

Nadja Katharina Scheid
Dr. med.

Monitoring der NFAT-regulierten Genexpression im peripheren Blut lebertransplantiertes Patienten

Innere Medizin
Doktormutter: PD Dr. med. Alexandra Zahn

Seit der ersten Lebertransplantation beim Menschen im Jahr 1963 hat eine stetige Entwicklung stattgefunden. Die Modifikation der Operationsmethode und vor allem die Einführung immunsuppressiver Medikamente zur Nachbehandlung haben das Überleben der Patienten deutlich verbessert. Heute stellen die Langzeitnebenwirkungen der CNIs das größte Problem in der Nachbehandlung transplantiertes Patienten dar. Mittlerweile sind verschiedene Signaltransduktionswege und auch bestimmte Organaffinitäten mancher Wirkstoffe bekannt. Ebenso, dass jeder Patient aufgrund individueller Stoffwechseleigenschaften einem unterschiedlichen Wirkstoffspiegel im Blut ausgesetzt ist. Die Blutspiegelbestimmung, als zuverlässige Methode zum Medikamenten-Monitoring wird daher diskutiert. Verschiedene Ansätze, ein Immun-Monitoring als individuellen, patienten-bezogenen Messparameter zu etablieren, werden erforscht und erprobt.

In der vorliegenden Studie wurden Blutproben von 100 lebertransplantiertes Patienten der Universitätsklinik Heidelberg untersucht. Ziel war es nachzuweisen, dass auch bei Lebertransplantiertes die Blutspiegelwerte und der klinische Verlauf mit dem Immunstatus der Patienten in Form der Restexpression NFAT-reguliertes Gene korrelieren.

45 Patienten erhielten CsA mit einer Tagesdosis von durchschnittlich 125,4 mg. Im Mittel konnte ein CsA-Blutspiegel von $86 \pm 32 \mu\text{g/l}$ zum Zeitpunkt C0 gemessen werden und ein Anstieg auf $431 \pm 166 \mu\text{g/l}$ nach zwei Stunden.

55 Patienten erhielten FK506 mit einer Tagesdosis von durchschnittlich 2,85 mg. Im Mittel wurde ein FK506-Talspiegel von $5 \pm 2 \mu\text{g/l}$ gemessen und ein Spitzenspiegel von $10 \pm 5 \mu\text{g/l}$ nach 1,5 Stunden.

Die RGE in der CsA Gruppe für alle NFAT-reguliertes Gene liegt bei $43 \pm 29\%$ (für IL-2 liegt sie bei $41 \pm 32\%$, für IFN γ bei $42 \pm 27\%$ und für GM-CSF bei $44 \pm 28\%$).

Die RGE für alle NFAT-reguliertes Gene in der FK506 Gruppe liegt bei $79 \pm 27\%$ (für IL-2 liegt sie bei $76 \pm 28\%$, für IFN γ bei $82 \pm 29\%$ und für GM-CSF bei $76 \pm 29\%$).

Es wurde die Korrelation zwischen der RGE und den Blutspiegel-Spitzenwerten untersucht. Dabei konnte eine statistisch signifikante umgekehrt proportionale Korrelation zwischen hohen Spitzenwerten und niedrigen RGEs für alle NFAT-reguliertes Gene in der CsA-Gruppe ($p < 0,0001$; $r = -0,80$) und in der FK506-Gruppe ($p < 0,0001$; $r = -0,70$) nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte sich eine statistisch signifikante umgekehrt proportionale Korrelation in jeder Gruppe auch für die einzelnen NFAT-reguliertes Gene.

Weder die Blutspiegel noch das NFAT-Genexpressionsverhalten zeigten signifikante Unterschiede von Patienten mit infektiöser Komplikation (RGE 43% für CsA und 80% für FK506) zu denen ohne Infektion (RGE 43% für CsA und 79% für FK506).

Alle Patienten mit infektiöser Komplikation erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine zweifache Immunsuppression durch zusätzliche Gabe von MMF. Sie erhielten zwar geringere CNI-Dosen, ihre RGEs waren aber nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich mit Patienten unter Monotherapie.

Es konnte für alle erhobenen klinischen Ereignisse im Vergleich zum Restkollektiv weder durch die Bestimmung der Talspiegel, noch durch Bestimmung der NFAT-Expression eine signifikant stärkere Immunsuppression nachgewiesen.

So halten wir fest, dass unsere Studie sehr gute Korrelationen zwischen Medikamenten-Spitzenkonzentrationen und RGE aufweist. Klinische Reliabilität konnte durch das geringe Auftreten von Komplikationen bei Restexpressionen, die sich definitionsgemäß im sicheren Bereich befanden, indirekt ebenfalls bewiesen werden.

Die vorliegende Studie repräsentiert also eine Pilotstudie zu individualisiertem pharmakodynamischem Calcineurininhibitor-Monitoring bei Empfängern eines Lebertransplantates. Prospektive Studien werden folgen müssen