

Janina Maria Brocke

Dr. med.

Individualisierung der Immunsuppression mit Ciclosporin A nach Nierentransplantation mittels pharmakodynamischen Monitoring

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Claudia Sommerer

Bei terminaler Niereninsuffizienz ist das Nierenersatzverfahren mit der geringsten Mortalität die Nierentransplantation. Trotz des Rückgangs von akuten Abstoßungen und der besseren Kurzzeitprognose für Nierentransplantierte seit der Einführung der Calcineurininhibitoren Ciclosporin A (CsA) und Tacrolimus zeigte sich in den letzten Jahren keine nachhaltige Verbesserung des Langzeitüberlebens. Die Gründe hierfür sind neben Nierenfunktionsverschlechterung durch Abstoßungen und Nephropathie vor allem ein steigendes kardiovaskuläres Risiko, schwere Infektionen und Tumore wie nicht-melanomatöse Hauttumore (NMSC). Calcineurininhibitoren tragen bei Über- oder Unterdosierung zu diesen Komplikationen bei und müssen in einem schmalen therapeutischen Fenster dosiert werden. Um die Nebenwirkungen der CsA-Therapie zu verringern ohne die Gefahr für Abstoßungen zu erhöhen wurde in den letzten Jahren als vielversprechendes pharmakodynamisches Verfahren die Messung der durch den Nuclear Factor of activated T-Cells (NFAT)-regulierten residualen Genexpression (RGE) zur Dosierung der Immunsuppression eingeführt.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob dieses Verfahren verlässlich in verschiedenen Laboren reproduziert werden kann. Dazu wurde die RGE in Proben von 20 Patienten in zwei Laboren gemessen und die Übereinstimmung mittels Bland-Altman-Plot dargestellt. Zusätzlich wurde die Assoziation der RGE mit den klinischen Endpunkten akute Abstoßungen, Infektionen und NMSC anhand einer retrospektiven Querschnittsstudie mit 362 Patienten des Nierenzentrums Heidelberg untersucht. Aus Routinedaten wurden alle Fälle von akuten Abstoßungen und Infektionen innerhalb eines und fünf Jahren nach RGE-Messung sowie alle Fälle von NMSC im gesamten Beobachtungszeitraum erhoben. Mögliche Confounder wurden registriert und in die Auswertung mittels uni- und multivariabler logistischer Regression miteinbezogen. In der prospektiven randomisierten Calcineurin-Inhibitor-Sparing-Studie wurde der Einfluss des pharmakodynamischen Monitorings mittels NFAT-regulierter RGE auf das kardiovaskuläre Risiko untersucht. Es wurden 55 Patienten unter CsA-Therapie mit stabiler Nierentransplantatfunktion in Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die Einstellung der CsA-Dosis erfolgte in der Interventionsgruppe nach NFAT-regulierter RGE im Bereich von 15-30% und in der Kontrollgruppe nach Serumspiegel zwischen 80-150µg/L. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Pulswellen-geschwindigkeit (PWV) zwischen

Studienbeginn und Studienende nach sechs Monaten. Weiterhin wurden renale und kardiovaskuläre sekundäre Endpunkte erhoben.

Im Bland-Altman-Plot lagen 95% der Messwerte innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung des Anteils der Differenzen beider Labormessungen am Mittelwert. Es zeigte sich kein klinisch relevanter Bias zwischen den Messungen. Adjustiert für CsA-Talspiegel, Methylprednisolondosis und Zeit nach Transplantation ergab sich ein Chancenverhältnis (OR) für akute Abstoßungen innerhalb eines Jahres nach RGE-Messung von 3,98 (95% KI 1,24-12,79) bei einem RGE-Wert $\geq 20\%$ ($p=0,02$). Infektionen innerhalb eines Jahres nach RGE-Messung waren nach Adjustierung signifikant mit einer niedrigeren NFAT-regulierten RGE assoziiert (OR 0,09, 95% KI 0,01-0,73, $p=0,002$). Das Patientenkollektiv der CIS-Studie war vergleichbar zwischen beiden Studiengruppen. Die Intention To Treat Population bestand aus 53 Patienten. In der Kontrollgruppe erhöhte sich die PWV um 0,4 m/s, während sie sich in der Interventionsgruppe um 1,7 m/s verringerte ($p<0,001$). Ein Jahr nach Beginn der Studie war die Nierenfunktion in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die Anzahl der Infektionen, Abstoßungen und die allgemeinen Ergebnisse der Sicherheitsanalyse zeigten sich vergleichbar zwischen beiden Gruppen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen vorhergegangene Beobachtungsstudien, die eine Assoziation der NFAT-regulierten RGE mit dem Risiko für akute Abstoßungen und Infektionen zeigten. Die CIS-Studie ist die erste randomisiert kontrollierte Interventionsstudie, die eine Überlegenheit der Dosiseinstellung von CsA mittels NFAT-regulierter RGE gegenüber dem klinischen Standard in Bezug auf eine Senkung des kardiovaskulären Risiko zeigte. Zudem zeigte sich ein positiver Einfluss auf die Nierenfunktion nach einem Jahr sowie das Auftreten von opportunistischen Infektionen. In Zukunft müssen diese Ergebnisse in multizentrischen Studien in heterogenen Patientenkollektiven bestätigt und gesichert werden.