

Florian Kälble  
Dr. med.

**Diabetesrisiko nach Nierentransplantation –  
*Einfluss einer Immunsuppression mit Everolimus auf die diabetische Stoffwechsellage bei Nierentransplantierten im Vergleich zur Standardimmunsuppression mit Ciclosporin A***

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Claudia Sommerer

Die 5-Jahrestransplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation hat sich in den letzten 30 Jahren aufgrund stetiger Verbesserung und Standardisierung der Immunsuppression deutlich verbessert. Die Transplantatfunktionsraten von 10 Jahren und mehr sind jedoch nachwievor weitgehend unverändert. Gründe hierfür sind vor allem chronische Transplantatnephropathien und kardiovaskuläre Mortalität der Patienten. Beides wird durch die immunsuppressive Medikation, vor allem durch die Standardimmunsuppression mit Ciclosporin A ungünstig beeinflusst. Der Calcineurininhibitor (CNI) ist einerseits nephrotoxisch, andererseits steigert Ciclosporin A das kardiovaskuläre Risikoprofil. Hierunter ist Diabetes Mellitus nach Nierentransplantation der größte relative Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse.

Demnach ist es ein Ziel der Forschungsaktivität, diese langfristigen Schäden zu verhindern und damit die Langzeittransplantatfunktion zu verbessern. mTOR-Inhibitoren scheinen hierfür geeignet, vor allem als Umstellungsimmunsuppression einige Monate nach primärer Immunsuppression mit Ciclosporin A.

Vor beschriebenem Hintergrund ist das primäre Ziel vorliegender Studie der Vergleich der diabetogenen Wirkung von Everolimus mit Ciclosporin A.

Die Studie wurde als retrospektiver Interkohortenvergleich durchgeführt. 146 Patienten wurden eingeschlossen (92 Männer, mittleres Alter  $45,8 \pm 14,8$  Jahre, BMI  $25,25 \pm 4,11$  kg/m<sup>2</sup>). 73 Patienten, die im Mittel 5,8 Monate nach Transplantation von Ciclosporin A auf Everolimus umgestellt wurden, wurden mit 73 Kontrollgruppenpatienten verglichen, die eine konstantbleibende Immunsuppression mit Ciclosporin A als primäre Immunsuppression erhielten. 23 der Studiengruppenpatienten nahmen nach der Umstellung zusätzlich zum mTOR-Inhibitor niedrig dosiert Ciclosporin A ein. Als Begleitimmunsuppression erhielten alle Patienten Mycophenolat und Steroide. Follow-Up Daten aller Patienten wurden bis 30 Monate nach Transplantation erhoben. Das verwendete Datenmaterial stammt einerseits aus dem Aktenarchiv des Nierenzentrums und der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums

Heidelberg, andererseits wurden eingefrorene Serumproben aufgetaut und diabetesrelevante Parameter im Zentrallabor der Universitätsklinik nachbestimmt (HOMA-Index, Adiponectin und Leptin).

Die demographischen Daten beider Patientengruppen waren vergleichbar. Die Steroiddosis war zum Zeitpunkt der Umstellung und in der Nachbeobachtungsphase in beiden Patientengruppen gleich ( $8,3 \pm 5,5$  mg/d und  $4,2 \pm 2,5$  mg/d respektive). 12 Monate nach Umstellung der Therapie lag der Ciclosporin A Talspiegel bei  $148,3 \pm 64,7$  µg/L in der Kontrollgruppe und der Everolimus Talspiegel in der Studiengruppe bei  $6,0 \pm 2,2$  µg/L.

12 Monate, 18 Monate und 24 Monate nach Medikationsumstellung war die mittlere Nüchtern-Glukosekonzentration unter Everolimus niedriger als im Vergleich zum Kontrollkollektiv ( $p=0,097$ ,  $p=0,04$  und  $p=0,098$  respektive). Die Prävalenz eines NODAT oder einer GGT war 12 Monate nach Medikationsumstellung unter Everolimustherapie mit 8,2 % signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 24,7 % ( $p=0,007$ ), ebenso 18 und 24 Monate nach Umstellung ( $p=0,007$  und  $p=0,026$  respektive). Die Auswertungen der HOMA-Indices, der Adiponectin- und der Leptinspiegel zeigten eine durch Ciclosporin A induzierte erhöhte Insulinresistenzwahrscheinlichkeit an. Neben einer geringeren diabetogenen Wirkung ging Everolimus mit einer besseren Nierenfunktion einher (12 Monate nach Umstellung MDRD-GFR  $+10,58$  ml/min,  $p=0,003$ ). Der Anteil behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonien im Vergleich mit der Kontrollgruppe war niedriger (31,3% versus 41,5% respektive). Neben beschriebenen Vorteilen des mToR-Inhibitors, zeigte sich allerdings eine schlechtere immunsuppressive Wirkung. Der Anteil der akuten und chronischen Abstoßungen war in der Studiengruppe höher (56% versus 44%,  $p=0,262$  und 57% versus 43%,  $p=0,336$  respektive). Alle Abstoßungen konnten jedoch mit Steroidstößen behandelt werden, in der Studiengruppe gab es keinen Organverlust (Kontrollgruppe  $n=1$ ).

Zusammenfassend zeigt vorliegende Arbeit einige Vorteile des mToR-Inhibitors Everolimus auf. Die Langzeitschäden der CNI, Nephrotoxizität und Aggravierung kardiovaskulären Risikos, können minimiert beziehungsweise vermieden und das Langzeitüberleben des nierentransplantierten Patienten somit möglicherweise verbessert werden. Allerdings scheint die Verwendung nur als Folgemedikation nach primärer Immunsuppression mit CNI sinnvoll, da eine vergleichbar sichere Immunsuppression noch nicht gezeigt werden konnte. Vorliegende Studie zeigt zudem Vorteile einer Kombinationsimmunsuppression mit einem mToR-Inhibitor und niedrig dosiertem Ciclosporin A, allerdings bedarf es weiterer klinischer Studien, um die Frage nach dem geeignetsten Umstellungszeitpunkt und der optimalen sekundären Immunsuppression zu klären.