

Franziska Elizabeth Müller  
Dr. med.

## **Einfluss der Calcineurininhibitoren in Verbindung mit Mycophenolatmofetil auf den Langzeitverlauf nach Lebertransplantation**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Tom M. Ganten

In dieser retrospektiven Analyse wurden unter Ein- und Ausschlusskriterien Daten von 186 orthotopen Lebertransplantationen ausgewertet, die im Zeitraum von 1999 bis einschließlich 2008 am Transplantationszentrum der Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt wurden. Unabhängig von der MMF-Medikation wurden die Patienten anhand ihrer Basisimmunsuppression der CsA-Gruppe oder der Tac-Gruppe zugeteilt. Zusätzlich wurden die 186 Patienten in einer zweiten, unabhängigen Einteilung auf die Gruppen CNI mit MMF oder CNI ohne MMF aufgeteilt. Die Daten wurden präoperativ, 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate und weiterhin halbjährlich nach LTx erhoben, wobei sich der Beobachtungszeitraum auf fünf Jahre nach Lebertransplantation erstreckte. Ziel war es, den Einfluss der Calcineurininhibitoren untereinander und die Hinzunahme von MMF auf den Langzeitverlauf nach Lebertransplantation zu analysieren.

Es zeigte sich eine statistisch signifikant bessere 5-Jahres-Überlebenschance in Empfängern, die neben ihrem Basisimmunsuppressivum MMF erhielten (21,7%), verglichen mit Patienten, die nur mit Calcineurininhibitoren alleine behandelt wurden (7,5%) ( $p=0,0118$ ). Dies galt nicht nur für das Überleben der gesamten Patientenkohorte, sondern auch für die gesondert betrachtete HCC- und HCV-Patientengruppe ( $p=0,008$  und  $p=0,0163$ ). Leider konnte kein eindeutiger Grund für dieses Phänomen aufgeführt werden, weder gab es eine ungleiche Patientenauswahl, noch hatten MMF Patienten eine bessere Leber oder Nierenfunktion.

Im Vergleich zwischen einer Tacrolimus- und einer Cyclosporin-basierter Immunsuppression zeigte sich das Überleben nach Lebertransplantation gleichwertig. In der CsA-Gruppe verstarben 13,4% der Patienten, in der Tac-Gruppe 16,2%. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ( $p=0,9628$ ).

Akute Abstoßungsreaktionen gefährden eine primär erfolgreiche Lebertransplantation. Eine Erweiterung der Basisimmunsuppression, eine höhere Dosierung dieser, oder eine komplette Umstellung, ist in vielen Fällen erfolgreich. Bei der Basisimmunsuppression konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der CsA- und Tac-Gruppe in Hinblick auf dokumentierte

Abstoßungen nach Lebertransplantation festgestellt werden. Die niedrigere Inzidenz für eine Abstoßung von 22,6% in der Gruppe CNI mit MMF, verglichen mit 29,0% in der Gruppe CNI ohne MMF, zeigt einen Trend zugunsten einer zusätzlichen MMF-Medikation, war jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Nierenfunktion wurde durch beide Calcineurininhibitoren in gleichem Maße negativ beeinflusst. Nach 5 Jahren follow-up lag die durchschnittliche MDRD-Rate in der CsA-Gruppe bei 66,5 ml/min und in der Tac-Gruppe bei 70,5 ml/min. Auch der durchschnittliche Serumkreatininspiegel während der gesamten follow-up Zeit nach LTx zeigte keinen Unterschied zwischen Cyclosporin (1,31 mg/dl) und Tacrolimus (1,32 mg/dl). Beide Calcineurininhibitoren sind in etwa gleichem Maße nephrotoxisch. Um demnach eine möglichst frühzeitige Dosisreduktion dieser Substanzen zu ermöglichen wird die Kombination CNI+MMF immer beliebter. Eine immunsuppressive Therapie mit oder ohne Mycophenolatmofetil ist gleichwertig in Hinblick auf die Nierenleistung nach erfolgter Lebertransplantation ist. Es ist jedoch zu beachten, dass fast alle positiven Niereneffekte, die durch eine Hinzunahme von MMF in der Literatur beobachtet wurden, einer gleichzeitigen Reduzierung der CNI-Serumspiegelwerte zuzuschreiben sind. In der vorliegenden Analyse erfolgte diese CNI-Dosisreduktion in der Gruppe Tacrolimus mit MMF nicht ausreichend. Demnach wäre es vielleicht möglich gewesen bessere Resultate bezüglich der Nierenleistung in der Gruppe CNI mit MMF zu erzielen, wenn man die Blutserumspiegel beider CNI's suffizient gesenkt hätte.

Die Calcineurininhibitoren CsA und Tacrolimus als Basisimmunsuppressiva sind hohe Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM<sup>88</sup>, welcher bei 29,6% der Patienten vorkam. Es zeigte sich ein Trend zu einer höheren PTDM-Rate bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Dieser war allerdings nicht signifikant ( $p=0,2116$ ). 25,6% der Patienten, die mit CsA behandelt wurden entwickelten einen PTDM. Im Vergleich dazu lag der Anteil eines neu aufgetretenen PTDM für mit Tacrolimus behandelte Patienten bei 36,2%.

Auch die zusätzliche Gabe von MMF änderte daran nichts ( $p=0,8555$ ). Vereinbar mit der Literatur konnte, einen PTDM betreffend, kein Vorteil bei einer Therapie mit MMF beobachtet werden. Dies bedeutet weiterhin, dass eine signifikant bessere Überlebensrate in den Patienten mit MMF nicht durch eine niedrigere Inzidenzrate einer spezifisch relevanten Komorbidität (in diesem Fall PTDM) zustande kommt.

HCV-positive Transplantatempfänger haben einen signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben als HCV-negative Patienten<sup>162</sup>. Von daher ist eine Hepatitis C-Elimination essentiell, um eine Reduktion des Fibrosegrades und ein verbessertes Patientenüberleben nach

LTx zu sichern. 29% der Patienten erreichten mit einer HCV-Therapie nach Lebertransplantation eine svR. Dabei war kein Unterschied zwischen den Calcineurininhibitoren Cyclosporin (30,8%) und Tacrolimus (27,3%) zu beobachten.

Mycophenolatmofetil werden antivirale und antifibrotische Effekte nachgesagt <sup>172</sup>. Deshalb wurde der Effekt von MMF auf das Ergebnis der Hepatitis C-Therapie nach Lebertransplantation ausgewertet. Eine „sustained virological response“ erzielten in beiden Gruppen fast gleich viele Patienten (CNI mit MMF: 30%; CNI ohne MMF: 28,6%). Ähnlich den Calcineurininhibitoren, hat eine MMF-Gabe weder einen positiven noch einen negativen Einfluss auf das Resultat einer HCV-Therapie.

Sowohl Cyclosporin, als auch Tacrolimus sind ebenbürtige Eckpfeiler der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation. Im Hinblick auf das Patientenüberleben nach LTx, die Abstoßungsrate, die Nierenfunktion, die Entwicklung eines PTDM und den Einfluss auf eine HCV-Therapie nach erfolgter Transplantation der Leber haben sich in dieser Untersuchung beide Calcineurininhibitoren als gleichwertige Basisimmunsuppressiva erwiesen. Eine Hinzunahme von MMF jedoch steigerte nicht nur das Überleben der gesamten Patientenkohorte, sondern auch das der gesondert betrachteten HCC- und HCV-Patienten. Weiterhin war eine Hinzunahme von MMF mit einem geringeren Risiko eines HCC-Rezidivs und einer akuten Abstoßung assoziiert.