

Thomas Theißing

Dr. med.

Pharmakokinetisches und Pharmakodynamisches Monitoring in der Frühphase nach Nierentransplantation

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Claudia Sommerer

Calcineurin-Inhibitoren haben eine enge therapeutische Breite. Ein Monitoring ist erforderlich, um Rejektionen und Nebenwirkungen vorzubeugen. Eine Optimierung der immunsuppressiven Standardtherapie mit Calcineurin-Inhibitoren mittels pharmakodynamischem Monitoring zur Überprüfung der biologischen Wirksamkeit ist ein innovativer Ansatz zur Individualisierung der Immunsuppression. Höhere Kosten, fehlende Praktikabilität und unklare Evidenz haben den breiten Einzug in den klinischen Alltag bisher verhindert.

Die Bestimmung der NFAT-regulierten Genexpression wurde 2004 für Ciclosporin A und 2010 für Tacrolimus vorgestellt. Trotz interindividueller Variabilität konnte ein intraindividuell stabiles pharmakodynamisches Monitoring nachgewiesen werden.

Gegenstand der prospektiven Kohortenstudie war die Überprüfung der residualen NFAT-regulierten Genexpression zur Prädiktion von Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen der Calcineurin-Inhibitoren. Weiterhin wurden pharmakokinetische Parameter sowie die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase-Aktivität als pharmakodynamischer Marker der Mycophenolsäure auf diese Ziele überprüft. Bei 161 von 299 eingeschlossenen Patienten lag eine konstante Immunsuppression mit einem Calcineurin-Inhibitor bis zum 5. Jahr nach Transplantation vor (Ciclosporin A 85 Patienten, Tacrolimus 76 Patienten).

Es ließ sich für die Calcineurin-Inhibitoren und Mycophenolsäure eine signifikante Korrelation zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern nachweisen und so die Wirkung der Immunsuppressiva am Wirkort nachvollziehen.

Die residuale NFAT-regulierte Genexpression erwies sich als geeignet, Patienten mit einem erhöhten Risiko für de novo Donor-spezifische Antikörper, Rejektionen, Infektionen und Wundheilungsstörungen in den ersten 2 Jahren nach Transplantation zu identifizieren.

In der Ciclosporin A-Gruppe konnte eine residuale NFAT-regulierte Genexpression $\geq 18\%$ in Monat 3-6 nach Transplantation mit dem Auftreten von akuten Rejektionen ab Monat 12 in

Verbindung gebracht werden. Patienten mit residuärer Expression $\geq 20\%$ hatten ein erhöhtes Risiko, in Monat 7-11 de novo Donor-spezifische Antikörper zu entwickeln. Patienten mit Wundheilungsstörung in Monat 12-23 wiesen im ersten Jahr nach Transplantation eine signifikant niedrigere residuale Expression und damit einen stärkeren immunsuppressiven Effekt auf.

In der Tacrolimus-Gruppe konnte ein Cutoff $\geq 30\%$ in Monat 3-6 nach Transplantation ein erhöhtes Risiko einer akuten Rejektion in Monat 7-11 aufdecken. In dieser Gruppe konnte die residuale NFAT-regulierte Genexpression auch als Marker für eine mögliche Über-Immunsuppression verwendet werden: Patienten mit sonstigen Infektionen im 2. Jahr nach Transplantation hatten zuvor eine signifikant niedrigere residuale Expression.

Bezüglich der Pharmakokinetik der Mycophenolsäure ließ sich bei Patienten mit niedriger Tagesdosis und niedrigem Talspiegel ein erhöhtes Risiko für akute Rejektionen im ersten Jahr nach Transplantation stratifizieren. Bei diesen Patienten wurde die Tagesdosis nach einer frühen Infektion reduziert. In Bezug auf den pharmakodynamischen Marker Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase ergab sich im untersuchten Patientenkollektiv keine Assoziation zu klinischen Ereignissen, dies ist am ehesten durch die geringe Anzahl an Messungen bedingt.

Hinsichtlich der Transplantatfunktion und des kardiovaskulären Risikoprofils zeigte sich in Einklang mit der Studienlage und klinischen Praxis eine Überlegenheit des immunsuppressiven Regimes mit Tacrolimus (niedrigdosiert) gegenüber Ciclosporin A (standarddosiert). Unter konstanter Einnahme von Tacrolimus kam es zu einem signifikanten Anstieg der Glomerulären Filtrationsrate im Langzeitverlauf. Es zeigte sich eine geringe Zunahme der antihypertensiven Medikation, eine Dyslipidämie trat seltener auf. Es ergab sich keine höhere Inzidenz von Diabetes mellitus oder einer Polyomavirus-Infektion. Signifikante Unterschiede im Transplantatüberleben und der Mortalität ergaben sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Folgende Risikofaktoren für (rekurrierende) akute Rejektionen in den ersten 2 Jahren nach Transplantation konnten ausgemacht werden: Vorimmunisierung, frühe Infektion (Pneumonie, Urosepsis), Cytomegalievirus- / Polyomavirus-Infektion, eingeschränkte Transplantatfunktion, vorhergehende akute Rejektion und de novo Donor-spezifische Antikörper.

In Zukunft könnten Patienten von einer über das NFAT-Monitoring adaptierten Balancierung der Immunsuppression profitieren. Hierüber kann eine optimierte individualisierte Immunsuppression erzielt und möglicherweise Rejektionen oder Infektionen vorgebeugt

werden. Die Weiterentwicklung einer wissenschaftlich fundierten Strategie zur Dosisanpassung der Immunsuppression ist erforderlich, um die Inzidenz der untersuchten Ziele zu verringern und das Langzeitüberleben des Transplantates zu verbessern.