

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Medizinische Klinik IV
Funktionsbereich Nephrologie
Direktor Prof. Dr. med. H. Geiger

Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Mycophenolat Mofetil bei
Nierentransplantierten: Auswirkungen auf die Transplantatfunktion und das
Nebenwirkungsprofil

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Alexandra Becht
Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2002

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Herr Prof. Dr. med. E.-H. Scheuermann
Koreferent: Herr Prof. Dr. med. S. Harder

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Juni 2006

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. E.-H. Scheuermann sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine fachliche Beratung.

Besonderen Dank schulde ich Herrn PD Dr. J. Goßmann, der mir mit kompetenter Unterstützung bei der Erhebung der Daten, mit seiner engagierten fachlichen Beratung bei der Abfassung dieser Dissertation und mit einem jederzeit offenen Ohr für meine Fragen zur Seite gestanden hat.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Immunsuppressiva	1
1.2 Mycophenolat Mofetil	3
1.3 Fragestellung	7
2 Patienten und Methoden	8
2.1 Einschluß- und Ausschlußkriterien	8
2.2 Parameter	9
2.2.1 Verschlüsselung	12
2.2.2 Kreatinin-Clearance	17
2.2.3 MMF-Abbrecher	17
2.2.4 Datenquellen	18
2.3 Auswertung	19
2.3.1 Software	19
2.3.2 Statistik	19
2.3.3 Abbildungen	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Transplantatrelevante Patientendaten	20
3.2 Labordaten, klinische Meßwerte und Medikamente	22
3.2.1 Auswertung der Labordaten und klinische Meßwerte	22
3.2.2 Auswertung der signifikanten Laborwerte	23
3.2.2.1 Blutdruckwerte	24
3.2.2.2 Hämatokrit	25
3.2.2.3 Mittleres Erythrozytenvolumen	26
3.2.2.4 Serumkreatinin	27
3.2.2.5 Kreatininclearance berechnet nach C./G.	28
3.2.2.6 GOT und GPT	29
3.2.2.7 Gesamtbilirubin	30
3.2.3 Auswertung der erfaßten Medikamente	30

3.3 Nebenwirkungen	31
3.3.1 Häufigkeit der Nebenwirkungen	31
3.3.2 Veränderungen vorher zu nachher	32
3.4 Grund der Umstellung	33
3.5 Grund für das Absetzen	35
3.6 Dosis und Spiegel von Mycophenolat Mofetil	37
3.6.1 Mittelwerte der untersuchten Patienten	37
3.6.2 Mittelwerte bei Abstoßungsreaktionen	38
3.7 Subgruppenanalysen	40
3.7.1 Aufteilung nach dem Serumkreatininwert	40
3.7.2 Aufteilung nach dem Umstellungsgrund	42
3.7.3 Aufteilung nach dem vorher eingenommenen Immunsuppressivum	44
3.7.3.1 Vergleich ausgewählter Parameter	44
3.7.3.2 Laborparameter nach Gruppen aufgeteilt	45
4 Diskussion	48
5 Zusammenfassung	63
6 Literaturverzeichnis	65
7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	72
7.1 Verzeichnis der Tabellen	72
7.2 Verzeichnis der Abbildungen	75
8 Anhang	76
8.1 Tabelle, Nebenwirkungshäufigkeiten	76
8.2 Tabelle, Daten komplett	77

9 Lebenslauf	95
10 Ehrenwörtliche Erklärung	96

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Immunsuppressiva

Eines der größten Risiken bei der Organtransplantation stellt die einsetzende Immunreaktion des Empfängerorganismus auf das Transplantat dar. Man unterscheidet zwei Arten von Oberflächenantigenen, die für das Transplantatüberleben eine entscheidende Rolle spielen: die ABO-Blutgruppen-Antigene und der MHC (major histocompatibility complex), der Hauptkomplex im HLA-System des Menschen. Je besser die einzelnen Gewebemerkmale übereinstimmen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß das neue Gewebe vom Organismus angenommen wird. Man versucht also, um die Gefahr einer eventuellen Abstoßungsreaktion zu minimieren, zum einen ein Spenderorgan zu finden, daß, bezüglich der Gewebetypisierung, mit dem Empfängerorganismus in möglichst vielen Punkten übereinstimmt. Zum anderen setzt man, das Immunsystem unterdrückende Medikamente ein.

Nachdem im Jahr 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen gelungen war, entwickelte und verbesserte man seit Beginn der 60er Jahre immunsuppressive Medikamente, um die Möglichkeiten der Organtransplantation zu optimieren. Während der ersten Jahre bestand die immunsuppressive Therapie in der Gabe von Corticosteroiden, in Kombination mit antiproliferativen Substanzen, wie 6-Mercaptopurin oder Azathioprin. Sie wirken zytotoxisch auf sich schnell teilende Zellen wie T- und B-Lymphozyten und dämpfen somit die Immunantwort.

Die kombinierte Anwendung von Corticosteroiden und Azathioprin verminderte das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen deutlich und führte Ende der 70er Jahre zu einer 1-Jahres-Organüberlebensrate von 50-60% (Opelz et al., 1977)

Borel untersuchte 1976 die Wirkung von Cyclosporin A auf die zelluläre Immunantwort und kam zu dem Ergebnis, daß Cyclosporin A die T-Zell-vermittelte Immunreaktion reversibel hemmt.

Cyclosporin A, welches selektiver auf die T-Zell-Proliferation und Aktivierung wirkt als die Antimetabolite (z.B. 6-Mercaptopurin) und nicht myelotoxisch ist (Calne et al., 1978), revolutionierte die Transplantationsmedizin.

Zusammen mit Prednisolon und Azathioprin avancierte es schnell zur Standardtherapie bei Nierentransplantation. Cyclosporin A leistete einen wichtigen Beitrag zur weiteren Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate transplantierte Organe, welche Anfang der 90er Jahre mehr als 80% betrug (Highlights-Forschung Medizin, 2000).

Seit 1993 ist Tacrolimus, ein weiteres Immunsuppressivum, verfügbar. Tacrolimus ist, wie Cyclosporin A, ein Calcineurininhibitor und hemmt somit die Aktivierung der T-Lymphozyten (Zanker et al., 1999). Es erweiterte die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der bis dahin eingesetzten immunsuppressiven Medikamente.

1.2 Mycophenolat Mofetil

Schließlich wurde Mycophenolat Mofetil für die Transplantationsmedizin entdeckt. In einer Pilotstudie von Sollinger et al. (1992) wurde die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil bei der Behandlung von Abstoßungen nierentransplantierte Patienten untersucht. Es folgten zahlreiche Studien (z.B. Sollinger for the U.S. Renal Transplant MMF Study Group, 1995; Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996) die sowohl die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie mit Mycophenolat Mofetil, als auch die zu erwartenden Nebenwirkungen und nachteiligen Auswirkungen dieser Behandlung untersuchten.

In drei randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studien (US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1995, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995, Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996) mit insgesamt 1493 Patienten, die in den Vereinigten Staaten, Kanada, Australien und Europa durchgeführt wurden, untersuchte man die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil bei nierentransplantierten Patienten. Hierzu wurden drei- bzw. vierfach Therapien angewandt, die neben Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A, Kortikosteroide und zum Teil Antilymphozyten-Gaben beinhalteten. Zum Vergleich wurde Mycophenolat Mofetil entweder durch ein Placebo oder durch Azathioprin ersetzt.

Nach einem Jahr konnte in allen Studien festgestellt werden, daß Mycophenolat Mofetil als posttransplantäres Immunsuppressivum im Vergleich zu der Gabe von Placebo oder Azathioprin überlegen war. Die mit Mycophenolat Mofetil behandelten Gruppen zeigten eine Reduzierung der Häufigkeit und Schwere von Abstoßungsreaktionen, die gleiche Organüberlebenszeit und darüberhinaus eine bessere Organfunktion (Halloran et al., 1997). Allerdings wurde schon in diesen Studien klar, daß Mycophenolat Mofetil neben einer sehr guten immunsuppressiven Wirkung auch zahlreiche Nebenwirkungen aufweist. Die häufigsten Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie abdominale Schmerzen, Blutbildveränderungen wie Leukopenie und Anämie und CMV-Infektionen (Halloran et al., 1997).

In einer randomisierten doppelblinden Multicenter-Studie von Gelder et al. (1999) konnte allerdings ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis von Mycophenolat Mofetil und dem Vorkommen von Nebenwirkungen festgestellt werden.

Mycophenolat Mofetil (MMF) ist ein Produkt des Bakteriums *Penicillium brevicompactum* Diercks (Flory et al., 1946).

Seine Wirkungsweise im menschlichen Körper wurde eingehend untersucht. Mycophenolat Mofetil wird nach gastrointestinaler Absorption rasch durch Esterasen in den aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt (Shaw et al., 1995). Im peripheren Blut ist kein Mycophenolat Mofetil nachweisbar (Bullingham et al., 1996). Mycophenolsäure, welche hauptsächlich an Albumin gebunden vorliegt (97-98%) (Kaplan et al., 1999), wird vorwiegend in der Leber zu seinem Hauptmetaboliten Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) umgewandelt, welches pharmakologisch inaktiv ist. Hauptsächlich (87%) wird MPAG über die Niere ausgeschieden. Daneben wird Mycophenolsäure-Glucuronid in die Galle ausgeschieden (Golconda et al., 1999) und unterliegt hier einem signifikanten entero-hepatischen Kreislauf (Bullingham et al., 1996). Dabei wird MPAG vermutlich durch Colonbakterien dekonjugiert, wobei reaktivierte Mycophenolsäure entsteht. Es fließt in den enterohepatischen Kreislauf ein und verursacht so einen zweiten Anstieg der Mycophenolsäure, 6-12 Stunden nach oraler Gabe (Golconda et al., 1999).

Zu der Pharmakodynamik von Mycophenolat Mofetil ist zu sagen, daß es die zelluläre und humorale Immunantwort hemmt. Es zeigt antiproliferative Effekte an der glatten Gefäßmuskulatur und an den Mesangialzellen *in vitro* und *in vivo* (Hauser et al., 1999). Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer selektiven Hemmung der T- und B-Zell-Proliferation (Allison et al., 1996, Allison et al., 1993a, Eugue et al., 1993, Mathews, 1996). Der aktive Metabolit Mycophenolsäure ist ein nichtkompetitiver, reversibler Hemmstoff der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), ein Schlüsselenzym bei der *de-novo*-Synthese der Purin-Nukleotid-Synthese, auf die die Lymphozyten, im Gegensatz zu anderen Zellen, angewiesen sind. Diese Hemmung führt zum Abbau von Guanosinmonophosphat (GMP), welches für die DNA-Synthese bei der Lymphozytenproliferation erforderlich ist (Allison et al., 1993b). Darüberhinaus wird die Synthese von fructose- und mannose-enthaltenden Saccharid-Komponenten der Membran-Glycoproteine

gehemmt, welche zentrale Bestandteile der Adhäsionsmoleküle sind (Allison et al., 1993c).

In vitro zeigte Mycophenolat Mofetil eine antiproliferative Aktivität gegen verschiedene Tumorzell-Linien (Sweeney et al., 1972). In vivo-Studien von Carter et al. (1969), Suzuki et al. (1969) und Ohsugi et al. (1976) konnte eine antiproliferative Wirkung bei Maus-Leukämie, Lymphomen und auch bei soliden Tumoren durch Mycophenolat Mofetil nachgewiesen werden.

Man benötigt für diese Art des Einsatzes von Mycophenolat Mofetil allerdings hohe Dosen. Dies, zusammen mit der Tatsache, daß Mycophenolsäure eine hohe Clearance-Rate aufweist, schränkte die Möglichkeiten der Nutzung in der Krebstherapie ein (Sweeney et al., 1972). In den beiden ersten klinischen Studien (Knudtzon & Nissen, 1972, Brewin et al., 1972) mit insgesamt 60 Patienten die an verschiedenen Malignomen litten, erwiesen sich die Ergebnisse mit Mycophenolat Mofetil als mangelhaft.

Seit Anfang der 70er Jahre wurde Mycophenolat Mofetil bzw. Mycophenolsäure (MPA) in ihrer Wirkung auf Psoriasis untersucht (Kitchin et al., 1997).

In einer Pilot-Studie von Jones et al. (1975) hatte sich eine deutliche Verbesserung der Symptome bei 53,4% der untersuchten Patienten gezeigt, wobei keine Toxizität festgestellt werden konnte und sich die Nebenwirkungen im wesentlichen auf gastrointestinale Beschwerden beschränkten.

Nachfolgende placebokontrollierte Studien (Marivina et al., 1977, Lynch et al., 1977) und eine Multicenter-Studie von Spatz et al. (1977) konnten die Effektivität des Medikaments bestätigen. Hier wurden neben den oben aufgeführten allerdings weitere Nebenwirkungen festgestellt, so zum einen bei 32% der Patienten hämatologische Veränderungen, insbesondere ein Abfall des Hämatokrits, aber auch Infektionen.

In einer neueren Studie von Davison et al. (2000) wurden allerdings wieder Zweifel an der Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil bei der Behandlung der Psoriasis erhoben.

In den 80er Jahren wurde Mycophenolat Mofetil im Einsatz gegen rheumatoide Arthritis getestet (Schiff et al., 1988). Man fand heraus, daß die biochemischen Effekte des Stoffes auf Lymphozyten und Monozyten, welche beide bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielen, ausgeprägter sind, als die Effekte auf andere Zellen (Eugui et al., 1991, Allison et al., 1991).

In klinischen Studien konnte festgestellt werden, daß insbesondere bei Patienten, die auf keine Therapie, inklusive Methotrexat, angesprochen hatten, zu 65% eine klinische Besserung der Symptome durch Mycophenolat Mofetil erzielt werden konnte (Schiff et al., 1988). Durch die Therapie mit Mycophenolat Mofetil konnten die Rheumafaktor-Titer, die Immunglobulin-Spiegel (IgG, IgM, IgA) und auch die Anzahl der CD2-positiven T-Zellen der Rheumapatienten gesenkt werden (Goldbum, 1993).

Hierbei stellte sich heraus, daß das Medikament gut vertragen wurde und auch hier weder eine Hepatotoxizität noch eine Nephrotoxizität festgestellt werden konnte. Die vorwiegend aufgetretenen Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (Allison et al., 1993d).

1.3 Fragestellung

In den meisten Studien wurde Mycophenolat Mofetil zusammen mit Cyclosporin A und/oder Steroiden gegeben. Nur sehr wenige Studien, wie die Pilot-Studie von Zanker et al. (1999), beschäftigten sich mit den Wirkungen von Mycophenolat Mofetil als Monotherapie. In dieser Studie, die sich mit der Hypothese beschäftigte, daß Patienten von der Umstellung von Cyclosporin A auf Mycophenolat Mofetil bezüglich ihrer Organfunktion profitieren, zeigten 20% der Patienten eine Verbesserung ihrer Serumkreatininwerte und damit ihrer Organfunktion, eine beträchtliche Verbesserung der Harnsäure- und Harnstoffwerte, sowie eine Abnahme der Cyclosporin A assoziierten Nebenwirkungen, wie Gingivahyperplasie, Tremor und Flush. Darüberhinaus wurde eine Tendenz zur Blutdrucknormalisierung beobachtet.

Wir wollten nun der Frage nachgehen, wie sich die Gabe von Mycophenolat Mofetil auf die Nierenfunktion auswirkt, wenn Mycophenolat Mofetil als immunsuppressive Therapie zusammen mit Steroiden ohne Cyclosporin A gegeben wird. Hierbei wurden, im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, wie z.B. die bereits erwähnten Multicenter-Studien, bei denen Mycophenolat Mofetil im Rahmen der Induktionstherapie eingesetzt wurde, nur langzeittransplantierte Patienten untersucht, deren Transplantation durchschnittlich mehr als 99 Monate zurücklag und die vor Mycophenolat Mofetil eine andere immunsuppressive Therapie erhalten haben. Uns interessierte, wie sich Blutdruck, die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten, Blutbildwerte wie Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit und MCV, sowie weitere Labor-Parameter wie Leberwerte, Blutfette und Proteinurie verändern. Wir wollten wissen, wie sich das Nebenwirkungsprofil nach dem Umsetzen auf Mycophenolat Mofetil im Vergleich zum vorher eingenommenen Medikament verändert. Schließlich untersuchten wir die Frage, aus welchen Gründen die Patienten auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden und warum sie es gegebenenfalls wieder absetzen mußten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschluß- und Ausschlußkriterien

In dieser Studie wurden alle nierentransplantierte Patienten des Transplantations-Zentrums Frankfurt untersucht, die bis zum Beginn dieser Studie Anfang 2000 wenigstens einmal das Medikament Mycophenolat Mofetil (MMF) erhalten haben.

Von diesen 115 Patienten wurden 18 aus der Studie ausgeschlossen, weil sie parallel zu MMF ein weiteres Immunsuppressivum eingenommen haben. Insgesamt 9 Patienten nahmen nicht teil, weil sie entweder MMF bereits direkt nach Transplantation erhalten hatten oder ihre Medikation schon vor Ablauf von 6 Monaten auf MMF umgestellt wurde und somit ein Vergleich zu einem 6 monatigen Zeitraum vor der Einnahme von MMF nicht möglich war.

Da es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, konnte nicht sichergestellt werden, daß die Patienten in regelmäßigen Abständen zur Untersuchung und Überwachung in die TX-Ambulanz kamen. Aus diesem Grund wurden 3 Patienten ausgeschlossen, weil über sie im Erfassungszeitraum, der sich von 6 Monaten vor Umstellung bis 6 Monate nach Umstellung auf MMF erstreckte, keine Daten erhoben werden konnten.

2.2 Parameter

Von den Patienten wurden, neben den persönlichen Daten, die unten aufgeführten Parameter zu drei verschiedenen Zeitpunkten erfaßt. Die erste Erfassung erfolgte direkt vor der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil, die zweite und dritte jeweils nach drei- bzw. sechsmonatiger MMF-Einnahme.

Darüber hinaus wurde erfaßt, wie viele Monate die Patienten, bis zum Zeitpunkt der Transplantation, dialysepflichtig waren und wie viele Monate zwischen der Transplantation und dem Beginn der Medikation mit MMF lagen. Soweit vorhanden, wurden die Anzahl der Mis-Matches der Loci A, B und DR erhoben sowie der CMV-Status von Organspender und Empfänger.

Erfasste Parameter:

Name

Geschlecht

Alter

Leukozytenzahl / μl

Hämoglobin in g/dl

Hämatokrit in Vol.%

Thrombozytenzahl / μl

Erythrozytenvolumen (MCV) in μm^3

GOT in U/l

GPT in U/l

GGT in U/l

Alkalische Phosphatase in U/l

Bilirubin gesamt in mg/dl

Cholesterin gesamt in mg/dl

Triglyzeride gesamt in mg/dl

Proteinurie (U-Stix)

Kreatinin in mg/dl

Gewicht in kg

Errechnete Kreatinin-Clearance (ml/min) (Cockcroft,Gault, 1976)

Blutdruckwerte (mmHg)

Desweiteren wurde überprüft, ob die Patienten vor und nach Umstellung auf MMF Erythropoetin erhalten haben.

Um den eventuellen Nutzen, den die Patienten nach der Umstellung auf MMF erfahren haben, besser einschätzen zu können, wurde erfaßt, welches immunsuppressive Medikament die Patienten vor der Umstellung erhalten hatten.

Zur sonstigen Medikation der Patienten wurde erfaßt, welche Anzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten die Patienten vor bzw. nach Umstellung eingenommen haben, hierbei wurde nach Diuretika und anderen Medikamenten unterschieden, und ob sie vor bzw. nach der Umstellung ACE-Hemmer eingenommen haben.

Drei- bzw. sechs Monate nach Umstellung wurden außerdem die MMF-Dosis in mg/kg Körpergewicht sowie der MMF-Spiegel in µg/ml erfaßt.

Bei all den oben aufgeführten Daten muß darauf hingewiesen werden, daß sie zum Teil nicht vollständig für jeden Patienten erhoben werden konnten. Bei den Labordaten handelt es sich um Mittelwerte aus bis zu drei Einzelwerten, die sich um den Zeitraum der Erhebung gruppieren. Der Abstand der einzelnen Werte voneinander hängt davon ab, wie häufig die Patienten in der TX-Ambulanz vorstellig wurden und schwankt zwischen einer und drei Wochen.

Zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen wurde ein Beobachtungszeitraum von sechs Monaten vor Umstellung auf MMF, sowie sechs Monate nach Umstellung festgelegt, wobei der zweitgenannte Zeitraum nicht direkt mit dem Ansetzen von MMF beginnt, sondern erst zu dem Zeitpunkt, zu dem das vorher gegebene Immunsuppressivum abgesetzt wurde. Hierbei sind, je nach Patient, unterschiedliche Überschneidungszeiträume aufgetreten. Er schwankte bei den meisten Patienten zwischen einem Tag und acht Wochen. Bei einem Patienten lag er bei zehn Wochen, bei zwei weiteren Patienten bei zwölf Wochen und ein Patient hatte einen Übergangszeitraum von sieben Monaten.

Bei der Erfassung der Nebenwirkungen oder anderer Ereignisse muß zudem berücksichtigt werden, daß hier nur die Ereignisse erfaßt werden konnten, die von den Patienten angegeben wurden. Da zum Beobachtungszeitpunkt noch nicht klar war, das die Patienten an dieser Studie teilnehmen werden und die Häufigkeit der

Termine in der TX-Ambulanz sowie die individuelle Einstellung der Patienten zu möglichen Ereignissen sehr unterschiedlich ist, kann bei dieser Erfassung kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden.

Um einen besseren Überblick zu gewährleisten und eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden die verschiedenen Ereignisse, die von den Patienten genannt wurden, in Gruppen zusammengefaßt, die ihrerseits durch Zahlen verschlüsselt wurden.

Ebenso wurden die Gründe für das Umsetzen von einem anderen Immunsuppressivum, sowie der Grund für ein eventuelles Absetzen von MMF durch Zahlen verschlüsselt.

Wenn es bei einem Patienten zu einer Abstoßungsreaktion während der Einnahme von MMF gekommen ist, wurden folgende Parameter erfaßt:

Art der Therapie

Kreatinin in mg/dl während der Abstoßungsperiode

MMF-Dosis in g/kg Körpergewicht

MMF-Spiegel in µg/ml

Bei der Art der Therapie handelte es sich in jedem Fall um eine Urbason-Stoßtherapie. Die Kreatinin-Werte sind ebenfalls Mittelwerte aus bis zu fünf Einzelwerten, die während der Abstoßungsperiode erhoben wurden. Bei den Daten von MMF-Dosis und MMF-Spiegel handelt es sich jeweils um Werte, die vor der Abstoßungsperiode erhoben wurden.

2.2.1 Verschlüsselung

Grund der Umstellung auf MMF

- 1- Transplantatfunktion, z.B.:
 - Serumkreatinin hoch
 - Nierenfunktionsverschlechterung
 - Glomerulosklerose
 - Benigne Nephrosklerose
- 2- Blutbildveränderung, z.B.:
 - Anämie
 - Leukopenie
 - Thrombopenie
- 3- Leberwerte erhöht
- 4- Azathioprin-Nebenwirkungen, z.B.:
 - toxischer Leberschaden
 - Anämie
- 5- Malignome
- 6- Transplantat-Abstoßung
- 7- Prograf-Nebenwirkungen, z.B.:
 - Diabetes mellitus
 - Triglyceride hoch
 - Durchfall
 - Zittern
 - Schwindel
- 8- Gicht
- 9- Cyclosporin-Nebenwirkungen, z.B.:
 - Gingivahyperplasie
 - CSA-Toxizität
- 10- Kardiovaskuläre Symptome, z.B.:
 - Schlecht eingestellter Blutdruck, Ödeme
 - AP-Beschwerden, EKG-Veränderungen
 - Kardiomyopathie
 - Massive Beinödeme, Dyspnoe
 - Herzinsuffizienz
- 11- Follikulitits

Gund für das Absetzen von MMF

- 0- im Erfassungszeitraum nicht abgesetzt
- 1- Diarrhoe
- 2- Erneute Dialyse
- 3- Kreatinin bleibt schlecht
- 4- MMF-Toxizität mit Begleitpankreatitis und Diarrhoe
- 5- Übelkeit
- 6- Verschlechterung der Psoriasis, Follikulitis, Pruritus
- 7- Sepsis mit Beatmungspflicht

Nebenwirkungen der Medikamente

- 0- Abstoßungsreaktion
- 1- Diarrhoe
- 2- GI-Störungen, z.B.:
 - Meteorismus
 - Unterbauchschmerzen
 - Oberbauchschmerzen
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Sodbrennen
 - Enteritis
 - Appetitlosigkeit
- 3- Infekte, z.B.:
 - Husten
 - Bronchitis
 - Pneumonie
 - Erkältung, mit Fieber
 - Erkältung, ohne Fieber
 - Schüttelfrost
 - Schnupfen
 - Halsschmerzen
 - Parotitis
 - Otitis media

- Rhinitis
- Ohrenschmerzen
- Follikulitis
- Abszeß
- Bakteriämie
- Salmonellen-Infektion
- 4- Hautsymptome, z.B.:
 - Juckreiz
 - Erythem
 - Rötung und Schwellung der Haut
 - Ausschlag
 - Haarausfall
- 5- Unspezifische Symptome, z.B.:
 - Spastik der Lunge
 - Schlaflosigkeit
 - Unruhe
 - Einschlafstörungen
 - Schwitzen
 - Zahntzündung
 - Schwellung des Augenlids
 - Konjunktivitis
 - Zittern
 - Depressionen
- 6- Muskuloskeletale Symptome, z.B.:
 - Gelenkschmerzen
 - Rückenschmerzen
 - Fersenschmerzen
 - Nackenbeschwerden
 - Ischialgie
 - Schmerzen beim Laufen
 - Schmerzen der Muskulatur
 - Gliederschmerzen
- 7- Gingivahyperplasie
- 8- Blasensymptome, z.B.:
 - Harnwegsinfekt
 - Pathologisches Sediment, Antibiotikagabe
 - Dysurische Beschwerden

- 9- Kardiale Symptome, z.B.:
 - Tachyarrhythmie
 - Dyspnoe
 - Retrosternaler Druck / Schmerz
 - AP-Beschwerden
 - Arrhythmien
 - Herzrasen
 - EKG-Veränderungen
 - Tachykardie
 - Kollaps mit Bewußtseinsverlust
- 10- Malignome
- 11- Kopfschmerzen
- 12- Müdigkeit
 - Schwächegefühl
 - Krankheitsgefühl
- 13- Vaskuläre Symptome, z.B.:
 - Durchblutungsstörungen
 - Befundverschlechterung der pAVK
 - Verschluß des fem.-pop. Bypasses
 - Gangrän
- 14- Kreislaufsymptome, z.B.:
 - Orthostasebeschwerden
 - Schwindel
 - Tremor
 - Fallneigung
- 15- hypertensive Entgleisung
 - Blutdruckanstieg
- 16- Virus-Infekte, z.B.:
 - CMV Colitis
 - Herpes-simplex
- 17- Verschlechterung der Nierenfunktion
- 18- Ödeme
- 19- Thrombophlebitis
- 20- Anstieg der Blutzuckerwerte
- 21- Gicht

Geschlecht

- 1- männlich
- 2- weiblich

Art der Therapie bei Abstoßung

- 1- Urbason-Stoßtherapie

Erythropoetin-Gabe vor bzw. nach Umstellung

- 0- keine Epo-Gabe
- 1- Epo-Gabe erfolgt

Immunsuppressivum vor Umstellung

- 1- Cyclosporin A
- 2- Azathiopin
- 3- Tacrolimus

CMV-Antikörper-Status

- 1- Spender positiv, Empfänger negativ
- 2- Spender positiv, Empfänger positiv
- 3- Spender negativ, Empfänger negativ
- 4- Spender negativ, Empfänger positiv

ACE-Hemmer vor bzw. nach Umstellung

- 0- keine Einnahme von ACE-Hemmern
- 1- Einnahme von ACE-Hemmern

2.2.2 Kreatinin-Clearance

Zur Messung der Nierenfunktion dient die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Bei der Ermittlung der Kreatininclearance muß berücksichtigt werden, daß die GFR mit zunehmendem Alter abnimmt. Die Kreatininproduktion geht im Alter zurück, ebenso bei Muskelatrophie oder Eiweißrestriktion. Die endogene Kreatininclearance ist jedoch eine klinisch praktikable und aussagefähige Methode (Classen et al., 1994).

Die Gleichung von Cockroft und Gault bietet eine Möglichkeit die Kreatinin-Clearance zu schätzen (Cockcroft et al., 1976). Hierzu benötigt man das Alter und Gewicht des Patienten, sowie den Kreatinin-Wert in mg/dl.

Die Formel lautet:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht in kg}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/dl}} \times 0,85 \text{ (für Frauen)}$$

2.2.3 MMF-Abbrecher

Von den 115 Patienten, die wenigstens einmal MMF erhalten haben, haben 11 Patienten die Einnahme des Medikaments vorzeitig, das heißt in diesem Fall noch vor Beendigung des Erfassungszeitraums von sechs Monaten, abgebrochen. Die Gründe dafür wurden, wie oben bereits erwähnt, zur besseren Auswertung ebenfalls verschlüsselt.

Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, sollten alle Patienten erfaßt werden, die MMF erhalten haben. Da die Patienten aber zum Teil das Medikament nur ein einziges Mal eingenommen haben, konnte hier die Regel nicht eingehalten werden, daß die Erfassung 6 Monate nach Umstellung auf MMF erst mit dem Zeitpunkt beginnt, zu dem das vorher gegebene Immunsuppressivum abgesetzt worden ist. Bei diesen Patienten wurde also, falls der Erfassungszeitraum sehr kurz war und

zum Zeitpunkt des Absetzens von MMF ein weiteres Immunsuppressivum eingenommen wurde, trotzdem die vorhandenen Daten erhoben. Dieser Fall trifft auf insgesamt 3 Patienten zu.

Zum besseren Überblick wurden bei allen Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, zusätzlich die jeweilige Einnahmedauer von MMF erfaßt, die zwischen 1 und 116 Tagen liegt.

2.2.4 Datenquellen

Die Daten wurden zum größten Teil aus den Dokumentationen der Transplantationsambulanz erhoben. Hierzu zählen alle Labordaten, die Zusammenstellung der Nebenwirkungen und Ereignisse, die von den Patienten angegeben wurden, sowie die persönlichen Daten der Patienten. Die Angaben zu Mis-Match und CMV-Status wurden, soweit vorhanden, aus den Flow-sheets der Patienten entnommen. Diese Dokumente werden bei der Transplantation von den entsprechenden Stationen erstellt.

Bei Patienten, die nicht in der Transplantations-Ambulanz betreut wurden, konnten wir uns die benötigten Daten bei den entsprechenden Stellen beschaffen.

2.3 Auswertung

2.3.1 Software

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Tabellenprogramms Excel (Fa. Microsoft Corporation; Version 4.0 und 7.0) erfaßt und sortiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Fa. SPSS Software, Chicago, Illinois; Version 8.0).

2.3.2 Statistik

Es wurden zur statistischen Auswertung nichtparametrische Tests angewandt. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden anhand einer deskriptiven Statistik erstellt. Sollten verschiedene Werte einer Personengruppe vor und nach der Umstellung der immunsuppressiven Therapie verglichen werden, so wendeten wir den Wilcoxon-Test an, mit dessen Hilfe die statistische Signifikanz (2-seitig) berechnet wurde. Die Werte verschiedener Gruppen verglichen wir mit dem Mann-Whitney-Test, wenn es sich um höchstens zwei Gruppen handelte, wobei auch hier die Signifikanz (2-seitig) ermittelt wurde. Sollten mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen werden, so berechneten wir die Signifikanz mit Hilfe des ANOVA-Tests. Handelte es sich nicht um metrische Werte, wie z.B. Laborwerte, sondern um dichotome Variablen, die miteinander verglichen werden sollten, so führten wir diese Berechnung mit Hilfe des χ^2 -Test (McNemar-Test) durch. Hierbei wurde die exakte Signifikanz (2-seitig) erstellt. Darüber hinaus wurden mit Hilfe des Statistikprogramms Häufigkeitstabellen erstellt. Bei der Auswertung der Daten von Mycophenolat Dosis und Spiegel wurde anhand des Spearman-Rho-Tests die Korrelation bestimmt.

2.3.3 Abbildungen

Die Abbildungen, bei denen die Standardabweichung mit abgebildet werden sollte, wurden mit Hilfe des oben erwähnten Statistikprogramms SPSS erstellt. Abbildungen ohne Standardabweichung wurden durch das Tabellenprogramm Excel erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantatrelevante Patientendaten

Um eine Übersicht über die Patientengruppe zu erhalten, die an dieser Studie teilgenommen hat und um damit auch diese Studie mit anderen vergleichbar zu machen, haben wir die erhobenen Daten der qualitativen Parameter, wie CMV-Konstellation, HLA-Mismatche, Anzahl der Transplantationen und Geschlecht der Patienten in eine Häufigkeitstabelle zusammengefaßt. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag bei 53,04 Jahren.

		Häufigkeit in %
CMV-Konstellation	1	18,8
	2	32,9
	3	12,9
	4	14,1
	fehlend	21,2
Mismatche in A	0	14,1
	1	56,5
	2	12,9
	fehlend	16,5
Mismatche in B	0	15,3
	1	61,2
	2	7,1
	fehlend	16,5
Mismatche in DR	0	40
	1	41,2
	2	2,4
	fehlend	16,5
Anzahl der Transplantationen	1	89,4
	2	9,4
	3	1,2
	fehlend	16,5
Geschlecht	1	63,5
	2	36,5

Tabelle 1: Transplantatrelevante Patientendaten

CMV-Konstellation 1: CMV-Antikörper beim Spender positiv,
beim Empfänger negativ
CMV-Konstellation 2: CMV-Antikörper beim Spender positiv,
beim Empfänger positiv
CMV-Konstellation 3: CMV-Antikörper beim Spender negativ,
beim Empfänger negativ
CMV-Konstellation 4: CMV-Antikörper beim Spender negativ,
beim Empfänger positiv
Mismatche in A: Anzahl der HLA-A-Mismatche
zwischen Spender und Empfänger
Mismatche in B: Anzahl der HLA-B-Mismatche
zwischen Spender und Empfänger
Mismatche in DR: Anzahl der HLA-DR-Mismatche
zwischen Spender und Empfänger
Geschlecht 1: männlich, Geschlecht 2: weiblich

3.2 Labordaten, klinische Meßwerte und Medikamete

3.2.1 Auswertung der Labordaten und klinischen Meßwerte

Um einen Anhaltspunkt dafür zu bekommen, wie sich die Laborwerte der Patienten mit der Einnahme von Mycophenolat Mofetil veränderten, haben wir die erhobenen Labordaten, sowie die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und das Gewicht hinsichtlich der Veränderung zwischen dem Wert unmittelbar vor Umstellung und nach 6 monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil verglichen. Hierzu wurden jeweils die Mittelwerte, einschließlich der Standardabweichung zu dem entsprechenden Zeitpunkt mit Hilfe der deskriptiven Statistik des Programms SPSS 8.0 ermittelt und anschließend anhand des Wilcoxon-Tests festgestellt, ob die Veränderungen der Werte signifikant sind.

Bei dieser Auswertung konnte festgestellt werden, daß sich lediglich sieben der insgesamt achtzehn untersuchten Parameter als nicht signifikant verändert erwiesen. Alle anderen erhobenen Parameter veränderten sich signifikant, bzw. grenzwertig, wobei die Werte von MCV, Serumkreatinin, Kreatininclearance und Gesamtbilirubin als besonders signifikant hervorzuheben sind.

	vorher	6 Monate	p-Wert
Blutdruck systolisch (mmHg)	147 ± 19	140 ± 19	0,003
Blutdruck diastolisch (mmHg)	84 ± 10	82 ± 11	0,002
Leukozyten (µl)	6936 ± 2901	6745 ± 2046	ns
Thrombozyten (µl)	237575 ± 170529	219597 ± 108323	0,056
Hämoglobin (g/dl)	11,8 ± 4	11,9 ± 2	0,075
Hämatokrit (Vol%)	35,8 ± 6	37,1 ± 5	0,023
MCV (µm ³)	94,4 ± 16	90,4 ± 6	< 0,0001
Serumkreatinin (mg/dl)	2,64 ± 0,9	2,27 ± 1	< 0,0001
Kreatininclearance (ml/min)	38,7 ± 21	44,9 ± 21	< 0,0001
GOT (U/l)	10,5 ± 7	9,4 ± 4	0,024
GPT (U/l)	13,4 ± 10	11,6 ± 7	0,027
GGT (U/l)	36,1 ± 65	33,5 ± 39	ns
AP (U/l)	109,5 ± 58	99,4 ± 39	ns
Bilirubin, gesamt (mg/dl)	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,2	< 0,0001
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	246 ± 53	245 ± 61	ns
Triglyceride (mg/dl)	228 ± 161	246 ± 182	ns
Proteinurie (U-Stix)	67 ± 125	73 ± 146	ns
Gewicht	76 ± 15	76 ± 15	ns

Tabelle 2: Labordaten und klinische Meßwerte, Vergleich der Mittelwerte einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)
ns: nicht signifikant

3.2.2 Auswertung der signifikanten Laborwerte

Um bei den Parametern, die eine signifikante Änderung der Werte aufwiesen, eine noch bessere Übersicht über den zeitlichen Verlauf zu erhalten, wurden sie nochmals separat in Tabellen erfaßt, wobei die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil, nach 3-monatiger Einnahme und nach 6-monatiger Einnahme des Medikaments aufgeführt wurden. Hierbei wurde auf eine erneute Testung der Dreimonatswerte auf statistische Signifikanz verzichtet.

3.2.2.1 Blutdruckwerte

	vorher	3 Monate	6 Monate
Blutdruck systolisch (mmHg)	147 ± 19	143 ± 18	140 ± 19
Blutdruck diastolisch (mmHg)	84 ± 10	82 ± 10	82 ± 11

Tabelle 3: Mittelwerte (Blutdruck, systolisch und diastolisch) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

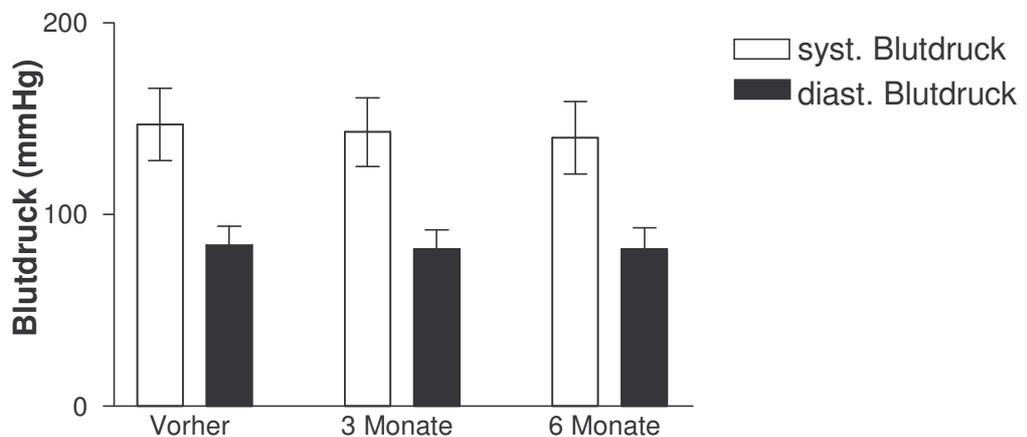


Abbildung 1: Blutdruck, systolisch und diastolisch

Der zeitliche Verlauf der erfaßten Parameter läßt erkennen, daß sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruckwert bereits nach drei Monaten abgefallen ist.

3.2.2.2 Hämatokrit

	vorher	3 Monate	6 Monate
Hämatokrit (Vol. %)	35,8 ± 6	36,4 ± 5	37,1 ± 5

Tabelle 4: Mittelwerte (Hämatokrit) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

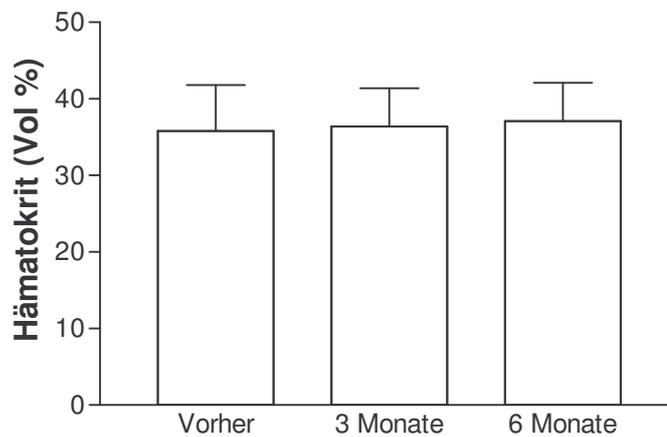


Abbildung 2: Hämatokrit

Der Hämatokrit-Wert ist, bezogen auf die errechneten Mittelwerte, im zeitlichen Verlauf angestiegen.

3.2.2.3 Mittleres Erythrozytenvolumen

	vorher	3 Monate	6 Monate
MCV (μm^3)	94,4 \pm 16	91,5 \pm 7	90,4 \pm 6

Tabelle 5: Mittelwerte (MCV) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

Wie sich bereits nach Betrachtung der Hämatokritwerte vermuten ließ, trat auch bei den Mittelwerten des mittleren Erythrozytenvolumens im zeitlichen Verlauf eine deutliche Änderung auf. Die Mittelwerte aller drei Erhebungszeitpunkte befinden sich allerdings im Normbereich.

3.2.2.4 Serumkreatinin

	vorher	3 Monate	6 Monate
Serumkreatinin (mg/dl)	2,64 ± 0,9	2,34 ± 1	2,27 ± 1

Tabelle 6: Mittelwerte (Serumkreatinin) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

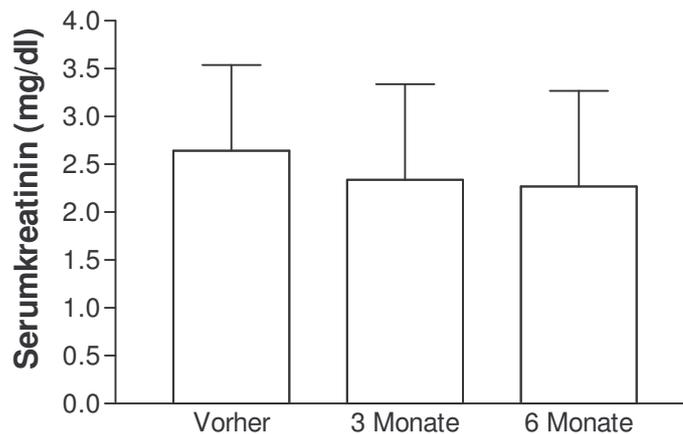


Abbildung 3: Serumkreatinin

Der für nierentransplantierte Patienten wichtige Meßwert des Serumkreatinins fällt im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab.

3.2.2.5 Kreatininclearance berechnet nach Cockroft / Gault

	vorher	3 Monate	6 Monate
Kreatininclearance (ml/min)	38,7 ± 21	43,5 ± 22	45,9 ± 21

Tabelle 7: Mittelwerte (Kreatininclearance) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

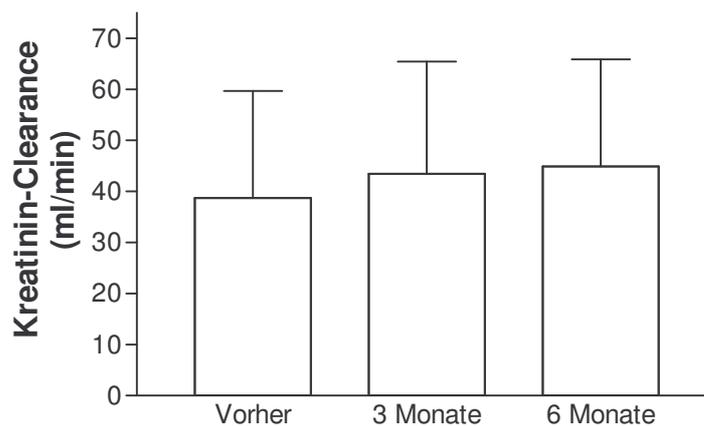


Abbildung 4: Kreatininclearance

Auch die Kreatininclearance weist im zeitlichen Verlauf einen kontinuierlichen Anstieg der Werte auf.

3.2.2.6 GOT und GPT

	vorher	3 Monate	6 Monate
GOT (U/l)	10,5 ± 7	9,2 ± 5	9,4 ± 4
GPT (U/l)	13,4 ± 10	12,9 ± 12	11,6 ± 7

Tabelle 8: Mittelwerte (GOT und GPT) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) zeigt nach 3-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil zunächst einen deutlichen Abfall des Mittelwertes, der im weiteren Verlauf schließlich wieder etwas ansteigt.

Der Mittelwert der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) fällt im Laufe der Einnahme von Mycophenolat Mofetil kontinuierlich ab.

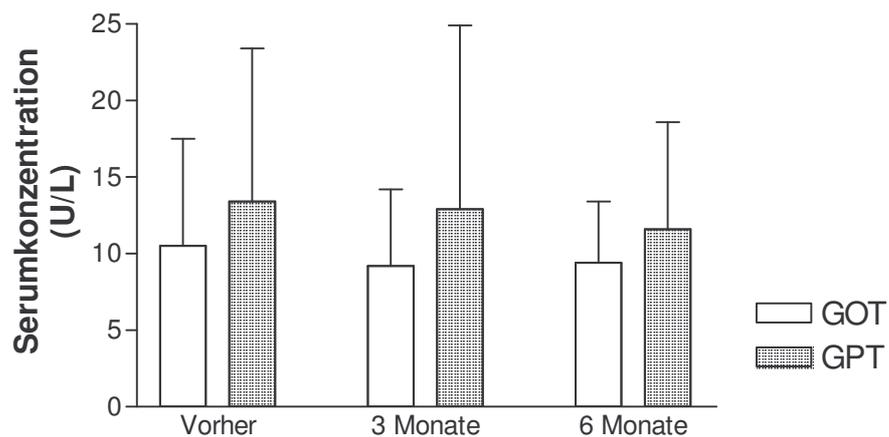


Abbildung 5: GOT und GPT

3.2.2.7 Gesamtbilirubin

	vorher	3 Monate	6 Monate
Bilirubin, gesamt (mg/dl)	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2

Tabelle 9: Mittelwerte (Gesamtbilirubin) einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments

Bei dem Gesamtbilirubin weisen die Mittelwerte einen uneinheitlichen Verlauf auf. Während der 3- Monats-Wert im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor Umstellung deutlich absinkt, steigt er im weiteren Verlauf wieder etwas an. Die Mittelwerte aller drei Zeitpunkte befinden sich allerdings im Normbereich.

3.2.3 Auswertung der erfaßten Medikamente

Bei der Auswertung der erfaßten Medikamente ergab sich, daß sowohl für blutdrucksenkende Medikamente, Diuretika und ACE-Hemmer, als auch für Erythropoetin bei dem Vergleich der Einnahmehäufigkeit vor Umstellung sowie nach 6-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil kein signifikanter Unterschied bestand.

3.3 Nebenwirkungen

3.3.1 Häufigkeit der Nebenwirkungen

Bei dieser Studie wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen in einem Zeitraum von 6 Monaten vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil erfaßt und, zum Vergleich, die Nebenwirkungen die in dem Zeitraum von 6 Monaten nach Umstellung auf das Medikament aufgetreten waren, aufgezeichnet.

Wie in Kapitel 2.2 erwähnt, wurden die Nebenwirkungen, um eine bessere Auswertung zu ermöglichen, in Gruppen zusammengefaßt und diese Gruppen mit Ziffern verschlüsselt.

Es wurde zunächst mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS ermittelt, wie häufig die jeweiligen Nebenwirkungsgruppen aufgetreten waren, also wieviel Prozent der Patienten in dem jeweiligen Beobachtungszeitraum über eine bestimmte Nebenwirkung geklagt hatten.

Es stellte sich heraus, daß bei lediglich vier Nebenwirkungsgruppen keine Veränderungen zu verzeichnen waren (Abstoßungsreaktion (0), Beschwerden des muskuloskeletalen Systems (6), vaskuläre Symptome (13), Gicht (21)). Von den verbliebenen achtzehn Gruppen konnte bei acht Gruppen eine mehr oder weniger große Zunahme der Nebenwirkungshäufigkeit festgestellt werden, wohingegen sie bei zehn Nebenwirkungsgruppen gesunken ist.

Die exakten Ergebnisse können der Tabelle Nebenwirkungshäufigkeiten im Anhang entnommen werden.

3.3.2 Veränderungen vorher zu nachher

Um festzustellen, in wie weit diese Veränderungen signifikant sind, haben wir für die beiden Gruppen mit Hilfe des χ^2 - Tests (McNemar-Test) die exakte Signifikanz ermittelt.

Es stellte sich heraus, daß bei vier Nebenwirkungsgruppen eine signifikante Änderung zu verzeichnen ist, nämlich bei den Gruppen 1 (Diarrhoe), 2 (GI-Störungen), 4 (Haut-Symptome) und 7 (Gingivahyperplasie). Bei den Gruppen 1, 2 und 4 handelt es sich um eine Zunahme und bei der Gruppe 7 um eine Abnahme der Häufigkeit der Nebenwirkungen.

Nebenwirkung	vor Umstellung (in %)	nach Umstellung (in %)	p-Wert
Diarrhoe (1)	9,4	27,1	0,004
GI – Störungen (2)	15,3	28,2	0,035
Haut-Symptome (4)	5,9	22,4	0,004
Gingivahyperplasie (7)	9,4	0	0,008

Tabelle 10: Häufigkeit sowie exakte Signifikanz (p-Wert) der signifikanten Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume 6 Monate vor bzw. nach Umstellung auf Mycophenolat Mofetil

3.4 Grund der Umstellung

Bei der Erhebung der Daten für diese Studie, wurden ebenfalls die Gründe erfaßt, aus denen die Patienten auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden. Hierbei wurden die Gründe, wie aus Kapitel 2.2 ersichtlich ist, z.T. ebenfalls in Gruppen zusammengefaßt und mit Ziffern verschlüsselt.

Grund der Umstellung	%
Transplantatfunktion (1)	48,2
Blutbildveränderung (2)	12,9
Leberwerte erhöht (3)	4,7
Azathioprin-Nebenwirkungen (4)	4,7
Malignome (5)	3,5
Transplantat-Abstoßung (6)	2,4
Prograf-Nebenwirkungen (7)	4,7
Gicht (8)	1,2
Cyclosporin-Nebenwirkungen (9)	7,1
Kardiovaskuläre Symptome (10)	8,2
Follikulitis (11)	1,2
fehlend	1,2

Tabelle 11: Häufigkeit der Umstellungsgründe

Der mit Abstand häufigste Grund, aus dem Patienten auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden, ist mit 48,2 % Grund 1, der erhöhtes Serumkreatinin, Nierenfunktionsverschlechterung, Glomerulosklerose und benigne Nephrosklerose beinhaltet. Darauf folgen mit 12,9 % Grund 2, der für Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie und Thrombopenie steht, mit 8,2 % Grund 10 (Kardiovaskuläre Probleme) und Grund 9 mit 7,1 %, der Cyclosporin-Nebenwirkungen wie Gingivahyperplasie und CSA-Toxizität beinhaltet.

Alle anderen Gründe, aus denen Patienten auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden, kamen lediglich mit unter 5 % vor.

Grund der Umstellung

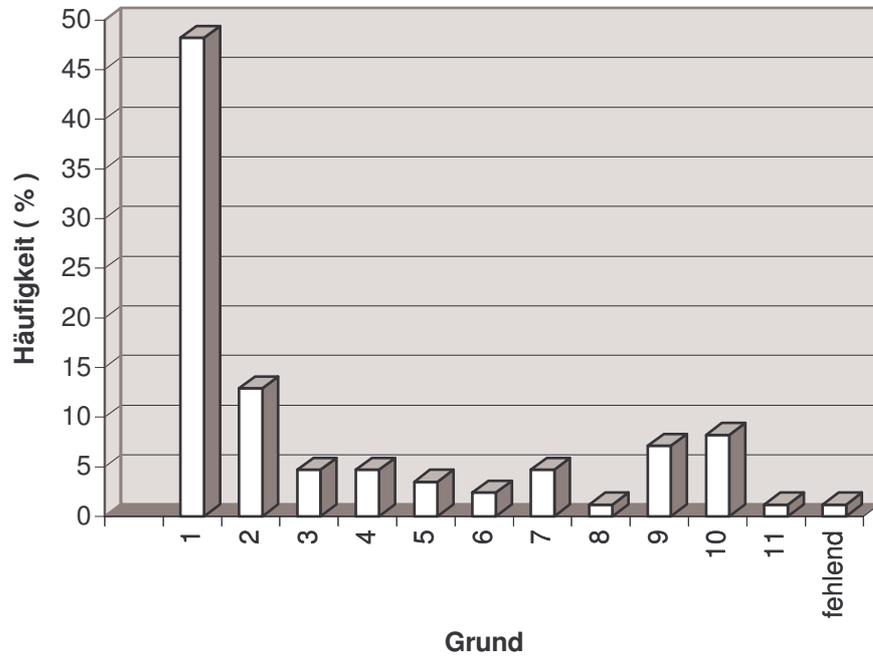


Abbildung 6: Grund der Umstellung

- 1 – Transplantatfunktion
- 2 – Blutbildveränderung
- 3 – Leberwerte erhöht
- 4 – Azathioprin – Nebenwirkungen
- 5 – Malignome
- 6 – Transplantatabstoßung
- 7 – Prograf – Nebenwirkungen
- 8 – Gicht
- 9 – Cyclosporin – Nebenwirkungen
- 10- kardiovaskuläre Symptome
- 11- Follikulitis

3.5 Grund für das Absetzen

Von Interesse war für uns auch, ob die Patienten Mycophenolat Mofetil während des Beobachtungszeitraums wieder absetzen mußten und wenn ja, aus welchen Gründen dies geschah. Hierfür haben wir die Häufigkeit der verschiedenen Gründe, die laut Kapitel 2.2 mit Ziffern verschlüsselt sind, ermittelt. Insgesamt 87% der Patienten haben Mycophenolate Mofetil während des Beobachtungszeitraums nicht abgesetzt.

Grund für das Absetzen	%
Diarrhoe (1)	4,7
Erneute Dialyse (2)	2,4
Kreatinin bleibt schlecht (3)	1,2
MMF-Toxizität (4)	1,2
Übelkeit (5)	1,2
Verschlechterung von Hautsymptomen (6)	1,2
Sepsis (7)	1,2

Tabelle 12: Häufigkeit der Gründe für das Absetzen des Medikaments (in %)

Von den Gründen für das Absetzen trat Grund 1 (Diarrhoe) mit 4,7 % am häufigsten auf. Mit 2,4 % war eine erneute Dialysepflicht der Patienten der zweithäufigste Grund für das Absetzen des Medikaments. Alle anderen Gründe kamen mit jeweils 1,2 % relativ selten vor.

Grund für das Absetzen

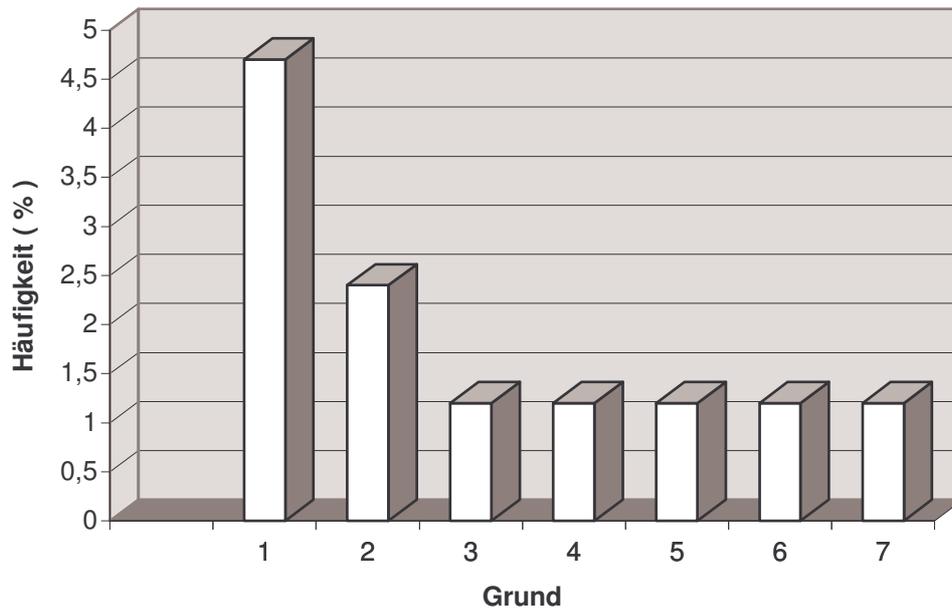


Abbildung 7: Grund für das Absetzen

- 1 – Diarrhoe
- 2 – erneute Dialyse
- 3 – Kreatinin bleibt schlecht
- 4 – MMF-Toxizität
- 5 – Übelkeit
- 6 – Verschlechterung von Hautsymptomen
- 7 – Sepsis

3.6 Dosis und Spiegel von Mycophenolat Mofetil

3.6.1 Mittelwerte der untersuchten Patienten

Wir haben die Mycophenolat Mofetil Dosis in mg pro kg Körpergewicht, den Mycophenolat Mofetil Spiegel in $\mu\text{g/ml}$ erfaßt. Die folgende Tabelle zeigt, welche Mittelwerte sich für die Dosis und den Spiegel jeweils zum Zeitpunkt nach drei- und nach sechsmonatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil ergeben haben.

	3 Monate	6 Monate
MMF-Dosis in mg/kg KG	19,23 \pm 7,27	19,40 \pm 10,98
MMF-Spiegel in $\mu\text{g/ml}$	3,59 \pm 3,41	3,27 \pm 1,83

Tabelle 13: MMF-Dosis und Spiegel nach 3-, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments, Mittelwerte einschließlich Standardabweichung

In nachfolgender Tabelle wurde aufgelistet, welche Tagesdosis Mycophenolate Mofetil (in mg) von wievielen Patienten (Anzahl in %) zum jeweiligen Meßzeitpunkt eingenommen wurde.

	≥ 2 g	1,5 g - <2 g	1 g - <1,5 g	<1 g
3 Monate	29,41%	22,35%	31,76%	15,29%
6 Monate	26,03%	19,18%	38,36%	16,44%

Tabelle 14: Höhe der MMF-Tagesdosis, Anzahl der Patienten in %

MMF-Tagesdosis

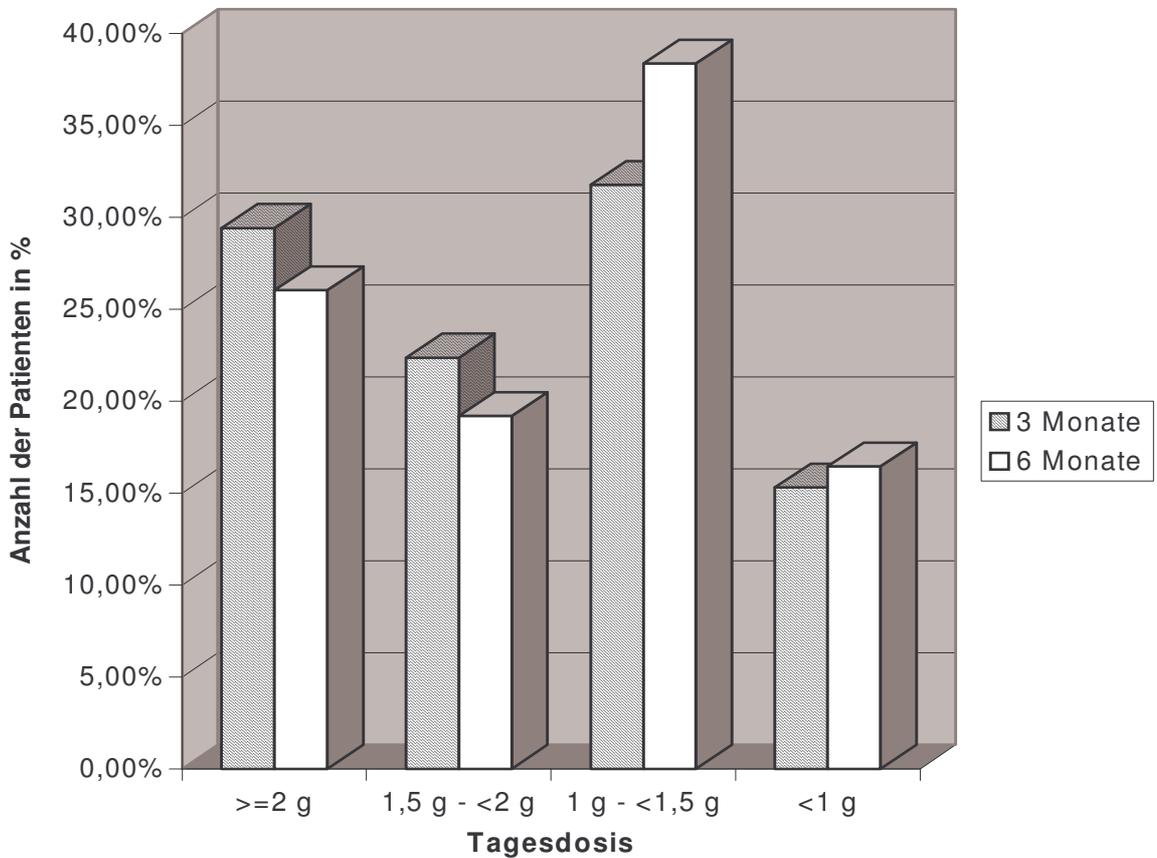


Abbildung 8: Höhe der MMF-Tagesdosis, Anzahl der Patienten in %

Bei der Berechnung der Korrelation zeigte sich, sowohl für den Zeitpunkt nach drei Monaten, als auch für den Zeitpunkt nach 6 Monaten, daß der Spiegel von Mycophenolat Mofetil nicht mit der Dosis korreliert.

3.6.2 Mittelwerte bei Abstoßungsreaktionen

Insgesamt konnte bei nur acht Patienten (9,4%) während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil eine Abstoßungsreaktion festgestellt werden. Bei diesen Patienten wurde der Kreatininwert während der Abstoßungsperiode erfaßt, sowie die Dosis und der Spiegel von Mycophenolat Mofetil vor der Abstoßungsreaktion.

Zusätzlich erhoben wir den Mittelwert der MMF-Dosis und des MMF-Spiegels nach 3-monatiger Einnahme bei diesen Patienten.

Patienten mit Abstoßungsreaktion	Mittelwert
MMF-Dosis g/kg KG 3 Monate	17,25
MMF-Spiegel µg/ml 3 Monate	3,51
Kreatinin mg/dl während Abstoß.	3,71
MMF-Dosis g/kg KG vor Abstoß.	16,52
MMF-Spiegel µg/ml vor Abstoß.	2,93

Tabelle 15: **ausgewählte Mittelwerte für Patienten mit Abstoßungsreaktionen**

Sowohl MMF-Dosis, als auch der gemessene Spiegel nach 3-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil liegen, vergleicht man die Werte mit denen aus Tabelle 15 (Seite 37), deutlich unter dem Durchschnitt aller Patienten und fallen vor der Abstoßungsreaktion nochmals erheblich ab. Die Werte des Serumkreatinins während der Abstoßungsperiode liegen über allen erhobenen Mittelwerten der gesamten Patientengruppe.

3.7 Subgruppenanalysen

3.7.1 Aufteilung nach dem Serumkreatininwert

Wie aus Tabelle 2 (Seite 23) ersichtlich ist, trat im Verlauf von sechs Monaten eine signifikante Verbesserung der Serumkreatininwerte auf. Wir wollten nun der Frage nachgehen, ob bei Patienten mit einem Ausgangsserumkreatininwert von $\geq 2,5$ mg/dl eine günstigere Entwicklung der Werte nachweisbar war, als bei Patienten, die einen Ausgangsserumkreatininwert von $< 2,5$ mg/dl hatten.

Hierzu teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein. Gruppe 1 entsprach einem Ausgangskreatininwert von $< 2,5$ mg/dl, Gruppe 2 einem Wert von $\geq 2,5$ mg/dl.

Von den insgesamt 85 Patienten wurden 73 Patienten (85,9%) ausgewertet, da bei den übrigen Patienten der Wert für den Zeitpunkt nach 6-monatiger Einnahme nicht erfaßt werden konnte.

	vorher	6 Monate	p-Wert
Gruppe 1 (Krea $< 2,5$ mg/dl)	1,81 \pm 0,47	1,64 \pm 0,41	0,01
Gruppe 2 (Krea $\geq 2,5$ mg/dl)	3,22 \pm 0,71	2,77 \pm 1,04	0,002

Tabelle 16: Vergleich der Serumkreatininmittelwerte der Gruppen 1 und 2 zum Zeitpunkt vor Umstellung und nach 6-monatiger MMF-Einnahme, einschließlich Standardabweichung und Signifikanz (p-Wert)

Die Kreatininmittelwerte vor Umstellung im Vergleich zu denen nach 6-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil lassen erkennen, daß bei Patienten der Gruppe 2 (Kreatinin $\geq 2,5$ mg/dl) ein ausgeprägterer Abfall des Serumkreatininwertes zu beobachten war als bei der Gruppe 1 (Kreatinin $< 2,5$ mg/dl).

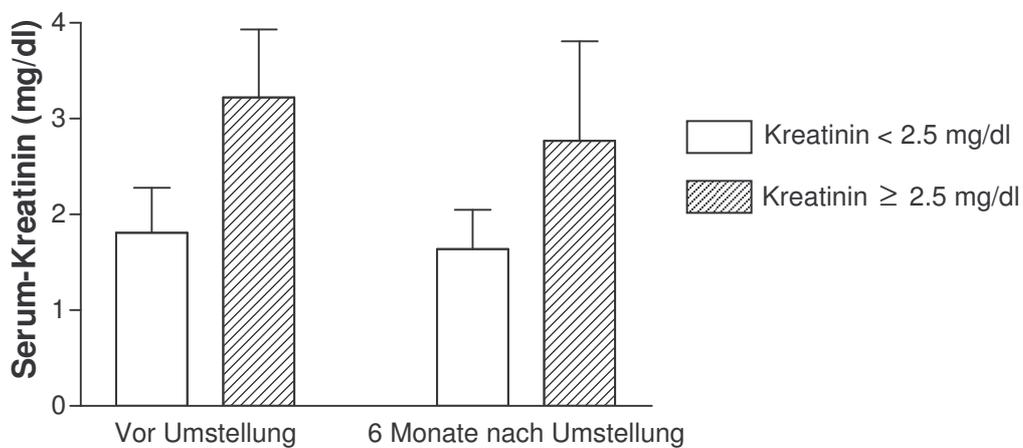


Abbildung 9: Serumkreatinin-Mittelwerte, Gruppe 1 und 2 im Vergleich

Um die Frage zu klären, ob sich die Serumkreatinin - Differenzen beider Gruppen zwischen dem Zeitpunkt vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 6-monatiger Einnahme, signifikant unterscheiden, wurden die ermittelten Differenz-Werte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ausgewertet. Hierbei stellte sich die Signifikanz als lediglich grenzwertig heraus ($p=0,056$).

3.7.2 Aufteilung nach dem Umstellungsgrund

Als nächstes unterteilten wir die Patienten wiederum in zwei Gruppen, dieses Mal nach dem Grund für die Umstellung auf Mycophenolat Mofetil. Gruppe 3 steht hierbei für Patienten, die aufgrund ihrer hohen Kreatininwerte, einer Nierenfunktionsverschlechterung, einer Glomerulosklerose oder einer benignen Nephrosklerose (Grund 1) umgesetzt wurden. Alle Patienten, die wegen eines anderen Grundes umgestellt wurden, haben wir in Gruppe 4 zusammengefaßt.

Es wurden für beide Gruppen die Mittelwerte des Serumkreatinins und der Kreatininclearance vor Umstellung und nach 6-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil bestimmt.

Gruppe 3	vorher	6 Monate	p-Wert
Serumkreatinin (mg/dl)	2,99 ± 0,9	2,35 ± 1	< 0,0001
Kreatininclearance (ml/min)	30,4 ± 10	41,7 ± 15	< 0,0001

Tabelle 17: Serumkreatinin und Kreatininclearance der Gruppe 3 im Vergleich, Mittelwerte einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)
ns: nicht signifikant

Gruppe 4	vorher	6 Monate	p-Wert
Serumkreatinin (mg/dl)	2,29 ± 0,9	2,20 ± 1	ns
Kreatininclearance (ml/min)	46,4 ± 25	48,1 ± 25	ns

Tabelle 18: Serumkreatinin und Kreatininclearance der Gruppe 4 im Vergleich, Mittelwerte einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)
ns: nicht signifikant

Hierbei ist nun deutlich ersichtlich, daß die Verbesserung der untersuchten Parameter der Patienten der Gruppe 3 mit einem p-Wert von $< 0,0001$ sowohl beim Serumkreatinin, als auch bei der Kreatininclearance äußerst signifikant sind, wohingegen sich die p-Werte der Patienten aus Gruppe 4 als nicht signifikant erwiesen.

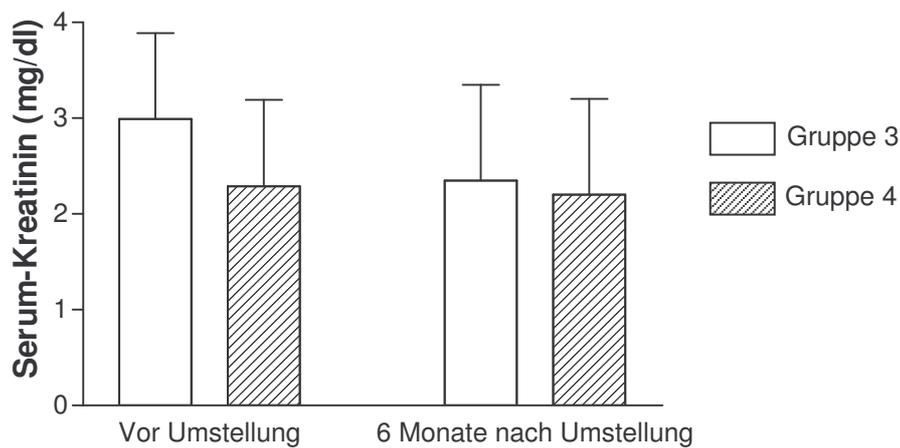


Abbildung 10: Serumkreatinin-Mittelwerte, Gruppe 3 und 4 im Vergleich

Analog zur Auswertung im vorigen Kapitel wurde mit Hilfe der Wilcoxon-Statistik geprüft, ob das Ausmaß der Verbesserung der Nierenfunktion zwischen Gruppe 3 und Gruppe 4 signifikant verschieden war. Hierbei ergab sich ein hochsignifikanter p-Wert von $< 0,0001$.

3.7.3 Aufteilung nach dem vorher eingenommenen Immunsuppressivum

Wir haben die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 5 entspricht den 47 Patienten, die vorher Cyclosporin A (CSA) eingenommen haben. Gruppe 6 steht für die 9 Patienten, die von Tacrolimus (TAC) auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden und in Gruppe 7 sind schließlich all jene 28 Patienten zusammengefaßt, die vorher das Immunsuppressivum Azathioprin (AZA) eingenommen haben. Es sollte untersucht werden, ob das vorher von den Patienten eingenommene Immunsuppressivum bei den Veränderungen der erhobenen Daten eine Rolle spielt. Dabei sollte die Frage geklärt werden, wie sich die Umstellung auf Mycophenolate Mofetil bei diesen drei Gruppen auf die untersuchten Parameter auswirkt.

3.7.3.1 Vergleich ausgewählter Parameter

Anzahl (n)		Gruppe 5 47	Gruppe 6 9	Gruppe 7 28
Serumkreatinin vorher	Mittelwert	2,79	3,26	2,16
	Stand.-Abw.	± 0,86	± 0,9	± 0,84
Serumkreatinin nach 3 Monaten	Mittelwert	2,38	2,92	2,09
	Stand.-Abw.	± 1,03	± 1,21	± 0,81
Serumkreatinin nach 6 Monaten	Mittelwert	2,29	2,66	2,14
	Stand.-Abw.	± 1,03	± 1,14	± 0,92

Tabelle 19: Vergleich ausgewählter Parameter für Gruppe 5, 6 und 7, Mittelwerte einschließlich Standardabweichung

Beim Vergleich des ausgewählten Parameters Serumkreatinin zeigt sich, daß die Werte der Gruppe 5 (CSA) im Verlauf der Behandlung mit Mycophenolate Mofetil deutlich abfallen. Das gleiche Bild ergibt sich bei den Patienten, die vorher Tacrolimus eingenommen haben (Gruppe 6), wohingegen sich die Serumkreatinin-Werte der Patienten aus Gruppe 7 (AZA) im Verlauf der Behandlung kaum verändern.

Mit Hilfe des Anova-Tests wurde darüberhinaus geprüft, ob sich die Differenzen der Mittelwerte der einzelnen Gruppen signifikant unterscheiden. Mit $p=0,007$ ergab sich ein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, daß sich die Patienten, die von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolate Mofetil umgestellt wurden, einen hochsignifikant größeren Abfall der Serumkreatininwerte aufwiesen, als die Patienten, die vorher Azathioprin eingenommen haben.

3.7.3.2 Laborparameter nach Gruppen aufgeteilt

Um die weitere Untersuchung etwas übersichtlicher zu gestalten, haben wir die Patienten, die vor Umstellung die Medikamente Cyclosporin A und Tacrolimus, beide Calcineurin-Inhibitoren, eingenommen haben, zu einer Gruppe zusammengefaßt. Hieraus ergeben sich nun zwei Gruppen zur weiteren Auswertung. In der Gruppe 5/6 (Cyclosporin A und Tacrolimus) wurden 56 Patienten zusammengefaßt, in die Gruppe 7 (Azathioprin) kamen die restlichen 28 Patienten.

	Gruppe 5/6 n=56 (Calcineurin-Inh.)		p-Wert
	vorher	6 Monate	
Blutdruck systolisch (RR)	150 ± 21	141 ± 21	0,003
Blutdruck diastolisch (RR)	84 ± 10	81 ± 11	0,001
Leukozyten (µl)	7907 ± 2702	7112 ± 1922	0,02
Thrombozyten (µl)	223711 ± 74209	230633 ± 109609	ns
Hämoglobin (g/dl)	11,9 ± 5	11,5 ± 2	ns
Hämatokrit (Vol%)	35,8 ± 5	36 ± 4	ns
MCV (µm ³)	89,9 ± 7	89,6 ± 5	ns
Serumkreatinin (mg/dl)	2,87 ± 0,9	2,35 ± 1	< 0,0001
Kreatininclearance (ml/min)	33,6 ± 15	42,9 ± 19	< 0,0001
GOT (U/l)	8,8 ± 5	8,4 ± 3	ns
GPT (U/l)	12,1 ± 8	10,9 ± 6	0,06
GGT (U/l)	36,1 ± 74	31 ± 38	ns
RR-Medikamente gesamt	3,3 ± 1,4	3,1 ± 1,4	0,026
Zahl der Diuretika	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,6	ns
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	249 ± 49	237 ± 54	ns
Triglyceride (mg/dl)	241 ± 179	245 ± 164	ns
Proteinurie (U-Stix)	76 ± 132	83 ± 154	ns

Tabelle 20: klinische Werte und Laborparameter der Gruppe 5/6 (Calcineurin-Inhibitoren) für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 6-monatiger Einnahme, Mittelwerte, Standardabweichung einschließlich Signifikanz (p-Wert)
ns: nicht signifikant

	Gruppe 7 n=28 (Azathioprin)		p-Wert
	vorher	6 Monate	
Blutdruck systolisch (RR)	141 ± 14	138 ± 16	ns
Blutdruck diastolisch (RR)	84 ± 10	83 ± 12	ns
Leukozyten (µl)	4961 ± 2236	6134 ± 2135	< 0,0001
Thrombozyten (µl)	265798 ± 278959	201204 ± 105587	0,032
Hämoglobin (g/dl)	11,5 ± 2	12,5 ± 2	0,018
Hämatokrit (Vol%)	35,7 ± 7	39 ± 6	0,016
MCV (µm ³)	103,6 ± 24	91,6 ± 7	< 0,0001
Serumkreatinin (mg/dl)	2,16 ± 0,8	2,14 ± 0,9	ns
Kreatininclearance (ml/min)	49,1 ± 26	48,3 ± 24	ns
GOT (U/l)	14 ± 9	10,9 ± 5	0,049
GPT (U/l)	16 ± 12	12,8 ± 8	ns
GGT (U/l)	36,2 ± 42	37,4 ± 41	ns
RR-Medikamente gesamt	2,3 ± 1,5	2,3 ± 1,4	ns
Zahl der Diuretika	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,6	ns
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	240 ± 60	256 ± 70	ns
Triglyceride (mg/dl)	202 ± 115	247 ± 210	ns
Proteinurie (U-Stix)	48 ± 109	58 ± 133	ns

Tabelle 21: klinische Werte und Laborparameter der Gruppe 7 für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 6-monatiger Einnahme, Mittelwerte, Standardabweichung einschließlich Signifikanz (p-Wert)
ns: nicht signifikant

Wir konnten feststellen, daß es bezüglich der Änderungen bei den beiden Patientengruppen zum Teil erhebliche Unterschiede gibt. Auf den ersten Blick fällt auf, daß die Patienten der Gruppe 5/6, im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe 7, vor allem bei den Parametern Blutdruck, systolisch und diastolisch, den blutdrucksenkenden Medikamenten, sowie der Kreatininclearance und dem Serumkreatinin profitiert haben. Bei diesen Parametern war die Änderung der Werte zum Teil hoch signifikant.

Die Patienten der Gruppe 7 weisen vor allem bei der Veränderung der Parameter Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und MCV aber auch bei der GOT signifikante p-Werte auf.

4 Diskussion

Die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil zusammen mit Cyclosporin A in der Frühphase nach Nierentransplantation konnte bereits in zahlreichen Studien, unter anderem in drei Multicenter-Studien (US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1995, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995, Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996) nachgewiesen werden.

In unserer Studie, in der die Patienten von Azathioprin, Cyclosporin A oder Tacrolimus auf Mycophenolat Mofetil umgesetzt wurden, sollten die Auswirkungen dieser Therapie im Vergleich zu den vorher eingenommenen Medikamenten untersucht werden. Hierzu liegen nur wenige Untersuchungen vor, da bei den meisten Studien Mycophenolat Mofetil zusammen mit einem weiteren Immunsuppressivum gegeben wurde.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Laborparameter kann man im Hinblick auf das Serumkreatinin und die Kreatininclearance eine deutliche Verbesserung der Werte feststellen. Die Verbesserung vom Zeitpunkt vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil zum Zeitpunkt nach 6-monatiger Einnahme des Medikaments ist für beide Funktionsparameter mit $p = <0,0001$ hochsignifikant. Auch im zeitlichen Verlauf (unter Berücksichtigung des 3-Monats-Wertes) zeigt sich eine kontinuierliche Verbesserung der Werte. Somit hat sich unter der Einnahme von Mycophenolat Mofetil die Transplantatfunktion verbessert.

Diese Ergebnisse stimmen mit den oben genannten Multicenter-Studien überein. Auch eine Studie von Hueso et al. (1998), bei der die Patienten 2g Mycophenolat Mofetil erhielten und die Cyclosporin A –Blutspiegel schrittweise von 150 ng/ml auf 40-60 ng/ml reduziert wurde, stellte nach sechs Monaten eine signifikante Senkung des Serumkreatinins fest.

In dieser Studie stellte man darüber hinaus fest, daß die Reduktion von Cyclosporin A mit einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte einherging. Die Autoren wiesen außerdem darauf hin, daß einer progressiven Organdysfunktion durch die Reduzierung des Blutdrucks vorgebeugt werden kann.

Auch wir konnten in unserer Studie feststellen, daß sich sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte sechs Monate nach dem Wechsel zu Mycophenolat Mofetil signifikant verbessert haben. Im zeitlichen Verlauf erkennt man, daß diese Verbesserung kontinuierlich erfolgte.

In der Pilot-Studie von Zanker et al. (1999), bei der Mycophenolat Mofetil als Monotherapie eingesetzt wurde, konnte darüber hinaus eine Reduzierung der Blutdruckmedikamente verzeichnet werden.

Bezüglich der blutdrucksenkenden Medikamente konnten auch wir eine Abnahme feststellen, wobei der p-Wert hier mit 0,057 lediglich grenzwertig signifikant war. Bei der späteren, in unserer Untersuchung vorgenommenen Unterteilung der Patienten in eine Gruppe, die vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A und Prograf) eingenommen hat und eine weitere, die vor Umstellung Azathioprin erhalten hat, stellte sich heraus, daß lediglich die Anzahl der blutdrucksenkenden Medikamente der Patienten in der Calcineurin-Inhibitoren-Gruppe abgenommen hat.

Eine nicht erwünschte Wirkung von Mycophenolat Mofetil ist die Hämatotoxizität. Schon in einer frühen Studie von Florey et al. (1946) wurde eine dosisabhängige Toxizität auf Leukozyten festgestellt. Auch die europäische Multicenterstudie (1995) weist ein erhöhtes Auftreten von Leukozytopenien und Anämien bei den Patientengruppen auf, die Mycophenolat Mofetil statt eines Placebos eingenommen haben. Das Auftreten einer Thrombozytopenie unter Mycophenolat Mofetil war hingegen rückläufig. Die Häufigkeit einer Leukozytopenie im Vergleich zu der Azathioprin-Gruppe in der Tricontinental-Studie (1996) war nicht erhöht.

Bezogen auf das hämatologische System untersuchten wir die Anzahl der Thrombozyten und Leukozyten, den Hämoglobingehalt, Hämatokritwert sowie das mittlere Erythrozytenvolumen.

Die Anzahl der Thrombozyten sank im 6-monatigen Beobachtungszeitraum leicht ab ($p=0,056$). Da sich der mittlere Wert vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil als auch der Mittelwert nach 6-monatiger Einnahme im Normbereich befindet, kann man nicht von einer Thrombozytopenie sprechen. Insoweit stimmen unsere Ergebnisse mit der europäischen Multicenterstudie (1995) überein.

Bezüglich der Leukozytenanzahl verzeichneten wir einen nicht signifikanten Abfall der Werte. Auch hier befinden sich die errechneten Mittelwerte sowohl vor als auch nach Umstellung auf Mycophenolat Mofetil im Normbereich. Wir können somit keine deutliche Leukozyten-Toxizität bestätigen. Möglicherweise hängt das mit den Dosishöhen zusammen, die die Patienten erhalten haben. Sie liegen mit 19,23 – 19,40 mg/kg Körpergewicht bei einem durchschnittlichen Gewicht von 76 kg mit 1,46 – 1,47 g pro Tag unter der Dosishöhe der placebokontrollierten europäischen Multicenterstudie (1995), bei der die Patienten entweder 2g oder 3 g Mycophenolat Mofetil pro Tag erhielten.

In einer Studie von Schrama et al. (2000) wurde die Cyclosporin A-Dosis nach dem Einnahmebeginn von Mycophenolat Mofetil reduziert und Cyclosporin A schließlich abgesetzt, wobei die Patienten weiterhin Prednisolon (7,5 mg/Tag) erhielten. Insofern ist diese Studie mit der unsrigen gut vergleichbar. Als Ergebnisse fanden sich hier, im Gegensatz zu unserer Studie ein Anstieg der Thrombozytenanzahl von 211000 ± 46000 unter Cyclosporin A auf 234000 ± 57000 bei alleiniger Mycophenolat Mofetil-Gabe sowie, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, ein Abfall der Leukozytenwerte von $7,0 \pm 1,7$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) auf $6,5 \pm 2,0$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

Da die Häufigkeit einer Leukozytopenie unter Mycophenolat Mofetil im Vergleich zu Azathioprin bei der Tricontinental-Studie (1996) nicht erhöht war und auch ein Teil der Patienten in unserer Studie von Azathioprin auf Mycophenolat Mofetil umgestellt worden sind, könnte auch das eine mögliche Ursache für die nur schwach gesunkenen Leukozytenzahlen sein.

Betrachtet man hierzu unsere vorgenommene Unterteilung der Patienten nach ihrer vorherigen Immunsuppression in die Gruppe 5/6, für Cyclosporin A und Tacrolimus, und in die Gruppe 7, für Azathioprin, so bestätigt sich, daß Patienten der Gruppe 5/6, die vor Umstellung Calcineurin-Inhibitoren eingenommen haben, einen signifikanten Abfall der Leukozytenzahl mit $p = 0,02$ verzeichneten, wohingegen die Patienten, die von Azathioprin umgestellt wurden, einen hochsignifikanten Anstieg der Leukozytenzahl aufwiesen.

Das in einer 3-Jahres-Studie von Mathew et al. (1998) belegte, häufigere Auftreten von Anämien unter Mycophenolat Mofetil, können wir auf Grund unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Zwar befindet sich der Hämatokritwert nach 6-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil im Mittel bei 37,1 Vol.% und somit,

zumindest für männliche Patienten, im pathologisch erniedrigten Bereich, was für eine Anämie spricht, allerdings war der Hämatokritwert vor Einnahme von Mycophenolat Mofetil mit 35,8 Vol.% signifikant niedriger ($p=0,023$). Somit können wir sogar eine Verbesserung in diesem Bereich feststellen.

Auch den von Schrama et al. (2000) nachgewiesenen Abfall des Hämoglobinwertes bei alleiniger Einnahme von Mycophenolat Mofetil und Prednisolon können wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Wir konnten einen Anstieg des Hämoglobinwertes mit $p=0,075$ verzeichnen. Allerdings liegt der Wert nach 6-monatiger Einnahme mit im Mittel 11,9 g/dl noch nicht im Normbereich.

Der Grund für diese abweichenden Ergebnisse könnte zum einen in einer im Durchschnitt niedrigeren Dosierung von Mycophenolat Mofetil in unserer Studie liegen. Ausschlaggebend ist aber vermutlich die bereits erwähnten, unterschiedlichen Auswirkungen des Wechsels der Immunsuppression von Cyclosporin A und Tacrolimus einerseits oder Azathioprin andererseits auf Mycophenolat Mofetil.

Außerdem ist einschränkend zu bemerken, daß während des Beobachtungszeitraums die Erythropoetineinnahme um 10,6% gestiegen ist. Hatten vor Umstellung 28,2% der Patienten Erythropoetin eingenommen, so lag der Wert sechs Monate nach dem Wechsel zu Mycophenolat Mofetil bei 38,8%. Hieraus ergibt sich ein p-Wert von 0,078.

Wir konnten bezüglich der Leberenzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) bei allen drei Parametern ein Absinken vom Zeitpunkt vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil zum Zeitpunkt nach 6-monatiger Einnahme feststellen. Allerdings muß man erwähnen, daß dadurch zwar eine Verbesserung dieser Werte erzielt wurde, sie sich aber auch schon vor der Umstellung im Mittel im Normbereich befunden haben.

Leider liegen zu den Leberenzymen keine Vergleichswerte aus anderen Studien vor. Bisher wurde aber in keiner Studie von einem negativen Einfluß von Mycophenolat Mofetil auf die Leber berichtet. Wir können anhand unserer Ergebnisse eine eher positive Auswirkung von Mycophenolat Mofetil auf die Leberfunktion feststellen.

Auch zu den untersuchten Parametern alkalische Phosphatase und Billirubin (gesamt) konnten keine Vergleichswerte gefunden werden. Wir fanden bei der Untersuchung der Mittelwerte bezüglich der alkalischen Phosphatase einen Abfall, der sich allerdings als nicht signifikant herausstellte. Zudem befinden sich die Mittelwerte zu jedem Untersuchungszeitpunkt im Normbereich für diesen Parameter.

Der Abfall des Wertes für Billirubin (gesamt) erwies sich mit $p < 0,0001$ als hochsignifikant. Die Ergebnisse liegen allerdings auch hier sowohl vor Umstellung als auch danach im Normbereich. Wir können also im Hinblick auf diese beiden untersuchten Parameter einen eher positiven Einfluß von Mycophenolat Mofetil auf die teilnehmenden Patienten feststellen.

In Übereinstimmung mit der Studie von Carl et al. (1997), die bei der Gabe von Mycophenolat Mofetil zusammen mit Corticosteroiden und Cyclosporin A im Vergleich zu der Gabe von Azathioprin mit Corticosteroiden und Cyclosporin A keine signifikanten Differenzen bezüglich der Gewichtsentwicklung der Patienten feststellen konnte, ergab sich bei unserer Untersuchung im Mittel keine Änderung des Gewichts.

Keine einheitlichen Ergebnisse liegen über den Einfluß von Mycophenolat Mofetil auf die vermehrte Ausscheidung von Proteinen im Urin vor. Während sich in einer Studie von Kaplan et al. (2000), bei der Mycophenolat Mofetil ein Jahr nach Transplantation und bei stabiler Organfunktion abgesetzt wurde, nach dem Absetzen keine signifikante Änderung einer per U-Stix nachweisbaren Proteinurie ergab, stellte Ferraris et al. (2000) in seiner Untersuchung, bei der Kinder mit chronischer Abstoßungsreaktion von Azathioprin, Cyclosporin A und Corticosteroiden auf Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A und Corticosteroide umgestellt wurden, im Rahmen eines 24-Stunden-Urins einen signifikanten Abfall der Proteinausscheidung im Urin fest. Wir konnten bei den Patienten in unserer Studie 6 Monate nach der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil keine signifikante Änderung einer Proteinurie, nachgewiesen durch U-Stix, feststellen.

Auch die Untersuchung der Parameter Gesamtcholesterin und Triglyceride ergab keine signifikante Änderung der Werte nach 6-monatiger Umstellung auf Mycophenolat Mofetil. Hierbei stimmen unsere Ergebnisse mit der Arbeit von

Hueso et al. (1998) überein, wohingegen Schrama et al. (2000) sowohl bei Gesamtcholesterin als auch bei den Triglyceriden einen Abfall der Werte verzeichnen konnte. Wir können keinen Grund dafür angeben, weshalb unsere Ergebnisse nicht mit der Studie von Schrama et al. (2000) übereinstimmen, obwohl bei dieser Untersuchung nach dem Ausschleichen von Cyclosporin A, wie bei uns, Mycophenolat Mofetil als Monotherapie zusammen mit Prednisolon gegeben wurde.

Zu den häufigsten, auch durch drei Multicenterstudien mit insgesamt fast 1500 Patienten (US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1995, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995, Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996) bestätigten, unerwünschten Wirkungen von Mycophenolat Mofetil zählen, neben den bereits erwähnten Wirkungen auf das hämatologische System vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Durchfall. In einer 5-Jahres-Studie von Herrero et al. (1999), in der Patienten die neben Cyclosporin A und Steroide entweder Mycophenolat Mofetil 2g bzw. 3g pro Tag oder ein Placebo erhalten hatten, konnte festgestellt werden, daß sowohl Diarrhoe und Leukopenie, als auch CMV-Infektionen in den MMF-Gruppen häufiger vorkamen als in der Placebo-Gruppe, wohingegen sich kein Unterschied in der Häufigkeit des Neuauftretens von Neoplasien feststellen ließ.

Demgegenüber konnten weder die Studie von Muniz et al. (1999) bei der Mycophenolat Mofetil mit Azathioprin verglichen wurde, noch die Studie von Park et al. (1999), bei der ein Teil der Patienten neben Cyclosporin A und Corticosteroiden Mycophenolat Mofetil erhielt, ein erhöhtes Auftreten von CMV-Infektionen innerhalb der MMF-Gruppen feststellen.

Wir erfaßten alle Nebenwirkungen, die während des Beobachtungszeitraums bei den Patienten aufgetretene sind. Wegen der Vielzahl der aufgetretenen Ereignisse faßten wir diese in Gruppen zusammen (Verschlüsselung Kapitel 2).

Bei vier Nebenwirkungsgruppen konnten wir keine Veränderung nach der Medikamentenumstellung verzeichnen. Hierzu zählen Gruppe 6 (Beschwerden des muskuloskeletalen Systems), Gruppe 13 (vaskuläre Symptome) und Gruppe 21 (Gicht). Bei all diesen Ereignissen kann man davon ausgehen, daß sie nicht auf der Einnahme eines Immunsuppressivums beruhen und somit unabhängig von einem

eventuellen Medikamentenwechsel auftreten. Wichtig ist aber vor allem, daß auch bei der Gruppe 0 (Abstoßungsreaktionen) keine Änderung auftrat. Wir können also festhalten, daß sich durch die Umstellung auf Mycophenolat Mofetil das Auftreten von Abstoßungen nicht erhöht hat.

Bei zehn Nebenwirkungsgruppen konnte eine Abnahme der Häufigkeit festgestellt werden, wobei der Abfall lediglich bei der Gruppe 7 (Gingivahyperplasie) signifikant ausfiel.

Wir konnten ein Absinken virusbedingter Infektionen von 4,7% auf 2,4% feststellen. Demgegenüber traten in der European Mycophenolat Mofetil Cooperative Study Group (1995) Virusinfektionen wie CMV-, Herpes-zoster und Herpes-simplex-Infektionen unter Mycophenolat Mofetil 3g/Tag häufiger auf als unter Placebo. Auch bei einer Untersuchung von Cubas et al. (1999), bei der Cyclosporin A plus Mycophenolat Mofetil plus Prednisolon mit der alleinigen Gabe von Cyclosporin A und Prednisolon verglichen wurde, repräsentierten CMV-Infektion die wichtigste Nebenwirkung.

Eventuell kam es bei oben genannten Studien durch die relativ hohe Dosierung von 3 bzw. 2g/Tag und der Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum zu einer Über-Immunsuppression (Bardsley-Elliot et al., 1999), die bei den von uns verwendeten Dosierungen nicht auftrat. Außerdem muß erwähnt werden, daß CMV-Infektionen vorwiegend in den ersten drei Monaten nach Transplantation auftreten, die Transplantation bei den von uns untersuchten Patienten, bedingt durch die festgelegten Kriterien, aber länger als sechs Monate vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil zurückliegen mußte.

Die Tatsache, daß die Häufigkeit von aufgetretenen Tumoren von 7,1% auf 1,2% unter der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil abnahm, spricht für die Vermutung, daß bei den von uns verwendeten Tagesdosen keine Über-Immunsuppression auftrat. Laut den Ergebnissen einer 3-Jahres Studie der European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1999) entwickelten drei Patienten (1,82%) der MMF-2g-Gruppe, vier Patienten (2,5%) der MMF-3g-Gruppe und 5 Patienten (3,01%) der Placebo-Gruppe eine maligne Erkrankung, was ebenfalls keiner eindeutigen Erhöhung durch Mycophenolat Mofetil entspricht. Bei Cubas et al. (1999) war die Häufigkeit von Neoplasien in beiden Gruppen gleich.

Lediglich bei der Nebenwirkung Gingivahyperplasie war die Abnahme von 9,4% auf 0% mit $p=0,008$ signifikant. Gingivahyperplasie ist eine typische Nebenwirkung von Cyclosporin A. Nach der Umstellung der Patienten auf Mycophenolat Mofetil ist sie folglich nicht mehr aufgetreten. Betrachtet man hierzu die Tabelle „Häufigkeit der Umstellungsgründe“, so stellt man fest, daß bei immerhin 7,1% der Patienten CSA-Nebenwirkungen wie z.B. eine aufgetretene Gingivahyperplasie auch der Umstellungsgrund war.

Der mit Abstand häufigste Grund für die Umstellung auf Mycophenolat Mofetil war mit 48,2% Grund 1 (Transplantatfunktion). Anhand der bereits besprochenen Laborparameter konnte aufgezeigt werden, daß sich Mycophenolat Mofetil positiv auf die Nierenfunktion auswirkt. Im Hinblick darauf scheint es berechtigt, bei Patienten mit Nierenfunktionsverschlechterung auf Mycophenolat Mofetil umzustellen.

Der zweithäufigste Umstellungsgrund war mit 12,9% Grund 2 (Blutbildveränderung). Dies ist insofern erstaunlich, als eben diese Ereignisse, ausgenommen die Thrombozytopenie, zu den typischen Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil zählen. Die diesbezügliche Auswertung unserer Laborergebnisse hat allerdings ergeben, daß wir in unserer Studie nicht von einem ausgesprochen negativen Effekt von Mycophenolat Mofetil auf das hämatologische System sprechen können. Dies hängt, wie bereits zu Beginn dieses Kapitels besprochen, einerseits möglicherweise mit der im Mittel niedrigeren Dosierung von Mycophenolat Mofetil im Vergleich zu anderen Untersuchungen und andererseits mit dem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil der vorher eingenommenen Immunsuppressiva zusammen. Bis auf einen Patienten haben alle Patienten mit dem Grund 2 vor Umstellung Azathioprin eingenommen.

Mit 8,2% war Grund 10 (kardiovaskuläre Probleme) am dritthäufigsten. Da sich, wie u.a. unsere Untersuchung bestätigt, Mycophenolat Mofetil positiv auf den Blutdruck und seine Einstellbarkeit auswirkt, scheint es u.U. sinnvoll, bei diesbezüglichen Problemen der Patienten auf Mycophenolat Mofetil umzustellen.

Alle anderen Gründe für das Umstellen liegen bei unter 5% und beinhalten neben erhöhten Leberwerten, Gicht, Follikulitiden und Karzinomen vor allem durch vorher eingenommene Medikamente, wie Tacrolimus, Azathioprin und Cyclosporin A, verursachte Nebenwirkungen.

Bei acht Nebenwirkungs-Gruppen stellten wir eine mehr oder weniger starke Zunahme fest. Bei den Gruppen 1 (Diarrhoe), 2 (GI-Störungen u.ä.) und 4 (Hautsymptome) war der Anstieg der aufgetretenen Nebenwirkungen signifikant, wohingegen er bei allen anderen Gruppen nur gering und somit nicht signifikant ausfiel.

Bezogen auf Diarrhoe und GI-Störungen entsprechen unsere Ergebnisse den Erkenntnissen aus zahlreichen Studien, so auch den bereits erwähnten drei Multicenterstudien (US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1995, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995, Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996). Betrachtet man hierzu unsere Aufstellung über die Gründe für das Absetzen von Mycophenolat Mofetil während des Beobachtungszeitraums von sechs Monaten so stellt man allerdings fest, daß der überwiegende Teil der Patienten (87,1%) das Medikament trotz dieses Anstiegs an unerwünschten Ereignissen nicht abgesetzt hat. Dies spricht dafür, daß die erwähnten Nebenwirkungen die Patienten entweder nicht so stark beeinträchtigten oder aber, daß sie im Laufe der Behandlung wieder abnahmen. Zur Klärung sind hierzu noch weitere Untersuchungen erforderlich. Allerdings folgt mit 4,7% Diarrhoe als zweitstärkste Gruppe und als häufigster Absetzungsgrund.

Mit 2,4% ist die erneut erforderlich gewordene Dialyse der zweithäufigste Grund für das Absetzen von Mycophenolate Mofetil. Dies liegt möglicherweise daran, daß ein Teil der Patienten mit bereits sehr schlechten Serumkreatininwerten auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden, um eine letzte Option zu nutzen. Auch hierzu wären noch weiterführende Untersuchungen erforderlich.

Alle anderen Gründe, aus denen Mycophenolat Mofetil während des Beobachtungszeitraums abgesetzt wurde, waren mit jeweils 1,2% eher selten. Sie umfassen Grund 3 (Serumkreatinin bleibt schlecht), Grund 4 (MMF-Toxizität), Grund 5 (Übelkeit), Grund 6 (Verschlechterung von Hautsymptomen) sowie Grund 7 (Sepsis).

Bemerkenswert ist hierbei, daß Übelkeit als Absetzungsgrund mit 1,2% selten vorkam, obwohl diese Nebenwirkung, die wir u.a. unter Gruppe 2 (GI-Störungen)

zusammengefaßt haben, durch die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil signifikant zunahm.

Die signifikante Zunahme von Haut-Problemen, welche durch einen p-Wert von 0,004 dokumentiert wird und auch bei 1,2% der Patienten der Grund für ein vorzeitiges Absetzen von Mycophenolat Mofetil war, verwundert insoweit, als, wie bereits in Kapitel 1 ausgeführt, Mycophenolat Mofetil als Medikament zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wurde. Allerdings konnte in den kontinentübergreifenden Multicenterstudien (US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1995, European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995, Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996) eine Häufigkeit von mindestens 3% für das Auftreten von Hauterkrankungen (Hautgeschwüre, benigne Hauttumoren, Alopezie, Juckreiz) festgestellt werden. Auch in einer Studie von Smak Gregoor et al. (2000), bei der Patienten von Cyclosporin A und Prednisolon auf Mycophenolat Mofetil bzw. Azathioprin und Prednisolon umgestellt wurden, konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Haarausfall und dem messbaren Level der Mycophenolsäure mit einer Signifikanz von $p=0,0001$ aufgezeigt werden.

Der Serumkreatininwert und auch die Kreatininclearance sind wichtige Werte bei nierentransplantierten Patienten, die Auskunft über die Organfunktion geben. Wie bereits erwähnt, konnte schon vielfach und so auch in unserer Studie die positive Auswirkung von Mycophenolat Mofetil auf die Kreatininclearance und das Serumkreatinin nachgewiesen werden.

Uns interessierte nun die Frage, ob die Verbesserung des Serumkreatininwertes bei Patienten, die vor der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil einen Wert von $\geq 2,5$ mg/dl aufwiesen (Gruppe 2), deutlicher ausfällt, als bei Patienten, die einen Wert $< 2,5$ mg/dl hatten (Gruppe 1). Beim Vergleich der jeweiligen Werte ergab sich, daß Patienten, die die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil mit einem Serumkreatinin von $\geq 2,5$ mg/dl begonnen hatten, nach einer Behandlungsdauer von sechs Monaten einen deutlicheren Abfall der Werte verzeichneten, als Patienten der Gruppe 1.

Beim Vergleich der Serumkreatinin-Differenzen der Gruppe 1 und 2 ergab sich ein p-Wert von 0,056. Der p-Wert ist zwar nur grenzwertig signifikant, trotzdem kann man sagen, daß sich die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil bei Patienten mit einem hohen Serumkreatinin besonders positiv auswirkt.

Dies wollten wir nun noch aus einem anderen Blickwinkel untersuchen und unterteilten die Patienten hierfür wiederum in zwei Gruppen, allerdings diesmal anhand ihrer Umstellungsgründe. Gruppe 3 entsprach hierbei dem Umstellungsgrund 1 (Transplantatfunktion), Gruppe 4 beinhaltet alle anderen Gründe.

Nach der Berechnung der Mittelwerte von Serumkreatinin und Kreatininclearance zu den Zeitpunkten vor Umstellung und nach 6-monatiger Einnahme von Mycophenolat Mofetil erhielten wir ein noch eindeutigeres Ergebnis als bei der Einteilung der Patienten in die Gruppen 1 und 2. Während bei den Patienten der Gruppe 3 die Veränderung von Serumkreatinin und Kreatininclearance mit jeweils $p < 0,0001$ hochsignifikant ausfiel, verbesserten sich die Werte der Gruppe 4 nur geringfügig. Der p-Wert war bei beiden Parametern nicht signifikant. Ganz eindeutig profitieren also Patienten mit einer verschlechterten Transplantatfunktion (Umstellungsgrund 1) im besonderen Maße von der Umstellung des Immunsuppressivums auf Mycophenolat Mofetil.

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so kann man festhalten, daß Patienten mit einem hohen Serumkreatinin, aber vor allem Patienten, die wegen den von uns in Grund 1 zusammengefaßten Ereignissen auf Mycophenolat Mofetil umgestellt werden sollen (Gruppe 3), im besonderen Maße hinsichtlich ihres Serumkreatinins und der Kreatininclearance von dieser Umstellung profitieren.

Im folgenden unterteilten wir die Patienten in drei Gruppen und zwar nach dem Immunsuppressivum, welches sie vor der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil eingenommen haben. Gruppe 5 entspricht hierbei den Patienten die vorher Cyclosporin A eingenommen haben. Gruppe 6 den Patienten die von Tacrolimus und Gruppe 7 den Patienten die von Azathioprin auf Mycophenolat Mofetil umgestellt worden sind.

Wir wollten der Frage nachgehen, ob sich die Veränderungen, die nach der Umstellung, bezogen auf die Laborparameter eintraten, von einander unterscheiden.

Betrachtet man die Serumkreatininwerte zu den drei Beobachtungszeitpunkten vor Umstellung, nach drei Monaten und nach sechs Monaten, so stellt man fest, daß

sich die Serumkreatinin-Mittelwerte (siehe Tabelle 19, Seite 44) der Patienten, die vor Umstellung Cyclosporin A oder Tacrolimus (Gruppen 5 und 6) eingenommen haben, während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich verbesserten, während sich die Werte der Patienten, die vorher Azathioprin (Gruppe 7) eingenommen haben, kaum veränderten. Allerdings muß man hierbei beachten, daß die Serumkreatinin-Mittelwerte der Patienten aus Gruppe 7 generell deutlich besser waren als die der übrigen Patienten. So war der Mittelwert der Gruppe 7 vor Umstellung mit 2,16 mg/dl immer noch deutlich niedriger als der Wert der Patienten aus den Gruppen 5 und 6 sechs Monate nach Umstellung auf Mycophenolat Mofetil. Diese lagen zu diesem Zeitpunkt bei 2,29 mg/dl bzw. bei 2,66 mg/dl.

Auch bei der Überprüfung der Serumkreatinin-Differenzen ergab sich beim Vergleich der Gruppen untereinander ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$). Dies deutet ebenfalls darauf hin, daß die Patienten, die von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden, mehr von dieser Umstellung profitierten als Patienten, die vorher Azathioprin eingenommen haben.

Um die Auswertung der untersuchten Laborparameter übersichtlicher zu gestalten, faßten wir die Patienten der Gruppen 5 und 6 in eine Gruppe zusammen und stellten sie den Patienten der Gruppe 7 gegenüber. Wir haben uns dazu entschlossen, weil die beiden Medikamente Cyclosporin A und Tacrolimus eine ähnlich ausgeprägte Nephrotoxizität aufweisen.

In einer Studie von Smak Gregoor et al. (2000), bei der Patienten von Cyclosporin A entweder auf Mycophenolat Mofetil oder auf Azathioprin umgestellt wurden, konnte für beide Gruppen eine Verbesserung der Serumkreatininwerte festgestellt werden. Zanker et al. (1999) ermittelte in seiner Pilotstudie, bei der Patienten von Cyclosporin A bzw. Tacrolimus auf Mycophenolat Mofetil gewechselt hatten, eine Verbesserung der Organfunktion, gemessen anhand der Kreatininwerte, der Harnstoff- und Harnsäurewerte sowie der Cyclosporin A-typischen Nebenwirkungen wie Gingivahyperplasie, Tremor und Flush. Darüber hinaus berichtet er von einer tendenziellen Verbesserung des Blutdrucks sowie einer Reduktion der blutdrucksenkenden Medikamente. In einer Studie von Schrama et al. (2000) wird von positiven Effekten auf den Blutdruck, aber auch auf die glomeruläre Filtrationsrate sowie das Lipidprofil nach dem Wechsel von Cyclosporin A auf Mycophenolat Mofetil berichtet.

Wir konnten bei unserer Untersuchung diese Ergebnisse in bezug auf die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, die Anzahl der blutdrucksenkenden Medikamente, sowie der Werte des Serumkreatinins und der Kreatininclearance bestätigen. Bei den Patienten, die vorher Calcineurin-Inhibitoren eingenommen haben, verbesserten sich die erhobenen Werte all dieser Parameter signifikant, wobei die Verbesserung beim Serumkreatinin und der Kreatininclearance mit jeweils $p < 0,0001$ am deutlichsten ausfiel. Darüber hinaus sank der Wert der GPT mit $p = 0,06$ und die Leukozytenanzahl mit $p = 0,02$ ebenfalls deutlich ab, wobei man anmerken muß, daß sie sich zu beiden Zeitpunkten im jeweiligen Normbereich befanden.

Zum Wechsel von Azathioprin auf Mycophenolat Mofetil Gruppe 7) liegen nur wenige Daten vor. Eine Studie von Ferraris et al. (2000), bei der Kinder mit chronischer Abstoßungsreaktion von Azathioprin auf Mycophenolat Mofetil umgestellt wurden, die aber vorher wie nachher zusätzlich Cyclosporin A und Prednisolon einnahmen, kommt zu dem Ergebnis, daß der Wechsel neben einer Steigerung der Immunsuppression zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt. Darüber hinaus nahm bei einem Teil der Patienten die Proteinausscheidung im Urin signifikant ab.

Wir können diese Ergebnisse nicht bestätigen, was zum einen möglicherweise daran liegt, daß es sich in der Studie von Ferraris et al. um Patienten mit chronischer Abstoßungsreaktion handelt und zum anderen daran, daß sie auch nach der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil weiterhin Cyclosporin A eingenommen haben.

Wir stellten bei den Patienten der Gruppe 7 vor allem einen positiven Einfluß auf das hämatologische System fest. Die Leukozytenzahl stieg mit $p < 0,0001$ überaus deutlich an, auch das Hämoglobin sowie der Hämatokritwert verbesserten sich mit $p = 0,018$ bzw. $p = 0,016$ signifikant und lagen sechs Monate nach Umstellung im jeweiligen Normbereich für weibliche Patienten.

Die Thrombozytenzahl sank signifikant, die Werte befanden sich allerdings vor und nach Umstellung im Normbereich, wohingegen die Patienten durch das hochsignifikante Absinken des MCV-Wertes erst normale Werte erreichten.

Der Wert der GOT befand sich zu beiden Zeitpunkten im Normbereich, verbesserte sich aber mit $p=0,049$ signifikant.

Wie wir schon feststellen konnten, leiden Patienten, die Azathioprin eingenommen haben, in deutlich geringerem Maße an Nierenfunktionsverschlechterungen. Somit wirkt sich ein Wechsel des Medikaments zu Mycophenolat Mofetil in den Bereichen Serumkreatinin, Kreatininclearance, aber auch Blutdruck nicht signifikant aus. Die positiven Effekte auf das hämatologische System nach einem Wechsel erklären sich sicherlich aus der, das Knochenmark beeinflussenden Wirkung von Azathioprin.

Die Umstellung der Patienten von Cyclosporin A, Tacrolimus oder Azathioprin auf Mycophenolat Mofetil wirkt sich also positiv auf einen Teil der spezifischen Nebenwirkungen der vorher eingenommenen Immunsuppressiva aus, wobei, wie wir bereits nachweisen konnten, keine Verschlechterung der Immunsuppression oder eine erhöhte Gefahr der Abstoßung zu befürchten ist. Insofern bietet sich ein Wechsel zu Mycophenolat Mofetil bei dem Auftreten entsprechender Nebenwirkungen der drei Immunsuppressiva als alternative Behandlung an.

Wir haben bei den Patienten die MMF-Dosis in mg pro kg Körpergewicht nach 3- und 6-monatiger Einnahme erfaßt. Wie bereits angesprochen, ergibt sich für die teilnehmenden Patienten mit einem Mittelwert von 19,23 mg/kg bzw. 19,40 mg/kg (nach 3 bzw. 6 Monaten MMF-Einnahme) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76 kg eine Tagesdosis von 1,46 g bzw. 1,47 g. Diese liegt unter den Dosen, die bei anderen Studien (hier meist 2g bzw. 3g) üblicherweise gegeben wurden. Möglicherweise ist das auch der Grund für die zum Teil positiveren Ergebnisse bei den aufgetretenen Nebenwirkungen.

Die erreichten Spiegel lagen bei den Patienten nach drei Monaten bei 3,59 µg/ml und nach sechs Monaten bei 3,27 µg/ml. Hierfür berechneten wir nun die nichtparametrische Korrelation mit Hilfe des Spearman-Rho-Tests. Dabei mußten wir feststellen, daß der Spiegel zu keinem Zeitpunkt mit der eingenommenen Dosis korreliert. Daraus ergibt sich die Feststellung, daß es sich bei Mycophenolat Mofetil um ein Medikament handelt, welches schwer zu dosieren ist.

Für die, während eines Zeitraum von ca. 14 Tagen vor der Abstoßungsperiode ermittelten Werte der MMF-Dosis und des MMF-Spiegels, lagen die Werte mit

16,52 mg/kg KG bzw. 2,93 µg/ml erheblich niedriger als im Gesamtkollektiv nach 3 bzw. 6 Monaten (siehe Tabelle 13, Seite 37). Dies legt die Vermutung nah, daß eine eventuelle Abstoßungsreaktion mit einem niedrigen Spiegel von Mycophenolat Mofetil zusammenhängen könnte. Wegen der geringen Anzahl von acht Patienten, haben wir diesen Umstand nicht statistisch ausgewertet.

5 Zusammenfassung

Mycophenolat Mofetil hat die Zulassung zur immunsuppressiven Behandlung nierentransplantierter Patienten seit sieben Jahren. Mycophenolat Mofetil entfaltet seine immunsuppressive Wirkung über eine Hemmung der Lymphozytenproliferation. Das Nebenwirkungsprofil dieser Substanz unterscheidet sich in klinisch bedeutsamen Aspekten von den der überwiegend verwendeten Immunsuppressiva vom Typ der Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus und der heute seltener verwendeten antiproliferativen Substanz Azathioprin. In der vorliegenden Arbeit werden die klinischen Daten des Verlaufes über 6 Monate von 85 nierentransplantierten Patienten untersucht, deren immunsuppressives Therapieschema wegen unerwünschter Nebenwirkungen der bisherigen Therapie auf Mycophenolat umgesetzt wurden. Grund der Therapieumstellung war am häufigsten (48,2%) eine Nierenfunktionsverschlechterung unter der bisherigen Therapie, die überwiegend mit den potentiell nephrotoxischen Calcineurininhibitoren durchgeführt wurde. Die Umstellung war von einer signifikanten Besserung der Nierenfunktion, gemessen an dem Serumkreatinin und der Kreatininclearance, gefolgt. Ebenso war eine Verbesserung der Blutdruckeinstellung zu beobachten, die Anzahl der eingenommenen Blutdruckmedikamente konnte reduziert werden. Eine typische Nebenwirkung der Therapie mit Azathioprin sind Veränderungen im Blutbild mit reduzierter Leukozytenzahl und Störung der Erythropoese. Mit der Umstellung auf Mycophenolat Mofetil wurde eine deutliche Besserung der Blutbildindizes erreicht. Die Hepatoxizität des Azathioprins war ebenfalls reversibel, unter Mycophenolat Mofetil war ein signifikanter Abfall der Serumaktivität der Leberindikatorenzyme zu beobachten. Bei 13% der Patienten mußte Mycophenolat Mofetil wegen darunter aufgetretener neuer Nebenwirkungen abgesetzt werden. Diarrhoen traten bei fast 5% der Patienten auf, sie waren der häufigste Grund zum Absetzen des Medikamentes. Weitere für Mycophenolat typische Nebenwirkungen waren andere gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen. Die immunsuppressive Wirkung des Mycophenolat Mofetil war gut, es wurden keine gehäuft Abstoßungsreaktionen nach der Umstellung beobachtet. Es fanden sich auch keine Zeichen einer Überimmunsuppression, die sich beispielsweise durch eine Zunahme von Infekten bemerkbar gemacht hätte.

Die Daten dieser Untersuchung legen den Schluß nahe, daß im Falle ernster Nebenwirkungen der herkömmlichen immunsuppressiven Therapie eine Umstellung auf Mycophenolat Mofetil erfolgversprechend durchgeführt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, RS-61443. *Transplantation Proceedings* 1991; 23 Suppl. 2: 10-14
- Allison AC, Eugui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol* 1993a; 14: 353-380
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clinical Transplantation* 1993b; 7: 96-112
- Allison AC, Kowalski WJ, Muller DJ, Waters RV, Eugui EM. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine syntheses, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplantation Proceedings* 1993c; 25 (Suppö. 2): 67-70
- Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other anti-rheumatic activities of mycophenolate mofetil. *Agents Actions Suppl.* 1993d; 44: 165-188
- Allison AC, Eugue EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 1996; 10: 77-84
- Bardsley-Elliot A, Noble S, Forster RH. Mycophenolatmofetil, Anwendung bei der Transplantation solider Organe – Ein Überblick. *BioDrugs* 1999; 12 (5): 363-410
- Behrend M. A review of clinical experience with the novel immunosuppressive drug mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Nephrol* 1996; 45: 336-341
- Brewin TB, Cole MP, Jones CTA, Platt DS, Todd IDM. Preliminary clinical trials. *Cancer Chemotherapy Reports* 1972; 56: 83

- Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976, 31: 631-641
- Bullingham RES, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review. *Transplant Proceedings* 1996; 28: 925-929
- Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978, 2: 1323-1327
- Carl S, Wiesel M, and the European Mycophenolate Mofetil co-operative study group. Mycophenolate mofetil (Cellcept) in renal transplantation: the european experience. *Transplantation Proceedings* 1997; 29: 2932-2935
- Carter SB, Franklin TJ, Jones DF, Leonard BJ, Mills SD, Turner RW, Turner WB. Mycophenolic acid: an anti-cancer compound with unusual properties. *Nature* 1969; 223: 848-850
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*, 3. Auflage, München, Köln, Würzburg, 1994: 1308
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinin clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
- Cubas A, Herrero JC, Morales E, Carreno A, Dominguez-Gil B, Cirujeda A, Praga M, Ortuno T, Hernandez E, Delgado M, Andres A, Morales JM. The early impact of mycophenolate mofetil in combination with steroids and Cyclosporine neoral after renal transplantation: a six-month analysis. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 2265-2266
- Davison SC, Morris-Jones R, Powles AV, Fry L. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143 (2): 405-407
- Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective dytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role

- of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand. J. Immunol.* 1991; 33: 161-173
- Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 308-329
 - European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 343: 1321-1325
 - European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year-results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999; 68: 391-396
 - Ferraris JR, Tambutti ML, Redal MA, Bustos D, Ramirez JA, Prigoshin N. Conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2000; 70: 297-301
 - Florey HW, Gilliver K, Jennings MA, Sanders AG. Mycophenolic acid: an antibiotic from *Penicillium brevicompactum* Diercks. *Lancet* 1946; i: 46-49
 - Gelder van T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, Fijter de JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJ. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 261-266
 - Golconda MS, Valente JF, Bejarano P, Gilinsky N, First MR. Mycophenolate mofetil – induced colonic ulceration in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 272-273
 - Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with Mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 suppl. 8: 117-119

- Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C for the International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Group. Mycophenolat mofetil in renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63: 39-47
- Hauser IA, Sterzel RB. Mycophenolate mofetil: therapeutic applications in kidney transplantation and immune-mediated renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 1-6
- Herrero JC, Morales E, Dominguez-Gil B, Carreno A, Cubas A, Andres A, Praga M, Ortuno T, Hernandez E, Rodicio JL, Morales JM. Mycophenolate mofetil, cyclosporine, and steroids after renal transplantation: five-year results at a single center. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 2263-2264
- Highlights-Forschung Medizin 2000. Immunsuppressiva – today and tomorrow. (www.highlights-forschung.de)
- Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X, Ramos R, Coll O, Alsina J, Grinyó JM. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998, 66: 1727-1731
- Jones EL, Epinette WW, Hackney V, Menendez L, Frost P. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *Journal of Investigative Dermatology* 1975; 65: 537
- Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Mulgaonkar S, Gruber S, Korecka M, Brayman KL, Shaw LM. The effect of renal insufficiency on mycophenolic acid protein binding. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 715-720
- Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Friedman G, Mulgaonkar S, Jacobs M. Withdrawal of mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1726-1728
- Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effect, and potential uses. *J Acad Dermatol* 1997; 37: 445-449

- Knudtson S, Nissen NI. Clinical trial with mycophenolic acid (NSC-129185), a new antitumor agent. *Cancer Chemotherapy Reports* 1972; 56: 221
- Lynch WS, Roenigk HH Jr. Mycophenolic acid for psoriasis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1203-1208
- Marinari R, Fleischmajer R, Schragger AH, Rosenthal AL. Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: lang-term administration. *Arch Dermatol* 1977; 113 (7): 930-932
- Mathews TR. Discovery and rationale for the development of mycophenolate mofetil, in Liebermann R, Mukherjee A (eds). *Principes of drug development in transplantation and autoimmunity*. Austin, TX, Landes 1996; 335-337
- Mathew TH for the Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blind, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplatation. Results at three years. *Transplantation* 1998; 65: 1450-1454
- Muniz ML, Amenabar J, Gómez-Ullate P, Urbizu J, Lampreabe I. Triple therapy with mycophenolaet mofetil versus azathioprine. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1144-1146
- Ohsugi Y, Suzuki S, Takagaki Y. Antitumor and immunosuppressive effects of mycophenolic acid derivatives. *Cancer Res.* 1976; 36: 2923-2927
- Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. HLA matching and cadaveric kidney transplant survival in North America. Influence of center variation and presensitization. *Transplantation* 1977, 23 (6): 490-497
- Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Mycophenolate mofetil in living donor renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1133

- Schiff MH, Goldblum R, Rees MMC. 2-morpholino-ethyl mycophenolic acid (ME-MPA) in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 33: 155
- Schrama YC, Joles JA, van Tol A, Boer P, Koomans HA, Hene RJ. Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (3): 376-383
- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P et al. Mycophenolate mofetil: a report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 17: 690-699
- Smak Gregoor PJH, Gelder van T, Besouw van NM, Mast van der BJ, Ijzermans JNM, Weimar W. Randomized study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. *Transplantation* 2000; 70: 143-148
- Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG, Kaufmann RS. —rs-61443—a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992; 53 (2): 428-432
- Spatz S, Rudnicka A, McDonald CJ. Mycophenolic acid in psoriasis. *Br j Dermatol* 1978; 98 (4): 429-435
- Suzuki S, Kumura T, Ando K, Sawada M, Tamura G. Antitumor activity of mycophenolic acid. *J. Antibiot.* 1969; 22: 297-302
- Sweeney MJ, Gerzon K, Harris PN, Holmes RE, Poore GA, Williams RH. Experimental antitumor activity and preclinical toxicology of mycophenolic acid. *Cancer Res.* 1972; 32: 1795-1802
- Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029-1037

- US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232
- Zanker B, Rothenpieler U, Kubitza A, Schneeberger H, Hillebrand G, Land W. Nonnephrotoxic maintenance therapy in kidney-transplanted patients using MMF-mono-therapy: a pilot study. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 1142-1143

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.1 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Transplantatrelevante Patientendaten	20
Tabelle 2:	Labordaten und klinische Meßwerte, Vergleich der Mittelwerte einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)	23
	Mittelwerte einschließlich Standardabweichung für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 3, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments für	
Tabelle 3:	Blutdruck, systolisch und diastolisch	24
Tabelle 4:	Hämatokrit	25
Tabelle 5:	Mittleres Erythrozytenvolumen	26
Tabelle 6:	Serumkreatinin	27
Tabelle 7:	Kreatininclearance	28
Tabelle 8:	GOT und GPT	29
Tabelle 9:	Gesamtbilirubin	30
Tabelle 10:	Häufigkeit sowie exakte Signifikanz (p-Wert) der signifikanten Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume 6 Monate vor bzw. nach Umstellung auf Mycophenolat Mofetil	32
Tabelle 11:	Häufigkeit der Umstellungsgründe	33

Tabelle 12:	Häufigkeit der Gründe für das Absetzen des Medikaments (in %)	35
Tabelle 13:	MMF-Dosis und Spiegel nach 3-, bzw. 6-monatiger Einnahme des Medikaments	37
Tabelle 14:	Höhe der MMF-Tagesdosis, Anzahl der Patienten in %	37
Tabelle 15:	ausgewählte Mittelwerte für Patienten mit Abstoßungsreaktionen	39
Tabelle 16:	Vergleich der Serumkreatininmittelwerte der Gruppen 1 und 2 zum Zeitpunkt vor Umstellung und nach 6-monatiger MMF- Einnahme, einschließlich Standardabweichung und Signifikanz (p-Wert)	40
Tabelle 17:	Serumkreatinin und Kreatininclearance der Gruppe 3 im Vergleich, Mittelwert einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)	42
Tabelle 18:	Serumkreatinin und Kreatininclearance der Gruppe 4 im Vergleich, Mittelwert einschließlich Standardabweichung mit Ermittlung der Signifikanz (p-Wert)	42
Tabelle 19:	Vergleich ausgewählter Parameter für Gruppe 5, 6 und 7, Mittelwerte einschließlich Standardabweichung	44
Tabelle 20:	klinische Werte und Laborparameter der Gruppe 5/6 (Calcineurin-Inhibitoren) für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 6-monatiger Einnahme, Mittelwerte, Standardabweichung einschließlich Signifikanz (p-Wert)	46
Tabelle 21:	klinische Werte und Laborparameter der Gruppe 7 für die Zeitpunkte vor Umstellung auf Mycophenolat Mofetil und nach 6-monatiger Einnahme, Mittelwerte, Standardabweichung einschließlich Signifikanz (p-Wert)	47

Tabelle 22:	Häufigkeit aller aufgetretenen Nebenwirkungen sowie Signifikanz (p-Wert) der Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume 6 Monate vor bzw. nach Umstellung auf Mycophenolate Mofetil	76
Tabelle 23:	Daten komplett	79

7.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Blutdruck, systolisch und diastolisch	24
Abbildung 2:	Hämatokrit	25
Abbildung 3:	Serumkreatinin	27
Abbildung 4:	Kreatininclearance	28
Abbildung 5:	GOT und GPT	29
Abbildung 6:	Grund der Umstellung	34
Abbildung 7:	Grund für das Absetzen	36
Abbildung 8:	Höhe der MMF-Tagesdosis, Anzahl der Patienten in %	38
Abbildung 9:	Serumkreatinin-Mittelwerte, Gruppe 1 und 2 im Vergleich	41
Abbildung 10:	Serumkreatinin-Mittelwerte, Gruppe 3 und 4 im Vergleich	43

8 Anhang

8.1 Tabelle, Nebenwirkungshäufigkeiten

Nebenwirkung	vor Umstellung (in %)	nach Umstellung (in %)	p-Wert
0	9,4	9,4	ns
1	9,4	27,1	0,004
2	15,3	28,2	0,035
3	44,7	45,9	ns
4	5,9	22,4	0,004
5	11,8	5,9	ns
6	18,8	18,8	ns
7	9,4	0	0,008
8	12,9	8,2	ns
9	12,9	17,7	ns
10	7,1	1,2	ns
11	2,4	3,5	ns
12	7,1	4,7	ns
13	2,4	2,4	ns
14	4,7	5,9	ns
15	0	2,4	ns
16	4,7	2,4	ns
17	2,4	1,2	ns
18	14,1	11,8	ns
19	2,4	0	ns
20	1,2	0	ns
21	5,9	5,9	ns

Tabelle 22: Häufigkeit aller aufgetretenen Nebenwirkungen sowie Signifikanz (p-Wert) der Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume 6 Monate vor bzw. nach Umstellung auf Mycophenolat Mofetil
ns: nicht signifikant

- | | |
|---|---------------------------------|
| 0 – Abstoßungsreaktion | 13 – vaskuläre Symptome |
| 1 – Diarrhoe | 14 – Kreislaufsymptome |
| 2 – GI-Störungen | 15 – Hypertens. Entgl. RR-Anst. |
| 3 – Infekte | 16 – Virus - Infekte |
| 4 – Haut-Symptome | 17 – Nierenfunktionsverschl. |
| 5 – unspezifische Symptome | 18 – Ödeme |
| 6 – Beschw. des muskuloskeletalen Systems | 19 – Thrombophlebitis |
| 7 – Gingivahyperplasie | 20 – Anstieg d. Blutzuckerwerte |
| 8 – Blasensymptome | 21 – Gicht |
| 9 – kardiale Symptome | |
| 10 – Malignome | |
| 11 – Kopfschmerzen | |
| 12 – Müdigkeit, Schwäche,- Krankheitsgefühl | |

8.2 Tabelle, Daten komplett

Wir haben alle von uns erhobenen Daten in einer Excel-Tabelle zusammengefaßt. Die Patienten wurden dabei durch Zahlen verschlüsselt, sodaß für uns eine Zuordnung jederzeit möglich ist.

Die Tabelle enthält zum Teil verschlüsselte Daten. So bei den Parametern

- Geschlecht
- Grund für Umstellung
- CMV-Antikörperstatus
- Epo vorher/nachher
- ACE-Hemmer vor/nach Umstellung
- Grund für Absetzen von MMF
- Nebenwirkungen vorher/nachher
- Bei Abstoßung: Art der Therapie
- Immunsuppression vor Umstellung auf MMF

Die Art der Verschlüsselung wurde in Kapitel 2.2.1 ausführlich beschrieben.

Für die Parameter, bei denen ermittelte Werte erfaßt wurden und die in der folgenden Tabelle aus Platzgründen nur namentlich ausgewiesen wurden, lauten die Einheiten:

Leukozytenzahl / μl

Hämoglobin in g/dl

Hämatokrit in Vol. %

Thrombozytenzahl / μl

Erythrozytenvolumen (MCV) in μm^3

GOT in U/l

GPT in U/l

GGT in U/l

Alkalische Phosphatase in U/l

Bilirubin, gesamt in mg/dl

Cholesterin, gesamt in mg/dl

Triglyzeride gesamt in mg/dl

Proteinurie (U-Stix)

Kreatinin in mg/dl

Gewicht in kg

Errechnete Kreatinin-Clearance (ml/min) nach Cockcroft/Gault

Blutdruckwerte (mmHg)

MMF-Dosis in mg/kg Körpergewicht

MMF-Spiegel in $\mu\text{g/ml}$

Patient Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Zeit an der Dialyse in Monaten	Zeit seit Transplant. in Monaten	Anzahl der Transplant.	Grund für Umstellung	Mis-M. A	Mis-M. B	Mis-M. DR	CMV Antikörper Status	Epo vorher	Epo nachher	Dosis in mg/kg 3 Monate	Dosis in mg/kg 6 Monate	Spiegel in µg/ml 3 Monate	Spiegel in µg/ml 6 Monate
1	1	64	13	198	1	1					1	1	27,78	17,24	2,4	2,37
2	1	23	103	15	1	1	1	1	1	3	1	0	24,19	21,3	3,75	2,2
3	2	47	17	51	1	2				2	0	0	17,73	24,2	6,3	3,67
4	1	54	38	108	1	7	1	0	0	2	0	0	26,67	26,67	1,8	2,4
5	1	45	28	192	1	5	1	1	1		0	0	13,16	13,16	1,55	2,6
6	2	35	25	115	1	1	1	1	1	3	1	0	9,74	9,49	2,6	3,2
7	1	55	55	140	2	1	1	2	0		0	0	10,62	9,47	2,1	2,4
8	1	62	37	99	1	2	2	2	0	1	1	1	17,32	10,42	5,37	3,23
9	1	46	33	51	1	1	2	0	1	2	0	0	25	20,55	10,3	9,07
10	2	47	50	238	1	5					1	1	20,7	15,96	2,2	0,8
11	2	62	75	267	1	5					0	0	35,59	42,37	0,8	1,85
12	1	58	21	106	1	1	1	0	0	2	1	1	12,82	12,74	2,15	1,43
13	2	63	81	164	1	2	0	1	0		0	1	25	21,01	7,55	5,95
14	2	47	65	203	1	6				4	1	1	28,37	41,1	2,7	1,1
15	1	71	56	93	1	4	1	0	0	3	0	0	28,99	24,65	6,3	4,85
16	1	59	25	97	1	2	1	1	0	4	1	1	18,4	17,67	3,27	4,4
17	1	59	127	141	1	1	1	1	1	3	0	1	13,51	13,42	2,5	2,2
18	1	36	6	96	1	10	1	1	0	2	0	0	11,19	11,19		1
19	1	43	32	172	2	9	1	1	0	1	0	0	28,33		1,6	
20	1	54	88	34	1	1	2	1	1	2	0	0	23,33	20,27	4,45	2,1
21	1	46	2	18	1	9	0	1	1	3	0	0	25,97	25,64		8,2
22	1	58	15	144	1	1	1	1	1	2	1	1	21,28	21,13	4,6	1,4
23	2	57	34	12	1	1	1	1	0	1	1	0	21,96	20,83	3,65	5,7
24	1	62	61	17	1	7	1	1	1	2	1	1	10,42	13,74	3,5	3,5
25	2	64	34	121	1	1	0	2	0	2	1	1	9,26	6,02	3,7	1,4
26	1	79	46	123	1	10	2	2	1	1	1	1	10,32	13,76	3,2	1,8
27	2	30	56	42	1	9	1	1	0	1	0	0	29,76		29,41	3,6
28	1	23	9	10	1	1	1	1	0	1	0	0	22,99	22,99	4,5	3,07
29	1	43	48	212	1	2					0	0	20	16,67	4,4	3,8
30	1	56	17	190	2	3					0	0	23,26	22,73	1,7	2,85
31	2	64	22	85	1	1	2	1	0	1	0	0	15,76	13,08	3,63	3,6
32	1	55	56	60	1	1	1	1	0	2	0	0	10,75	10,87	3,85	2,5
33	2	59	31	45	1	7	0	1	1	2	0	0	8,33	8,2	3,2	2,9
34	1	41	22	65	1	2	1	1	0	2	1	0	27,36	27,25	1,3	1,7
35	1	51	41	132	1	4	1	1	1	2	0	0	11,76	12,35	3,9	3,15
36	2	70	19	102	1	1	1	0	1	4	0	0	9,09	80,93	4,8	2,2
37	1	57	20	112	1	1	2	1	0	2	0	1	25,3	24,51	3,85	2,35
38	1	64	19	211	1	2					0	1	13,89	14,08	3,1	3,4
39	2	57	28	69	2	1	1	1	0	4	0	0	25,27	25,36	2,25	1,6
40	1	50	4	289	1	10					0	0	16,67	16,39	1,55	6,8
41	1	67	66	70	1	1	1	1	0	2	0	1	17,81	17,73	3,6	3,7
42	1	58	47	71	1	1	1	1	1	2	0	1	14,04	8,47	4,35	2,4
43	2	72	35	120	1	1	1	1	1	2	1	1	21,23	18,52	2,3	1,1
44	2	51	35	78	1	2	1	1	1	1	0	0	24,21	24,07	2,4	2,45
45	2	53	14	84	1	1	2	0	0	2	0	0	24,39	24,51	1,35	1,3
46	1	51	116	60	2	9	2	1	1	1	0	0	16,13	15,63	1,1	0,8
47	1	61	8	143	1	3	1	2	2	2	1	0	22,29	14,37	1,03	1,35
48	2	64	30	122	1	1	0	1	0	1	0	1	17,86	13,97	3,3	5,57
49	2	50	29	101	1	2	2	1	0	2	1	1	7,7	3,85	4,4	2,55
50	1	36	16	139	1	1	1	1	1	1	0	1	11,43	11,3	3,5	5

Patient Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Zeit an der Dialyse in Monaten	Zeit seit Transplant. in Monaten	Anzahl der Transplant.	Grund für Umstellung	Mis-M. A	Mis-M. B	Mis-M. DR	CMV Antikörper Status	Epo vorher	Epo nachher	Dosis in mg/kg 3 Monate	Dosis in mg/kg 6 Monate	Spiegel in µg/ml 3 Monate	Spiegel in µg/ml 6 Monate
51	2	56	42	65	1	1	2	0	0	4	1	1	10,99	9,55	2,9	5,1
52	2	38	68	75	3	1	1	1	0		0	1	26,6	26,49		5,1
53	1	44	16	86	1	6					0	0	25,81	25,32	0,7	1,75
54	1	48	53	16	1	9	0	0	1	2	0	0	17,4	11,63	7,63	5,1
55	1	49	90	5	1	1	1	2	0	4	0	1	31,03	32,36		
56	2	49	62	17	1	1	0	0	0		0	0	19,78	22,06	1,75	3,6
57	2	58	117	242	1	3					1	1	27,17	27,17	2,63	3,6
58	2	50	25	174	2	1	1	1	0		0	0	25,97	25,81	2,6	3,5
59	1	60	41	127	1	1	1	0	1	4	1	0	23,65	23,65	1,6	
60	1	35	31	88	1	11	2	1	0	3	1	1	32,89	31,69	4	2,4
61	2	42	6	114	1	1					0	1	7,75	8,2	3,83	2
62	1	56	25	55	1	1	0	1	0	3	0	0	19,87	19,69	2,8	
63	1	52	82	31	1	1	1	1	1	4	0	0	18,46	19,23	3,65	
64	1	46	18	140	1	2	0	1	0	3	0	0	13,87	13,99	2,3	
65	1	39	191	106	1	1	1	1	1	1	0	0	13,93	13,99	4,65	3,5
66	1	70	23	106	1	10	0	1	2	1	0	0	16,67	20,05	2,2	
67	1	64	32	59	1	3	1	1	0	2	0	0	10,87	10,64	3,7	
68	1	65	66	8	1	9	1	1	1	2	0	0	8,9	13,74	2,1	7,05
69	2	63	32	55	1	1	1	0	1	1	0	0	14,81	14,81	2,05	2,9
70	1	62	15	136	1	4	0	0	0	4	0	0	10,36	10,4	2,5	2
71	2	53	64	87	1	1	1	1	0	3	0	1	11,05	11,07	3,65	4,15
72	1	44	48	122	1	4	1	1	1	1	0	1	17,17	17,54	4,2	4,8
73	2	35	39	35	1	2					1	1	21,05	20	4,5	
85	1	35	149	98	1	1	1	1	1	3	0	0	41,67	46,08		7,5
74	1	53	41	60	1	10	0	1	1	2	0	0	27,14		6,1	
75	2	60	23	62	1	1	1	1	1	1	0	1	15,48			
76	1	57	79	59	1	7	1	1	1	4	0	0	15,35		3,2	
77	2	60	48	122	1	1	1	1	0	2	0	0	17,39		5,87	
78	2	35	114	36	1	10	1	1	1	3	0	0	7,88		3,27	
79	1	42	7	55	1	1	1	1	1	4	0	1	23,53		2,15	
80	1	53	99	13	1	1	1	1	1	2	0	0	25,18		1,8	
81	1	42	14	128	1	1	1	1	1	2	0	0	19,61		0,3	
82	2	31	46	18	2	1					1	1	13,09		2,3	
83	1	61	118	112	1	8	1	0	1	4	1	1	25,58			
84	1	69	93	6	2	10	1	1	1	2	0	0	21,43		2	

Patient Nr.	RR systol. vor Umst.	RR diastol. vor Umst.	RR syst. 3 Monate	RR diast. 3 Monate	RR syst. 6 Monate	RR diast. 6 Monate	Anzahl RR-Med. ges. vor Umst.	Anzahl RR-Med. ges. nach Umst.	Anzahl Diuretika vor Umst.	Anzahl Diuretika nach Umst.	ACE - Hemmer vor Umst.	ACE - Hemmer nach Umst.	Grund für Absetzen von MMF	NW 0 6 Monate vorher	NW 1 6 Monate vorher	NW 2 6 Monate vorher
1	201,67	111,67	196,67	110	133,33	100	4	4	1	1	1	1	0	0	0	0
2	130	86,67	132,67	81,33	130	80	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	151,67	81,67	136,67	80	126,67	73,33	3	3	0	0	0	0	0	0	0	1
4	160	90	140	60	145	70	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	140	90	140	90	140	90	1	3	0	1	0	1	0	0	0	0
6	120	90	115	87	113	84	2	2	1	1	0	0	0	0	1	1
7	182,5	87,5	141,67	66,67	142,5	70	5	4	2	1	0	1	0	0	0	0
8	150	75,67	145	75	160	75	6	5	2	1	1	1	0	1	0	0
9	160,5	81	157,5	84	160	86,33	4	4	1	1	0	0	0	1	0	0
10	120	80	120	80	120	80	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
11	140	80	150	90	131	82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	170	90	155	85	160	90	7	6	3	2	1	1	0	0	0	0
13	157,33	78,33	146	74,5	156,67	74,67	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
14	153,33	88,33	145,8	80	147,5	82,5	2	2	0	0	0	0	0	1	0	1
15	125	60	130	60	120	57,5	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
16	146	87	156	85,5	158	88	3	3	0	0	1	0	0	0	0	0
17	155	100	142	100	160	100	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0
18	136,33	83	135	89	129	85	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
19	120	70	120	70	120	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	141	84	130,5	75,5	140	80	4	4	0	0	1	1	0	0	0	0
21	162,5	107,5	145	95	130	80	4	3	1	0	1	1	0	0	0	0
22	185	87,5	190	90	185	90	5	5	1	1	1	1	0	0	1	0
23	162	91,5	141	95,5	130	80	6	5	1	1	1	1	0	0	1	0
24	147,5	75	127	66,5	109,5	60	4	4	2	2	1	1	0	0	0	1
25	130	80	194	101	166	70	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
26	156	64,67	153	63	112	61	6	5	2	2	1	1	0	0	0	0
27	150	103,33	137	80	145	85	3	4	0	1	0	0	0	0	1	1
28	127	70	120	70	120	69	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
29	150	100	140	90	140	95	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
30	150	80	140	80	145	80	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0
31	131,67	78,33	135	85	135	85	3	5	0	1	1	1	0	1	0	0
32	156,67	80	145	80	120	75	3	3	1	1	1	1	0	0	1	1
33	157,5	90	145	80	120	80	3	3	1	1	1	1	0	0	1	1
34	114	82	117,5	77	110	75	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
35	140	100	145	95	146	95	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
36	158,33	90	145	75	140	80	4	2	1	0	1	1	0	0	0	0
37	170,5	101	145	81,5	176	121	5	5	2	2	1	1	0	0	0	0
38	141	74	167,5	78,5	158,5	76,5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
39	117,5	63	135	79,5	128	79	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0
40	125	85	120	80	125	85	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0
41	176,67	71,67	170	82	178	73	4	4	1	1	1	1	0	0	1	1
42	132,67	73,67	147	79	158,33	76	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0
43	129	76,67	120	70	132	75	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
44	117	73,5	128	89	140,5	92,5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
45	163,67	87	136,5	67,5	138	71	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
46	142,5	89	145	85	146	89	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
47	156	89,5	155,5	96	160	101	2	2	1	1	0	0	0	0	0	1
48	198	94	165	85	170	70	4	4	1	1	0	0	0	0	0	0
49	150	80	157,5	82,5	130	75	3	2	1	1	0	0	0	0	0	1
50	135	79	150	95	145	85	3	2	0	0	0	0	0	1	0	0

Patient Nr.	RR systol. vor Umst.	RR diastol. vor Umst.	RR syst. 3 Monate	RR diast. 3 Monate	RR syst. 6 Monate	RR diast. 6 Monate	Anzahl RR-Med. ges. vor Umst.	Anzahl RR-Med. ges. nach Umst.	Anzahl Diuretika vor Umst.	Anzahl Diuretika nach Umst.	ACE - Hemmer vor Umst.	ACE - Hemmer nach Umst.	Grund für Absetzen von MMF	NW 0 6 Monate vorher	NW 1 6 Monate vorher	NW 2 6 Monate vorher
51	182,5	77,5	150	80	200,67	113	5	4	2	1	1	1	0	0	0	0
52	145	86,33	143	93	143	90	5	4	1	1	1	0	0	1	0	0
53	136,67	90	130	87,5	130	90	2	2	0	0	1	1	0	0	1	0
54	120	80	131	95	124	73	5	5	1	1	0	1	0	0	0	0
55	152,5	100,5	120	82	120	85	4	4	1	1	0	0	0	0	0	0
56	144	98	123	86	128	98	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1
57	147,5	87,5	134	85	140	85	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
58	160	90	158,5	93	136,67	81,33	4	2	1	1	0	1	0	0	0	0
59	156,87	75	149	77,5			5	4	2	2	1	1	0	0	0	0
60	130	95	120	90	120	80	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0
61	139,33	85	140	83,33	137,67	80	3	3	1	1	0	0	0	0	0	1
62	135	75	118,5	66,5	124,33	65	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0
63	121	75	134	91	149	105	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
64	145	93	130	90	133	93	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
65	130	90	137,5	85	135	80	3	2	1	0	1	1	0	0	0	0
66	164,5	84	150	75	154	78	4	2	1	0	1	1	0	0	0	0
67	125	60	135	70	131,5	65	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0
68	171	95	175	86	178	85	2	5	0	1	1	0	0	1	0	0
69	165	84	158	82	160	81	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
70	157	95,5	140	85	133	80	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
71	140	80	160	90	140	80	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0
72	137,5	85	135	88,33	135	82,5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
73	120	75	120	80	110	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	125	80	130	80	120	80	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	141,67	69,33	141,5	68,5			3	3	1	1	1	1	3	0	0	0
75	167	88	159	92			2	1	0	0	1	0	1	0	0	0
76	162	83,67	168	73			3	3	1	1	1	1	6	0	0	0
77	147,67	89,33	141,67	89			4	3	2	1	1	1	4	0	0	0
78	176,33	92,33	190	96,67			1	2	0	0	0	0	5	0	0	0
79	162	91	150,67	85			5	5	1	1	1	1	2	0	0	0
80	110	70	170	85			4	4	1	2	0	1	7	0	0	0
81	139	76	112	63			4	5	1	1	1	1	1	0	0	0
82	150	90	122,5	84			4	4	2	2	0	0	2	1	0	0
83	148	92	130	72			3	3	1	1	0	0	1	0	0	0
84	142	68	132	64			2	2	1	1	0	1	1	0	0	0

Patient Nr.	NW 3 6 Monate vorher	NW 4 6 Monate vorher	NW 5 6 Monate vorher	NW 6 6 Monate vorher	NW 7 6 Monate vorher	NW 8 6 Monate vorher	NW 9 6 Monate vorher	NW 10 6 Monate vorher	NW 11 6 Monate vorher	NW 12 6 Monate vorher	NW 13 6 Monate vorher	NW 14 6 Monate vorher	NW 15 6 Monate vorher	NW 16 6 Monate vorher	NW 17 6 Monate vorher	NW 18 6 Monate vorher
1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
13	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
27	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
28	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
32	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
38	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
42	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
45	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
46	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
50	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Patient Nr.	NW 3 6 Monate vorher	NW 4 6 Monate vorher	NW 5 6 Monate vorher	NW 6 6 Monate vorher	NW 7 6 Monate vorher	NW 8 6 Monate vorher	NW 9 6 Monate vorher	NW 10 6 Monate vorher	NW 11 6 Monate vorher	NW 12 6 Monate vorher	NW 13 6 Monate vorher	NW 14 6 Monate vorher	NW 15 6 Monate vorher	NW 16 6 Monate vorher	NW 17 6 Monate vorher	NW 18 6 Monate vorher
51	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
52	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
56	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
60	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
68	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
69	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
75	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
79	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
80	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Patient Nr.	NW 19 6 Monate vorher	NW 20 6 Monate vorher	NW 21 6 Monate vorher	NW 0 6 Monate nachher	NW 1 6 Monate nachher	NW 2 6 Monate nachher	NW 3 6 Monate nachher	NW 4 6 Monate nachher	NW 5 6 Monate nachher	NW 6 6 Monate nachher	NW 7 6 Monate nachher	NW 8 6 Monate nachher	NW 9 6 Monate nachher	NW 10 6 Monate nachher	NW 11 6 Monate nachher	NW 12 6 Monate nachher
1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
8	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
17	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
32	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
40	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
42	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
43	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
50	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Patient Nr.	NW 19 6 Monate vorher	NW 20 6 Monate vorher	NW 21 6 Monate vorher	NW 0 6 Monate nachher	NW 1 6 Monate nachher	NW 2 6 Monate nachher	NW 3 6 Monate nachher	NW 4 6 Monate nachher	NW 5 6 Monate nachher	NW 6 6 Monate nachher	NW 7 6 Monate nachher	NW 8 6 Monate nachher	NW 9 6 Monate nachher	NW 10 6 Monate nachher	NW 11 6 Monate nachher	NW 12 6 Monate nachher
51	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
54	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
61	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
69	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
72	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
76	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
77	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
79	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
80	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Patient Nr.	NW 13 6 Monate nachher	NW 14 6 Monate nachher	NW 15 6 Monate nachher	NW 16 6 Monate nachher	NW 17 6 Monate nachher	NW 18 6 Monate nachher	NW 19 6 Monate nachher	NW 20 6 Monate nachher	NW 21 6 Monate nachher	Leukozyten vor Umst.	Leukozyten nach 3 Monaten	Leukozyten nach 6 Monaten	Hämoglobin vor Umst.	Hämoglobin nach 3 Monaten	Hämoglobin nach 6 Monaten	Hämatokrit vor Umst.
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7995	9660	7550	10,25	11,8	7,9	31,4
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6646,67	7040	7120	13,9	11,65	11,6	42,37
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2583,33	3693,33	4480	10,53	10,33	11,03	31,07
4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6823,33	7360	9630	12,33	12	12,8	36,23
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7290	7890	8965	14,3	13,2	13,85	44,9
6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6980	7410	6860	14,3	13,2	13	44,7
7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8720	5885	6005	11,4	9,7	10,7	35,6
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3050	4380	5100	8,97	12	15,8	26,67
9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	9620	5130	6556,67	12,5	9,05	9,13	39,8
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6910	8100	7570	10,4	11,6	13,2	30,6
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6170	6580	7470	13	13,1	12,9	39,8
12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5180	4555	4720	11,2	10,8	11,95	33,3
13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3180	6090	5740	9,6	8	8,7	30,6
14	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4570	4120	4625	9,8	9,8	9,05	39,55
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5060	6120	5080	14,9	13	13	47,4
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2370	5150	5880	7,25	11	11,7	27,45
17	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6755	6550	8090	10,3	12,4	11,1	30,6
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4334	5500	5590	10,15	11,2	11,4	32,55
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4510	4850		13,6	14,4		41,1
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10310	13385	9670	13,15	11,5	12,5	39,4
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7780	5175	6060	11,7	10,85	11,55	37,5
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8100	7850	6610	11	8,8	11,8	33,3
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4950	6180	5350	12,1	10,8	10	39,6
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4660	5580	5235	10,4	11,45	11,25	29,8
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5336,67	3670	5030	10,17	12,15	12,4	30,6
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6623,33	5090	5760	11,77	12,1	12,5	36,13
27	0	0	0	0	0	1	0	0	0	15860	10575	10700	13,25	12,35	12,6	40,45
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13963,33	9570	10110	12,25	13,1	13,65	37,37
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2940	4150	3570	12,7	11,1	12,8	37,2
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4730	6890	4790	11,1	13,6	12,9	33,8
31	0	0	0	0	0	1	0	0	0	11105	9890	11260	13,35	13,65	14,15	41,3
32	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6960	5695	4180	10,8	11,8	13	33,83
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5050	4990	4430	11,2	12,1	12,3	36,97
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2465	3400	3180	13,2	14	14,5	41,15
35	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5830	6060	5745	14,95	14,15	14,5	45,8
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8503,33	8080	7080	10,6	9,5	10,9	33,73
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7670	8840	8543,33	12,35	11,6	11,13	40,3
38	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2940	3120	3110	9	9	8,7	27,65
39	0	1	0	0	0	0	0	0	0	8460	8270	9210	11,9	13	13,5	34,1
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6430	5390	10820	14,3	13,55	15,3	43,5
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7400	7730	7360	11,55	10,4	10	35,75
42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9455	7755	9766,67	10,9	10,2	9,63	34,05
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10315	9550	7780	11,05	12,5	12,4	33,4
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2220	4060	6270	10,05	13	12,8	30,65
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6640	5050	6800	12,5	11,8	11,2	38,05
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6580	6490	7870	46,2	14,85	15,55	53,2
47	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4320	5806,67	6600	11,65	11,73	11,65	35,45
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7840	7890	9055	13,1	10,5	9,75	42,1
49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7600	7650	8130	8,35	11,25	9,5	25,2
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2360	4500	4010	7,7	11,5	11	22,6

Patient Nr.	NW 13 6 Monate nachher	NW 14 6 Monate nachher	NW 15 6 Monate nachher	NW 16 6 Monate nachher	NW 17 6 Monate nachher	NW 18 6 Monate nachher	NW 19 6 Monate nachher	NW 20 6 Monate nachher	NW 21 6 Monate nachher	Leukozyten vor Umst.	Leukozyten nach 3 Monaten	Leukozyten nach 6 Monaten	Hämoglobin vor Umst.	Hämoglobin nach 3 Monaten	Hämoglobin nach 6 Monaten	Hämatokrit vor Umst.
51	0	0	0	0	0	1	0	0	0	7700	8440	7740	9,8	10,7	10,6	30,4
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14360	8210	10390	8,47	8,6	9,1	28,8
53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7360	6495	7480	13,1	14,1	14,25	40,95
54	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3420	4110	3550	11,15	9,7	10,2	35,9
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3766	3570	3560	10,6	10,7	10,2	32,55
56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11150	8845	7580	10,3	12,3	12,7	31,3
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5175	6220	5120	13,1	9,3	14,8	40,05
58	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7360	5930	4450	10,55	12,5	10	35,65
59	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8006,67	6735	8845	9	11,4	11,5	28,2
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6150	8540	6510	11,3	10,8	13,4	34,4
61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9590	6810	7380	9,65	9,05	12,6	30,95
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7120	4900	7090	12,7	11,55	12,3	38,3
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9115	9830	7190	11,05	11,9	11	34,35
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4940	5660	6185	9	11,6	11,3	27,3
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8480	7645	8020	12,3	12,6	12,3	40,25
66	0	0	0	0	0	1	0	0	0	11440	9155	9010	11,7	9,9	11,5	35,1
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3160	4470	4890	12	14	13,6	34,9
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12230	7000	5800	10,8	11,8	9,9	32,7
69	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12030	9300	10800	9,9	10	10,4	31,2
70	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4680	6790	6500	15,1	15,4	16,1	45,3
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5970	6120	5810	9,8	11,4	10,7	29,5
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6720	7845	6940	13,6	11,45	10,3	42,8
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2820	4130	3700	10,5	11,4	11	30,1
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10090	9820		12,4	11,9		42,8
74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10420	13080		10,1	9,25		33,4
75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6160	5780		10	9,1		29,5
76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8770	8550		13,5	13,1		42,7
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5150	9110		11,2	9,8		33,9
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4960	7285		8,9	12,85		26
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6710	8326,67		11,03	9,1		35
80	1	0	0	0	0	1	0	0	0	8420	11350		11,4	12,3		38,4
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8780	8360		12	12,4		37,5
82	0	0	0	0	1	0	0	0	0	8270	8620		8,5	11,7		36,6
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4290	3310		10,9	10,8		33,8
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10670	12200		15	14,2		50,1

Patient Nr.	Hämatokrit		Thrombozyt.		Thrombozyt.		MCV		MCV		GOT		GPT		GPT		GGT	
	nach	nach	vor	nach	nach	nach	vor	nach	nach	vor	nach	nach	vor	nach	nach	vor	nach	
	3 Monaten	6 Monaten	Umst.	3 Monaten	6 Monaten	Umst.	3 Monaten	6 Monaten	Umst.	3 Monaten	6 Monaten	Umst.	3 Monaten	6 Monaten	Umst.	3 Monaten		
1	39	25,2	176500	202000	178000	77,55	77,9	85,2	10	8	8,5	17	17	12,5	87	50		
2	35,87	35,3	206667	235667	254000	83	92,65	89,2	8,5	17	6	20,67	90	8,5	19	64,33	176	
3	31,9	35,13	176333	193667	164333	98,37	91,23	88,1	7,67	7	5	9,33	9,5	9,33	21,33	32		
4	35,4	37,8	270667	298000	357000	83,13	84,9	87	6	8	7	14	17	11	14	19		
5	41,9	43,75	154000	136000	149500	72,2	69,1	65,6	16	9	7	18	6	7	21	17		
6	39,9	38,4	316000	306000	280000	93,7	93,15	92,8	7	16	8	9	22	10	5	12		
7	31,95	34,05	235667	214000	193500	96,6	91,45	92,85	7	6	8	8,5	8,5	9,5	22	17,5		
8	36,7	47	224333	200000	161000	117,2	95,2	92,4	7,5	5	9	6	5	5	10	9		
9	31,45	31,47	172000	219500	268330	96,8	96,85	93,27	18	17	13,5	27	13	11	557	348		
10	37,2	41,1	545000	467000	537000	108,9	101,2	94,7	7	7	9	5	6	6	25	24		
11	39,7	38,4	279000	235000	259000	88,4	86,9	85	15	13	14	20	21	19	17	19		
12	34,9	38,25	136000	110000	124000	80,7	90,4	85,7	8	6,5	7,5	6	10	7	6	38,5		
13	26,6	28,86	59000	80500	785000	111,8	95,95	92,55	12	6,5	8	9	9	10,5	91,5	95		
14	30,05	27,9	1595000	98000	93500	99,75	96,2	95,75	13,5	9,5	10	10	8	8	60,5	91,4		
15	42,7	45,2	187000	236000	180000	98,3	90,8	97,3	22	6	5	30	6	6	10	6		
16	33,5	36,5	279000	181000	210000	102,75	96,2	88,7	4	7	8	3	7	5	9	16		
17	39,1	33,1	208000	224000	215000	87,75	86,6	88,2	9	9	7	10	7	6	57	15		
18	35,9	35	164500	204000	208000	87,3	84,5	84,6	17	10	9	17	10	9	27	13		
19	42,6		251000	225000		96	92,6		9	9		15	18		39	55		
20	35,8	39,4	266000	228000	296000	88,2	89,4	89,3	8	8	8	7	6	7	10	11,5		
21	35,1	35,95	294000	302000	268500	93,1	96,75	93,8	5	6,67	6	5	6	5	11	11,5		
22	28	37,8	153000	123000	125000	99,6	95,3	99,9	7	9	12	12	13	13	46	30		
23	36,8	32,2	146000	162000	147000	88,9	96	89,2	6	9	7	7	14	9	13	31		
24	34,2	33,6	92000	91500	95500	92,15	91,3	91,8	10	9	7	16	13	17	58,5	74		
25	38,9	39,1	152667	207500	185000	89,53	93,55	98	7	7	8	7	9	10	22	33		
26	37,5	34,7	245000	221000	196000	89,57	92,2	88,6	6	5	6	5	5	5	8	15		
27	37,85	38,1	274500	272000	242000	92,1	93	90,7	12	9	9	14	8,5	9	29	19		
28	39,8	41,8	290333	256000	252500	88,05	81,3	82,9	6	8	8,5	5,67	8	12	7,67	11		
29	35,9	39,3	172000	208000	183000	98,2	95,1	85,7	9	7	10	5	4	9	8	11		
30	45,2	42,8	255000	193000	199000	104,4	110,5	98	34,5	7	7	40,5	7	6	52	30		
31	41,8	42,35	314000	299500	332000	93,35	93,7	90,4	11	15	17,5	13	30	39	46	59,6		
32	36,35	38,9	226000	180500	166000	86,87	88,6	88,5	13	11	12	17,33	11,5	12	27	17,5		
33	39,5	40,8	155000	149000	128000	80,87	88,5	84,6	6,67	7	7	5,67	7	8	16,33	19		
34	39,8	46,35	101500	83000	72000	107,65	96,9	89,8	30	27	24	25	29	29	129	165		
35	45,55	45,7	153500	135000	132500	91,35	89,2	87,25	11	10	9	16	14	12	13	13		
36	31,7	34,8	230667	254000	233000	99,43	96,8	95,1	11	8	15	12,5	8	18	38	40		
37	39,2	38,27	292500	326500	366667	90,95	90,3	94,23	5	8	12	7	8	10,5	33	28		
38	28,6	28	40500	42000	34000	104,5	94,2	96,6	9,5	9	9	6,5	11	10	12	15		
39	40	41,6	271000	285000	292000	97,8	100	99,9	9	8	8	9	6	7	61	52		
40	42,7	43,2	93000	83000	97000	87	87,35	83,5	18	10	13	19	9	17	76	45		
41	33,3	32	293500	287000	275000	92,7	88,9	88,2	5	3	3	9	6	7	21	28		
42	31,45	30,83	240000	225500	236667	85,85	78,9	78,37	8	10,5	10,5	10,5	14	12,5	17,5	32		
43	39,5	37,6	194000	199000	213000	83,3	87,1	86,2	11	9	10	19	15	12	22	53		
44	40,4	38,9	322500	201000	224000	104,05	104,6	94,3	10	9	8,5	16	11	28	91			
45	38,3	35,2	180000	184000	190000	102,55	102,9	95,3	10,5	10,5	10	6,5	5,5	7	21,5	19,5		
46	45,6	47,5	96000	95500	109000	98,7	92,5	93,6	33	11	15,5	39	21	31,5	40	28		
47	37	36,1	163500	160333	140000	214,4	101,13	98,2	17	22	10	32	64	19	27	71		
48	33,4	31,1	253000	254000	253500	85,3	87,3	84,95	5	6	5	6	7	6	38	38		
49	36,05	28,6	385500	297000	369000	92,9	94,75	89,8	6,5	4	6	6,5	5,5	7	25	21,5		
50	34,7	33,75	164000	162000	201000	95,9	90,35	90,4	7	8	7,5	4	9,5	8,5	9	10,5		

Patient Nr.	Hämatokrit nach 3 Monaten	Hämatokrit nach 6 Monaten	Thrombozyt. vor Umst.	Thrombozyt. nach 3 Monaten	Thrombozyt. nach 6 Monaten	MCV vor Umst.	MCV nach 3 Monaten	MCV nach 6 Monaten	GOT vor Umst.	GOT nach 3 Monaten	GOT nach 6 Monaten	GPT vor Umst.	GPT nach 3 Monaten	GPT nach 6 Monaten	GGT vor Umst.	GGT nach 3 Monaten
51	34,6	32,8	185000	214000	201000	91,9	93,8	86,9	2	3	4	5	5	6	28	42
52	29,05	31,5	440333	438500	366500	81,43	94,8	96,7	7	5	4,5	23,33	5,5	5,5	104,33	11,5
53	45,1	45,85	216500	217000	214500	84,55	87,95	87,2	9,5	7,5	7,5	13,5	11,5	14,5	15	15
54	33,2	33,1	140000	164000	164000	87,6	82,1	86,9	7,5	6	7	10	11	8	40	22
55	34,7	35,2	194500	181000	140000	89,5	84,9	82,6	13	10	9	16,5	16	15	13	8
56	37,85	39,8	209500	2365000	224000	88,1	84,65	86,9	7	12	9	11	14,5	11	11	40
57	28,3	48	121500	156000	128000	105,5	103,2	96,3	36	31	24	27	27	24	202,5	272
58	39,6	33,7	303500	290000	270000	87,85	88,3	88,6	10,5	21	17	24,5	29	29	30	49
59	34,6	34,1	376000	259000	317000	73,43	74,95	81,85	5	8	7	7	12	9	17	20
60	34,6	43,9	229000	240000	220000	101,1	91,1	93,7	8	7	8	9	8	13	7	9
61	28,2	39,5	338500	351000	293000	82,1	78	83	22	17	14	39	36	30	18	18
62	35,25	37,7	189000	182000	185000	98	99,45	97,9	9	15	10	17	15	10	23	16
63	36,35	33,9	166000	187000	196000	91,6	87,3	90,2	8	9	9	9	10	9	15	16
64	34,6	34,95	264000	245000	268000	117,7	102,5	97,5	18,5	17	19	27,5	21	22	51	44
65	38,4	37,8	235500	231500	28000	86	86,15	83,8	8	6	8	9	6,5	8	9	10,5
66	30,75	34,7	278000	274000	249000	99,4	98,7	96,4	8	7	8	10	6	7	11	19
67	41,1	40,7	227000	197000	164000	105,4	97,2	95,3	11	9	11	12	7	7	28	16
68	36,6	30,1	258000	243000	192000	88,8	90	92	6			10	8	6	17	
69	32,6	33,7	343000	277000	322000	84,2	90	88	7			7		10	35	
70	45,9	46	194000	175000	234000	103,5	99,8	99,7	25	7	9	49	16,4	15	12	16,8
71	35,6	35,5	168000	262000	263000	90	91,5	94,3								
72	36,8	34,2	165000	171500	157000	99,9	92,3	91,7	13	7	6	26	16	12	30	23,5
73	33,8	33,8	158000	168000	144000	96,8	95,5	92,1	13	8	8	8	7	5	4	5
85	35,4		223000	242000		100,7	94,3		6	9	6	5	5	4	18	14
74	29,5		280000	246000		91,3	88,3		5	5		5	6		14,5	11
75	29		272000	288000		84,8	89,1		7	5		4	5		7	9
76	41,3		209000	220000		95	96,8		6	7		9	10		24	33
77	31		182500	195000		91,65	92,9		8	8		8	15		31	50
78	39,4		164000	216500		92,3	93,75		5	4,5		9	6,5		22	12
79	30,7		294667	220333		87,7	85,93		6,5	4		8	6		11	8,5
80	39,6		316000	148000		77,7	88,2		8	2		9	2		11	4
81	38,1		182000	171000		90,9	88,5		7			6			9	
82	37,5		81000	227000		94,1	87,3		5	4		9	7		5,5	5
83	32,4		185000	165000		101,1	99,8		6	5		3	2		15	
84	47,4		259000	228000		81	78,9		11	9		31	23		34	31

Patient Nr.	GGT nach 6 Monaten	AP vor Umst.	AP nach 3 Monaten	AP nach 6 Monaten	Bilirubin vor Umst.	Bilirubin nach 3 Monaten	Bilirubin nach 6 Monaten	Cholesterin vor Umst.	Cholesterin nach 3 Monaten	Cholesterin nach 6 Monaten	Triglyzeride vor Umst.	Triglyzeride nach 3 Monaten	Triglyzeride nach 6 Monaten	Proteinurie vor Umst.	Proteinurie nach 3 Monaten	Proteinurie nach 6 Monaten
1	64	123,5	80	108	0,45	0,3	0,5	196	120	221	185	210	141	30	30	0
2	93	144	83	53	0,57	0,3	0,3	279,67	258	255	546	684	570	30	30	0
3	37	113,67	122	104,33	0,45	0,2	0,2	239,5	199	220	339	312	216	30	30	30
4	17	123	87	103	0,4	0,2	0,3	333	276	267	267	174	286	0	0	75
5	19	48	45	47	0,8	0,5	0,6	132	222	132	161	523	30	75	75	
6	11	98	123	114	0,5	0,5	0,2	160	223	245	55	138	183	0	30	0
7	20	74,5	148,5	104	0,3	0,3	0,4	199	312	286	118	509	196,5	0	0	30
8	11	42,5	50	66	0,6	0,3	0,6	264	287	282	159	172	141	0	30	0
9	247	454	289	224	1,2	0,4	0,35	270	195	209	61	178	91	100	500	76,67
10	33	81	106	121	0,3	0,3	0,3	354	324	434	487	403	713	0	0	0
11	16	76	88	75	0,9	0,6	0,7	257	259	165	130	135	106	0	0	0
12	21,5	55	66,5	63,5	0,3	0,35	0,35	296	208	226	257	118	158	500	500	500
13	55,5	143,5	119	103,5	1,4	0,75	0,85	229	234	213	152	107	141	100	300	100
14	56	136	126,5	102	0,5	0,35	0,2	353	326	290	363	668	894	300	500	350
15	6	82	81	73	1,4	0,6	0,7	196	239	224	292	199	234	30	0	0
16	13	55	72	83	0,6	0,5	0,6	262	288	308	174	110	170	0	0	0
17	18	128	102	97	0,4	0,4	0,4	248	214	211	464	285	336	30	100	30
18	9	98	139	129	0,65	0,5	0,3	200	166	152	200	62	121	100	0	0
19		63	74		0,8	0,4		162			67			0	0	
20	14	75	72,5	81	0,5	0,3	0,3	237	201	195	256	163	186	65	75	30
21	11	61	88,5	61	0,3	0,2	0,35	289	321	311	80	129	155	0	15	0
22	33	130	111	106	0,8	0,5	0,5	175	179	198	153	169	235	0	30	75
23	19	227	153	102	0,6	0,3	0,5	206	200	169	244	260	278	0	0	0
24	73	113	109	115	0,55	0,4	0,5	338	299	242	1124,5	986	400	0	0	0
25	46	142	150	164	0,3	0,3	0,4	285	307	236	155	137	135	30	30	500
26	14	106	95	83	0,7	0,6	0,6	254	223	226	151	136	126	30	30	0
27	20	119	77,5	68	0,4	0,2	0,3	290	352,5	341	326	362,5	323	76,67	100	100
28	12,5	85	141	134,5	0,3	0,2	0,4	198	232	211,5	204	243	216	100	0	0
29	15	91	72	98	0,5	0,4	0,4	246	227	183	157	230	224	0	0	0
30	25	86,5	102	79	0,6	0,4	0,5	185,5	228	218	79,5	87	75	0	0	0
31	59,6	60	52,5	57	0,4	0,35	0,4	230	323	348	321	556	726	100	30	30
32	11	82,33	67	56	0,5	0,3	0,5	265	187	171	386	388	193	0	0	0
33	11	178,67	217	213	0,53	0,4	0,7	225	195	203	136	105	95	0	0	0
34	157	99,5	112	95	1,05	1,3	0,9	202	240	258	120,5	123	234	0	0	0
35	10	78	100	97	0,6	0,5	0,6	253	280	241	141	237	185	0	0	0
36	40	88,5	97	83	0,75	0,5	0,4	392	288	351	443	268	381	0	0	0
37	43,5	140	112	162	0,5	0,3	0,25	300	285	381	212	107	130	500	500	400
38	16	85,5	78	77	1,15	1	0,6	185	212	178	107	101	61	0	0	0
39	38	141	135	129	0,5	0,3	0,5	251	232	259	216	204	400	0	0	0
40	86	204	145	172	0,6	0,5	1	219	177	212	250	248	220	30	100	30
41	17	129	118	115	0,6	0,3	0,2	197	158	168	375	320	283	0	0	0
42	30	102,5	112,5	116,5	0,55	0,3	0,3	208	168	171	172	85	104,5	0	0	0
43	34	51	80	75	0,6	0,3	0,4	216	234	203	149	149	171	0	0	0
44	51	77	101,5	96	0,65	0,35	0,6	172	175	208	141	115	116	0	0	0
45	14	87	69,5	59	0,65	0,45	0,4	349	238	293	141	168	130	30	0	0
46	34	307	141	123,5	0,9	0,6	0,45	253	218	236	271	233	190	30	65	100
47	26	65	142	71	0,5	0,3	0,4	243	220	315	171	212	195	30	30	30
48	34	142	130	108	0,3	0,3	0,25	289	250	246,5	85	105	70	500	500	500
49	18	88	86,5	84	0,65	0,3	0,3	273	232	209	317	266	257	65	100	0
50	12	63	67,5	78,5	0,5	0,3	0,3	172	201	211	66	76,5	123	30	0	0

Patient Nr.	GGT nach 6 Monaten	AP vor Umst.	AP nach 3 Monaten	AP nach 6 Monaten	Bilirubin vor Umst.	Bilirubin nach 3 Monaten	Bilirubin nach 6 Monaten	Cholesterin vor Umst.	Cholesterin nach 3 Monaten	Cholesterin nach 6 Monaten	Triglyzeride vor Umst.	Triglyzeride nach 3 Monaten	Triglyzeride nach 6 Monaten	Proteinurie vor Umst.	Proteinurie nach 3 Monaten	Proteinurie nach 6 Monaten
51	37	86	93	76	0,6	0,3	0,5	191	229	199	218	265	168	0	75	150
52	11	187,67	99	86,5	0,27	0,2	0,15	260	330	367	183	256	369	366,67	300	500
53	19,5	115	81	80,5	0,75	0,3	0,3	202	209	206	254	345	180	30	30	30
54	15	110	85	80	0,4	0,3	0,5	249	252	234	135	261	192	300	0	0
55	7	125,5	184	197	0,65	0,5	0,5	267	242	227	681	285	276	30	0	0
56	21	130	181	181	0,4	0,45	0,3	259	422	396	253	356	286	0	0	0
57	166	121	148	102	0,85	0,5	0,4	187	167	191	147	194	162	0	0	0
58	45	96	107	74	0,4	0,3	0,3	294	324	330	249	257	312	300	500	0
59	52	93	83	129	0,6	0,4	0,4	240	195		175	119		76,67	150	52,5
60	11	84	75	81	2,4	0,9	1,6	248	156	174	396	247	476	0	0	0
61	21	91	56	57	0,5	0,4	0,3	289	257	257	284	265	260	30	30	100
62	15	60	55	54	1,3	1	0,9	208	182		143	68		75	75	75
63	15	87	137	184	0,5	0,4	0,6	255	211	256	154	160	130	0	30	0
64	46	51,5	70	66	0,55	0,2	0,3	177,5	284	299	47	216	299	30	75	75
65	12	96	88,5	89	1,2	0,6	0,7	216	299	254	217	317	364	30	30	30
66	16	125	102	113	0,3	0,2	0,2	170	160	240	288	198	995	100	500	500
67	13	70	70	68	0,9	0,7	0,8	230	227	184	221	236	172	0	0	40
68		49			1,1			254			109			0	75	25
69	34	120			0,4			295			340			30	25	25
70	11	58		62	1		0,6	284		244	90		122	0	0	0
71														0	128	201,5
72	20	127	84,5	76	0,5	0,4	0,3	285	276	302	229	223	209	100	65	500
73	5	63	59	55	0,6	0,5		196			207	53	67			10
85	12	144	132	120	0,4	0,3	0,2	278			219	86	112	0	0	0
74		104	72,5		0,5	0,3		197				95		0	0	
75		87	54		0,5	0,4		354	263		170	124		500	500	
76		166	179		0,4	0,5		244	221		336	255		30	30	
77		71	62		0,7	0,6		213	211		235	230		47,5	30	
78		160	156		0,3	0,2		351	310		187	223		300	165	
79		58	44		0,5	0,2		322	230		80	68		233,33	76,67	
80		109	62		0,7	1,3		302	73		648	155		30	0	
81		109			0,2			214			163			30		
82		206,5	163		0,3	0,4		239	208		279	158		30	100	
83		85	65		1,1	1,1		243			227			30	0	
84		109	116		0,6	0,8		219			130			0	0	

Patient Nr.	Kreatinin vor Umst.	Kreatinin nach 3 Monaten	Kreatinin nach 6 Monaten	Krea.-Cl. vor Umst.	Krea.-Cl. nach 3 Monaten	Krea.-Cl. nach 6 Monaten	Gewicht vor Umst.	Gewicht nach 3 Monaten	Gewicht nach 6 Monaten	Abbrecher Einnahme Dauer	bei Abstoß.: Art der Therapie	Kreatinin während der Abst.-Period.	MMF-Dosis vor der Abst.-Period.	MMF-Spiegel vor der Abst.-Period.	Immunsupp. vor der Umst. auf MMF
1	2,9	2,6	2,7	21,4	22,94	23,49	56,5	54	58						1
2	2,55	2,6	2,37	39,27	39,62	40,28	61,6	62	58,7						1
3	3,13	2,93	2,6	30,14	31,78	33,48	86	84,6	79,2		1	3,27	17,73	4,8	2
4	1,7	1,43	1,4	53,05	63,45	63,99	75,5	75	75						2
5	1,3	1,6	1,6	95,41	78,34	78,34	94	95	95						2
6	2,3	1,7	1,7	39,34	56,14	57,6	73	77	79						1
7	4,23	2,63	2,73	22,55	35,52	34,34	80,8	78,5	79,2						3
8	2,8	2,5	2,7	30,18	33,37	32,1	78	77	80						2
9	3,1	2,9	2,8	32,15	31,55	34,13	76,25	70	73						1
10	1,4	1,5	1,3	37,64	35,35	39,69	48	48,3	47						2
11	0,6	0,75	0,8	90,55	72,44	67,92	59	59	59						2
12	4,45	4,3	4,65	21,01	20,76	19,23	82	78	78,5						3
13	4,83	4,86	5,16	11,39	11,21	10,47	60,5	60	59,5						1
14	2,96	2,73	3,16	27,21	28,35	25,32	73,5	70,5	73						2
15	1,7	1,7	1,7	40,59	38,9	40,02	72	69	71						2
16	2,9	2,2	2,9	31,85	41,68	32,94	82,1	81,5	84,9						2
17	2,85	2,1	1,7	29,85	39,64	49,3	75,4	74	74,5						1
18	2,13	1,7	1,5	46,05	56,93	64,52	68	67	67						1
19	1,1	1,3		83,04	73,16		67,8	70,6							1
20	2,93	2,7	2,6	30,53	33,18	34	74	75	74						1
21	3,4	2,45	2,4	30,88	41,05	42,43	80	77	78						1
22	4	2,5	2,06	20,5	32,12	39,25	71,8	70,5	71						1
23	1,63	1,15	1,1	39,22	58,31	64,14	65	68,3	72						1
24	3	2,36	2,6	26,18	33,05	30,61	72,5	71,95	72,8						3
25	4,33	4,07	4,3	17,38	17,89	17,32	83,9	81	83						1
26	2,4	1,6	1,7	25,59	38,5	36,23	72,5	72,7	72,7						1
27	2,4	1,9	1,8	36,02	45,93	49,06	66,5	67,2	68						1
28	2,67	1,93	1,83	53,84	73,42	77,16	88	87	87						1
29	1,9	2	2,1	53,53	50,52	48,12	75,5	75	75						2
30	1,25	1,2	1,45	92,87	83,61	71,57	99,5	86	88						2
31	1,83	1,5	1,6	38,1	47,43	42,87	77,5	79,3	76,45						2
32	2,07	1,67	1,7	54,57	65,9	63,89	95,5	93	92						1
33	3,07	2,6	2,4	19,23	22,07	24,3	61,5	60	61						3
34	1,27	1,25	1,33	79,03	80,54	75,78	72,7	73,1	73,4						2
35	1,4	1,3	1,55	75,05	80,82	64,67	85	85	81						2
36	2,63	2,3	1,87	26,49	29,64	37,12	84,4	82,5	84						2
37	3,23	2,63	2,5	29,66	35,64	37,67	82,85	79,05	81,6						2
38	2,5	2,55	2,3	29,56	29,8	32,58	70	72	71						2
39	2,65	1,25	1,4	25,33	54,28	48,29	68,5	69,25	69						1
40	2,1	1,8	2,1	35,71	41,67	36,31	60	60	61						2
41	2,77	2,4	2,3	31,99	35,57	37,29	86,6	84,2	84,6						1
42	2,1	1,55	1,9	47,78	65,39	53,05	88,1	89	88,5						1
43	2,6	1,51	1,2	32,42	56,36	72,25	105	106	108						1
44	1,25	1,1	1,15	69,76	78,9	75,93	83	82,6	83,1						2
45	1,95	1,95	1,5	32,18	32,4	41,91	61,1	61,5	61,2						1
46	1,6	1,4	1,4	92,71	109,48	113,02	120	124	128						1
47	1,6	1,67	1,4	60,35	52,84	68,18	88	86	87						2
48	2,65	3,4	4,73	32,33	22,17	16,99	95,5	84	89,5						1
49	3,62	3,7	4,6	19,85	18,65	15,13	66,8	64,9	65						2
50	2,9	2,85	3,3	44,33	44,35	38,74	89	87,5	88,5		1	3,13	11,24	2,25	2

Patient Nr.	Kreatinin vor Umst.	Kreatinin nach 3 Monaten	Kreatinin nach 6 Monaten	Krea.-Cl. vor Umst.	Krea.-Cl. nach 3 Monaten	Krea.-Cl. nach 6 Monaten	Gewicht vor Umst.	Gewicht nach 3 Monaten	Gewicht nach 6 Monaten	Abbrecher Einnahme Dauer	bei Abstoß.: Art der Therapie	Kreatinin während der Abst.-Period.	MMF-Dosis vor der Abst.-Period.	MMF-Spiegel vor der Abst.-Period.	Immunsupp. vor der Umst. auf MMF	
51	2,45	2,43	2,53	35,94	37,24	36,7	88,8	91	91,6						1	
52	3,17	1,55	1,7	28,88	58,42	53,48	75,3	75,2	75,5						1	
53	2,3	1,9	2	45,27	54,39	52,67	78	77,5	79						1	
54	2,5	2,3	2,56	43,44	47,78	42,93	85	86	86						1	
55	5,23	2,4	2,1	15,49	33,94	37,19	64	64,45	61,8						1	
56	2,9	1,5	1,4	25,84	49,77	52,18	69,75	69,5	68						3	
57	3	2,87	3	14,84	15,55	14,84	46	46	46						2	
58	2,2	1,9	1,93	37,75	43,14	42,76	78	77	77,5						1	
59	2,5	1,9	2,05	33,82	43,4	40,32	76	74							1	
60	2,1	2,1	2,3	49,38	47,5	45,02	71,1	68,4	71						1	
61	5,1	5,1	5,75	15	14,69	12,28	66	64,5	61						1	
62	2,15	1,8	1,73	41,59	49,09	52,39	76,6	75,5	76,2						1	
63	3,6	2,27	2,4	22,95	36,62	33,1	67,6	67,7	65						1	
64	3,1	2,9	2,8	29,99	32,46	33,34	71,2	72,1	71,5						2	
65	2,8	2,1	1,8	35,97	47,96	55,72	71,8	71,8	71,5						1	
66	1,9	1,83	2,22	37,87	39,85	32,76	74	75	74,8		1	2,6	20	1,9	1	
67	2,14	2,1	2,24	44,89	46,24	44,3	91	92	94						2	
68	2,9	2,63	3,46	28,49	33,37	24,66	78,3	84,25	81,9		1	4,65	8,9		3	
69	2,3	1,46	1,47	26,67	42,03	41,75	67,5	67,5	67,5						1	
70	0,9	0,74	0,8	117,96	142,3	130,27	98	96,5	96,2						2	
71	3,4	2,15	2,38	28,76	43,23	37,7	85,2	90,5	90,3						1	
72	2,87	3,37	3,65	54,47	46,17	41,65	117	116,5	114		1	3,5	17,17	1,9	2	
73	1,34	1,5	1,4	44,4	39,25	44,27	48	47,5	50						2	
85	3,35	2,95	2,7	21,16	23,74	23,44	48,5	48	43,4						1	
74	3,83	3,97		23,24	21,69		73,7	71,15			15				1	
75	2,6	2,45		23,47	24,38		64,6	63,2			45				1	
76	2,7	2,8		48,67	48,17		114	117			7				3	
77	2,87	2,4		18,95	21,83		57,5	55,4			34	1	3,7	9,03	3,95	1
78	2,03	2,1		43,25	43,87		74	74			14				1	
79	2,93	6,37		39,6	17,58		85	82			116	1	6,22	24,39	3	1
80	3,13	2,53		32,2	40,26		79,5	84,2			63	1	2,6	23,75	2,7	1
81	3,1	3,5		22,39	19,83		51	51			5				3	3
82	4,57	5,4		16,16	13,41		57,3	56			108				3	3
83	2,9	3,2		29,59	24,79		78,2	72,3			15				2	2
84	2,8	2,7		24,65	26,81		70	73,4			1				1	1

9 Lebenslauf

Alexandra Becht, geboren am 09.03.1969 in Frankfurt am Main,
wohnhaft in 65835 Liederbach, Alt Oberliederbach 36

1975 – 1979	Grundschule in Liederbach
1979 – 1985	Eichendorff-Gesamtschule, Realschulzweig, Kelkheim Mittlere Reife
1985 – 1988	Ausbildung zur Kauffrau im Groß-und Außenhandel Fa. Rothenberger, Kelkheim Abschluß: Januar 1988
1988 – 1989	Tätigkeit als Sachbearbeiterin im Export Fa. Rothenberger, Kelkheim
1990 – 1991	Tätigkeit als Sachbearbeiterin im Export Fa. Hoechst AG, Frankfurt am Main
1992 – 1994	Hessenkolleg Frankfurt Allgemeine Hochschulreife
April 1995	Immatrikulation an der medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
August 1997	Ärztliche Vorprüfung
März 1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Frankfurt am Main, im Oktober 2002

10 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe – Universität in Frankfurt am Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Mycophenolat Mofetil bei
Nierentransplantierten: Auswirkung auf die Transplantatfunktion
und das Nebenwirkungsprofil**

im Zentrum der Inneren Medizin der Universitätskliniken Frankfurt am Main, Abteilung Nephrologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E.-H. Scheuermann mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. J. Goßmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ein Abstract dieser Arbeit wurde in der American Society of Nephrologie im Jahre 2001 veröffentlicht.

Frankfurt am Main, im Oktober 2002