

Laura Sofie Baumgarten  
Dr. med. dent.

## **Calcineurininhibitor-Toxizität im Nierentransplantat: Einfluss des therapeutischen Procederes auf die Langzeitfunktion des Transplantates**

Geboren am 18.07.1982 in Tübingen  
(Staats-)Examen am 18.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. Sommerer

Obwohl die Calcineurininhibitoren effektiv akute Rejektionen vermeiden, gefährdet die Langzeittherapie das Transplantatüberleben. Die Calcineurininhibitor-Toxizität stellt die häufigste Nebenwirkung der Immunsuppression mit Ciclosporin A und Tacrolimus dar.

In einem retrospektiven Studienansatz wurden 1742 Biopsien von Nierentransplantaten der Jahre 1997–2007 im Universitätsklinikum Heidelberg hinsichtlich histologischer Zeichen einer Calcineurininhibitor-Toxizität ausgewertet. Der Anteil bioptisch gesicherter Calcineurininhibitor-Toxizitäten lag bei 11,2 % (195). Im Anschluss wurde der klinische Vorteil einer Reduktion der Calcineurininhibitoren und einer Umstellung auf ein Calcineurininhibitor-freies Therapieschema (mTOR-Inhibitoren oder Mycophenolsäure-Derivate) evaluiert.

Bezogen auf das Patienten- und des Transplantatüberlebens unterschieden sich die Therapiegruppen nicht. Das Patientenüberleben im 10-jährigen Follow-up war in allen Gruppen über 90 %. Das Transplantatüberleben betrug in der Dosisreduktionsgruppe 73,2 %, im Umstellungskollektiv 82,9 % und in der Kontrollgruppe ohne Änderung der Ciclosporindosis 62,5 %.

Hinsichtlich der Transplantatfunktion – gemessen am Serumkreatinin und der glomerulären Filtrationsrate nach MDRD – und klinischer Folgeerkrankungen als sekundäre Endpunkte unterschieden sich die Gruppen. Zwei Jahre nach der Calcineurininhibitor-Toxizität zeigte die Umstellung auf mTOR-Inhibitoren einen signifikant positiven Einfluss auf die Transplantatfunktion mit einer Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate. Das Serumkreatinin war bei 77 % der Patienten aus dem Umstellungskollektiv im ersten Jahr besser als zur Zeit der histologisch nachgewiesenen Calcineurininhibitor-Toxizität. Im zweiten Jahr war es bei 71 % der Patienten zu einer Verbesserung gekommen. Im Vergleich dazu hatten nur noch 45 % aus der Gruppe CNI-Dosis-Reduktion ein verbessertes Serumkreatinin. Jedoch entwickelten 63 % aus dem mTOR-Inhibitor-Regime eine Hypercholesterinämie. Dieser Anteil lag signifikant höher als in den übrigen Therapiegruppen. Im Patientenkollektiv waren keine signifikanten Nebenwirkungen festzustellen, die mit einer Therapiemodulation assoziiert sind.

Ohne ein erhöhtes Risiko für signifikante Nebenwirkungen können Patienten mit einer histologisch gesicherten Calcineurininhibitor-Nephrotoxizität von einer Umstellung des immunsuppressiven Regimes bezüglich ihrer Transplantatfunktion profitieren. Dabei scheint die Strategie einer Calcineurininhibitor-freien Immunsuppression der alleinigen Dosisreduktion von Calcineurininhibitoren überlegen zu sein.