Michael Vetter
Dr. med

Generisches Ciclosporin-Derivat bei lebertransplantierten Patienten – eine Nichtinterventionsstudie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Tom M. Ganten

Bei Patienten nach Lebertransplantation ist CsA ein häufig verwendeter Wirkstoff zur Immunsuppression mit einem schmalen therapeutischen Fenster und einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen. Verfügbare CsA-haltige Medikamente variieren dabei untereinander in ihrer Zusammensetzung. Aufgrund steigender Zahlen an lebertransplantierten Patienten und den hohen Kosten einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie, besteht zunehmend das Interesse an einer Konversion stabil eingestellter Patienten auf generische Medikamente. Für CsA steht mit CiclosporinPro® (Firma TEVA Generics GmbH, Radebeul, Deutschland) seit 2008 ein solches Generikum zur Verfügung, wofür bereits an Nieren- und Herztransplantierten Patienten eine Äquivalenz zum Originalpräparat gezeigt wurde. Lebertransplantierte stellen hierbei jedoch eine besondere Population innerhalb der zugelassenen Indikation dar. Die Besonderheit liegt darin, dass die transplantierte Leber selbst die Resorption, den Abbau und die Ausscheidung von CsA beeinflusst und somit die wirksame Immunsuppression nicht nur von der Dosis an CsA, sondern auch direkt von der Funktion des transplantierten Organs abhängt. Zusätzlich erschwerend ist dabei die Nebenwirkung der Hepatotoxidität von CsA, sowie die Auswirkung der immunsuppressiven Komedikation auf die hepatische Metabolisation von CsA.
Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtungsstudie war die Erfassung von Daten zur Arzneimittelanwendung und Arzneimittelsicherheit, sowie Wirksamkeit und Effektivität von CiclosporinPro® an Lebertransplantierten. Das Hauptzielkriterium der Studie stellte die Tagesdosis und der Talspiegel von CsA vor und nach Umstellung auf das generische CsA-Präparat dar. Nebenzielkriterien waren das Auftreten von Nebenwirkungen, die Sicherheit und das Wirkprofil des Generikums. Die Daten wurden retrospektiv 3 und 6 Monate vor der Umstellung erfasst, sowie prospektiv zum Zeitpunkt der Umstellung, sowie 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate nach Umstellung dokumentiert. Das Studiendesign entsprach einer Anwendungsbeobachtung (nicht-interventionell, monozentrisch). Die Auswertung erfolgte mit dem gepaarten T-Test für Äquivalenz (zwei einseitige t-Tests). Mit Daten aus dem Herztransplantationsregister wurde eine Schätzung der Fallzahl auf n=19 Patienten durchgeführt.
Es wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen von denen 25 mit einer durchgehenden Immunsuppression aus CsA und MMF statistisch ausgewertet wurden. Das mittlere Patientenalter lag bei 51,64 ± 8,43 Jahren. Die Lebertransplantation lag im Mittel 4,96 ± 4,00 Jahre zurück. Es zeigte sich bei den Hauptzielkriterien eine diskrete, statistisch nicht signifikante Reduktion des mittleren CsA Talspiegels von 60,89 ± 27,64 µg/l auf 57,85 ± 20,00 µg/l nach Umstellung. Bei der mittleren Tagesdosis zeigte sich eine Tendenz zu niedrigeren Dosen unter CiclosporinPro®, wobei diese ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte (139,58 ± 45,10 vor und 132,85 ± 41,19 mg/d nach Umstellung).
Es zeigte sich insgesamt eine sehr gute Verträglichkeit von CiclosporinPro®. In Hinsicht auf das Nebenwirkungsspektrum ergaben sich keine Veränderungen zur Originalmedikation. Insbesondere kam es zu keiner akuten Abstoßungsreaktion im Rahmen der Umstellung.
Zusammenfassend führte bei stabil Lebertransplantierten die Umstellung auf das generische CsA zu keiner signifikanten Veränderung der Ciclosporindosierung und -Talspiegel. Das generische CsA war sowohl mit als auch ohne Komedikation mit MMF gut verträglich und es kam zu keiner Abstoßung in Folge der Konversion. Eine Umstellung auf dieses generische CsA ist unter regelmäßigen Kontrollen der Talspiegel damit als sicher anzusehen.