

Manuel Christian Neuberger  
Dr. med.

## **Immunsuppression nach Lebertransplantation: Pharmakokinetik und –dynamik des Immunsuppressionsschemas „Calcineurininhibitor plus Mycophenolatmofetil“**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Rupp

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, die klinische Durchführbarkeit und einen potentiellen Mehrwert der Inosinmonophosphatdehydrogenase-Bestimmungen zu bewerten.

Seit der Einführung von Ciclosporin und weiteren Immunsuppressiva hat sich das Überleben der Patienten nach Lebertransplantation deutlich gebessert und liegt nun bei fast 90% nach einem Jahr beziehungsweise bei über 80% nach fünf Jahren. Somit zeigt sich die Immunsuppression als entscheidende Stellschraube und verantwortlich für das Verschieben des Fokus vom kurzfristigen hin zum langfristigen Überleben und den damit einhergehenden Komplikationen. Die medizinisch bedeutsamsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Calcineurininhibitoren, welche das Gesamtüberleben beeinflussen, sind die Nephrotoxizität sowie der Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Um die Dosis und somit die Wahrscheinlichkeit eines Eintretens der genannten Komplikationen der Calcineurininhibitoren zu senken, zählt mittlerweile der nephroprotektive Inhibitor der Inosinmonophosphatdehydrogenase Mycophenolatmofetil zur Standardtherapie nach Lebertransplantation. Als wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die Myelosuppression sowie gastrointestinale Beschwerden zu nennen. Letztere führen nachgewiesenermaßen häufig zur Dosisreduktion oder zum Absetzen der Medikation von ärztlicher Seite oder gar durch Patienten. Dies erhöht die Gefahr einer Abstoßung oder anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf Grund einer notwendigen Steigerung der Calcineurininhibitor-Dosis. Die Therapie mit Mycophenolatmofetil erfolgt mittels Standarddosis und wird nicht an Zieltalspiegel angepasst. Zudem ist eine Reihe von Faktoren bekannt, welche die Mycophenolsäure-Spiegel beeinflussen. Hierzu gehören zum Beispiel die Calcineurininhibitor-Komedikation, der Serum-Albumingehalt, der Bilirubinspiegel, die Nierenfunktion und Unterschiede im enterohepatischen Kreislauf. Zudem sind genetische Unterschiede des Zielenzym Inosinmonophosphatdehydrogenase bekannt. Aus letzterem folgt, dass bei Einnahme der gleichen Dosis nicht nur ein unterschiedlich hoher Mycophenolsäurespiegel, sondern bei identischem Spiegel eine unterschiedlich stark ausgeprägte Inosinmonophosphatdehydrogenase-Inhibition erfolgen kann. Die gleiche Dosis kann somit bei einem Patienten eine Über- und bei einem anderen eine Unterimmunsuppression bewirken. Passend dazu berichtet die vorliegende Studienlage einheitlich von hohen inter- und intraindividuellen Inosinmonophosphatdehydrogenase-Werten. Eine Bestimmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase-Aktivität ist daher besonders vielversprechend, da alle möglichen Einflussfaktoren einbezogen sind und somit eine individuelle auf den jeweiligen Zeitpunkt bezogene Aussage getroffen werden kann. Somit könnten idealerweise Hochrisikopatienten für Abstoßungen oder Infektionen identifiziert und ihre Mycophenolatmofetil-Dosis angepasst werden.

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv bestand aus 117 Patienten, 94 (80,3%) männlichen und 23 (19,7%) weiblichen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung  $56,1 \pm 10,8$  Jahre alt waren. 53 (45,3%) dieser Patienten nahmen neben Mycophenolatmofetil Ciclosporin, 40 (34,2%) Prograf und 24 (20,5%) Advagraf als Calcineurininhibitor ein. Es erfolgte eine Bestimmung der Mycophenolsäure-Spiegel und der Inosinmonophosphatdehydrogenase unmittelbar vor und 0,5 sowie 2 Stunden nach Einnahme der Immunsuppressiva. Außerdem erfolgte eine Auswertung der Krankenakten der Patienten ab Beginn der jeweiligen Therapie hinsichtlich Infektionen, Rejektionen, Transaminasenanstiegen, Gallengangstenosen, Retransplantationen sowie Todesfällen. Dies wurde um eine prospektive Auswertung über circa ein Jahr bis zum 30.04.2015 ergänzt. Die bestimmten Inosinmonophosphatdehydrogenase-Werte unterscheiden sich interindividuell je nach Zeitpunkt um einen 14- bis 34-fachen Faktor. Trotzdem zeigen sich auf Grundlage unserer Daten einige interessante Ergebnisse. Für Patienten nach Lebertransplantation scheint insbesondere der absolute Inosinmonophosphatdehydrogenase-Wert zum Zeitpunkt 0 interessant zu sein. In dieser Arbeit zeigt sich, dass schwächer immunsupprimierte Patienten – gemessen am Inosinmonophosphatdehydrogenase-Absolutwert – seltener virale Infektionen aufweisen. Außerdem sind in dieser Gruppe auch mehr Nicht-Anastomosenstenosen der Gallengänge zu finden. Weiterhin ergab sich sowohl für den Zeitraum ab Beginn der Mycophenolatmofetil-Therapie als auch ab Blutentnahme, dass Patienten, welche zum Zeitpunkt 0,5 Stunden inhibieren, signifikant länger leben ohne retransplantiert zu werden oder zu sterben. Zudem sind Patienten, welche weder zum Zeitpunkt 0,5 noch zum Zeitpunkt 2 Stunden inhibieren, signifikant häufiger von Rejektionen betroffen. Die Patienten, welche zu beiden Zeitpunkten inhibieren, scheinen einen Trend zum selteneren Auftreten von Todesfällen sowie längeren Überleben zu zeigen. Betrachtet man die genannten Ergebnisse gemeinsam mit der gegebenen Durchführbarkeit im klinischen Alltag, stellt die Bestimmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase-Aktivität einen interessanten Ansatz und Mehrwert hinsichtlich einer individuellen Anpassung und damit Optimierung der Immunsuppression dar.

Abschließend lässt sich sagen, dass nicht ein einzelner Parameter sondern eine umfassende Kombination mehrerer pharmakokinetischer und –dynamischer Parameter und deren Integration in und Kombination mit weiteren Variablen, wie beispielsweise dem zeitlichen Abstand zur Transplantation, der Dosis der verschiedenen Immunsuppressiva, bisher erfolgten Abstoßungen, Retransplantationen, infektiösen Komplikationen und Nebenwirkungen, vonnöten sein wird, um ein besseres Verständnis der Beziehung zwischen Höhe der Exposition (Pharmakokinetik) und physiologischer Reaktion (Pharmakodynamik) zu erlangen. Das Ziel ist die maßgeschneiderte Immunsuppression. Bezüglich der Inosinmonophosphatdehydrogenase müssen hierzu Studien mit größeren Kohorten und die Kombination mit sequentiellen Inosinmonophosphatdehydrogenase-Bestimmungen vor, kurz nach Transplantation sowie in bestimmten Abständen im weiteren Verlauf durchgeführt werden. Außerdem sollte in diesen Studien eine Analyse der Genexpression der Inosinmonophosphatdehydrogenase I und II in Lymphozyten erfolgen. Desweiteren wäre eine prospektive Studie vielversprechend, in welcher die Mycophenolatmofetil-Dosis an die Inosinmonophosphatdehydrogenase-Aktivität (AUEC) angepasst wird.