgenannten Gruppe zuordnen lassen bzw. bei unbekannter Ätiologie der Niereninsuffizienz, waren bei 13,4 % der Patienten verantwortlich.

Briggs et al. gaben als häufigste Ursache der Niereninsuffizienz in der Erwachsenenpopulation Glomerulonephritiden an (28 %). An zweiter Stelle standen die Pyelonephritis und andere interstitielle Nierenerkrankungen (17 %), systemische Erkrankungen mit Nierenbeteiligung (15 %), durch anatomische Varianten bedingte Erkrankungen oder kongenitale Nierenleiden (17 %). Die restlichen 23 % werden gebildet durch Tumore, Analgetikanephropathien, toxisch bedingte Nierenerkrankungen, obstruktive Uropathien sowie Traumata (12).

Die statistische Auswertung ergab, dass kein Zusammenhang zwischen der Response auf die HB-Impfung und der renalen Grundkrankheit gegeben war.

6 Zusammenfassung

Eine Immunität gegen Hepatitis-B-Virus (HBV) ist nach den Impfeempfehlungen der STIKO, Berlin, vor einer Nierentransplantation wünschenswert.

Sowohl die Impfung gegen HBV als auch eine akute Rejektion (AR) werden durch das T-zelluläre System vermittelt. Ein gut funktionierendes Immunsystem führt in der Regel zu einer zuverlässigen Serokonversion auf eine HB-Impfung. Durch eine intensive Immunantwort des T-zellulären Systems ist die Gefahr eine akute Rejektion zu erleiden erhöht. Eine Response auf die HB-Impfung könnte somit ein positiver Prädiktor für das Auftreten einer AR sein. Der Langzeitverlauf, bezogen auf den Verlauf des Serum-Kreatinins, müsste bei Patienten mit einer deutlichen Serokonversion schlechter sein, da das Auftreten einer AR meistens zu einer reduzierten Transplantatfunktion führt.

Um einen Zusammenhang zwischen der Response auf eine Hepatitis-B-Impfung und dem Verlauf der Nierentransplantatfunktion nachzuweisen, wurden alle nierentransplantierten Patienten aus dem Transplantationszentrum der Universität zu Lübeck aus dem Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31.12.2000, welche sich nach Anwendung der zuvor definierten Ausschlusskriterien in dem Untersuchungskollektiv befanden, analysiert. Die statistischen Auswertungen beinhalteten unter anderem die Analyse der Konzentration des Kreatinin i.S. zu im Voraus definierten Messzeitpunkten. Die Konzentration des Kreatinins gilt als Maß für die Funktion der Transplantatniere, da sie indirekt die Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR) widerspiegelt. Eine hohe bzw. steigende Konzentration des Kreatinins zeigt demnach eine sinkende Nierentransplantatfunktion an.

Vier verschiedene Untersuchungsgruppen ("Responder" vs. "Non-Responder" und "Immune" vs. "Nicht-Immune") wurden miteinander verglichen. Die Auswertungen konnten entsprechend der in der Einleitung aufgeführten Fragestellung folgende Erkenntnisse liefern:

69,6 % der Patienten hatten eine ausreichende Immunität (> 10 mIU/ml Anti-HBs-Ak) gegen HBV. 64,3 % der Patienten sind vor der Nierentransplantation nachweislich gegen HBV geimpft worden. Unter diesen Patienten waren 86,1 % Responder. Die zwei verschiedenen zur Verfügung stehenden Impfstoffe (Engerix-B® und GenHBVax®) unterschieden sich hinsichtlich der beobachteten Responserate nicht signifikant voneinander. Die Häufigkeit des Auftretens einer AR war innerhalb der vier Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch der Verlauf bzw. die Höhe des Kreatinin i.S. zu den Einzelmesszeitpunkten war vergleichbar.

Eine Korrelation zwischen der Immunität gegen Hepatitis B bei Dialysepatienten und dem Verlauf nach deren Nierentransplantation konnte nicht nachgewiesen werden.

7 Literatur

1. **Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, Kampalath B, Chang CC, Bresnahan BA, Hariharan S:** Polyoma virus infection after renal transplantation. *Transplantation* 71, 896-899 (2001)
2. **Akalin E, Sehgal V, Ames S, Hossain S, Daly L, Barbara M, Mromberg JS:** Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis. *American Journal of Transplantation* 3, 731-735 (2003)
3. **Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ:** Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 57, 871-876 (1994)
4. **Anonym:** Basis Information Engerix® B. *SmithKline Beecham Infomaterial* 18-21 (2000)
5. **Anonym:** Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Januar 2000. *Epidemiologisches Bulletin* 2/2000 10-18 (2000)
6. **Asim M, Chong-Lopez A, Nickleit V:** Adenovirus infection of a renal allograft. *American Journal of Kidney Diseases* 41, 696-701 (2003)
7. AUSAB EIA. Enzym-gekoppelter Immunoassay-Kit zur qualitativen Bestimmung von Antikörpern gegen das Hepatitis B Surface Antigen (anti-HBs) in Serum oder Plasma. *Testbeschreibung* der Fa. ABBOTT 15-16 (2001)
8. **Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H:** Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine* 15, 1-8 (1998)
9. **Batiuk TD, Bodziak KA, Goldman M:** Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers. *Clinical Transplantation* 16, 1-8 (2002)

10. **Blümke M, Keller H, Fischer J, Eble F, Nausner M, Kirste G:** Donor age is a risk factor in cadaver kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 24, 2728 (1992)
11. **Bonanni P, Bonaccorsi G:** Vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 19, 2389-2394 (2001)
12. **Briggs JD:** The recipient of a renal transplant. In: **Morris PJ** (ed): Kidney transplantation. 3. Aufl., Saunders Verlag, Philadelphia, USA, 71-92 (1988)
13. **Cacciarelli TV, Sumrani N, Di Benedetto A, Goldberg K, Georgi B, Hong JH Sommer BG:** Influence of donor age and rejection on renal allograft outcome. *Transplantation Proceedings* 25, 2180-2182 (1993)
14. **Chand DH, Southerland SM, Cunningham RJ:** Tacrolimus: The good, the bad and the ugly. *Pediatric Transplantation* 5, 32-36 (2001)
15. **Chedid MG, Deulofeut H, Yunis DE, Lara-Marquez ML, Salazar M, Deulofeut R, Awdeh Z, Alper CA, Yunis EJ:** Defect in Th1-like cells of nonresponders to hepatitis B vaccine. *Human Immunology* 58, 42-51 (1997)
16. **Chiaramonte M, Ngatchu T, Majori S:** Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in non-responders to primary immunization. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 30, 601-603 (1995)
17. **Choy BY, Malik Peiris JS, Chan TM, Lo SKF, Lui SL, Lai KN:** Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2, 965-969 (2002)
18. **Couillin I, Pol S, Mancini M, Driss F, Brechot C, Tiollais P, Michel ML:** Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: Induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens. *The Journal of Infectious Diseases* 180, 15-26 (1999)
19. **Crosnier J, Jungers P, Couroucé AM, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guersry P:**

- Randomized placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French hemodialysis units: I, Medical staff. *The Lancet* 1(8218), 455-459 (1981)
20. **Descamps-Latscha B, Chatenoud L:** T cells and B cells in chronic renal failure. *Seminars in Nephrology* 16, 183-191 (1996)
 21. **Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A, Leroux-Roels G:** Characterization of the T cell recognition of hepatitis B surface antigen (HBsAg) by good and poor responders to hepatitis B vaccines. *Clinical and Experimental Immunology* 122, 390-399 (2000)
 22. **Doria G, Frasca D:** Age-related changes of DNA damage recognition and repair capacity in cells of the immune system. *Mechanisms of Ageing and Development* 122, 985-998 (2001)
 23. **Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M and Locatelli F:** Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 12, 1204-1211 (1997)
 24. **Fabrizi F, Di Fillipo S, Marcelli D et al.:** Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients: long term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron* 72, 536-543 (1996)
 25. **Frei U, Schober-Halstenberg HJ:** Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2002 / 2003. Hrsg.: *Quasi Nieren gGmbH* 23-24 (2004)
 26. **Frei U, Schober-Halstenberg HJ:** Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2001 / 2002. Hrsg.: *Quasi Nieren gGmbH* 23 (2003)
 27. **Friedrich J, Albrecht KH, Claus M, Eigler FW:** Einfluß von Spender- und Empfängeralter auf die Ergebnisse der

- Nierentransplantation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 120, 467-471 (1995)
28. **Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Buschfelde KH, Fleischer B:** T-cell activation defect in hemodialysis patients. Evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney International* 44, 359-365 (1993)
 29. **Girndt M, Köhler H:** Impfungen bei chronischer Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 119, 1323-1326 (1994)
 30. **Gritsch HA, Danovitch GM, Wilkinson A:** Kidney transplantation
In: Hakim NS, Danovitch GM: Transplantation surgery. 1. Aufl., Springer Verlag, London, G.B., 165ff (2001)
 31. **Grob PJ, Binswanger U, Zarube K, Joller Jemelka HI, Schmid M, Hacki W, Blumberg A, Abplanalp A, Herwig W, Iselin H, Descoedres C:** Immunogenicity of a hepatitis B subunit vaccine in hemodialysis and in renal transplant recipients. *Antiviral Research* 3, 43-52 (1983)
 32. **Grob PJ, Jilg W, Milne A:** Unresolved issues in hepatitis B immunization. *In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS* (eds): Viral hepatitis and liver disease. 1. Aufl., Williams & Wilkins Verlag, Baltimore, USA, 856-860 (1991)
 33. **Havlichek D, Rosenman K, Simms M, Guss P:** Age related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *American Journal of Infection Control* 25, 418-420 (1997)
 34. **Hutchinson IV:** The Immunobiology of transplant rejection and acceptance. *In: Hakim NS, Danovitch GM:* Transplantation surgery. 1. Aufl., Springer Verlag, London, G.B., 55-72 (2001)
 35. **Hyodo T, Yamamoto S, Inoguchi Y, Kikuchi C, Sato, Y, Oka M, Taira T, Baba S, Sakai T, Hidai H:** Individual application of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument to monitor the health status of dialysis patients. *Nephron* 86, 391-392 (2000)

36. **Janeway CA:** *In: Immunobiology.* 5. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag (2002)
37. **Kamoun M:** Cellular and molecular parameters in human renal allograft rejection. *Clinical Biochemistry* 34, 29-34 (2001)
38. **Kasiske BL, Andany MA, Hernandez D, Silkensen J, Rabb H, McClean J, Roel JP, Danielson B:** Comparing methods for monitoring serum creatinine to predict late renal allograft failure. *American Journal of Kidney Diseases* 38, 1065-1073 (2001)
39. **Katkov WN, Dienstag JL:** Prevention and therapy of viral hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 11, 165-174 (1991)
40. **Ko KS, Cho DO, Ahn JH, Lee TW, Ihm CG, Chang SG, Chai SE, Park HC, Hong SH, Joo HZ, Kim MJ:** Infections after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 26(4), 2072-2074 (1994)
41. **Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer HH, Meyer zum Büschenfelde KH:** Active Hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney International* 25, 124-128 (1984)
42. **Köhler H, Dumann H, Meuer S:** Hepatitis-B-Impfung bei Dialysepatienten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 115, 264-269 (1990)
43. **Köhler H, Girndt M, Dumann H, Klingel R:** Immundefekt bei Niereninsuffizienz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 118, 790-795 (1993)
44. **Korb SM, Pustay M, Kolovich R, Blackburn S, Light JA:** Renal transplantation of organs from donors over 50 years of age. *Transplantation Proceedings* 21, 1940-1941 (1989)
45. **Krüger S, Müller-Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B:** A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 38, 1264-1270 (2001)

46. **Krüger S, Seyfarth M, Sack K, Kreft B:** Defective response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine* 17, 1145-1150 (1999)
47. **Kumar MSA, Stephen R, Chui J, Chvala RP, Brezin J, Katz SM, Abouna GM:** Donor age and graft outcome in cadaver renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 25, 3097-3098 (1993)
48. **Lang R, Karow T:** Chemotherapeutika / Zytostatika. *In: Karow T, Lang R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 6. Aufl., Hansen Druckerei, Bergisch-Gladbach, 485 a-f (1998)
49. **Lee CA, Carter JT, Randall HB, Hiose R, Stock PG, Melzer JS, Dafoe DC, Freise CE, Alfrey EJ:** The effect of age and prolonged cold ischemia time on the national allocation of cadaveric renal allografts. *Journal of Surgical Research* 91, 83-88 (2000)
50. **Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME:** Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 11, 397-399 (1993)
51. **Liapis H, Storch GA, Hill DA, Rueda J, Brennan DC:** CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18, 397-402 (2003)
52. **Manuel P, Tolhoff-Rubin WW, Williams BA, Delmonico CFL, Mary L, Farell N:** Chronic renal allograft dysfunction: A role for Mycophenolat Mofetil? *Transplantation* 69(8), 1749-1750 (2000)
53. **Mathew TH, McDonald SP, Russ GR:** Donor and recipient risk factors and choice of immunosuppression determine long-term outcome in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 33, 3400-3402 (2001)
54. **McCarthy GP, Roberts ISD:** Diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 73, 1518-1526 (2002)

55. **Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey JA, Hanson AB, Leichtman JC, Magee D, Cibrik M, Kaplan B:** Gender differences in the risk of chronic renal failure. *Transplantation* 71, 429-432 (2001)
56. **Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B:** Mycophenolat Mofetil versus Azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 75, 1341-1346 (2003)
57. **Meuer SC, Hauer M, Kurz P, Meyer zum Buschfelde KH, Köhler H:** Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T-cell activation in patients with impaired immune responses. *Journal of Clinical Investigation* 80 (1987), 743-749
58. **Miller ER, Alter MJ, Tokars JI:** Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 33, 356-360 (1999)
59. **Newstead CG, Dyer PA:** The influence of increased age and age matching on graft survival after first cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 54, 441-443 (1992)
60. **Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD:** Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *Journal of Heart Lung Transplantation* 18, 425-431 (1999)
61. **O'Donnell MP, Burne M, Daniels F, Rabb H:** Utility and limitations of serum creatinine as a measure of renal function in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 73, 1841-1844 (2002)
62. **Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmodder RL:** Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Clinical Transplantation* 63, 968-974 (1997)
63. **Opelz G, Döhler B:** Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 72(7), 1267-1273 (2001)

64. **Opelz G:** Effect of immunosuppressive therapy on graft half-life projections. *Transplantation Proceedings* 31S, 31S-33S (1999)
65. **Opelz G:** Immunosuppression with FK 506 does not improve kidney graft survival. *Transplantation Proceedings* 31, 1147-1148 (1999)
66. **Opelz G:** New immunosuppressants and HLA matching. *Transplantation Proceedings* 33, 467-468 (2001)
67. **Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC, Vats A, Josephson MA:** Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 73, 1166-1169 (2002)
68. **Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P:** Reinforced intradermal hepatitis B vaccination is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *American Journal of Kidney Diseases* 32(6), 1041-1045 (1998)
69. **Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demitris AJ:** Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 15, 103-109 (1999)
70. **Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA:** Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Seminars in Dialysis* 13, 101-107 (2000)
71. **Rao KV, Kasiske BL, Odlund MD, Ney AL, Andersen RC:** Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 49, 91-95 (1990)
72. **Roels L, Vanrenterghem Y, Waer M, Christiaens M, Gruwez J, Michielsen P:** The aging kidney donor: Another answer to organ shortage? *Transplantation Proceedings* 22, 368-370 (1990)
73. **Sachs L:** *In: Angewandte Statistik. 9. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 181-188 (1999)*
74. **Salgado O:** Noninvasive acute rejection diagnosis in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 34, 2543-2544 (2002)

75. **Sautner T, Grötzinger P, Wamser P, Gnant M, Steininger R, Mühlbacher F:** Impact of donor age on graft function in 1180 consecutive kidney recipients. *Transplantation Proceedings* 23, 2598-2601 (1991)
76. **Sester U, Girndt M, Kaul H, Köhler H:** Urämischer Immundefekt bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Aus der Medizinischen Klinik IV, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg / Saar (2003)
77. **Sever MS, Turkmen A, Yidiz A, Ecdar T, Orhan Y:** Fever in dialysis patients with recently rejected renal allografts. *The International Journal of Artificial Organs* 21(7), 403-407 (1998)
78. **Sezer S, Özdemir FN, Güz G, Arat Z, Colak T, Sengul S, Turan M, Haberal A, Erdal R:** Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplantation Proceedings* 32, 607-608 (2000)
79. **Shapiro R:** Tacrolimus (FK-506) in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 29, 45-47 (1997)
80. **Shaver MJ, Bonsib SM, Abuhl-Ezz S, Barri YM:** Renal allograft dysfunction associated with Cytomegalovirus infection. *American Journal of Kidney Diseases* 34, 942-946 (1999)
81. **Smith K:** Interleukin 2: Inception, impact, and implications. *Science* 240, 1169-1176 (1988)
82. **Smith KGC, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG:** Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrology Dialysis Transplantation* 13, 160-164 (1998)
83. **Soran A, Basar H, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Hakala, Fung JJ:** Renal retransplantation in elderly recipients under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 32, 663-664 (2000)

84. **Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W:** Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *The New England Journal of Medicine* 311, 496-501 (1984)
85. **Stevens CE, Szmunes W, Goodman AI, Weseley SA, Fotino M:** Hepatitis B vaccine: Immune responses in hemodialysis patients. *The Lancet* 2(8206), 1211-1213 (1980)
86. **Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ:** National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1995. *Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA* 1-69 (1997)
87. **Tong CYW, Bakran A, Peiris JSM, Muir P, Herrington CS:** The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 74, 576-578 (2002)
88. **Van Kampen CA, Van der Voort Maarschalk MFJV, Roelen DL, Ten Berge IJM, Claas FHJ:** Rejection of a kidney transplant does not always lead to priming of cytotoxic T cells against mismatched donor HLA class I antigens. *Transplantation* 71, 869-874 (2001)
89. **Wand-Württenberger A, Hengel H, Oethinger M:** Spezielle Virologie. *In: Oethinger M: Mikrobiologie und Immunologie.* 10. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, 180-182 (2000)
90. **Warrens A:** On the Horizon: Tailor-made immunosuppression in renal transplantation. *Nephron Clinical Practice* 94, c5-c10 (2003)
91. **Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan ISF, Mendelman P, Bailey SM, Burns JL, Hogg RJ:** Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 40, 356-372 (2002)
92. **Werner J:** *In: Biomathematik und Medizinische Statistik.* 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 224ff (1992)

93. **Westmoreland D, Player V, Heap DC, Hammond A:** Immunization against hepatitis B – What can we expect? *Epidemiology and Infection* 104, 499-509 (1990)
94. **Wüthrich RP:** *In: Nierentransplantation. 1. Aufl., Springer Verlag Berlin, 81-115 (1995)*
95. **Wüthrich RP:** *In: Nierentransplantation. 1. Aufl., Springer Verlag Berlin, 149-161 (1995)*
96. **Wüthrich RP:** *In: Nierentransplantation. 1. Aufl., Springer Verlag Berlin, 205-219 (1995)*
97. **Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL:** Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 29(3), 924-927 (1999)
98. **Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E:** The effect of donor gender on graft survival. *Journal of the American Society of Nephrology* 13, 2570-2576 (2002)
99. **Zinkernagel RM:** Grundlagen der Mikrobiologie. *In: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM: Medizinische Mikrobiologie. 9. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 63ff (1998)*
100. **Zuckerman JN:** Nonresponse to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *Journal of Medical Virology* 5, 283-288 (1996)

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger und Verteilung auf die vier Gruppen	20
Tabelle 2:	Altersverteilung der Transplantatempfänger in den Untersuchungsgruppen.....	21
Tabelle 3:	Renale Grundkrankheiten; Häufigkeitsverteilung	22
Tabelle 4:	Verwendete Impfstoffe gegen HBV	24
Tabelle 5:	Response auf die HB-Impfung	25
Tabelle 6:	Mittelwerte der Konzentration des Kreatinin im Zeitverlauf	26
Tabelle 7:	Varianzanalyse Kreatininverlauf.....	28
Tabelle 8:	p-Werte der Varianzanalyse mit Messwiederholung des Verlaufes der Kreatininkonzentration	29
Tabelle 9:	Häufigkeit des Auftretens von akuten Rejektionen.....	30
Tabelle 10:	Zusammenhang Spendergeschlecht und Verlauf der Kreatininkonzentration	33
Tabelle 11:	CMV-Status (Spender / Empfänger)	36

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verlauf der Mittelwerte des Serum-Kreatinin.....	27
Abbildung 2:	Verlauf der Kreatininkonzentration bei den Empfängergeschlechtern	31
Abbildung 3:	Verlauf der Mittelwerte des Serum-Kreatinin nach Spenderalter..	34

10 Analysebogen

Lfd. Nr.:		Datum:	
Name:		Vorname:	
Geschlecht:	w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/>	Geb.datum:	
Dialysezentrum:			
Grundkrankheit:			
Transplantationsdatum:		Lebendspende:	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Anzahl der Transplantationen:	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>		
Spenderalter:		Geschlecht des Spenders:	w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/>
HLA - Mismatch:		HLA - AK aktuell:	HLA - AK max. historisch:
CMV-Status: (Spender / Empfänger)	-/- <input type="checkbox"/> -/+ <input type="checkbox"/> +/- <input type="checkbox"/> +/+ <input type="checkbox"/>		
CMV-Infektion:	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	wenn ja, wie behandelt?	
initiale Immunsuppression:	Pred <input type="checkbox"/> CyA <input type="checkbox"/> Aza <input type="checkbox"/> CellCept <input type="checkbox"/> Prograf <input type="checkbox"/> Simulect <input type="checkbox"/> ATG <input type="checkbox"/> OKT <input type="checkbox"/>		
kalte Ischämiezeit:	h min	warme Ischämiezeit:	h min
chirurgische Komplikationen:			
Entlassung am:			
Crea bei Entlassung:			
Crea nach 6 Monaten:			
Crea nach 12 Monaten:			
Crea nach 24 Monaten:			
1. Abstoßung	zellulär <input type="checkbox"/> vaskulär <input type="checkbox"/>		
wie gesichert?	klinisch <input type="checkbox"/> bioptisch <input type="checkbox"/>		
wie behandelt?			
2. Abstoßung	zellulär <input type="checkbox"/> vaskulär <input type="checkbox"/>		
wie gesichert?	klinisch <input type="checkbox"/> bioptisch <input type="checkbox"/>		
wie behandelt?			
weitere Komplikationen:			
Impfanamnese:			
Impferfolg:	letzter Anti-HBs-Titer: Datum:		
Hepatitis B	Responder <input type="checkbox"/> Non- Responder <input type="checkbox"/>		
Hepatitis C	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		

Anmerkungen:

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Kreft für die Überlassung des Themas sowie für die vielen konstruktiven Anregungen und die Durchsichten des Manuskripts.

Herrn Prof. Dr. T. Kohlmann, Institut für Community Medicine, Universität Greifswald, danke ich für die Betreuung bei der Datenauswertung.

Herzlich danken möchte ich Frau Petersen, Transplantationszentrum der Universität zu Lübeck, für die Bereitstellung des Archivs der Abteilung für Transplantationsmedizin und für ihre weitere Hilfe, ohne die diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Ein Dankeschön gilt auch den Herren PD Dr. L. Fricke und Dr. M. Müller-Steinhart, deren Hilfe wertvolle Beiträge zu der Arbeit gebracht haben, sowie den die Patienten betreuenden Dialysepraxen für die Bereitstellung der Verlaufswerte.

Es sind dies:

Dres. Albrecht, Plaumann, Kiel

Dres. Graf, Brockmann, Bad Bevensen

Dr. Bauermeister, Hamburg

Dr. Bodziony, Hamburg

Dr. Bossen, Berlin

Dres. Dietz, Werner, Kiel

Dr. Döll, Hamburg

Dres. Dorr, Backs, Schneidenbach, Hamburg

Dr. Dreller, Halle

Dr. Valentin, Bielefeld

Dr. Niebuhr, Itzehoe

Prof. Dr. Scholz, Poppenbüttel

Dres. Escher, Jungk, Hub, Scharbeutz

Ostholsteinkliniken, Eutin
Dres. Zapf, Feyerabend, Hamburg
Dres. Finck, Hypa, Lübeck
Dres. Färber, Glöer, Kirsch, Reinbek
Dres. Francke, Poley, Seehausen
Dres. Graf, Wedel, Brockmann, Lüchow
Prof. Dr. Gutsche, Dr. Masselmann, Heide
Dr. Hallebach, Malente
Prof. Dr. Hemsath, Bremerhaven
Dr. Jahn, Itzehoe
Dr. Jacobs, Hamburg
Dres. Jahn, Rohland, Nernheim, Elmshorn
Dr. Kettner-Melsheimer, Wedel
Dres. Mees, Wilms, Hamburg
Dr. Kunz-Watermeyer, Emden
Dres. Leimenstoll, Loose, Walek, Kiel
Dr. Mentzel, Grevesmühlen
Dr. Morawietz, Schwerin
Dr. Winterhoff, Prof. Dr. Schultz, Dr. Feddersen, Lübeck
Dr. Pawlow-Haundt, Lüneburg
Dr. Pollok, Ludwigslust
Dres. Remmene, Amir, Krentz, Hamburg
Dr. Sause, Heide
Dres. Schnitzler, Griesche-Philippi, Lüneburg
Dres. Schümann, Wilhelm, Rob, Lübeck
Dres. Siebrasse, Kock, Neumünster
Dres. Siemensen, Schlamp, Grosser, Amir, Krenz, Kamin, Kühns, Remmecke,
Kurniawan, Hamburg
Dr. Stenger, Hamburg
Dres. Wedel, Weitzell, Uelzen
Dres. Warnecke, Woggan, Hamburg
Dr. Weickert, Flensburg

Dres. Seifert, Deler, Wiegers, Lübeck

Dr. Wilms, Hamburg

Dres. Wittwer, Bargemann, Barr, Kiel

Dres. Müller, Zitzewitz, Gabler, Ahrensburg

Lebenslauf

Name: Stephan Marc Rummel

Geburtsdatum: 24.01.1977

Geburtsort: Karlsruhe

Eltern: Dr. Uwe Rummel, Realschulrektor
Monika Rummel, geb. Krittian, Studienrätin

Geschwister: Matthias Rummel, Dipl. Betriebswirt (FH)

Schulausbildung: 1983-1988 Grundschule Europäische Schule Karlsruhe
1988-1993 Gymnasium Europäische Schule Karlsruhe
1993-1994 U.S. Grant High School, Oklahoma City,
Oklahoma, USA
1994-1996 Gymnasium Europäische Schule Karlsruhe

Studium: 10/96-04/00 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-
Arndt Universität, Greifswald
04/00-04/02 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Hochschule zu Lübeck
08/00-04/02 Datenerhebung im Rahmen der
Promotionsarbeit
04/02-04/03 Studium der Humanmedizin an der TU München
30.04.2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit: 12/03-09/04 AiP in der Chirurgischen Klinik,
St. Vincentius Kliniken GmbH, Karlsruhe
Seit 01.10.04 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik,
St. Vincentius Kliniken GmbH, Karlsruhe