

B. Klare¹, C. R. Montoya¹, M. Griebel¹,
M. Stangl², H. Schneeberger³, W. Land³

Verbessertes Patienten- und Transplantatüberleben nach Nierentransplantation im Kindesalter mit meist normaler Endgröße bei 20-jähriger Steroid-freier Immunsuppression

Einführung: Vermindertes Wachstum und eine zu geringe Endgröße sind ein ungelöstes Problem von Kindern nach Nierentransplantation (NTx). Neben der Niereninsuffizienz ist die Steroid (S) -Therapie dafür der wichtigste Grund. Wir berichten über Erfahrungen mit einer vorwiegend S-freien Immunsuppression (Is) bei Kindern nach NTx. Dabei vergleichen wir die wichtigsten Ergebnisse mit einem Überblick aus der Literatur bezüglich Häufigkeit von Abstoßungskrisen (Ak), Patienten- und NTx-Überleben sowie Wachstum ohne S.

Patienten und Methoden: Zwischen 1981 und 2001 wurden 106 NTx (5 Lebend-) bei 92 Kindern (55 m, 37 w; 55 präpubertär, 37 pubertär) 1,7-20 Jahre alt (median 10,1) durchgeführt und 8,1 ± 5,3 Jahre nachbeobachtet. Is: 1. CyA 130 mg/m²/d i.v. oder Tac (ab 10/97) 0,03 mg/kg/d i.v. für 3 Tage. Die Zielspiegel waren anfangs 200 ng/ml bzw. 12 ng/ml. 2. Aza 3 mg/kg/d oder MMF (ab 10/97) 1,2g/m²/d und 3. S initial 60 mg/m²/d. S-Reduktion wöchentlich um 50% bis zu 5 mg/d, danach 3-wöchentlich um 1mg/d. 46 präpubertär- und 28 pubertär transplantierte Kinder (80%) wurden S-frei. Unter 19/106 NTx mit S hatten 7 frühe NTx-Thrombosen.

Ergebnisse: Im 1. Jahr nach Erst-NTx traten bei 43 % alle Patienten Abstoßungskrisen auf (53% unter CyA, 7% unter CyA/MMF oder Tac (n=14)); bei NTx ohne S waren es 37,8%, bei S-Therapie 100%. Ein Jahr nach Ende der S traten bei 29% Abstoßungen auf. Das Erst-NTx-Überleben betrug nach 5,10 und 20 Jahren 79, 59 und 35% und lag ohne S-Therapie in der 1. Dekade (3/81-2/91) nach 5 und 10 Jahren 76,7 bzw. 53,1% und stieg in der 2. Dekade (3/91-2/01) auf 91,7% nach 5 und 10 Jahren (81,7% inclusive der frühen Thrombosen) an. Das Patientenüberleben nach 10 und 20 Jahren betrug 100 bzw. 98,9%.

Im 1. Jahr nach NTx betrug die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit aller 46 präpubertär transplantierten Kinder 8,9 ± 1,9 cm/Jahr (2,8 SD). Das Aufholwachstum hielt bis zu 6 Jahre nach NTx an. Dabei stieg die Körperlänge (KL) von -2,4 SD auf -0,6 SD an. 17 der 46 präpubertär Transplantierten erreichten ihre Endgröße mit einer KL von -0,6 SD ± 1,0 bei einem mittleren Serumkreatinin von 1,9 mg/dl.

Schlussfolgerungen: Eine langzeitige Is ohne S ist bei >80% der Kinder erfolgreich. Dies ermöglicht Aufholwachstum, eine normale Endgröße und verbessert die Rehabilitation der Kinder wesentlich. Das Patienten- und Transplantatüberleben war ausgezeichnet besonders bei NTx ohne S. Eine S-Dauertherapie ist in der Regel nicht gerechtfertigt.

Schlüsselwörter:

Kinder, Nierentransplantation, Wachstum, Aufholwachstum, Endgröße ohne Steroide, Immunsuppression, Langzeitergebnis, Patientenüberleben Abstoßungskrise

¹Kinderklinik und Poliklinik Schwabing der Technischen Universität München;

²Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, TU München;

³Abteilung für Transplantationschirurgie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Improved Patient- and Graft-Survival with Mostly Normal Final Height 20 Years after Pediatric Renal Transplant without Steroids

Introduction: Growth retardation and reduced final height remain a unsolved problem in children after renal transplantation (RTx). Apart from chronic renal failure the use of steroids (S) is a major etiological factor. We report on a pediatric renal transplant population, who received mainly a S-free immunosuppression (Is). We compared the results with a review concerning frequency of acute rejection episodes, patient- and graft survival and growth without S after transplantation.

Patients and methods: Between 1981 and 2001 106 RTx (5 live-related) were performed in 92 children (55m/37f, 55 prepuberal/ 37 puberal) aged 1.7-20.0 years (median 10.1). Mean follow-up was 8.1 + 5.3 yrs. Is was started with: 1. CyA 130 mg/m²/d i.v. or Tac 0.03 mg/kg/d (since 10.97) i.v. for 3 days. Target trough levels were 200 ng/ml or 12 ng/ml respectively, 2. Aza 3 mg/kg/d or MMF 1.2g/m²/d (since 10/97) and 3. S initially 60 mg/m²/d i.v. It was tapered weekly in steps of 50% until 5 mg were achieved, thereafter in steps of 1mg every 3 weeks. S was stopped in 46 prepuberal- and 28 puberal children (80%). In 19/106 S could not be stopped (7/19 had early thrombosis).

Results: In the 1. year after RTx acute rejection episodes (ARE) occurred in 43% of all (in 53% with CyA, in 7% with CyA/MMF or Tac (n=14)), in grafts without S in 37.8% and at 7 with S in 100%. After finishing S ARE occurred in 29%. The First-graft survival at 5,10 and 20 yrs was 79, 59 and 35%. It was without S in the 1. decade (3/81-2/91) at 5 und 10 years 76,7 und 53,1% and improved in the 2. decade (3/91-2/01) to 91.7% 5 und 10 yrs (to 81,7% with early thrombosis). The patient survival at 10 and 20 years was 100% and 98.9%.

In the first year after RTx growth velocity of 46 prepuberal transplanted children increased to 8.9 + 1.9 cm/year (2.8 SD). Catch-up growth occurred until 6 years after RTx. The SD of height increased from -2.4 to -0.6. 17 out of 46 prepuberal transplanted children reached final height at -0.6 SD with a mean creatinine of 1.9 mg/dl.

Conclusions: A long-term Is without S was possible in >80% of children. It allows catch-up growth, normal final height and better rehabilitation and a better rehabilitation. Patient and graft survival were excellent, especially in S-free therapy. S-maintenance therapy is not justified in the rule.

Key words:

Pediatric renal transplant, catch-up growth, final height, without steroids, immunosuppression, long-term follow-up, patient survival, acute rejection episodes

Abkürzungen

Ak	Abstoßungskrise
Aza	Azathioprin
Crea	Creatinin
CyA	Cyclosporine A
Dac	Daclizumab
GFR	Glomerulumfiltration
IL 2	Interleukin 2
Is	Immunsuppression
KL	Körperlänge
MMF	Mycophenolate Mofetil
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NTx	Nierentransplantation
PTLD	Post transplantation lymphoproliferative disease
S	Steroide
SD	Standard deviation
SDS	Standard deviation score
S-Krea	Serumkreatinin
Tac	Tacrolimus
W	Wachstum

Einführung

Eine terminale Niereninsuffizienz bestimmt das Schicksal eines Kindes lebenslang. Mit einer erfolgreichen Nierentransplantation (NTx) verbessert sich die Situation erheblich, aber nur befristet. Die Organ-Halbwertszeit nach 1. NTx beträgt derzeit 13,4 Jahre und verringert sich mit jeder weiteren NTx (43). Die Lebenszeit bei terminaler Niereninsuffizienz ist stark verkürzt (14, 50). Jugendliche, die im Alter von 16 Jahren terminal niereninsuffizient sind, erreichen nur zu 60% das 45. Lebensjahr (42). Die kardiovaskuläre Mortalität eines 30-jährigen Dialysepatienten entspricht statistisch dem eines 80-Jährigen der Normalbevölkerung (4).

Die Kindheit wird geprägt von Mangelernährung, künstlicher Ernährung, Dialysebehandlung, Operationen, zahlreichen Medikamenten und persönlichen Rückschlägen besonders in der Schule. Die Entwicklung ist verzögert. Die Leistungsfähigkeit ist begrenzt, die berufliche Rehabilitation ist oft schwierig und die Chancen zu einer Liebesbeziehung sind häufig verkümmert. Das reduzierte Selbstwertgefühl resultiert oft in einer Non-Compliance mit selbstzerstörerischem Verhalten.

Die Jugendlichen leiden besonders an dem renalen Kleinwuchs. So lag die Körpergröße 1997 bei NTx -2,05 SD

unter der mittleren Altersnorm (2). Mit erfolgreicher NTx setzte ein annähernd normales Wachstum (W), aber kein nennenswertes Aufhol-W ein. Die wesentliche Ursache beruht auf einer W-Hemmung durch Immunsuppression (Is) mit Steroiden (S) (59). Zusätzlich würde sich eine erneute oder fortbestehende Niereninsuffizienz des NTx auf das W hemmend auswirken. Außerdem ist offenbar die Potenz, die normale hohe W-Geschwindigkeit während der Pubertät noch zu übertreffen, biologisch begrenzt. Dafür müsste die individuelle pubertäre Peakgeschwindigkeit des W bei Jungen im Mittel um 9,3 cm/Jahr und bei Mädchen um 7,3cm/Jahr (46) überschritten werden und /oder die Dauer der pubertären W-Phase verlängert sein. Vor 1981 bei Is mit Azathioprin (Aza)/S verschlechterte sich das W überproportional. Erst mit alternierender S-Therapie stieg die W-geschwindigkeit so, dass die Körperlänge (KL) um 0,49 SD ohne Zunahme von Abstoßungskrisen (Ak) stieg (5).

Seit 1981 mit Einführung von Cyclosporin A (CyA) statt Aza konnte die S-Dosis gesenkt werden. Das W der Kinder verbesserte sich wiederum etwas (41, 63) und dies noch deutlicher bei alternierender S-Therapie unter CyA/Aza (27, 38).

Nur wenige ergriffen die Chance einer S-freien Dauertherapie. Sie berichteten übereinstimmend erstmals über ein eindrucksvolles Aufhol-W nach NTx (31,37, 57).

Aufhol-W nach NTx bei pubertärem Kleinwuchs trotz S-Dauertherapie wurde 1989 auch nach Gabe von Wachstumshormon beobachtet (58). Später erreichten Quist et al. (47) bei persistierender KL < 2 SD mit Wachstumshormon eine Verbesserung der KL um 1,4 SD 2 Jahre nach NTx ohne Zunahme von Ak.

Die Kosten für Wachstumshormon mit 900 €/kg KG und Jahr sind enorm hoch. Sie belaufen sich z.B. für ein 35 kg schweres Kind auf 31500.-€ fürs erste Jahr und steigen mit zunehmendem Alter und Gewicht entsprechend.

Ausgehend von der Europäischen Multicenterstudie zur alleinigen Anwendung von CyA ohne S entschieden wir uns bereits 1981 zur Teilnahme (12). In einer Zeit, in der Wachstumshormon als therapeutische Möglichkeit noch gar nicht erörtert wurde, eröffnete sich die Aussicht auf ein normales W nach NTx

und die Chance, einen vorhandenen W-Rückstand aufzuholen.

Maßgebend für die Entscheidung eine S-freie Dauertherapie, wenn irgend vertretbar, beizubehalten, war die Überlegung, dass ein besseres W und die Chance, eine normale Erwachsenengröße zu erreichen, ein höheres Gut für das Leben sind, als die Vermeidung jedes Risikos einer möglicherweise höheren Abstoßungsfrequenz nach NTx solange keine statistisch belegbare Verschlechterung des NTx-Überlebens belegt ist. Wir verglichen dazu die Rate der bei uns aufgetretenen Ak, die NTx- und Patienten-Überlebenszeit mit anderer Kindertransplantationszentren, mit denen ein intensiver Gedankenaustausch gepflegt wurde. Die Ergebnisse wurden regelmäßig vorgetragen bzw. publiziert (31,33,34, 35, 36).

Erstmals in der Literatur ist es jetzt möglich über eine 20 Jahre währende S-freie Is nach NTx zu berichten. Wir wollen nach knapper Schilderung wesentlicher Ergebnisse das Für und Wider einer S-freien Therapie erörtern.

Patienten und Methoden

Von März 1981 bis Februar 2001 wurden 106 NTx durchgeführt (101 (95%) Fremdspenden und 5% Lebendspenden). Von 18 (17%) Re-Transplantationen waren 13 Zweit-, 3 Dritt-, eine Viert- und eine Fünft-NTx. Die 92 Kin-

der im Alter von 1,7 - 20,0 Jahren hatten ein mittleres Alter von 11,1 ±4,6 Jahre. Die Nachbeobachtungszeit betrug 0,6 – 20,0 im Mittel 8,1 Jahre.

CyA oder Tac wurden mittels Emit (bis 1991 polyklonal- später monoklonal) täglich gemessen. Die Körperlänge (KL) wurde monatlich mit dem Harpender Stadiometer bestimmt.

Immunsuppression (Is) (Tab.1):

1.) CyA wurde intraoperativ vor Freigabe der NTx-durchblutung als 24h-Infusion für 3 Tage mit einem Drittel der oralen Dosis begonnen. Diese betrug 1981 initial 15mg/kg, ab 1983 450 mg/m² KO, ab 1988 (seit Einsatz von Diltiazem i.v.) 400mg/m² und wurde anfangs täglich Spiegel-adaptiert. Zunächst wurden Spiegel von 200-250 ng/ml angestrebt. Bei abstoßungsfreiem Verlauf wurden sie bis zum 12 Monat nach NTx auf 100 ng/ml abgesenkt.

2.) Aza wurde seit 7/84 zusätzlich zu CyA gegeben, anfangs 2 mg/kg bis 7 Tage nach NTx, ab 1986 3 mg/kg für 6 Monate bis 4 Wochen nach Absetzen der S. Eine Aza-Dauerdosierung im Sinn einer Tripletherapie erfolgte erst ab 1997 außer bei 2 Fällen mit schwerer CyA-Toxizität.

3.) Steroide (S) wurden 300 mg/m² intraoperativ und 60 mg/m² in der ersten Woche gegeben. Danach wurden S (Prednisolon) um 50% wöchentlich reduziert bis zu einer Dosis von 5,0 mg. Die weitere Reduktion erfolgte um nur 1,0 mg alle drei Wochen.

Tab. 1: Immunsuppression 1981 bis 2001. CyA ab 3.1981 15mg/kg, ab 1983 450 mg/m², ab 1988 400 mg/m² Spiegel-adaptiert unverändert. Aza ab 7.84 2mg/kg ca. 7 Tage bis CyA-Spiegel stabil, ab 1986 3 mg/kg bis 4 Wochen nach S Ende. Tac und MMF ab 10. 97. MMF wurde statt Aza und wie dieses anfangs nur ca 6 Monate nach NTx gegeben. Ab 1998 MMF als Dauertherapie neben CyA.

	intraoperativ	1.-4. Monat	5. Monat
1. CyA oder FK 506	130 mg/m ² (i.v. über 24h) 0,03 mg/kg (i.v. über 24h)	200-250 ng/ml (Zielspiegel nach 12h) 10-12 ng/ml (Talspiegel)	180 ng/ml 5-10 ng/ml
2. Azathioprine oder MMF	3 mg/kg i.v. 0,6 g/m ² 2x/Tag	3 mg/kg p.o. 0,6 g/m ² 2x/Tag	0 0,6 g/m ² 2x/Tag
3. Steroide (Prednison)	300 mg/m ² i.v.	60 zu 5 mg/m ² p.o. (Reduktion 50% Wöchentlich)	bis 0 mg (Reduktion um 1mg alle 3 Wochen)

4.) MMF 2 mal/Tag 0,6 g/m² wurde 10/97 (statt Aza) in Kombination mit CyA und S begonnen. Es wurde bei Leukopenie <2500 x 10³/ml oder bei Durchfall passager reduziert. Seit 1999 wurden Vollblut-Spiegel kontrolliert und die Dosis <1,5 ng/ml oder >4,0 ng/ml adaptiert (60)

MMF wie auch Tac wurden bei deren Einführung gemäß der Studienprotokolle eingesetzt (56, 62).

MMF blieb dadurch auch nach Absetzen der S zunächst nur ein Jahr als Dauertherapie erhalten. Die Zeit der CyA-Monotherapie war damit beendet. Ein Jahr nach MMF-Therapie begannen wir CyA-Spiegel auf <100 ng/ml, über 9 Monate ausgedehnt, bis auf 60 ng/ml abzusenken.

5.) Tacrolimus (Tac) wurde seit 10.97 eingesetzt. Initial wurden 0,03 mg/kg als kontinuierliche Infusion gegeben. Die Zielspiegel betragen 10-12 ng/ml bis 6 Monate nach NTx und Absetzen der S, 5-10 ng/ml ein Jahr nach NTx danach 3-5 ng/ml.

Eine Induktionstherapie mit ATG oder ALG wurde nur bei Zweit-NTx mit Antikörperitern über 30% und bei Mehrfach-NTx bei insgesamt 8 NTx eingesetzt. Bei Verdacht auf eine Ak erfolgte vor Therapie bei 88% der Fälle eine NTx-Biopsie. Eine S-Stoßtherapie erfolgte mit Methylprednison 10 mg/kg i.v. für 3 Tage, ab 4.-6. Tag 5,0 mg/kg p.o. Bei leichteren Ak wurden S nur drei Tage gegeben, oder nur die CyA-Spiegel erhöht. Bei S-Stoßtherapie wurde die CyA-Dosis um 10% erhöht und der CyA-Spiegel wegen Interaktion mit S auf 200-250 ng/ml stets neu eingestellt. Danach wurde in der Regel die S-freie Is fortgeführt. Erst bei einer dritten Ak wurden S beibehalten.

ATG/ALG wurde 8 mal bei S-resistenter Ak gegeben und seit der Möglichkeit, Tac und/oder MMF einzusetzen, nicht mehr gebraucht. OKT3 wurde nicht eingesetzt.

Anzumerken ist, dass wir 1981 gemäß dem Protokoll der Europäischen Multicentrestudie (12) bei den ersten drei NTx CyA auch initial ohne S einsetzten und in weiteren fünf Fällen S nur mit 8 mg/1,73 m² dosierten. 1983 erhöhten wir bei Kindern CyA auf 25 - 30 mg/kg entsprechend unserer Therapieempfehlung (31).

Um der Progredienz einer Niereninsuffizienz im NTx vorzubeugen, wurde entsprechend eigener Ergebnisse (30, 32) der Blutdruck seit 1981 konsequent

zwischen 50. und 75. Perzentile altersgerechter Normwerte eingestellt. Zur Minderung der CyA-Toxizität setzten wir Diltiazem bereits intraoperativ als Dauerinfusion für 3-4 Tage fort bis die Cy A-Spiegel stabil waren und keine überhöhten Werte beobachtet wurden.

Statistische Auswertung

Daten wurden als Mittelwert +/-SD dargestellt. Unterschiede des W vor und nach NTx sowie Unterschiede in der W-Geschwindigkeit nach NTx im Vergleich zum altersbezogenem Normalwert, ausgedrückt in SD, wurden mit dem Wilcoxon Test verglichen.

Die NTx-Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier graphisch dargestellt. Unterschiede wurden mit dem Log-rank Test verglichen. Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant bezeichnet.

Ergebnisse

Von 92 Kinder wurden 75 (81,5%), davon 46 präpubertär Transplantierte, ohne S-Dauertherapie behandelt. Unter 17 mit S-Dauertherapie zählen 7 frühzeitige NTx-Verluste infolge Nierenvenenthrombose mit, d.h. nur 10 Kinder sind wegen >2 Ak im 1. Jahr S-abhängig Das Patientenüberleben betrug nach 10 und 20 Jahren 100 bzw. 98,9% (Bei einem Todesfall handelte es sich um eine 23-jährige kleinwüchsige Frau mit unzuverlässiger Einnahme ihrer Medikamente. Nach Verlust ihrer 5. Ntx wurde sie in ihrem Heimatkrankenhaus dialysiert. Dort verstarb sie 2 Jahre später überwässert an akutem Herzversagen).

Das Überleben der Erst-NTx betrug nach 5,10 und 20 Jahren 79-, 59- und 35%. Im Vergleich der 1. Dekade (3/81-2/91) mit der 2.- (3/91-2/01) stieg das NTx-Überleben ohne S (ohne 7 frühe Thrombosen, davon 6 in der 2. Dekade) nach 5 und 10 Jahren von 76,7% bzw. 53,1% auf jeweils 91,7% (81,7% mit 6 Thrombosen) (Abb.1). Das Erst-NTx-Überleben aller 74 Kinder ohne S war schon nach 5 Jahren signifikant besser als bei S-abhängigen-. Es betrug 91,6% gegenüber 28,6% bei 7 Kindern mit S (Log Rank =0,0001).

Im 1. Jahr nach Erst-NTx hatten 43% von 81 Kindern eine Abstoßungskrise (Ak) (Abb.2). 6 von 7 Kindern die S

benötigten, hatten in den ersten 6 Monaten >2 Ak gegenüber 38% Ak bei 74 Kindern ohne S (p <0,0001). Die Abstoßungsfrequenz aller Fälle mit CyA, ehe MMF oder Tac ab 1997 eingesetzt wurden, betrug 53%. Mit Einführung sowohl von MMF statt Aza zusätzlich zu CyA als auch von Tac statt CyA, sank die Frequenz an Ak bei 14 Kindern ohne S auf 7,1% (p<0,01).

46 präpubertär transplantierte Kinder hatten ein Jahr nach Ende der S ausnahmslos ein Aufhol-W (Abb.3). Die mittlere W-Geschwindigkeit im 1. Jahr nach NTx betrug 8,9 cm entsprechend 2,8 SDS der altersbezogenen W-Geschwindigkeit. Das Aufhol-W hielt im Mittel 6 Jahre nach NTx an. Dabei stieg die mittlere SD der KL von -2,4 SD auf -0,6 SD. Von 46 Kindern erreichten 17 ihre Endgröße, die bei allen im Normbereich lag (Abb. 4).

Diskussion

Abstoßungskrisen(Ak)

Die Meinung, dass das Risiko für Ak nach Absetzen der S deutlich auf ca. 50-60% steige, stützte sich auf Einzelberichte (26, 49, 65) und eine Metaanalyse (25). Wie dort berichtet, wurden die CyA-Spiegel 6 Monate auf 200-400 ng/ml (vor 1989 wahrscheinlich polyclonal gemessen) eingestellt, danach auf 100-250 ng/ml. In der Diskussion dieser Ergebnisse wird die Möglichkeit einer zu niedrigen CyA Dosierung gerade auch während der Entfernung der S nicht erörtert. Eine Häufigkeit von 50-60% Ak im 1. Jahr nach NTx unter CyA/Aza/S wurde selbst noch in jüngster Zeit mit S berichtet (2,29,62).

Die Zahl pädiatrischer Berichte mit S-freier Therapie ist sehr klein. Ghio et al. (15) berichtete 1992 von 33 Kindern nach NTx. Vor Absetzen der S traten 48% Ak in den ersten 6 Monaten nach NTx auf. Nach Ausschluss von 4 Fällen (ein Verstorbener an Sepsis, 3 NTx ohne Primärfunktion) konnten 20 von 24 Kindern 6 Monate nach NTx mit CyA allein oder CyA/Aza ohne S- behandelt werden. In dieser S-freien Periode eigneten sich 29% Ak. Das 3-Jahr-Patienten- und NTx-Überleben betrug 97%.

Im eigenen Kollektiv fanden wir bei 81 Kindern (nach Ausschluss früher Thrombosen) im 1.Jahr nach NTx bei

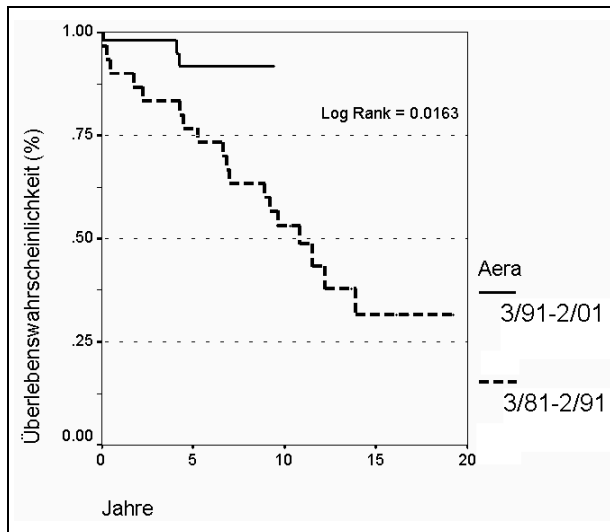


Abb.1: Die Transplantat-Überlebenszeit nach 1. NTx ohne Steroid-Dauertherapie stieg von 1981-1991 (n=30) im Vergleich zu 1991-2001 (n=51) von 53,1 auf 91,7% signifikant. Sechs frühe Thrombosen ereigneten sich 1995/96, eine 1987 noch unter Steroiden. Mit Steroiden und mit Thrombosen beträgt das NTx-Überleben 81,7 %.

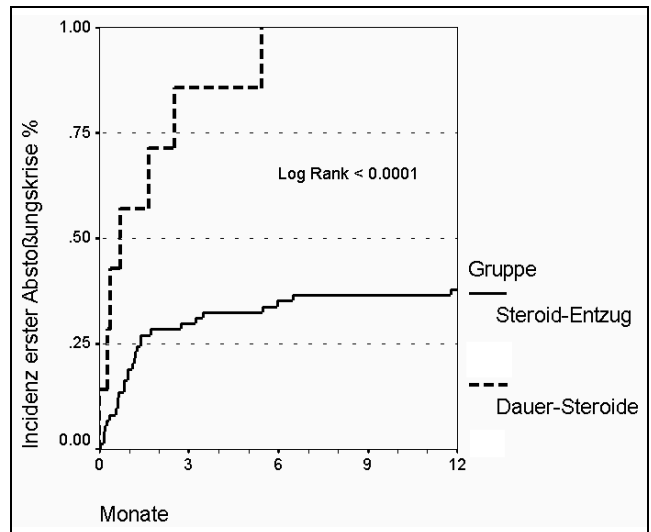


Abb.2: Im 1. Jahr nach 1. NTx traten nach Ausschluß von 7 frühen Thrombosen bei 43% Abstoßungskrisen auf. In der Steroid-Entzugsgruppe (n=74) gab es bei 38% Ak, bei Steroidabhängigen (n=7) bei 100% bereits im 1. Halbjahr

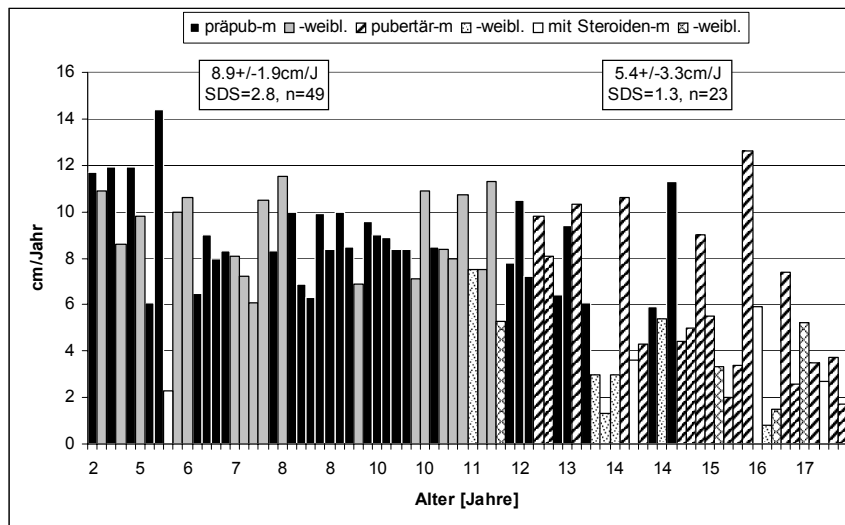


Abb. 3: Dargestellt ist die Wachstumsgeschwindigkeit aller Kinder im ersten Jahr nach NTx. Bei 49 präpubertären NTx betrug die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit nach Absetzen der Steroide (Jungen schwarz, Mädchen quer gestreift) 8,9 cm/Jahr (2,8 SD). Bei 23 pubertären NTx ohne Steroide (Jungen schraffiert, Mädchen gepunktet) betrug die mittlere W-Geschwindigkeit 5,4 cm/Jahr (1,3 SD). 2 präpubertäre und 6 pubertäre Kinder mit Steroid-Dauertherapie (offene Säulen) hatten eine mittlere WG von 3,6 cm/Jahr.

43% Ak (53% bei CyA-Mono ohne 14 Fälle mit MMF oder Tac). In der Steroid-abhängigen Gruppe mit 7 Kindern hatten alle in den ersten 6 Monaten eine Ak. In der S-freier Gruppe gab es 38% Ak im 1. Jahr nach NTx, dagegen nur 25% im Jahr nach Absetzen der S (ab 6 Monat nach NTx). Interessant ist, dass

sich das NTx- Überleben nach 5,10 und 15 Jahren bei 46/74 Kindern mit S-freier Is ohne Ak im 1. Jahr nicht signifikant von 28/74 Kindern unterschied, die eine Ak hatten (97,6 vs 84,9%, 75,3 vs 61,9% und 39,5 vs 46,4%). Die Interpretation der Literaturangaben ist schwierig, da oft nicht klar definiert

wird, ob die Rate der Ak bei S-freier Therapie im 1.Jahr nach NTx die Zeit des Taperings der S einschließt, oder ob das 1. Jahr ab Ende der S zählt. Außerdem stellte sich Mitte der 80er Jahre aus Sorge vor CyA Toxizität ein Trend zu niedriger CyA Dosierung ein. Nach NTx wurde oft von 6 Stunden bis zu 6 Tagen nach NTx mit dem Beginn der CyA Therapie gewartet. Häufig wird nicht angegeben ob mono- oder polyclonale CyA-Spiegel bestimmt wurden. Solche wichtige Details werden bei der Auswertung der Ergebnisse so gut wie nicht diskutiert und oft ungenau erfasst. Wie bedeutsam diese Informationen sind, zeigt eine prospektiv randomisierten Studie, bei der sehr rasch und früh S entzogen wurden (54). Der Start von CyA begann erst 5-12 Tage nach Ende einer Induktion mit ALG. Niedrig waren die initiale CyA Dosis von 10 mg/kg, die rasche Absenkung des CyA auf 3-5 mg/kg und die niedrigen CyA-Zielspiegel mit weitem Range von 100-250ng/ml. Die hohe Frequenz von 81% Ak gegenüber 54% bei den Kontrollen (p=0,02) sind damit verständlich. Wir selbst haben bei Absenken der S <5 mg/d wegen der Gefahr einer passageren Nebennierenrindensuppression S nur um 1mg alle 3 Wochen gesenkt. Auch Hollander (22) beobachtete in einer randomisierten Studie an 84 Erwachsenen bei S-Entzug erst ein Jahr nach NTx mehr Ak als mit S und häufi-

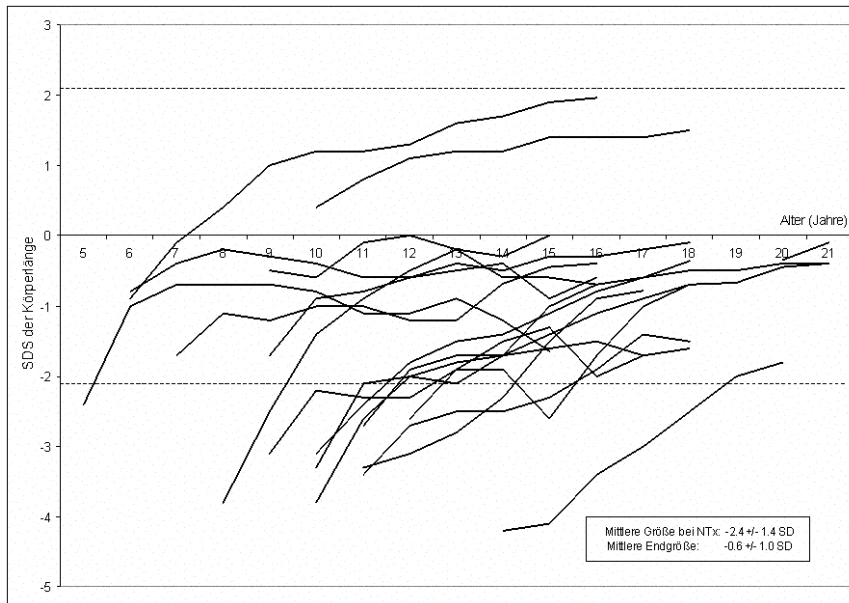


Abb. 4: Individuelle Wachstumsverläufe nach NTx bei den 17 von 46 präpubertär transplantierten Kindern, die bis März 2001 ihre Endgröße erreicht hatten. Aufholwachstum trat auch dann auf, wenn die Ausgangsgröße bei NTx oberhalb der mittleren Norm lag, ein Ausdruck genetisch bedingter Zielorientierung. In 2 Fällen hielt das Aufholwachstum 10 Jahre kontinuierlich an: bei einem 6-jährigen Mädchen stieg die Körperlänge von $-0,9$ bei NTx auf $1,9$ SD; bei einem 10-jährigen Jungen von $-3,1$ auf $-0,5$ SD. Außer einem hatten alle Kinder bis ein Jahr vor Wachstumsende ein S-Kreatinin < 2 mg%. Bei einem bei NTx 5,5 jährigen Jungen stieg das S-Krea im 9. Jahr von $1,6$ auf $2,4$ mg % während die W-Geschwindigkeit unter die Norm abfiel.

ger eine Verschlechterung der NTx-Funktion ($p < 0,01$). Die CyA Zielspiegel von 80-150 ng/ml (monoklonal) erscheinen an Betrachtung des raschen S-Entzugs in 8 Wochen auffällig niedrig. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie mit 100 Patienten unter CyA/Aza/S wurden S erst 1-6 Jahre nach NTx bei 42/49 abgesetzt. Obwohl keine Ak auftraten, stieg das S-Krea im 1. Jahr (biopsisch keine Ak) in der S-freien Gruppe bei 53% der Patienten über 25% der Ausgangswerte gegenüber 18% bei 50 Patienten in der Kontrollgruppe. Leider gab es keine Angaben über CyA-Zielspiegel.

In einer neuen Metaanalyse von 2002 zu Studien über Auswirkungen der S-Entfernung bei 1899 Patienten mit 28 Monaten Nachbeobachtungszeit zeigten sich nach Absetzen der S 14% Ak - signifikant mehr als bei den Kontrollen (11).

Mit der Einführung von MMF statt Aza in Kombination mit CyA und S zeigte die MMF-Studie (29) signifikant weniger Ak (38% statt 59% mit Aza). Wir hatten uns an dieser Studie mit 9 Kindern beteiligt. Diese hatten keine Ak,

weder im 1. Jahr nach NTx mit S noch im folgenden Jahr ohne S.

Grinyo et al. (18) berichtet von 26 Patienten unter CyA/MMF/S, bei denen im Mittel nach 17 Monaten die S entzogen wurden, ohne dass eine Ak auftrat. Auch sehr günstig zeigte eine Doppelblindstudie mit 500 Erwachsenen unter CyA/MMF/S vs CyA/MMF nur 25% Ak ohne S, die aber häufiger waren als 15% Ak bei Fällen ohne S-Entzug ($p = 0,008$) (64). In einer retrospektiven Fallkontrollstudie wurden bei 20/40 NTx-Kindern, die mit CyA/MMF/S behandelt wurden, die S entzogen, ohne dass es nach im Mittel 46 Monaten zu einer Ak kam (21).

Mit der Einführung von Tac konnten Ellis und Shapiro (9,55) bei 70-80% der Kinder die S entfernen. Die Rate an Ak betrug ca. 35%. Es traten aber mehrere Fälle von PTLD bei hohen initialen Tac-Zielspiegeln von 20-25 ng/ml auf. Das Patienten- bzw. NTx-Überleben betrug nach 5 Jahren auch bei S freier NTx 96% bzw. 82%.

Es bleibt abzuwarten, wie weit es mit einer niedriger dosierten Is gelingt, das Risiko einer PTLD zu reduzieren (7,8).

Als besonders gefährdet sehen wir Kleinkinder an, die EBV negativ sind und von ihren Eltern eine EBV positive Lebendspende bekommen. Der einzige bei uns aufgetretene Tumor, ein EBV positives Lymphom, ereignete sich bei einem Kind, das nach NTx, entgegen unseren Empfehlungen, eine Induktionstherapie mit ATG bei Erst-NTx erhielt.

Bei eigenen Patienten begrenzten wir die initialen Zielspiegel für Tac auf anfangs 10-12 ng/ml und senkten sie im Jahr nach S-Ende bis auf z.Zt. 3 ng/ml ohne jegliche Nachteile. Außerdem konnten wir durch Einstellung der MMF-Spiegel auf $>1,5$ bzw. <4 ng/ml (60) eine deutliche Reduktion der Is und der gastrointestinalen Nebenwirkungen bewirken.

Um die Risiken des S-Entzugs zu umgehen, vermieden Birkeland et al. bei 14 NTx-Kindern die S von Anfang an (3). Die Is bestand aus ALG für 10 Tage, hohen CyA-Zielspiegeln (200-400 ng/ml, monoklonal) und in 7 Fällen zusätzlich MMF. Das 5-Jahr-Überleben für Erst-NTx betrug 90%, für alle NTx 71%, das der Patienten 93% (eine Verstorbene nach lymphoproliferativer Erkrankung). Es fanden sich nur 3 frühe akute Ak. Bei aggressiver Induktionstherapie besonders mit unselektiv wirkendem ALG oder OKT 3 beunruhigt die Gefahr möglicher Todesfälle durch Sepsis oder Tumor.

Bei ebenfalls kompletter Vermeidung von S scheint die Is mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-2 Rezeptoren (Daclizumab) bis zum 6. Monat nach NTx, kombiniert mit Tac und MMF, besonders erfolgversprechend zu sein. Bei 57 Kindern mit Erst-NTx gab es nach im Mittel 20 Monaten ein Patientenüberleben von 98%, ein NTx-Überleben von 100% und nur 8% Ak (53). Ähnlich ergab eine randomisierte Studie mit 551 Patienten nach NTx (51), bei der die Is von Tac/MMF/Dac ohne S mit der von Tac/MMF/S verglichen wird, für beide Gruppen nach 6 Monaten eine biopsisch geprüfte Rate von 16,5% Ak. In der Gruppe mit S traten bei 4,3% NTx -Verluste auf in der ohne S bei 8,1% ($p = ns$). Die Inzidenz an Pneumonien betrug 1,1% vs. 4,2%, $p = 0,028$, die von Diabetes mellitus 5,4% vs. 0,4%, $p = 0,001$.

Es wird zu prüfen sein, ob die komplette Vermeidung von S, wie es Johnson schon 1981 (28) und Sarwal (53) 2003 so erfolgreich zeigten, der S-Entfernung

überlegen sein wird. Risiken des S-Entzuges würden entfallen und die Wirkung der S, durch Blockierung von T-Zell-Signalen Toleranz zu hemmen und letztlich Apoptose zu induzieren, nicht auftreten (24).

Wir kommen zu dem Schluss, dass bei CyA/S aber auch in Kombination mit Aza mit 50%-60% Ak zu rechnen ist. Nach Absetzen der S wurden vielfach weiterhin >50% Ak berichtet. Dies dürfte mit einer zu niedrigen und zu variablen CyA-Dosierung zusammenhängen. Mit Touchard et al. (61) teilen wir die Auffassung, dass für jeden Patienten und jedes NTx eine korrekte und konstante CyA-Dosierung zwischen Vermeidung von Unterdosierung und Toxizität herauszufinden ist. Wenn wir bis 1996 unter CyA nach Ende der S nur 25% Ak – ähnlich auch bei Ghio et al. (15) beobachteten, dann spricht das dafür, dass die stabil hohen CyA Spiegel von 200 ng/ml (monoclonal) bis 4 Wochen nach Beendigung des S-Entzuges für eine ausreichend sichere Is sorgen.

Das gute NTx-Überleben bei uns spricht auch gegen eine bedenkliche Tendenz zur NTx-Funktionsverschlechterung bei Kindern nach S-Entzug. Durch Erweiterung der Is um MMF oder Tac sank die Rate an Ak auf 30-40% (29). Auch mit CyA/MMF und S-Entzug sind Ak seltener als bei CyA/Aza/S. Die Ergebnisse variieren hier erheblich, so dass ein wichtiger Faktor der klinischen Versorgung zuzuordnen ist. Die Dosierung und die Höhe der CyA Zielspiegel waren in mancher Mitteilung recht niedrig. Durch aggressive Initialtherapie sinkt die Rate an Ak deutlich, sie ist aber nicht ungefährlich (Todesfälle). Dies ist dagegen bei CyA Monotherapie sehr selten. Durch die sehr selektive Therapie mit IL-2 Antagonisten und unter Vermeidung unnötig hoher Zielspiegel bei Tac und MMF eröffnen sich Chancen, diese Risiken zu reduzieren.

Bei einer interdisziplinären Konferenz der American Society of Transplant Physicians und der American Society of Transplant Surgeons über Vorteile und Risiken einer S-freien Is waren >70% der Meinung, dass ein bis 10% höheres Risiko für eine akute Ak bei einem S-freien Behandlungsregime akzeptabel sei (24). Die von uns behandelten Kinder, bei denen die S nicht abgesetzt werden konnten, hatten alle schon im ersten Halbjahr nach NTx zwei oder mehr Ak. Das schlechte NTx-

Überleben dieser Patienten mit nur 28,6% nach 10 Jahren zeigt, dass bei diesen Fällen auch mit S kein auch nur annähernd befriedigendes Ergebnis zu erzielen war. Diese unter CyA Therapie ca. 10-20% S-abhängiger Patienten wird in jedem größeren Kollektiv zu erwarten sein. Sie benötigen eine kompetentere Is als S, die uns seit einigen Jahren in Form von Tac, MMF, Dac u.a. zur Verfügung stehen.

Es stellt sich daher die Frage, ob es gerechtfertigt ist, alle transplantierten Kinder dauerhaft mit S zu behandeln, wenn 70-80% S nicht benötigen. S verkürzen die Lebenszeit infolge kardiovaskulärer Schäden und erhöhter Infektionsgefährdung. Außerdem hemmen sie in einem erheblichen Maße Wachstum, insbesondere das Aufholwachstum (9,32,53,55).

Transplantatüberleben

Bei der Bewertung des NTx Überlebens ist zu berücksichtigen, dass wir im März 1981 als erste deutsche Kinderklinik CyA nach NTx einsetzten, als es noch keine Dosisempfehlung für Kinder gab. Es war umstritten, welche Bedeutung CyA-Spiegel zukommt, und welche Ziel-Spiegel anzustreben seien. Die Cy A-Dosierung von initial 15 mg/kg (12) erwies sich für Kinder als zu niedrig. Daraufhin empfahlen wir eine Dosierung von initial 25-35 mg/kg KG, um Zielspiegel von polyclonal gemessen 400-500 ng/ml (ca. 200 ng/ml monoklonal) zu erreichen (36). Später folgten wir der Therapieempfehlung für CyA oral in Höhe von 500 mg/m²KO (23). Auch ist zu berücksichtigen, dass unser Anteil an Lebendspenden nur 4,7% betrug.

Für den Zeitraum von 20 Jahren erscheint das Ntx-Überleben nach 5 und 10 Jahren mit 79% bzw. 59% relativ niedrig. Es erweist sich aber bei Vergleich der 1. Dekade (2/81 - 2/91) mit der 2.- (3/91 bis 2/01) als ausgezeichnet, da es 5 bzw. 10 Jahre nach NTx von 76,7% bzw. 53,1% auf jeweils 81,7% stieg (Log Rank=0,016). 1995/96 hatte sich eine Serie von 6 frühzeitigen Thrombosen ereignet, ohne die das NTx-Überleben 91,7% nach 5 und 10 Jahren beträgt. Zur Bewertung mit oder ohne S ist dies bedeutsam, da es zeigt, welches günstige NTx-Überleben ohne S möglich ist, wenn

diese nicht immunologisch bedingten NTx-Verluste ausgeklammert werden. Eine höhere Bereitschaft zu Ak oder immunologisch bedingtem NTx-Versagen in der Präpubertät wie es Ettenger diskutiert (10), wurde von uns nicht beobachtet. Das NTx-Überleben nach 20 Jahren betrug bei NTx vor der Pubertät 47,3%, während bei pubertär Transplantierten kein NTx länger als 14 Jahre hielt.

Dagegen fiel auf, dass präpubertär transplantierte Kindern, selbst wenn ihre NTx-Funktion jahrelang stabil war, in der Pubertät ähnlich wie pubertär Transplantierte häufig instabile und leicht steigende S-Krea-Werte bekamen. Sechs Jugendliche verloren ihre NTx infolge Non-Compliance. Wir bemühten uns eingehend, den Jugendlichen ein echtes Verständnis für ihre Schwierigkeiten und Abhängigkeiten, für den Sinn und die Wirkungsweise der Medikamente zu vermitteln, wie es auch Bunchmann (1) diskutiert. Wir Ärzte sprachen immer wieder mit Einfühlungsvermögen, Anteilnahme, ausreichend Zeit und auch Humor mit den Jugendlichen, um Eigenverantwortung zu wecken. Mancher Erwachsenen-Nephrologe ist auf diese Problematik nicht genügend vorbereitet. Viele setzen mehr Eigenverantwortung voraus, die dem Alter zwar gemäß wäre, aber verkennen, dass diese Jugendlichen bereit sind „sich wegzuworfen“. Dahinter verbirgt sich u.U. ein tiefes Bedürfnis nach Leben, bei einem oft erheblichen Entwicklungsrückstand im seelischen Bereich. Die Folgen sind nur vermeintlich schicksalhaft. Wir Ärzte müssen lernen, dass diese hoch gefährdeten jungen Erwachsenen einer klugen Führung (nicht Bevormundung) bedürfen. Sie müssen lernen, mit ihren Begrenzungen zu leben. Sie bedürfen psychologischer Hilfe (evt in Gruppen) und im Einzelfall einer psychologischen Aufarbeitung ihrer Problematik, um ihr Selbstwertgefühl zu entwickeln, ohne das die Eigenverantwortung, die man in einer Erwachseneneneinrichtung erwartet, nicht entstehen kann.

In den NAPRTCS Daten vor 1997 (7) betrug das NTx-Überleben mit S nach 6 Jahren 74% nach Lebendspende und

58% nach Fremd-NTx bei einem Patientenüberleben von 92%. Bei 150 NTx-Kindern mit S aus Hannover von 1970 –1995 betrug das Patientenüberleben 84% bzw. 81% nach 10- bzw. 13-21 Jahren. Das NTx-Überleben bei 79 Kindern betrug mit Aza/S (bis 1982) nach 10 bzw. 20 Jahren 48% bzw. 31%. Es fiel bei 35 Lebendspenden nur geringfügig besser aus als bei 115 Fremd-NTx. Unter CyA/S (ab 1982) betrug das NTx-Überleben 48% nach 10 Jahren, nach 13 Jahren (1995) endete die Auswertung. Auffällig war, dass 12 Jahre nach NTx unter CyA das NTx-Überleben etwas schlechter wurde als unter Aza/S - wahrscheinlich infolge einer CyA Toxizität (40).

Eine von uns 2001 geführte Umfrage an sechs deutschen pädiatrisch spezialisierten NTx-Zentren ergab, dass sich die eigenen Ergebnisse der 10-, 15- und 20-Jahr-NTx-Überlebenszeiten unter den 3 besten Vergleichsangaben befanden. Trotz unseres hohen Anteils S-frei behandelte Kinder lässt sich weder für das Patienten- noch für das NTx-Überleben ein Nachteil aus der Umfrage oder der zitierten Literatur ableiten. Vorteile des NTx-Überlebens mit CyA allein, im Vergleich zu Kombination mit S, zeigte dagegen die große retrospektiven Auswertung von Opelz 1994 (44).

Vorteile einer S-freien Is zeigte eine große randomisierte kontrollierte Studie von 1989 (28). Bei 465 Erwachsenen wurden seit 1981 215 komplett ohne S unter CyA-Monotherapie verglichen mit sowohl 138 CyA/S (0,25 mg/kg, maximal 15mg/d) als auch mit 112 CyA/Aza (3mg/kg/S) (0,5mg/kg maximal 30mg/kg). Das Patientenüberleben betrug 98,2% nach einem Jahr und 88,7% nach 7 Jahren. Es war bei CyA allein signifikant besser verglichen mit der Kombination CyA/Aza/S. Das NTx-Überleben fiel in beiden CyA-Gruppen signifikant besser aus als bei Aza/S. Das NTx-Überleben war nach 1- bzw. 7 Jahren bei CyA-Mono mit 86%/65% gegenüber 78%/55% bei CyA/S deutlich besser. CyA wurde 15mg/kg dosiert, die Zielspiegel lagen bei 200-500 ng/ml (RIA, wahrscheinlich polyclonal gemessen).

Ghio (15) berichtete nach Absetzen der S bei 29 Kindern ein sehr gutes Patientenüberleben von 100% und ein NTx-Überleben von 97% nach 3 Jahren bei initialen CyA-Zielspiegeln zwischen 400-800 ng/ml polyclonal gemessen.

Ähnlich wie bei uns sollte eine Unterdosierung von CyA in der Anfangsphase des S-Entzuges vermieden werden. Dagegen betrug bei 69 Kindern 5 Jahre nach Tac Therapie und einem Anteil von 70% ohne S das Patienten- bzw. NTx-Überleben 96% bzw. 82% (55). Mit den neuen Is treten Ak deutlich seltener auf. Die Ergebnisse des NTx-Überlebens sind im letzten Jahrzehnt besser geworden aber auch unabhängig von neuen Is auf den erheblichen Zuwachs von Kenntnissen durch klinische Erfahrungen und Studien zurückzuführen.

Patientenüberleben

Dass wir innerhalb von 20 Jahren nur einen Todesfall hatten, kann nicht allein als glücklicher Zufall interpretiert werden. Auch Johnson (28) fand unter CyA-Monotherapie ein signifikant besseres Patientenüberleben ohne S im Vergleich zur Kombination mit S. Wir glauben, dass sich unsere Maxime, eine möglichst niedrige Is anzusteuern und nur im Einzelfall eine überzeugte Erweiterung der Basis-Is anzuwenden, einen günstigen Einfluss auf das Patientenüberleben hatte. So wurden ALG, ATG nur selten zur Induktionstherapie oder bei Ak eingesetzt und OKT 3 in den 20 Jahren überhaupt nicht angewendet.

Auch aus diesem Grund wurde langjährig nämlich von 1981-1996 eine CyA-Monotherapie angestrebt und, abgesehen von dem Versuch S-frei zu behandeln, lange eine kombinierte Dauertherapie mit Aza vermieden. Unsere Zurückhaltung bei aggressiver Is verfolgte vor allem die langfristige Absicht, einer erhöhten Tendenz zur Tumorentwicklung nach NTx vorzubeugen.

Wir erlebten in 20 Jahren nur einen Tumor - ein Non-Hodgkin-Lymphom nach Lebendspende des Vaters. Es kam zur kompletten Heilung bei Erhalt des Transplantats unter CyA-Spiegeln von 40 ng/ml monoclonal (S-Krea 0,4 mg/dl).

Eine positive Wirkung auf Mortalität und NTx-Überleben schreiben wir auch der sehr nachdrücklich durchgeführten Absenkung eines erhöhten Blutdrucks auf Werte zwischen 50.- und 75 Perzentile der auf Körperlänge bezogenen Norm zu (19,30,32,39,52).

Wachstum

Im 1. Jahr nach NTx betrug die mittlere W-Geschwindigkeit aller 46 präpubertär transplantierten Kinder 8,9 cm. Die maximal beobachtete W-Geschwindigkeit betrug 14,2 cm und trat im 1. Jahr nach NTx bei einem 5,5 Jahre alten Jungen mit einer KL von -2,4 SD auf. Bei 7 Kindern mit W-Geschwindigkeit zwischen nur 6 und 7 cm/Jahr, war in 6 Fällen eine S-Stoßtherapie wegen Ak erforderlich. Bei einem Kind lag ein Diabetes vor.

Starkes Aufhol-W bei S-freier Is nach NTx wurde Anfang der 80er Jahre erstmals mitgeteilt (36,37,57). Bemerkenswert war, dass das Aufhol-W im 1. Jahr nach NTx mit 8,9 cm/Jahr das verbesserte W bei alternierenden S (5,38) deutlich übertraf. Das Aufhol-W hielt im Mittel 6 Jahre nach NTx an. Dabei stieg die mittlere SD der KL von -2,4 SD auf -0,6 SD.

Höcker et al. (21) beobachtete eine W-Geschwindigkeit von 9,1 cm im 1. Jahr nach S-Entzug bei präpubertären Kindern unter CyA/MMF. Nach im Mittel 46 Monaten stieg die KL um 1,47 SD bei 6 Kindern an.

Shapiro et al. (55) beobachtete bei S-freier Is mit Tac 4 Jahre nach NTx sogar einen Anstieg der mittleren KL bei präpubertären Kindern von -2,3 auf 0,84 SD.

Von 46 unserer präpubertären NTx erreichten 17 ihre Endgröße im Normbereich. Das mittlere S-Krea aller betrug 1,9 mg % Dies ist besonders interessant, da offensichtlich W--verzögernde Effekte bei S-Krea <2 mg % von untergeordneter Bedeutung sind. Ein Vergleich mit Endgrößen nach S-freier Therapie ist nicht möglich, da diese Daten z. Zt. noch fehlen.

Um einen Kleinwuchs bei Ende des W zu vermeiden, ist bei pubertären Kindern mit W-Rückstand und S-Therapie frühzeitig Wachstumshormon indiziert (20). Bei S-freier Therapie und normaler GFR ist von Wachstumshormon nach NTx kein Gewinn zu erwarten. Unsere und andere (21,33,55) Daten zeigen klar, dass Aufhol-W mit nahezu gleicher W-Geschwindigkeit pro Jahr möglich ist wie bei Jugendlichen, die mit Wachstumshormon bei oben aufgeführter Indikation behandelt wurden. Bei präpubertären Kindern mit W-Rückstand haben wir die Indikation zur Therapie mit Wachstumshormon vor NTx streng gestellt, da wir nach NTx

mit großer Sicherheit ein Aufhol-W erwarten konnten. Dies steht im Gegensatz zu der Beobachtung, dass der beste Prädiktor für eine günstige Endgröße eine möglichst günstige Körperlänge schon z. Zt der NTx sei. Ohne S-freie Therapie ist diese Einstellung verständlich. Uns erscheint bei S-freier Konzeption eine Zurückhaltung beim Einsatz von Wachstumshormon angebracht, da niemand heute weiß, ob nicht in 20 Jahren, nach mehrjähriger Gabe von Wachstumshormon, und einer Diabetes begünstigenden Is (17) der Typ 2 Diabetes häufiger auftreten wird oder vorzeitig beginnt (6).

Wir gaben Wachstumshormon, wenn die angestrebte NTx bis ca. 2 Jahre vor den Beginn der zu erwartenden Pubertät nicht erfolgt ist, so dass die Zeit nicht mehr ausreichen könnte, Aufhol-W in der Dauer zu gewährleisten, die notwendig wäre, das W-defizit wieder einzuholen. Bei sehr jungen Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz, Ge-
deihstörung und einer KL < -1,5 SD wurde individuell entschieden.

Schlussfolgerungen

Ohne S sind die Chancen für eine Rehabilitation der Kindern und Jugendlichen wesentlich besser. Vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Ergebnisse werden Vorteile der S-freien Therapie für das Patienten- und Ntx-Überleben trotz der Frequenz von 43 % Ak deutlich. Bei den Kindern, die wegen häufigen Ak (>2 pro Jahr) bei einer S-Dauertherapie blieben, sind die Langzeitergebnisse völlig unbefriedigend. Von S ist keine entscheidende Verbesserung zu erwarten. Wie die neueren Studien mit Tac, CyA/MMF/Dac oder auch Sirolimus (16) zeigen, stehen heute Is zur Verfügung, die Zahl der Ak deutlich reduzieren (z. T. < 20% im 1. Jahr nach NTx). In Zusammenschau mit unseren langjährigen Erfahrungen kann man folgern, dass eine S-Dauertherapie nicht mehr erforderlich ist. Bisher wurde nicht erfolgreich genug um die Vermeidung der S gekämpft (53). Eine engmaschige und ärztlich erfahrene Führung der Kinder und besonders auch der oft schwer irritierten Jugendlichen ist nicht zu unterschätzen. Dies ist eine bedeutende Voraussetzung für einen Erfolg, der nicht durch Erhöhung, sondern eher durch selektive

Is gelöst werden könnte. Da Compliance-Probleme besonders in der Adoleszenz häufig zu unerwarteten NTx-Verlusten geführt haben, ist eine psychologische Bearbeitung dieser Problematik dringend zu verbessern.

Der Vermeidung von S gebührt eine Priorität und ein Engagement, wie es beim Bemühen, die Frequenz an Ak weiter zu senken, in den letzten Jahren dank der neuen Is erbracht wurde.

Um ein besseres Überleben und NTx-Überleben zu erreichen, kommt darüber hinaus der Reduktion von CyA- und Tac-Toxizität (13,45) eine ebenso wichtige Aufgabe zu wie der, die Folgen einer zu hohen Is zu vermeiden.

Literatur

1. Bunchmann TE (2000) Compliance in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 4:165
2. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani A (1999) The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 3: 152-167
3. Birkeland SA, Larsen KE, Rohr N (1998) Pediatric renal transplantation without steroids. *Pediatr Nephrol* 12: 87-92
4. Block GA, Port FK (2000) Re-Evaluation of Risks associated with Hyperphosphataemia and Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: Recommendations for a Change in Management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-1237
5. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF (1992) Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 120: 721-725
6. Cutfield W, Wilton P, Benmmarker H et al. (2000) Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355: 610-13
7. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM et al. (2001) Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 71: 1065-68
8. Ellis D, Jaffe R, Green M et al. (1999) Epstein-Barr Virus-Related Disorders in Children undergoing renal Transplantation with Tacrolimus-based Immunosuppression. *Transplantation* 68: 997-1003
9. Ellis D (2000) Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 14: 689-94
10. Ettenger RB, Blifeld C, Prince H et al. (1987) The pediatric nephrologist's dilemma: growth after renal transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. *J Pediatr* 111 (6, part 2): 1022-5
11. European best practice guidelines for renal transplantation (part 2) Sectio IV.3: Long-term immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): 19-20
12. European Multicentre Trial Group (1983) Cyclosporin in cadaveric renal transplantation:

- one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* ii: 986-89
13. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin Ch et al. (2002) Kidney Transplantation without Calcineurin Inhibitor drugs: A prospective randomised Trial of Sirolimus versus Cyclosporine. *Transplantation* 74: 1070-1076
 14. Foley RN, Parfey PS, Kent G et al. (1998) Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 54: 1720-25
 15. Ghio L, Tarantino A, Edefonti A et al. (1992) Advantages of cyclosporin as sole immunosuppressive agent in children with transplanted kidneys. *Transplantation* 54: 834-838
 16. Gonwa T, Mendez R, Yang HC et al. (2003) Randomised Trial of Tacrolimus in Combination with Sirolimus or Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplantation: Results at 6 Months. *Transplantation* 75: 1213-1220
 17. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA et al. (2002) Increased incidence in post transplant diabetes mellitus in children: a case control analysis. *Pediatr Nephrol* 17: 1-5
 18. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D et al. (1997) Steroid withdrawal in Mycophenolate Mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 63: 1688-90
 19. Groothoff JW, Lilien MR, Caj N et al. (2004) Cardiovascular disease as a late complication of End Stage Renal Disease in children. *Pediatr Nephrol* (in press)
 20. Haffner D, Schaefer F, Nissel R et al. (2000) Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 343: 923-930
 21. Höcker B, John U, Plank C et al. (2004) Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment; results after 4 years. *Transplantation* 78: 228-234
 22. Hollander A, Hene RJ, Hermans J et al. (1997) Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: A randomised study. *J Am Soc Nephrol* 8: 294-301
 23. Hoyer PF, Offner G, Wonigeit K et al. (1984) Dosage of cyclosporin A in children with renal transplants. *Clin Nephrol* 22: 68-72
 24. Hricik DE (2002) Steroid-free Immunosuppression in Kidney Transplantation: An Editorial Review. *Am J Transplant* 2: 19-24
 25. Hricik DE, Whalen CC, Lautmann J et al. (1991) Withdrawal of steroids after renal transplantation - Clinical predictors of outcome. *Transplantation* 53: 41-45
 26. Ingulli E, Sharma V, Singh A et al. (1993) Steroid withdrawal, rejection and the mixed lymphocytes reaction in children after renal transplantation. *Kidney International* 44 (Suppl. 43): S-36-S39
 27. Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE (1996) Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 61: 31
 28. Johnson RWG, Mallick NP, Bakran RC et al. (1989) Cadaver Renal Transplant Without Maintenance Steroids. *Transpl Proc* 21: 1581-82
 29. Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G et al. (2003) Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil (MMF) based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 75: 454
 30. Klare B, Möhring K, Mehls O et al. (1981) Verlauf und therapeutische Maßnahmen bei Refluxnephropathie im Stadium der Niereninsuffizienz. *Urologe B* 21: 75-84

31. Klare B, Walter J, Hahn H (1984) Cyclosporin in transplantation in children. *Lancet* 2: 692
32. Klare B, Schärer K (1989) Long-term Follow-up of Kidney Growth and Split Renal Function in Children with Urinary Tract Infection with and without Vesicoureteral Reflux. Host-parasite interactions in urinary tract infections: Proceedings of the Fourth International Symposium on Pyelonephritis held in Göteborg, Sweden, 23-25 June 1986/edited by Edward H. Kass and Catharina Svanborg Eden. The University of Chicago Press, Chicago 60637
33. Klare B, Strom TM, Hahn H et al. (1991) Remarkable long-term prognosis and excellent growth in kidney transplant children under cyclosporin monotherapy. *Transplant Proc* 23: 1013-1017
34. Klare B, Montoya CR, Schneeberger H, Land W (1995) Catch-up growth and improved final height in children on steroid-free immunosuppression with cyclosporin A (Cy A) after transplantation (TX). *Pediatr Nephrol* 9: C50, FC 056
35. Klare B, Montoya CR, Griebel M et al. (1999) Aufholwachstum und verbesserte Endgröße bei Kindern und Jugendlichen mit steroidfreier Immunsuppression (I) nach Nierentransplantation (NT). *Moschr Kinderheilkunde (Suppl. 2): S 68*
36. Klare B, Montoya CR, Griebel M et al. (2001) Improved final height in children by immunosuppression without steroids after kidney transplantation (KTX). *Pediatr Nephrol* 16 (2): C 185, P 521
37. Knight JF, Roy LP, Sheil AGR (1985) Catch-up growth in children with successful renal transplants immunosuppressed with cyclosporine alone. *Lancet* 1: 159-160
38. Maxwell H, Haffner D, Rees L (1998) Catch-up growth occurs after renal transplantation in children of pubertal age. *J Pediatr* 133: 435-439
39. Muisnefes MM, Schwartz SM, Daniels SR et al. (2001) Changes in left ventricular mass index in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 5: 279-284
40. Offner G, Latta K, Hoyer P et al. (1999) Kidney transplanted children come of age. *Kidney International* 55: 1509-1517
41. Offner G, Hoyer PF, Jüppner H et al.: Somatic growth after kidney transplantation. *Am J Dis Child* 141: 541-46
42. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. (2002) Advanced Coronary Carotid Arteriosclerosis in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100-105
43. Opelz G, Graphik CTS-K-11103E-Feb2004, abrufbar unter www.ctstransplant.org
44. Opelz G (1994) Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 58: 443-46
45. Plank C, Klare B, Benz K et al. (2004) Calcineurin inhibitor reduction in long-term immunosuppression after pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology* (in press)
46. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1989) Physical growth in Swiss children from birth to 20 years of age. *Helv Paediatr Acta* 43 (Suppl. 52): 3
47. Quist E, Martinen E, Rönnholm K et al. (2002) Growth after renal transplantation in infancy or early childhood. *Pediatr Nephrol* 17: 438
48. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM et al. (1996) Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1: 643
49. Reisman L, Liebermann KV, Burroes L et al. (1990) Follow-up of cyclosporine-treated pediatric renal allograft recipients after cessation of prednisone. *Transplantation* 49: 76-80
50. Ritz E (2003) Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 89: 963-64
51. Rostaing L, Catarovich D, Mourad G et al. (1990) Steroid-free immunosuppression with a combination of Daclizumab, Tacrolimus and MMF is efficacious and safe: Results of a large multicenter trial in renal Transplantation patients. *Transplantation* 49: 327-32
52. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. (2001) Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertension participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225
53. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O (2003) Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 76: 1331
54. Schulak JA, Mayes JT, Moritz CE et al. (1990) A prospective randomised trial of prednisone versus no prednisone maintenance therapy in cyclosporine-treated and azathioprine-treated renal transplant. *Transplantation* 49:327-332
55. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. (1999) Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 67: 299
56. Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B et al. (2001) Mycophenolate Mofetil in pediatric transplantation without induction therapy: Results after 12 months of treatment. *Transplantation* 71: 638
57. Tejani A, Khalid M, Butt H et al. (1986) Cyclosporine experience in renal transplantation in children. *Kidney Int* 30
58. Tejani A, Wood K, Rajpot et al. (1998) Strategies for optimizing growth in children with kidney transplantation. *Transplantation* 47: 229-233
59. Tönshoff B, Mehls O (1997) Interactions between glucocorticoids and the growth hormone – insulin-like growth factor axis. *Pediatr Transplant* 1: 183
60. Tönshoff B, Weber LT, Höcker S, Zimmerhackl LB, Armstrong VW, Oellerich M (2004) Der Stellenwert des Immunsuppressivums Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern. *Transplantationsmedizin* 16 (1): 26-37
61. Touchard G, Verove C, Bridoux F (1999) Cyclosporine maintenance monotherapy after renal transplantation. What factors predict success? *BioDrugs* 12: 91-113
62. Trompeter R, Filler G, Webb N et al. (2002) Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 17: 141-149.
63. Van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA (1988) Growth and sexual maturation in pediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation. *Acta Paediatr Scand (Suppl.)* 343: 109-117
64. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H (2000) Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70: 1352
65. Walker RG, Jones CL, Powell HR et al. (1993) Steroid withdrawal in pediatric renal transplantations receiving cyclosporine and azathioprine. *Transpl Proc* 25: 2883-2885

Dr. Bernd Klare
Spretistr. 4 A
D-81927 München
E-mail: Bernd.Klare@arcor.de

www.modernes-antiquariat.net
Bücher aus Belletristik, Mathematik, Medizin,
Musik, Psychologie, Recht, Religion, Soziologie,
Wirtschaft, Zeitgeschichte ...