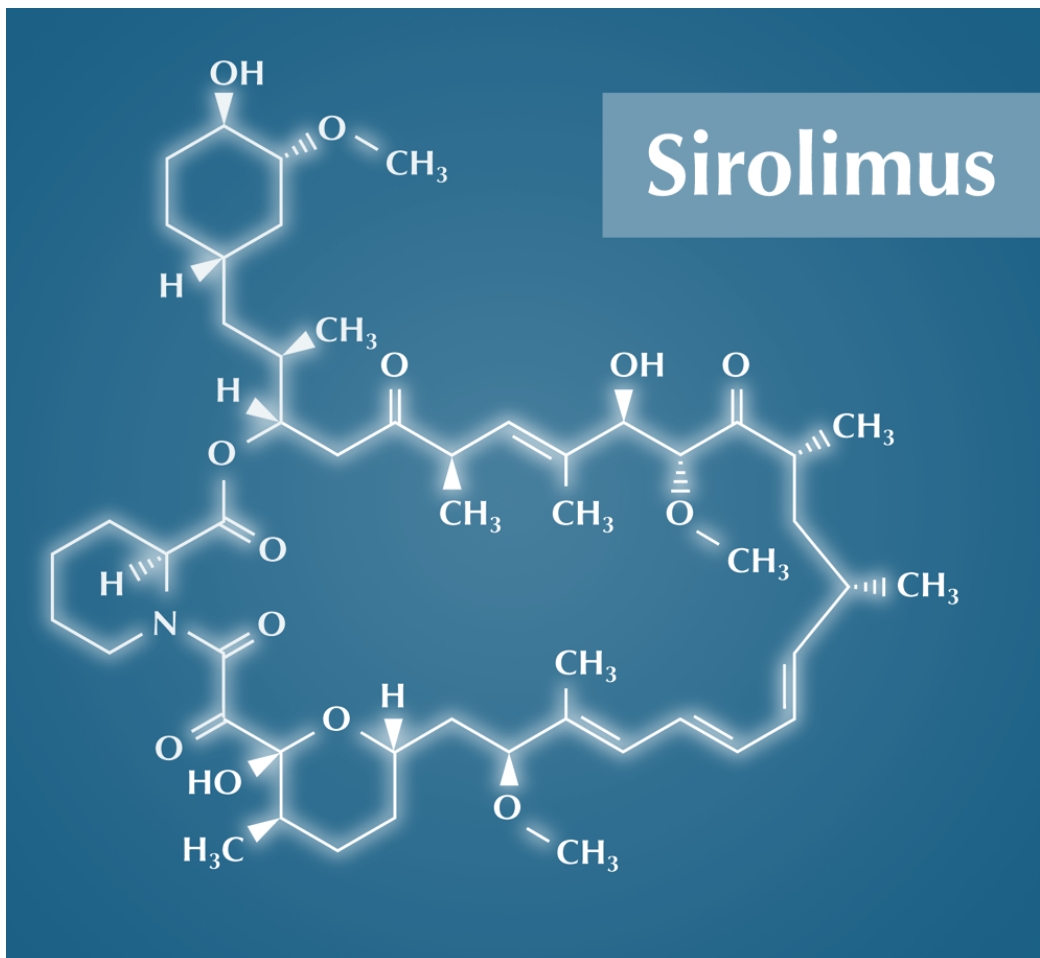


LANGZEITSCHUTZ FÜR TRANSPLANTIERTE NIEREN

IMMUNSUPPRESSION MIT SIROLIMUS SENKT RISIKO FÜR TRANSPLANTATNEPHROPATHIE



LANGZEITSCHUTZ FÜR TRANSPLANTIERTE NIEREN

Prädiktor für die Lebensdauer transplantierter Nieren: Serumkreatinin im ersten Jahr

Dank der Fortschritte bei chirurgischer Technik und immunologischem Akutmanagement überleben nach Nierentransplantation (NTX) kontinuierlich mehr Patienten das erste kritische Jahr mit einem intakten Organ. Im Gegensatz dazu stagniert die Lebensdauer der transplantierten Nieren bei einer Halbwertszeit von etwa zwölf (postmortale Spenden) bis zwanzig Jahren (Lebendspenden). Hauptursache hierfür ist nach Angaben von Claudio Ponticelli, Mailand, Italien, mit einer Inzidenz von 40 bis 50 % eine chronische Transplantatnephropathie. Wesentlich seltener (5 bis 10 %) beruht der schlechende renale Funktionsverlust auf einem Rezidiv der zur NTX führenden Erkrankung. In den übrigen Fällen geht das Transplantat durch den vorzeitigen – in der Regel kardiovaskulär bedingten – Tod des Empfängers verloren (1).

Als prädiktiv für die langfristige Funktionsfähigkeit transplantierter Nieren hat sich die Entwicklung des Serumkreatinins im ersten postoperativen Jahr erwiesen. Prognostisch günstig sind *stabile* Konzentrationen unterhalb von 1,5 mg/dl (Abb.1).

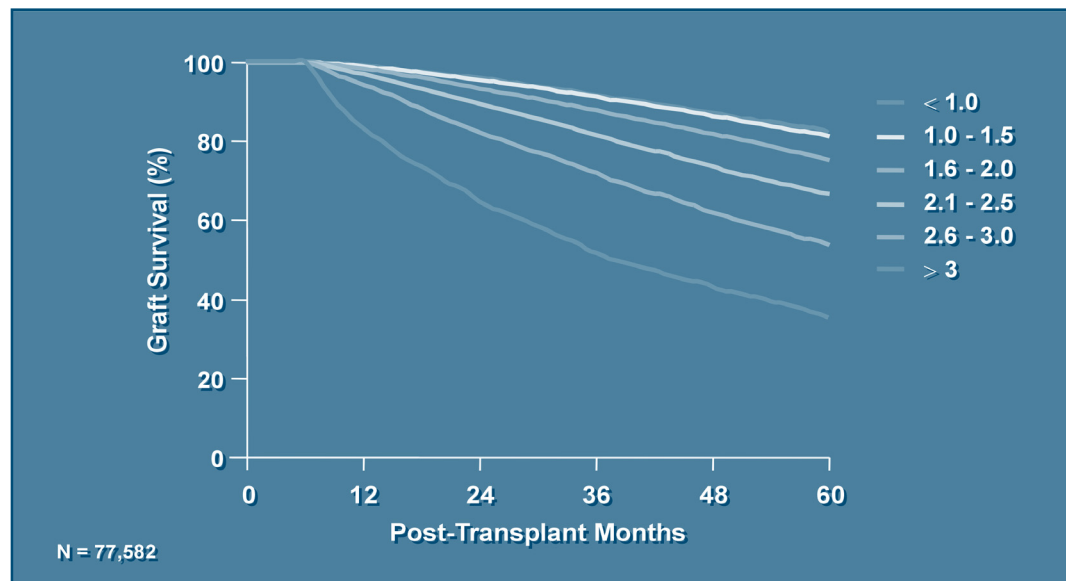
Liege der Wert nach sechs Monaten bereits darüber und/oder steige er in den nächsten sechs Monaten kontinuierlich an, bedeute dies pro 0,25 mg/dl-Schritt den Verlust von zwei bis drei Jahren an Transplantatlebenszeit, veranschaulichte Stuart Flechner, Cleveland, USA, die Bedeutung dieses Warnsignals. Er berief sich dabei auf eine Analyse von über 100.000 zwischen 1988 und 1998 in den USA vorgenommenen bzw. im UNOS-Register (United Network for Organ-Sharing) erfassten NTX (2).

Frühzeitige Biopsie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung

Die Differentialdiagnose der chronischen Transplantatnephropathie ist aufgrund des multidimensionalen Geschehen nicht immer einfach. Berücksichtigen muss man sowohl alloantigenabhängige Faktoren wie HLA-Mismatch oder suboptimale Immunsuppression/Noncompliance bzw. die dadurch provozierten akuten Abstoßungsreaktionen als auch nicht-immunologischen Variablen. Dazu zählen zum einen Qualität und Alter des Spenderorgans, Dauer der Ischämiezeit oder perioperative Schädigungen und zum anderen Einflussgrößen, die gleicher-

ABBILDUNG 1

Transplantatüberlebensrate im 5-Jahres-Verlauf und in Abhängigkeit vom Kreatininwert zum Zeitpunkt 6 Monate nach Transplantation (nach Hariharan)



maßen als Auslöser und Trigger fungieren können. Eine Schlüsselrolle neben Hypertonie, Proteinurie, Glukose-/Lipidstoffwechselstörungen und glomerulärer Hyperfiltration wird den nephrotoxischen Eigenschaften der Standardimmunsuppression mit Calcineurininhibitoren (CNI) beigemessen.

Wertvolle Hinweise zur Pathogenese - nicht zuletzt auch zur Abgrenzung von einer rezidivierenden/erstmaligen Glomerulonephritis/-nephrose - liefere die Biopsie, erläuterte Ponticelli das Vorgehen. Allerdings dürfe man nicht zu lange damit warten, da sich über die Zeit die histologischen Charakteristika immer schwerer unterscheiden ließen (Tab.1).

Für das therapeutische Management bei chronischer Transplantatnephropathie könne man zwar nur grobe Empfehlungen geben. Jedoch sei – unabhängig von der vermuteten Genese – die regelmäßige Kontrolle und gegebenenfalls aggressive Behandlung der nicht-spezifischen akzelerierenden Faktoren unbedingt erforderlich. Ebenfalls frühzeitig sollte man eine Modifikation des immunsuppressiven Regimes in Erwägung ziehen.

Eindeutig: Arteriopathie mit interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie

Ein wichtiges Indiz für die nephrotoxischen CNI-Eigenschaften sind für William M. Bennett, Portland/USA, die Erfahrungen nach Transplantation anderer solider Organe.

Dies werde leider noch immer unterschätzt, wie eine aktuelle Auswertung verschiedener TX-Re-

gister in den USA zeige (3). Man hatte dabei die Daten von 69.321 Patienten berücksichtigt, bei denen zwischen 1990 und 2000 Herz, Leber, Lunge oder ein Darmsegment transplantiert worden war. In dieser Kohorte lag das Risiko, innerhalb von fünf Jahren eine schwere Niereninsuffizienz (definiert als Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter einen Wert von 29 ml/Minute/1,73 m² Körperoberfläche) zu entwickeln, bei durchschnittlich 16,5 %. Die Spannweite reichte von 6,9 % nach Herz-TX bis 21,3 % nach Darm-TX. 28,9 % der Betroffenen waren bereits dialysepflichtig bzw. auf der Warteliste für eine NTX.

Am Tiermodell lassen sich nach Aussage von Bennett die CNI-induzierten Veränderungen der Nieren inzwischen recht gut nachvollziehen. Vermutlich durch Hemmung der NO-Synthese (Stickoxid) sowie Aktivierung von Angiotensin II und anderer Mediatoren kommt es zur Vasokonstriktion präglomerulärer afferenter Arteriolen und Abnahme des renalen Blutflusses. Der Anstieg des Serumkreatinins verläuft meist asymptomatisch. Warnzeichen sind Hypertonie, Flüssigkeitsretention und Hyperurikämie. In diesem Stadium seien Biopsien noch ohne Befund und die funktionellen Vorgänge nach Reduktion oder Absetzen von CNI in der Regel reversibel, beschrieb Bennett den Beginn der pathologischen Kaskade.

Wird das immunsuppressive Regime nicht modifiziert, kann sich über die Zeit, aber auch schon nach sechs- bis zwölfmonatiger CNI-Exposition, eine weitgehend irreversible Arteriopathie mit dem typischen histologischen Bild der tubulären Atrophie und interstitiellen Fibrose entwickeln. Hierbei korreliert der Grad der Fibrose mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz.

Nicht-immunologische Faktoren	Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion	Transplantat-Glomerulopathie
Komplement C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren		Duplikation der glomerulären Basalmembran
nein	ja	
keine Tubulitis	Enderteritis obliterans	T-Zell-Aktivierung?
keine interstitielle Inflammation	zirkulierende HLA-Antikörper	
Dosisreduktion oder Elimination der Calcineurininhibition	Intensivierung der Immunsuppression	Intensivierung oder Modifikation der Immunsuppression?

TABELLE 1
Konsensusempfehlungen zum Vorgehen bei chronischer Transplantatnephropathie abhängig von den Ursachen / Biopsiebefunden (nach Ponticelli)

Als mögliche Stimulatoren gelten Angiotensin II und TGF-Beta (Transforming Growth Factor). Bennett wies auch darauf hin, dass sich Cyclosporin und Tacrolimus hinsichtlich ihres nephrotoxischen Potentials nicht wesentlich unterscheiden. Außerdem korrelierte bei beiden Substanzen das Risiko für eine Transplantatnephropathie weder mit der Höhe der Dosis pro kg Körpergewicht noch mit dem Talspiegel und nur schwach mit der Dauer der Therapie.

Sirolimus ist nierenschonend und erhöht die Chance auf langfristigen Funktionserhalt von Nierentransplantaten

In der Transplantationsmedizin sucht man bereits seit Jahren intensiv nach einem Ausweg aus der paradoxen Situation, dass nach NTX das etablierte immunsuppressive Management mit CNI auf der einen Seite zuverlässig die akute Abstoßung des transplantierten Organs verhindert, auf der anderen Seite aber gleichzeitig eben dieses Organ irreversibel schädigen und damit seine Lebensdauer limitieren kann. Als Alternative wird zurzeit in vielen Zentren der Einsatz von Sirolimus (Rapamycin, Rapamune®) in unterschiedlichen Protokollen getestet. Davon zeugt auch die große Zahl von Studienergebnissen und Erfahrungsberichten beim ESOT 2003 in Venedig. Der Stellenwert von Sirolimus lässt sich nach Überzeugung von Carl Groth, Stockholm/Schweden, der bereits sehr früh in die klinische Entwicklung der Substanz involviert war, in zwei Punkten zusammenfassen:

- Die immunsuppressive Potenz von Sirolimus ist derjenigen von Cyclosporin ebenbürtig.
- Die Sicherheitsprofile von Sirolimus und CNI unterscheiden sich - wesentliches Merkmal ist hierbei das Fehlen der Nephrotoxizität bei Sirolimus.

Sirolimus ist der erste Vertreter der sogenannten mTOR-Inhibitoren. Diese neue Klasse von Immunsuppressiva unterbreche zwar ebenso wie Cyclosporin/Tacrolimus die zur T-Zellaktivierung führende Signalkette. Blockiert werde jedoch nicht das Calcineurin (Signal I), sondern das „mammalian Target of Rapamycin“ (Signal III), erklärte Claudio Ponticelli den entscheidenden pharmakodynamischen Unterschied. Der spätere Eingriff in die immunologische Kaskade schütze vergleichbar gut vor Abstoßungsreaktionen, ohne aber die renalen Funktionen und Strukturen ungünstig zu beeinflussen oder den

Blutdruck zu steigern. Daneben scheint Sirolimus spezifische Eigenschaften zu besitzen, die sich zusätzlich positiv auf die langfristige Prognose der Patienten aufwirken. Nachgewiesen sind zum einen ein ausgeprägter antiproliferativer Effekt und zum anderen die Hemmung von Mechanismen, die zur Tumorangiogenese, zum Krebszellwachstum und zur Metastasierung führen können.

Nach drei Jahren CNI-freier Prophylaxe signifikant höhere Transplantatüberlebensrate

Dass Sirolimus den Erwartungen bisher gerecht wurde, lassen die Dreijahresdaten einer auf insgesamt fünf Jahre ausgelegten Studie unter Beteiligung von TX-Zentren in Europa, Australien und Kanada erkennen. Die erste Zwischenauswertung nach zwölfmonatiger Laufzeit hatte 2001 zur Zulassung von Sirolimus für die Abstoßungsprophylaxe nach NTX durch die europäische Arzneimittelbehörde geführt. In dieser Studie war zunächst eine Tripelprophylaxe mit Cyclosporin, niedrigdosiertem Sirolimus (Talspiegel >5 ng/ml) und Steroiden durchgeführt worden (n=525). Nach drei Monaten erfolgte dann bei Patienten mit stabiler Transplantatfunktion eine Randomisierung in zwei Patientengruppen: Entweder wurde das immunsuppressive Regime unverändert fortgeführt (n=215) oder Cyclosporin bei gleichzeitiger Erhöhung der Sirolimus-Dosis (Talspiegel 20 bis 30 ng/ml) ausschleichend abgesetzt (n=215).

Das bisher wichtigste Ergebnis dieser Studie ist für Rainer Oberbauer, Wien/Österreich, der signifikant höhere Anteil von Patienten mit funktionfähigem Nierentransplantat im Sirolimus-Arm (4, Abb.2). Denn es sei seines Wissens das erste Mal überhaupt, dass für das Absetzen des „Goldstandards Cyclosporin“ ein Vorteil bei einem harten Endpunkt wie Transplantatlebensdauer habe gezeigt werden können. Mit Hilfe eines statistischen Modells wurde auf der Basis der bisherigen Entwicklung der glomerulären Filtrationsraten und unter Einbeziehung des maximalen Beobachtungszeitraums (bis zu 54 Monate) hochgerechnet, dass der Abstand bei den Transplantatüberlebenszeiten vom dritten bis zum zehnten Jahr nach Transplantation von absolut 6 auf voraussichtlich 20 %-Punkte zunehmen wird (5, Abb. 3).

Die Patienten hatten relativ früh von der Umstellung der Immunsuppression profitiert. Bereits drei Monate nach Absetzen von Cyclosporin war das Serumkreatinin im Mittel signifikant niedriger ($p < 0,001$) als im Vergleichskollektiv. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil oder verbesserte sich sogar, während sich die Nierenfunktion unter Beibehaltung des CNI kontinuierlich verschlechterte (Abb.3).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen war unabhängig von potentiell die Nierenfunktion limitierenden Faktoren wie etwa postmortale Organspende, HLA-Mismatch (≥ 4), Spenderalter (> 50 Jahren), verzögerte Transplantatfunktion oder akute Abstoßungsreaktion in den ersten drei Monaten nach Transplantation (6).

Ebenfalls rasch verbessert hatte sich nach Absetzen von Cyclosporin die Blutdrucksituation. Im Durchschnitt waren die Werte ab dem dritten Monat nach Randomisierung statistisch signifikant niedriger als im Sirolimus / Cyclosporin-Arm und lagen nach drei Jahren im Mittel bei diastolisch 76 versus 81 mmHg ($p = 0,006$) und bei systolisch 131 versus 140 mmHg ($p = 0,002$). Bei den Lipidspiegeln zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede (7). Aufgrund dieser Daten war es für Oberbauer nicht überraschend, dass sich die Vorzüge von Sirolimus auch in den histologischen Befunden einer Subgruppe von mehrmals biopsierten Studienteilnehmern ($n = 32/31$) widerspiegeln. Während sich der CADI-Score (Chronic Allograft Damage Index) nach zwölf Monaten noch nicht unterschieden hatte, ergab sich nach drei Jahren für die Patienten unter dem CNI-freien Regime ein statistisch signifikant ($p = 0,003$) besseres Ergebnis.

Zahlreiche Konzepte zur Optimierung der Immunsuppression derzeit in Erprobung

Auf der Suche nach einer immunsuppressiven Strategie mit optimalem Nutzen/Risiko-Profil werden gegenwärtig verschiedene Konzepte erprobt. Gewissermaßen als Weiterentwicklung des in der Zulassungsstudie getesteten Regimes wird gegenwärtig mit ähnlichem Design in Frankreich, Großbritannien, Schweiz und Südafrika untersucht, ob eine Monotherapie mit Sirolimus auch dann der Kombination mit Cyclosporin überlegen ist, wenn die CNI-Erhaltungs-

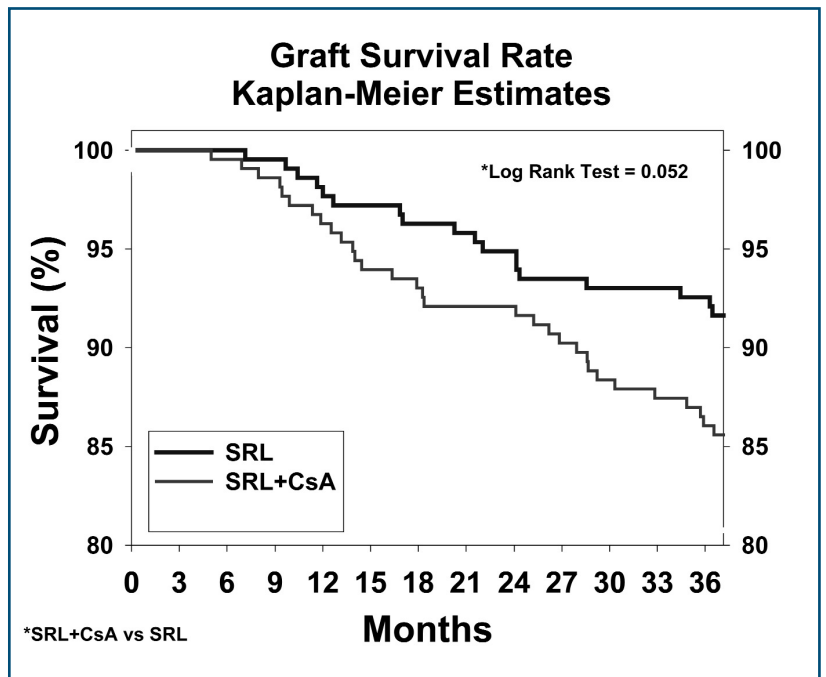


ABBILDUNG 2

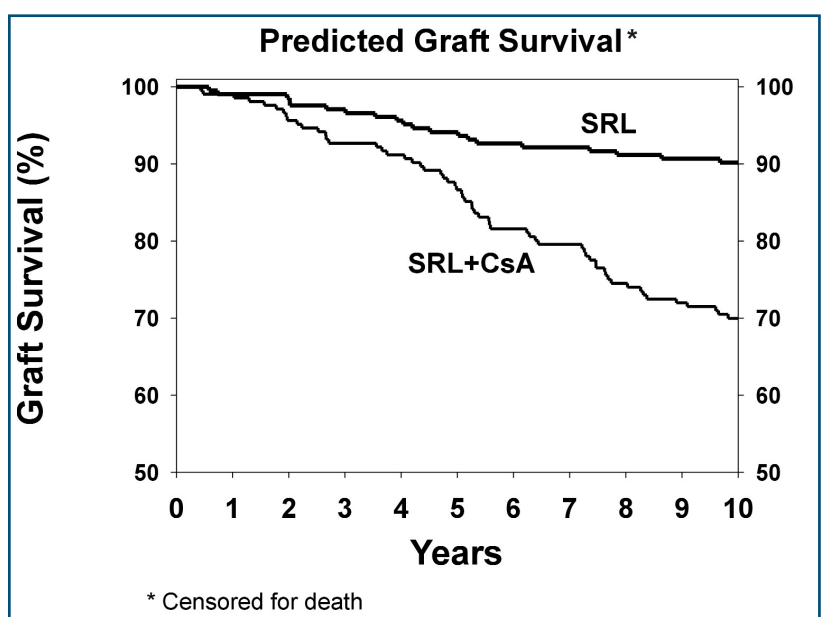
Transplantatüberlebensrate im 3-Jahresverlauf (nach Oberbauer)

dosis niedriger ist (Talspiegel 50 bis 100 ng/ml) als derzeit üblich. Nach NTX hatten alle Patienten ($n = 279$) zunächst Cyclosporin plus Sirolimus plus Steroide erhalten und waren dann drei Monate später bei stabiler Transplantatfunktion randomisiert dem Minimierungs- ($n = 101$) oder Eliminationsarm ($n = 105$) zugeordnet worden.

In beiden Kollektiven wurden für Sirolimus Talspiegel zwischen 8 und 16 ng/ml angestrebt und die Steroidtherapie schrittweise reduziert. Eine Zwischenauswertung nach zwölfmonatiger Studienlaufzeit ergab für beide Gruppen Patienten- und Transplantatüberlebensraten von

ABBILDUNG 3

Hochrechnung der Transplantatüberlebensraten auf Basis von 54-monatiger realer Nachbeobachtung (nach Campistol)



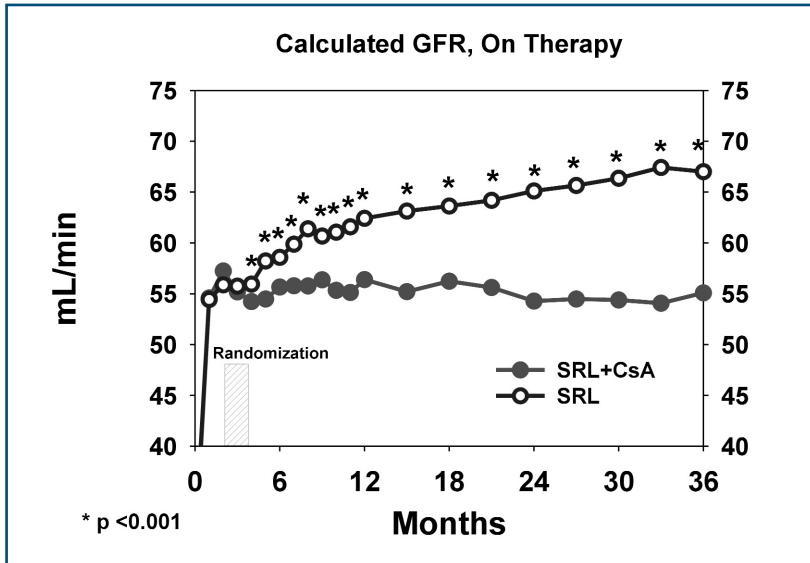


ABBILDUNG 4

Nierenfunktion (GFR) im 3-Jahresverlauf (nach Oberbauer)

über 98 %. Obwohl nach Randomisierung im Cyclosporin-Eliminationsarm mehr Patienten eine leichte bis mittelgradige Abstoßungsreaktion erlitten hatten als im Minimierungsarm (acht versus vier Patienten), war die Nierenfunktion im Durchschnitt signifikant ($p=0,0001$) besser – GFR 70,9 versus 54,6 ml/min (8).

Demgegenüber eher konservativ ist die Vorgehensweise von drei in Europa und den USA an-

gelaufenen randomisierten Multizenterstudien. Man möchte wissen, welche potentiellen Vorteile es hat, nach NTX Sirolimus zusammen mit Steroiden und jeweils niedrigdosiertem Cyclosporin oder Tacrolimus einzusetzen statt einer Kombination mit den CNI in Standarddosierung. Die Sechs- bzw. Zwölfmonatsdaten von insgesamt über 850 eingeschlossenen Patienten lassen relativ übereinstimmend erkennen, dass sich die beiden Optionen in Hinblick auf den Schutz vor akuten Abstoßungsreaktionen und auf das Transplantat- bzw. Patientenüberleben nicht signifikant unterscheiden. In den jeweiligen Studienarmen mit reduzierter CNI-Dosis war jedoch das Serumkreatinin im Durchschnitt signifikant niedriger (9,10).

Auch von Anfang an CNI-frei nach NTX ist möglich

Den Schluss, dass es – anders als in der aktuellen Fachinformation für Sirolimus beschrieben – nach NTX eigentlich keiner initialen CNI-Phase bedarf, sondern eine von Anfang an auf Sirolimus basierende Immunsuppression sowohl sicher als auch vorteilhaft für den Erhalt der Nierenfunktion ist, zog Stuart Flechner, Cleveland/USA, aus den Daten einer an seinem Zentrum durchgeführten Untersuchung (11). Alle

TABELLE 2

Nierenfunktion im zeitlichen Verlauf und in Abhängigkeit von der Immunsuppression (nach Flechner)

Patients	SRL/MMF/P	CSA/MMF/P	p-value
	Serumcreatinin mg/dl		
1 mo. (n=31 and 30)	1.45	1.59	.37
3 mo. (n=30 and 30)	1.31 (0.8-2.1)	1.63 (0.9-3.2)	.003
6 mo. (n=29 and 30)	1.29 (0.7-2.2)	1.74 (0.9-4.2)	.008
12 mo. (n=29 and 29)	1.32 (0.7-2.1)	1.78 (1.0-4.0)	.004
18 mo. (n=28 and 27)	1.33 (0.8-2.2)	1.76 (0.9-3.6)	.005
24 mo. (n=28 and 27)	1.36 (0.6-2.5)	1.79 (1.0-4.6)	.008
30 mo. (n=17 and 18)	1.23 (0.7-2,0)	1.91 (1.0-3.4)	.005

TABELLE 3

Nierenbiopsie-Ergebnisse zwei Jahre nach Transplantation (nach Flechner)

	SRL/MMF/P	CSA/MMF/P	P
0 = No CAN	15 (63%)	5 (22%)	0.007
1 = Mild CAN (Grade I) (10-25%)	5 (21%)	10 (43%)	0.23
2 = Moderate CAN (Grade II) (26-50%)	2 (8%)	4 (17%)	0.34
3 = Severe CAN (Grade III) (>50%)	2 (8%)	4 (17%)	0.66
Total with CAN	9 (37%)	18 (78%)	0.007
Total II/III CAN	4 (16%)	8 (34%)	0.001

61 Patienten in dieser Studie waren nach Induktionstherapie mit Basiliximab und hohen (später schrittweise reduzierten) Steroiddosen auf Mycophenolatmofetil und randomisiert entweder auf Sirolimus (Talspiegel nach Bolusgabe 10 bis 12 ng/ml, ab dem sechsten Monat dann 5 bis ng/ml) oder Cyclosporin (Talspiegel zwischen 200 und 250 mg/dl) eingestellt worden. Inzwischen wird ein Nachbeobachtungszeitraum von mehr als dreißig Monaten überblickt.

In Hinblick auf die Endpunkte Patienten- und Transplantatüberleben unterschieden sich die beiden immunsuppressiven Regime nicht signifikant. Das galt auch für die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen, die im Sirolimus-Arm sogar im Trend geringer war (6,4 versus 16,6 %). Ebenfalls vergleichbar war die Zahl von Patienten mit Nebenwirkungen inklusive Wundheilungsstörungen oder Lymphozelen. Besser sei im Sirolimus-Kollektiv aber zu jedem Zeitpunkt die renale Leistungsfähigkeit gewesen, betonte Flechner. Der Unterschied beim Serumkreatinin war bereits nach drei Monaten signifikant (Tab. 2).

Die gegenläufige Entwicklung der GFR veranschaulichte Flechner anhand einer sogenannten Slope-Analyse (Abb. 5). Entsprechend positiv sei das Ergebnis der Kontrollbiopsien zwei Jahre nach NTX gewesen (Tab.3).

Umstellung auf Sirolimus stabilisiert bereits eingeschränkte Nierenfunktion

Immer häufiger wird Sirolimus inzwischen auch als „Rescue-Therapie“ bei Patienten eingesetzt, die unter mehr oder weniger langer CNI-Prophylaxe bereits eine Dysfunktion des Nierentransplantats entwickelt haben. Erstmals systematisch untersucht wurden die Erfolgchancen einer Konversion des immunsuppressiven Regimes in der „Berlin-Barcelona-Studie“. Kriterium für den Einschluss war der histologische Nachweis einer CNI-bedingten Nierenschädigung. Im Mittel lag die NTX sieben Jahre (zwischen vier Monaten und fünfzehn Jahren) zurück. Cyclosporin (n=47) oder Tacrolimus (n=12) wurden ausschleichend abgesetzt und gleichzeitig Sirolimus aufgesättigt. Nach zwölf Monaten hatte sich in 54 % der Fälle die Nierenfunktion verbessert oder stabilisiert. Das durchschnittliche Ausgangsserumkreatinin war bei Respondern tendenziell niedriger als bei den Nonrespondern (Tab. 4).

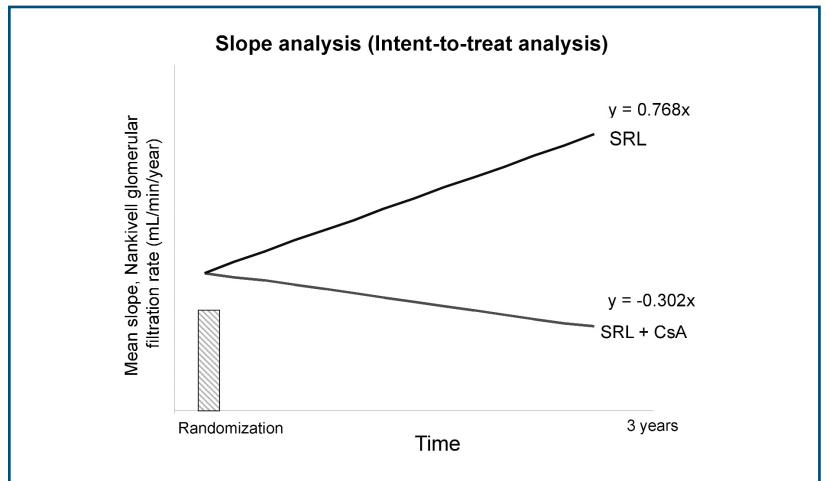


ABBILDUNG 5

Slope-Analyse der Nierenfunktion (GFR) im 3-Jahresverlauf (nach Flechner)

Als prädiktiv für den Erfolg der Therapieumstellung erwies sich der Schweregrad der Proteinurie (12).

Auch aus anderen Zentren liegen inzwischen positive Erfahrungen zur späten Konversion - bis zu fünfundzwanzig Jahre nach NTX - auf eine Sirolimus-basierte Immunsuppression vor. Dabei zeichnet sich übereinstimmend ab, dass die Chancen auf Erholung oder Stabilisierung der Transplantatfunktion höher sind bei kürzerer CNI-Exposition und noch nicht so ausgeprägter renaler Dysfunktion (Serumkreatinin niedriger als 3 mg/dl).

Da sich die CNI-Nephrotoxizität nicht nur auf NTX-Patienten beschränkt, sondern auch für die Empfänger anderer solider Organe eine Gefahr darstellt, könnte Sirolimus auch für diese Kollektive eine Alternative darstellen (3). Auch hierzu liegen bereits positive Erfahrungsberichte aus zahlreichen Ländern vor. Eine der wenigen prospektiven Konversionsstudien bisher wurde im

TABELLE 4

Entwicklung der Nierenfunktion nach Umstellung von Cyclosporin auf Sirolimus

Month	Serum creatinine (mg / dL)		Proteinuria (g / 24hours)	
	0	12	0	12
Responders *	2.75 ±0.75	2.2 ±0.64	519 ±516	729 ±1014
Non-responders	3.15 ±1.02	4.4 ±1.60	1532 ±867	2714 ±1780

* 54% of all patients

Universitätsklinikum Großhadern in München durchgeführt. Eingeschlossen worden waren dreißig Patienten, deren Herz-TX zwei Monate bis vierzehn Jahre zurücklag und deren Serumkreatinin bei durchschnittlich 3,01 mg/dl lag. In 87 % war die Umstellung von Cyclosporin (n=9) oder Tacrolimus (n=21) auf Sirolimus – unter Beibehaltung der Mycophenolatmofetil-Therapie - erfolgreich (Abb.5). Das galt auch für drei Patienten, die bereits dialysepflichtig gewesen waren. Innerhalb des fünfzehnmonatigen Nachbeobachtungszeitraums war keine akute Abstoßungsreaktion aufgetreten und auch die kardiale Leistungsfähigkeit hatte sich nicht verschlechtert (13).

Literatur

- 1) Kreis HA, Ponticelli C. CAUSES OF LATE RENAL ALLOGRAFT LOSS: CHRONIC ALLOGRAFT DYSFUNCTION; DEATH AND OTHER FACTORS. *Transplantation* 2001 (71), Suppl. 11, 5-9
- 2) Hariharan S et al. PORT-TRANSPLANT RENAL FUNCTION IN THE FIRST YEAR PREDICTS LONG-TERM KIDNEY SURVIVAL. *Kidney International* 2002; 62, 311-18
- 3) Ojo A et al. CHRONIC RENAL FAILURE AFTER TRANSPLANTATION OF A NONRENAL ORGAN. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 931-40
- 4) Oberbauer R et al. LONG-TERM FOLLOW-UP SHOWS IMPROVED GRAFT SURVIVAL IN PATIENTS TREATED WITH SIROLIMUS-BASED THERAPY AFTER EARLY CYCLOSPORINE WITHDRAWAL COMPARED WITH CONTINUOUS SIROLIMUS AND CYCLOSPORINE THERAPY. ESOT 2003 Venedig, Poster 293
- 5) Campistol JM et al. A MODEL FOR PREDICTING 10-YEAR GRAFT SURVIVAL (GS) IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS RECEIVING SIROLIMUS MAINTENANCE THERAPY OR SIROLIMUS AND CYCLOSPORINE. ESOT 2003 Venedig, Poster 247
- 6) Riad H. SIROLIMUS MAINTENANCE THERAPY IS BENEFICIAL TO PATIENTS WITH RISK FACTORS FOR REDUCED RENAL FUNCTION. ESOT 2003 Venedig, abstract 6
- 7) Schena F. SIROLIMUS MAINTENANCE THERAPY FOLLOWING CYCLOSPORINE WITHDRAWAL RESULTS IN A FAVORABLE CARDIOVASCULAR RISK PROFILE: 3-YEAR RESULTS OF THE RAPAMUNE MAINTENANCE REGIMEN TRIAL. ESOT 2003 Venedig, abstract
- 8) Jardine A. PHASE III RANDOMISED, MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CONCENTRATION CONTROLLED RAPAMUNE WITH CICLOSPORIN DOSE MINIMISATION OR ELIMINATION IN DE NOVO RENAL TRANSPLANT PATIENTS AT 12 MONTHS. ESOT 2003 Venedig, abstract 108
- 9) Mühlbacher F. AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY & SAFETY OF CYCLOSPORINE REDUCTION IN DE NOVO RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS RECEIVING SIROLIMUS: A DOSE COMPARATIVE STUDY. ESOT 2003 Venedig, abstract 108
- 10) Paczek L. AN OPEN-LABEL, CONCENTRATION-CONTROLLED, RANDOMISED 6-MONTH STUDY OF STANDARD-DOSE TACROLIMUS + SIROLIMUS + STEROIDS COMPARED TO REDUCED-DOSE TACROLIMUS + SIROLIMUS + STEROIDS IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS. ESOT 2003 Venedig, abstract 105
- 11) Flechner SM et al. KIDNEY TRANSPLANTATION WITHOUT CALCINEURIN INHIBITOR DRUGS: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF SIROLIMUS VERSUS CYCLOSPORINE. *Transplantation* 2002, Vol. 74, 1070-1076
- 12) Diekmann F et al. IMPROVEMENT OF RENAL TRANSPLANT FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCINEURIN-INHIBITOR (CNI) NEPHROTOXICITY AND LOW PROTEINURIA ONE YEAR AFTER CONVERSION TO SIROLIMUS (SRL). ESOT 2003 Venedig, abstract 246
- 13) Groetzner et al. CALCINEURIN-INHIBITOR-FREE IMMUNOSUPPRESSION WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL AND SIROLIMUS AFTER CARDIAC TRANSPLANTATION IS SAFE AND IMPROVES RENAL FUNCTION SIGNIFICANTLY. ESOT 2003 Venedig, abstract 80

(Quelle: Satellitensymposium „Renal Function – the Key to Long-term Success in Transplantation“ und Oral Sessions/Poster beim 11th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT) vom 20. bis 24. September 2003 in Venedig)

DR. MED. WOLFGANG ARNS
 TRANSPLANTATIONSZENTRUM KÖLN-MERHEIM
 OSTMERHEIMERSTR. 200
 D-51109 KÖLN
 T 0221/890713398
 F 0221/8991163
 M WOLFGANG.ARNS@UNI-KOELN.DE