

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karl-Universität
Heidelberg

vorgelegt von

Parniyan Alamdari

aus Arak/Iran

Tag der mündlichen Prüfung: 20.08.2021

**Bewertung der Auswirkungen der Tacrolimus-
basierten Immunsuppressionstherapie auf die
Heidelberger Lebertransplantationskohorte
HDTACRO-Studie**

Gutachter: Prof. Dr. Gert Fricker

Prof. Dr. med. Arianeb Mehrabi

Für meine Eltern,

die mir Fliegen beigebracht haben...

برای پدرم برای مادرم ...

Inhalt

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	7
1 Einleitung.....	11
1.1 Lebertransplantation	11
1.1.1 Indikationen.....	11
1.1.2 Mortalität nach LTPL	13
1.2 Immunsuppressiva	14
1.2.1 Die Bedeutung einer adäquaten immunsuppressiven Therapie.....	15
1.2.2 Wirkmechanismus der CNI	16
1.2.3 Tacrolimus	18
1.2.4 Pharmakokinetik von Tacrolimus	19
1.2.5 Nebenwirkungen von Tacrolimus.....	21
1.3 Tacrolimus: einmal oder zweimal täglich?.....	21
1.4 Zielsetzung	24
1.4.1 Primärer Endpunkt.....	24
1.4.2 Sekundäre Endpunkte.....	24
2 Patienten und Methode	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.1.1 Einschlusskriterien	25
2.1.2 Ausschlusskriterien	26
2.1.3 Patienten	26
2.2 Verlauf der Studie.....	27
2.2.1 Prüfbogen (Case Report Form - CRF)	27
2.3 Data Management.....	31
2.3.1 Laborwerte/Kumulativbefunde	34
2.3.2 Nebenwirkungen	35
2.3.3 Statistischer Versuchsaufbau und Analyse.....	36
2.3.4 Ethikvotum und Veröffentlichung der Ergebnisse.....	36
2.3.5 Statistische Analyse	37
3 Ergebnisse:.....	38
3.1 Patientenpopulation:.....	38
3.1.1 Spender-Daten.....	39
3.1.2 Indikationen zur LTPL.....	39
3.2 Therapieerfolgsrate	40

3.2.1	Anzahl der Dosisanpassungen	40
3.2.2	Stabilität des TAC-Spiegels:	42
3.2.3	TAC-Dosis vs. TAC-Spiegel	44
3.2.4	Anzahl der umgestellten Patienten	45
3.3	Adhärenz	48
3.4	Laborwerte	48
3.4.1	Filtrationsfunktion der Nieren	48
3.4.2	Leberwerte	52
3.4.3	Leberfunktion	59
3.5	Sicherheit der Therapie	61
3.5.1	Nebenwirkungen	61
3.5.2	Re-Transplantation	63
3.5.3	Mortalitätsrate	64
4	Diskussion	66
4.1	Adhärenz	69
4.2	Wirksamkeit und Sicherheit	71
4.2.1	Nierenfunktion, Leberfunktion und Allgemeinzustand	75
4.2.2	Re-Transplantation, Mortalität und Morbidität	75
4.3	Gesamtbewertung und Ausblick	77
5	Zusammenfassung	81
	Referenzen	83
	Danksagung	i

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

AMG: Arzneimittelgesetz

AP: alkalische Phosphatase

AUC: Area Under the Curve

BMI: Body Mass Index

CIT: Cold Ischemia Time

CNI: Calcineurin Inhibitoren

CRF: Case Report Form

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

FKBP: FK-Binding Protein

GGT: Gamma-Glutamyltransferase

GLDH: Glutamatdehydrogenase

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HLA: Humane Leukozytenantigen

IL: Interleukin

INR: International Normalized Ratio

LDH: Laktatdehydrogenase

LTPL: Lebertransplantation

MELD-Score: Model End stage Liver Disease

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

mTOR: mechanistic Target Of Rapamycin

NET: Neuroendokriner Tumor

NF-AT: Nuclear Factor of Activated T cells

POD: Post Operative Day

RCT: Randomized Controlled Trial

SEM: Standardfehler des Mittelwertes

TAC: Tacrolimus

TNF: Tumornekrosefaktor

WHO: World Health Organisation

Abstract

Evaluation of the impact of Tacrolimus-based immunosuppression in Heidelberg liver transplant cohort (HDTACRO study)

Introduction

Tacrolimus-based drugs are of the mostly used immunosuppressants after liver transplantation (LT). Therapy adherence and dose adjustment play a key role in achieving the desired blood level and therefore treatment success. This is the first study which prospectively evaluates the patients' therapy adherence as well as the need for adjustment of therapeutic doses of Tacrolimus after LT.

Methods

This is a pilot, prospective, exploratory, monocentric, noninterventional, and non-randomized investigator-initiated study (ClinicalTrials.gov: NCT04444817). Fifty consecutive patients receiving de novo LT who treated with oral Tacrolimus-based immunosuppressants were included. Patients' therapy adherence, number of required dose adjustments for achieving the target trough level, and efficacy and safety data were evaluated.

Results

Thirty patients received once daily Tacrolimus (Envarsus®), and in 20 patients, twice daily Tacrolimus (Prograf®). The mean age of the patients was 54 ± 9.9 years, and 24 patients (48%) were males. The mean number of dose adjustments per patient was 5 times in both groups. Six-months after LT, the mean Tacrolimus trough level in Prograf® group (7.5 ± 7 µg/l) was 1.5-fold higher than the upper limit, whereas the mean Tacrolimus trough level in patients receiving Envarsus® (5.1 ± 2 µg/l) was slightly higher than the therapeutic range. The rate of

treatment conversion to cyclosporine (4 patients (13.3%) in Envarsus group and 2 patients (10%) in Prograf group) was not significantly different between two treatment regimens (p -value=0.30). Except for serum levels of bilirubin, other markers including transaminases, liver function test, and renal function test did not differ between the two types of tacrolimus. During the study, there were no complaints or difficulties regarding adherence in either patient group and all patients adhered to immunosuppressant therapy. No significant difference was seen between two groups treated with Envarsus® (two deaths (4.5%)) and Prograf® (no death, p -value>0.05) regarding mortality.

Conclusion

There are no significant differences in patient adherence, number of dose adjustments and safety between once-daily or twice-daily Tacrolimus administration.

Bewertung der Auswirkungen der Tacrolimus-basierten Immunsuppressionstherapie auf die Heidelberger Lebertransplantationskohorte HDTACRO-Studie

Einleitung

Tacrolimus-basierte Medikamente gehören zu den am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva nach der Lebertransplantation (LTPL). Die Therapieadhärenz und Dosisanpassung spielen eine entscheidende Rolle für das Erreichen des gewünschten Blutspiegels und damit den Behandlungserfolg. Dies ist die erste Studie, die prospektiv die Therapieadhärenz der Patienten sowie die Notwendigkeit der Anpassung der therapeutischen Dosis von Tacrolimus nach LTPL auswertet.

Patienten und Methode

HDTACRO-Studie ist eine prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle und nicht-randomisierte Pilotstudie. Es wurden fünfzig lebertransplantierte Patienten in der Studie eingeschlossen, die mit oralen Tacrolimus-basierten Immunsuppressiva behandelt wurden. Ausgewertet wurden die Therapieadhärenz der Patienten, die Anzahl der erforderlichen Dosisanpassungen zum Erreichen des gewünschten Tacrolimus-Blutspiegels, sowie die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes.

Ergebnisse

Dreißig Patienten erhielten einmal täglichen Tacrolimus (Envarsus®) und 20 Patienten wurden mit dem zweimal täglichen Tacrolimus (Prograf®) behandelt. Das durchschnittliche Alter der

Patienten betrug $54 \pm 9,9$ Jahre, und 24 Patienten (48%) waren männlich. Die durchschnittliche Anzahl der Dosisanpassungen pro Patienten betrug in beiden Gruppen 5 Mal. Sechs Monate nach der LTPL lag der durchschnittliche Tacrolimus-Blutspiegel in der Prograf®-Gruppe ($7,5 \pm 7$ µg/l) um das 1,5-fache über dem oberen Grenzwert, während der mittlere Tacrolimus-Blutspiegel bei den Patienten, die Envarsus® erhielten ($5,1 \pm 2$ µg/l), leicht über dem therapeutischen Bereich lag. Die Umstellungsrate von Tacrolimus auf Cyclosporin (4 Patienten (13,3%) in der Envarsus-Gruppe und 2 Patienten (10%) in der Prograf-Gruppe) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsformen (p-Wert=0,30). Mit Ausnahme der Serumspiegel von Bilirubin unterschieden sich andere Marker wie Transaminasen, Leberfunktionstest und Nierenfunktionstest nicht zwischen den beiden Tacrolimus-Typen. Während der Studie gab es in beiden Patientengruppen keine Beschwerden oder Schwierigkeiten bezüglich der Adhärenz und alle Patienten hielten sich an die immunsuppressive Therapie. Hinsichtlich der Mortalität wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden mit Envarsus® (zwei Todesfälle (4,5%)) und Prograf® (kein Todesfall, p-Wert>0,05) behandelten Gruppen festgestellt.

Zusammenfassung

Es gibt keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Adhärenz der Patienten, die Anzahl der Dosisanpassungen und die Sicherheit zwischen einmal täglicher und zweimal täglicher Tacrolimus-Gabe.

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LTPL) ist als lebensrettende Behandlung bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium und deren Komplikationen sowie bei Leberversagen weit verbreitet. Im Zeitraum vom 01.12.2001 bis zum 31.08.2020 wurden 1531 LTPLs im Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt.

Die LTPL ist auch eine übliche Therapie für einige erbliche Stoffwechselstörungen wie die familiäre Hypercholesterinämie und für bösartige Erkrankungen mit Leberbeteiligung wie beispielweise das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Hepatoblastom. Jüngste Fortschritte in der Immunsuppression, im medizinischen Management und in der Beschaffung und Konservierung sowie technische Entwicklungen haben das Überleben der Patienten nach einer LTPL kontinuierlich verbessert (Mehrabi et al. 2008; Jain et al. 2000). Die orthotope LTPL weist aufgrund der deutlichen Verbesserungen in den letzten 30 Jahren, die auf neue Wirkstoffe und geänderte Methoden der Immunsuppression nach der Transplantation zurückzuführen sind, eine bemerkenswerte Überlebensrate von 83% nach einem Jahr und 75% nach 5 Jahren auf (Mehrabi et al. 2008; Jain et al. 2000).

1.1.1 Indikationen

Das European Liver Transplant Registry (ELTR) hat von Mai 1968 bis Dezember 2016 Daten über 146782 LTPL bei 132466 Patienten gesammelt (Adam et al. 2018b). Diese Daten wurden aus 169 Zentren in 32 Ländern zusammengestellt. Die häufigste Indikation für eine LTPL ist die Leberzirrhose (50%); diese wird meist entweder durch eine Virusinfektion oder

Alkoholmissbrauch verursacht. Die nächsthäufigen Indikationen sind HCC, cholestatische Lebererkrankungen und akutes Leberversagen. In der Abbildung 1 können die Indikationen und deren Entwicklung im Laufe der Jahre beobachtet werden.

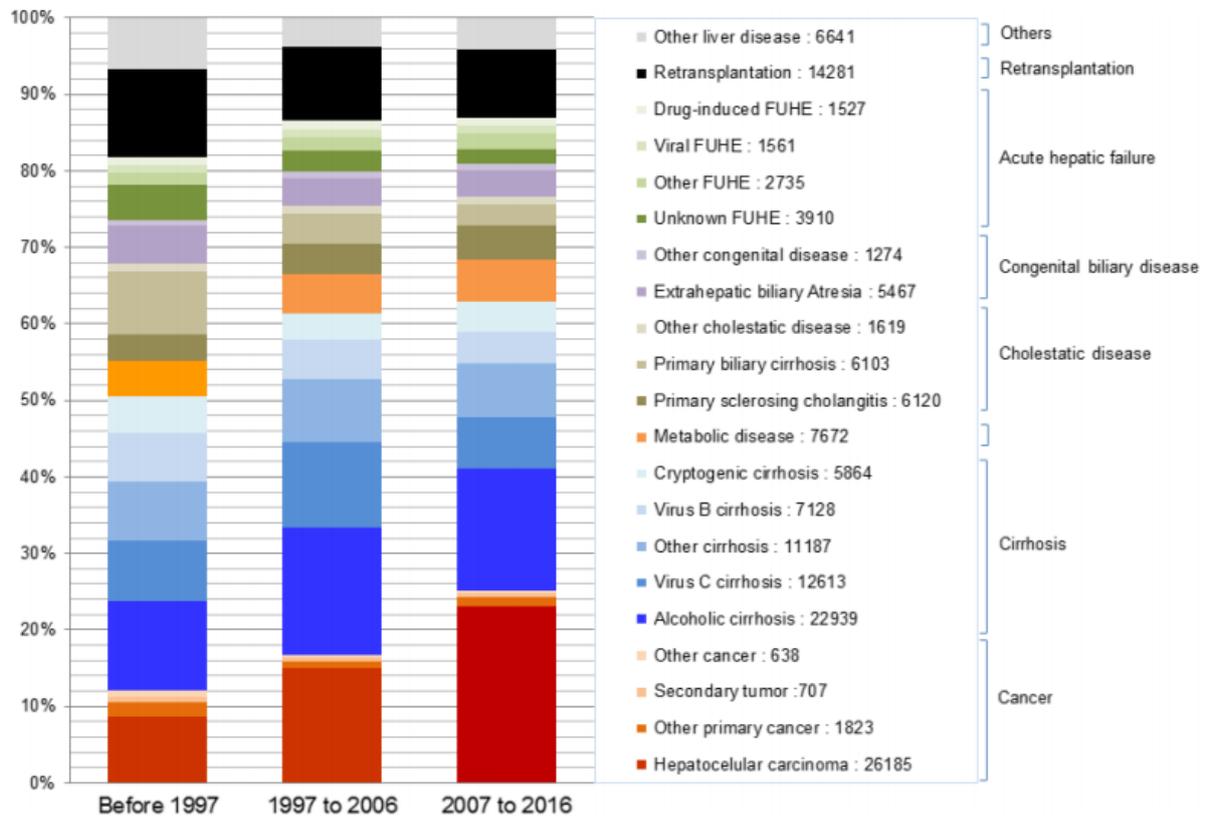


Abbildung 1. Indikationen für Lebertransplantationen und deren Entwicklung (Adam et al. 2018a).

Die Hauptindikationen haben sich mit der Zeit signifikant verändert. Die Anzahl der HCC hat sich ab 1997 verdoppelt und machte 2016 24% der LTPL aus. Stoffwechselerkrankungen und primär sklerotische Cholangitis sind auch in den letzten Jahren angestiegen. Hingegen ist die Anzahl der Leberzirrhose zurückgegangen. Weitere Indikationen für eine LTPL sind: medikamentöse Vergiftungen, nicht-medikamentöse Vergiftungen, Alkoholmissbrauch, Gallengangsatresie, angeborene Gallenwegserkrankungen (Adam et al. 2018a).

1.1.2 Mortalität nach LTPL

Die kritische Zeit für die Mortalität ist das erste Jahr nach der LTPL. 46% der Todesfälle und 67% der Re-Transplantationen treten im ersten Jahr nach der LTPL auf. 44% der Re-Transplantationen werden einen Monat nach der primären Transplantation durchgeführt. 59% der Patienten, die nach einer LTPL versterben, sterben in den ersten sechs Monaten (Adam et al. 2018a). Unter Berücksichtigung aller Indikationen liegen die Patientenüberlebensraten nach einem Jahr bei 83%, nach fünf Jahren bei 71%, nach zehn Jahren bei 61%, nach 15 Jahren bei 51% und nach 20 Jahren bei 41%. Nach einer Verbesserung der Überlebensraten zwischen 1985 und 2000 scheint das Überleben der Patienten seit 2000 relativ stabil zu sein (Abbildung 2) (Adam et al. 2018a).

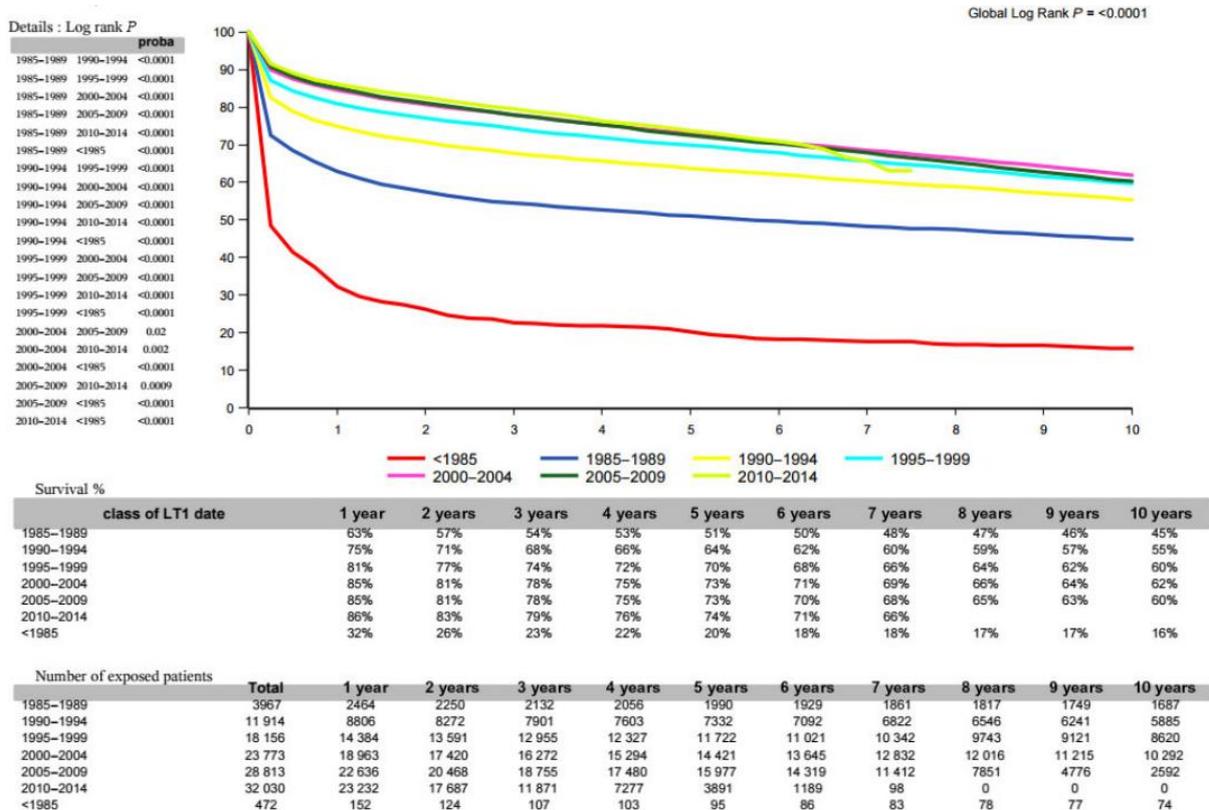


Abbildung 2. Mortalitätsrate in den ersten 10 Jahren nach der Lebertransplantation und deren Entwicklung 1968-2016 (Adam et al. 2018a). LT- Lebertransplantation

In Abbildung 3 ist die kritische Zeitspanne für die Ergebnisse nach der LTPL abgebildet.

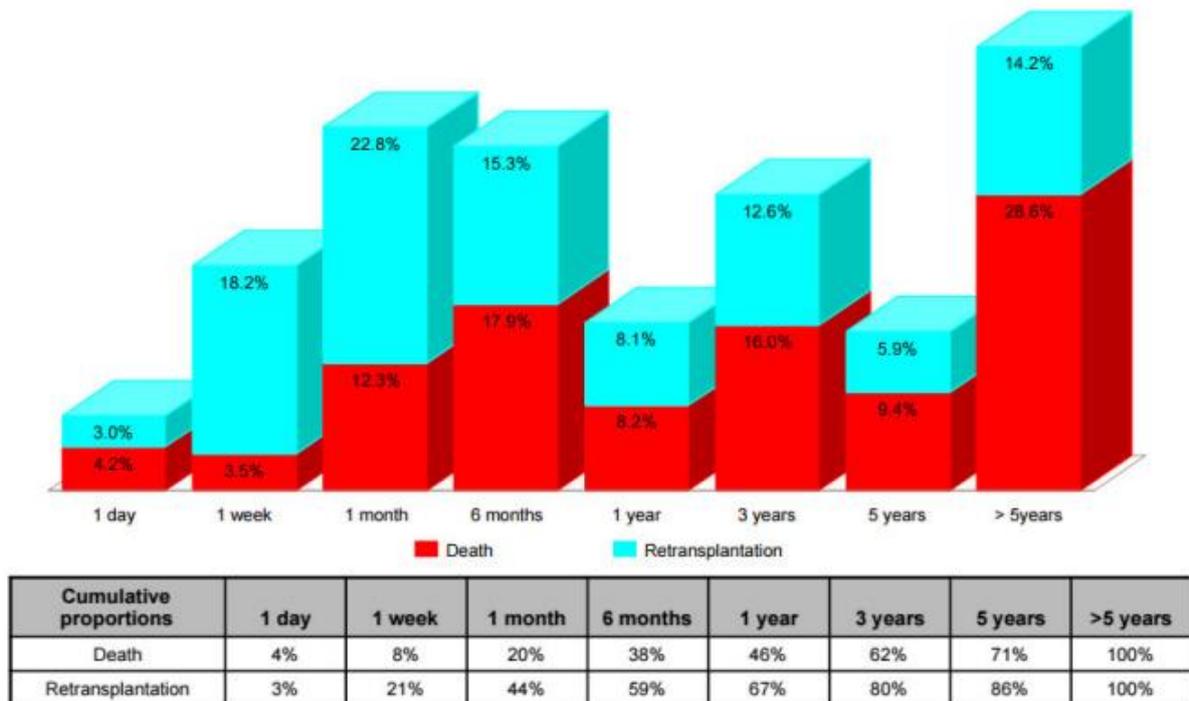


Abbildung 3. Mortalität und Re-Transplantationen in Europa 1988-2016 (Adam et al. 2018a).

1.2 Immunsuppressiva

Immunsuppression ist die Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems. Sie ist nötig bei Organtransplantation, Krebs oder Autoimmunerkrankungen. Da eine LTPL keine Übereinstimmung des humanen Leukozytenantigen (HLA) bei Spender und Empfänger erfordert, ist das Verständnis von HLA und humoraler Abstoßung sowie das Überleben des Transplantats von hohem Interesse (Raichlin et al. 2009; Rana et al. 2008). Daher erhalten LTPL-Patienten im Vergleich zu anderen Empfängern von soliden Organtransplantaten eine niedrigere Dosierung der Immunsuppression. Darüber hinaus wird bei einigen LTPL-Patienten ein langfristiges Überleben des Transplantats erreicht, selbst nach Absetzen der Immunsuppression (Raichlin et al. 2009; Rana et al. 2008; de la Garza et al. 2013).

Die Entwicklung von Arzneimitteln in den letzten Jahrzehnten könnte mit einer besseren Definition der Mechanismen der Immunantwort verbunden sein, entweder durch Zufall (Entdeckung von Erregern mit immunsuppressiver Aktivität, die ein besseres Verständnis der Immunantwort ermöglichten) oder durch mechanistische Studien (Untersuchung von Immunschwächen und Autoimmunerkrankungen sowie der kritischen Signalwege oder Mutationen, die zur Erkrankung führen). Die Toxizität der früheren immunsuppressiven Substanzen, beispielweise Kortikosteroide, Azathioprin und Cyclophosphamid, führte zu einer intensiven Suche nach Substanzen mit größerer Spezifität und weniger schädlichen Auswirkungen. Die Fortschritte, die in den letzten drei Jahrzehnten bei der Beschreibung der Mechanismen der Immunreaktion erzielt wurden, haben mehrere therapeutische Optionen zur Verringerung der Abstoßungsraten und zur Verbesserung des Transplantatüberlebens bei Transplantationen ermöglicht und gleichzeitig Alternativen zur zytotoxischen Therapie bei immunvermittelten Krankheiten geschaffen (Moini, Schilsky, und Tichy 2015; Wiseman 2016; Mukherjee und Mukherjee 2009). Der Anteil der nicht eingehaltenen immunsuppressiven Maßnahmen bei den Organtransplantationen wird auf 15 bis 55% geschätzt. Dieses Problem ist eines der Hauptursachen für vermeidbaren Transplantatverlust (Comuzzi et al. 2010).

1.2.1 Die Bedeutung einer adäquaten immunsuppressiven Therapie

Die moderne Immunsuppression ist durch eine Kombination verschiedener Immunsuppressiva gekennzeichnet. Dadurch kann die Dosierung der einzelnen Substanzen und damit auch deren Nebenwirkungen reduziert werden. Daher konnte sich eine Immunsuppression auf der Basis niedrig dosierter Calcineurin-Inhibitoren (CNI) mit

vergleichsweise niedrigen CNI-Targetspiegeln durchsetzen. Dies ist aufgrund des oft schlechten Allgemeinzustandes der Patienten vor der Transplantation im Zusammenhang mit der MELD-Score-basierten Organzuteilung wichtig. Allerdings sind validierte Konzepte, die eine an den Immunstatus des Patienten angepasste Immunsuppression ermöglichen, noch nicht verfügbar. Das wesentliche Ziel einer immunsuppressiven Therapie bei der LTPL ist das Verhindern von Transplantatabstoßung und -verlust bei gleichzeitiger minimal negativer Auswirkung auf den Allgemeinzustand der Patienten (Korayem et al. 2017). Die größte Herausforderung bei der LTPL bleibt die Notwendigkeit der langfristigen Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers. Bei der Anwendung der Immunsuppressiva muss ein Gleichgewicht zwischen dem Nutzen – Vermeiden der Organabstoßung – und dem geschwächten Immunsystem hergestellt werden (Korayem et al. 2017).

Immunsuppressiva werden in folgende Wirkstoff-Gruppen aufgeteilt:

- CNI (Beispiel: Ciclosporin, Tacrolimus (TAC))
- mTOR-Inhibitoren (Beispiel: Everolimus)
- Glucocorticoide (Beispiel: Prednisolon)
- Zytostatika (Beispiel: Azathioprin)
- Antikörper (Beispiel: Antithymozytenglobulin)

1.2.2 Wirkmechanismus der CNI

Die Hauptfunktion von CNI ist die Blockade von Calcineurin. Calcineurin aktiviert die Synthese von Interleukinen und somit die Aktivierung der T-Lymphozyten. Diese führen zur Einleitung der Immunantwort und verstärken diese. Ciclosporin bindet an Cyclophilin und TAC bindet an FK-Binding Protein 12 (FKBP-12). Dieser Komplex hemmt die Dephosphorylierung von

Calcineurin durch Regulierung des intrazellulären Kalziumtransportes. Diese Reaktion blockiert die Aktivität von Nuclear Factor of Activated T cells (NF-AT). Demzufolge produzieren T-Zellen kein Interleukin-2 (IL-2) und andere Zytokine (Interleukin 3 (IL-3), TNF- α und Interferone). Somit wird das Immunsystem geschwächt (Abbildung 4) (Hořková et al. 2017).

Vor einigen Jahrzehnten wurde Ciclosporin in die LTPL-Versorgung eingeführt, was zu einer drastischen Verbesserung der Ergebnisse führte. Ciclosporin war aufgrund der Verlängerung des Transplantatüberlebens und des Überlebens der Patienten sehr erfolgreich. Die Einführung von TAC war eine Alternative zu Ciclosporin bei Patienten, die trotz konventioneller immunsuppressiver Behandlung unter Abstoßungsreaktionen litten.

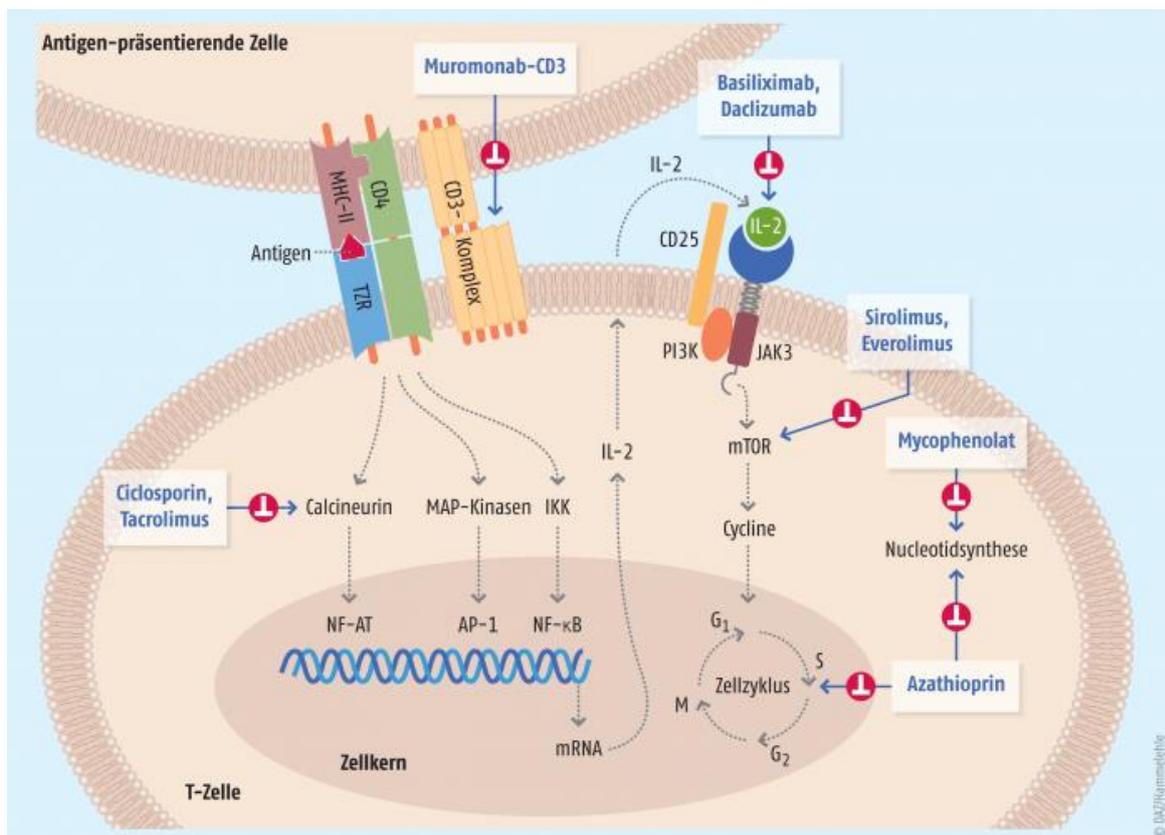


Abbildung 4. Wirkmechanismus von Calcineurin-Inhibitoren (Mutschler et al. 2002).

1.2.3 Tacrolimus

TAC wurde im Jahr 1984 in einer Bodenprobe vom Mountain Tsukuba in Japan, die den Pilz *Streptomyces tsukubaensis* enthielt, entdeckt und kam 1994 auf den Markt.

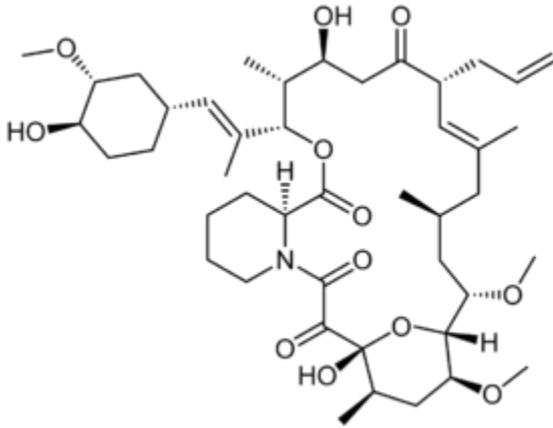


Abbildung 5. Tacrolimus Strukturformel.

Wie bereits im Abschnitt 1.2.2 beschrieben, hemmt TAC die Signaltransduktion und die Aktivierung von T-Zellen. Dies geschieht durch die Bindung an ein intrazelluläres Protein, FKBP-12, und die Bildung eines Komplexes aus TAC, FKBP-12, Kalzium, Calmodulin und Calcineurin. Dieser Komplex verhindert die Aktivierung von Calcineurin und anschließend die Bildung des Transkriptionsfaktors NF-AT. NF-AT reguliert die Transkription von Zytokinen. Durch die Hemmung des NF-AT wird die Aktivierung von T-Zellen verhindert (Fung 2004; Hošková et al. 2017). Obwohl der Wirkmechanismus von TAC und Ciclosporin sehr ähnlich ist, scheint TAC 50-100 Mal wirksamer zu sein als Ciclosporin (Peters et al. 1993). In einer randomisiert-kontrollierten Studie (randomized controlled trial - RCT) wurde die Wirkung von TAC mit Ciclosporin hinsichtlich der Immunsuppression nach LTPL verglichen. Zwei große Zulassungsstudien ergaben eine verringerte Rate akuter Abstoßungsreaktionen unter Verwendung von TAC; die Verringerung war jedoch hinsichtlich der posttransplantationsbedingten Mortalität und des Transplantatverlusts statistisch nicht

signifikant. Später zeigte sich, dass sowohl TAC als auch Ciclosporin trotz der Bindung unterschiedlicher intrazellulärer Proteine einen gemeinsamen Wirkmechanismus durch Hemmung der Calcineurinphosphatase aufweisen. TAC wirkt als immunmodulatorischer Wirkstoff, indem es die Transkription des Gens für IL-2 hemmt, das für die T-Zell-vermittelte Immunantwort notwendig ist (McAlister et al. 2006; Muduma et al. 2016). Im Gegensatz zu Ciclosporin zeigt TAC weitere positive Effekte wie die Stimulation des apoptotischen Mechanismus in antigenspezifisch aktivierten T-Zellen (Migita et al. 1999). TAC vermindert auch die mRNA-Expression von Interleukin-10 (IL-10) und bietet somit einen besseren Schutz vor einer Organabstoßung (Suthanthiran 1997).

Somit wurde TAC zu einer bevorzugten Erhaltungstherapie nach der LTPL. Trotz allem bleibt die Organabstoßung eine schwerwiegende Komplikation und es ist nötig, die Immunsuppressionstherapie zu optimieren (Korayem et al. 2017).

1.2.4 Pharmakokinetik von Tacrolimus

Nach der TAC-Gabe beginnt die Absorptionsphase, in der die Blutkonzentration einen Peak (C_{max}) erreicht. In der Regel tritt C_{max} in den ersten zwei bis drei Stunden nach der Gabe auf und entspricht der maximalen Calcineurin-Hemmung. Der TAC-Spiegel sinkt dann als Ergebnis des Stoffwechsels (Eliminationsphase), bis die niedrigste Blutkonzentration (C_0) erreicht wird. Dies ist unabhängig von der nächsten Gabe. Der Stoffwechsel findet hauptsächlich durch das Cytochrom P450 3A-Enzymsystem in der Leber statt. TAC wird auch durch das Cytochrom P450 3A4 und durch das P-Glykoprotein in der Darmschleimhaut verstoffwechselt. Die Konzentration-Zeit-Kurve (TAC-AUC) ist in Abbildung 6 zu sehen. Die

Konzentrationschwankungen treten eher in der Absorptionsphase als in der Eliminationsphase auf. Die TAC-Konzentration ist am niedrigsten (C_{\min}) kurz vor der Einnahme der Dosis, steigt dann zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Gabe (T_{\max}) auf einen Peak (C_{\max}) an. Die Konzentration fällt dann auf C_{\min} zurück, bevor die nächste Dosis verabreicht wird (Abbildung 6).

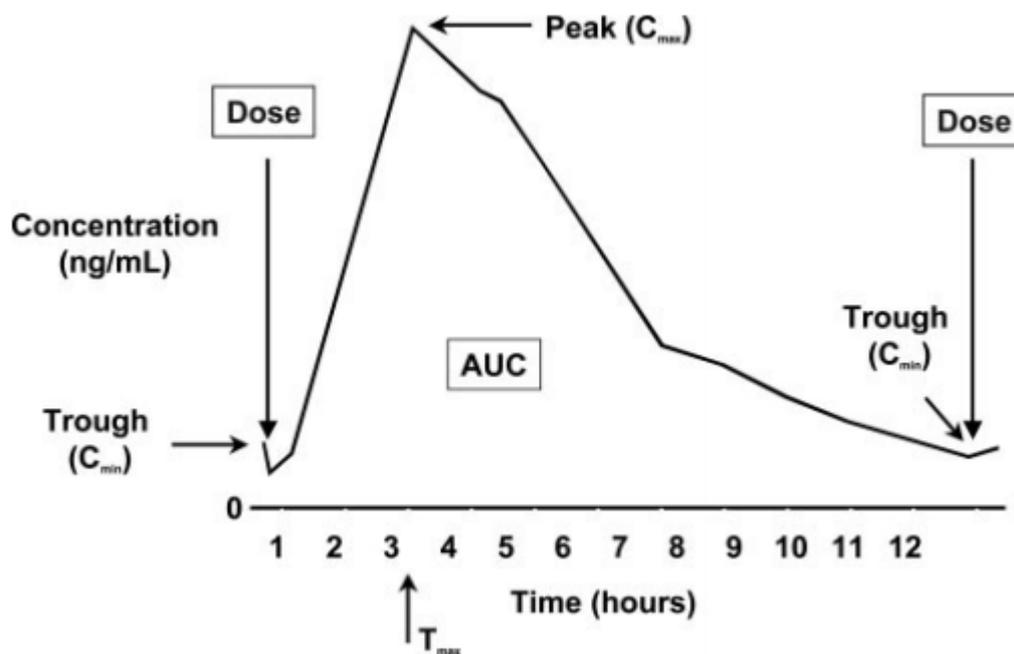


Abbildung 6. Konzentration-Zeit-Kurve nach Gabe von Tacrolimus.

Die Absorption von TAC hängt von der gastrointestinalen Übergangsphase ab. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Lebensmitteln sowie der Lipidgehalt der Lebensmittel spielen hierbei eine Rolle. Darüber hinaus beeinflussen Alter, Geschlecht, Rasse, Body Mass Index (BMI), TAC-Therapiedauer, Serumalbumin, Hämatokrit und Hepatitis-B- oder -C-Infektion nachweislich die täglich benötigte Dosis (Jeffrey S. 2007).

1.2.5 Nebenwirkungen von Tacrolimus

Wie bei jedem Wirkstoff treten auch bei TAC Nebenwirkungen auf. Diese sind dosisabhängig, weshalb die Dosierung von TAC sehr oft kontrolliert und angepasst werden muss. Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 10% der Patienten) sind Kopfschmerzen, Zittern, hoher Blutzucker, Schlaflosigkeit, Bluthochdruck, Durchfall, Übelkeit und Nephrotoxizität. Psychische Erkrankungen, Blutarmut, Appetitlosigkeit, Krämpfe, Herzrasen, Nervenschmerzen, Sehstörungen, Atemnot, Blutungen, Bauchschmerzen, Magen-Darm-Entzündungen, Gelenkschmerzen, veränderte Leberwerte, Juckreiz, Muskelschmerzen und Verdauungsstörungen treten als häufige Nebenwirkungen (bei 1-10% der Patienten) auf (Emre et al. 2000).

1.3 Tacrolimus: einmal oder zweimal täglich?

Trotz aller Bemühungen, die Behandlung nach der LTPL zu optimieren, bleibt die Medikamentenmenge während des gesamten postoperativen Verlaufs hoch, wobei die CNI den Großteil der immunsuppressiven Behandlung ausmachen. Die Hauptsubstanz ist TAC in Kombination mit Steroiden und möglicherweise Mycophenolsäure. TAC gilt als schmales therapeutisches Index-Medikament, das eine individuelle Dosis-Anpassung erfordert, um ein zufriedenstellendes Gleichgewicht zwischen der Maximierung der Wirksamkeit und der Minimierung der dosisabhängigen Toxizität zu erreichen (Provenzani et al. 2013).

Einmal täglich verabreichtes TAC ist eine neue orale Formulierung des etablierten Immunsuppressivums TAC (Prograf®), welches zweimal täglich verabreicht wird (First 2008). LCP-TAC-Tabletten (Extended-release: Retardtabletten; Envarsus®) wurden 2015 als Umstellung von TAC mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (Immediate Release - IR-TAC, keine

Retardformulierung) zugelassen (Hagopian et al. 2019). Die Entwicklung von einmal täglichen TAC-Formen ohne Veränderung der Auflösungsform hat bereits gezeigt, dass sie die Adhärenz der Patienten erhöht, während das pharmakokinetische Profil von TAC jedoch nur geringe Bedeutung hat (Comuzzi et al. 2010; First 2008). Seit der Entwicklung der LCP-TAC-Tabletten für die Einnahme einmal täglich unter der MeltDose® -Technologie zeigen die klinischen Studien niedrigere C_{max} und geringere Schwankungen (Gaber et al. 2013; Baraldo 2016). Das pharmakokinetische Profil von LCP-TAC ist durch eine flachere Kinetik (d.h. weniger Schwankungen des Blutspiegels) im Vergleich zu IR-TAC für die Einnahme zweimal täglich gekennzeichnet, was eine ausgeglichene Konzentration-Zeit-Konsistenz über 24 Stunden (AUC-24-Profil) gewährleistet. Diese verringerten Schwankungen der Arzneimittelplasmakonzentration können zu einer kontinuierlicheren Wirkung und zur Vermeidung hoher Spitzenkonzentrationen führen und die Häufigkeit und/oder Intensität der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Arzneimitteltoxizität verringern. Studien, in denen stabile Nieren- oder Lebertransplantat-Empfänger von TAC-Kapseln zweimal täglich auf LCP-TAC-Tabletten einmal täglich umgestellt wurden, zeigten ein ähnliches AUC-24-Profil mit reduzierten Dosierungen von LCP-TAC (Budde et al. 2014; Feng, Chapman, and DuBay 2012).

Es wird eine therapeutische Überwachung der Medikamente bezüglich des TAC-Spiegels im Blut empfohlen. Das pharmakokinetische Profil von TAC ist durch ein hohes Maß an inter- und intraindividuellen Schwankungen gekennzeichnet. Obwohl es schnell resorbiert wird, ist die Bioverfügbarkeit von TAC in der zweimal täglich eingenommenen Kapselformulierung gering variabel und liegt zwischen 17 und 23% (Abouljoud et al. 2002). Dies könnte auf eine schlechte Wasserlöslichkeit, einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, einen p-Glykoprotein-vermittelten Ausfluss und die Aufnahme von Nahrung hinweisen (Staatz und Tett 2004). Die zweimal täglich eingenommenen TAC-Kapseln sind mit einem charakteristischen hohen Peak

(C_{max}) nach der Verabreichung verbunden, was mit einer erhöhten Toxizität assoziiert sein kann (Wallemacq et al. 2009; Matas et al. 2015). Darüber hinaus müssen die Transplantatempfänger lange Zeit einem sehr anspruchsvollen medikamentösen Verlauf folgen (Hardinger et al. 2012). Zwanzig Studien berichten über eine höhere Adhärenz bei denjenigen Patienten, die weniger häufig Medikamente einnehmen müssen (Saini et al. 2009) (Tielen et al. 2014; Claxton, Cramer und Pierce 2001). Eine eventuell mangelnde Adhärenz nach einer Organ-Transplantation kann mit einer Abstoßung des Transplantats und möglicherweise Transplantatverlust verbunden sein (Morrissey et al. 2005; Vlamincx et al. 2004). Laut diesen Erkenntnissen könnte die zweimal tägliche TAC-Verabreichung ein nachteilhafter Faktor in der immunsuppressiven Therapie nach der LTPL sein. Eine Reduktion der Immunsuppressiva kann also zu einer besseren Adhärenz und somit zu besseren Erfolgsraten nach der LTPL führen.

1.4 Zielsetzung

1.4.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist die Analyse der Anzahl der erforderlichen Dosisanpassungen verschiedener TAC-Formulierungen, um den erwünschten TAC-Spiegel sowie die Therapie-Adhärenz der Patienten zu erreichen.

1.4.2 Sekundäre Endpunkte

Die demographischen und klinischen Merkmale von Spendern und Empfängern werden berichtet. Die TAC-bezogenen Informationen wie TAC-Dosierung, TAC-Blutspiegel und TAC-Konzentration-Dosis-Verhältnis werden während der Patientenvisiten dokumentiert. Darüber hinaus werden routinemäßige Laboruntersuchungen für jeden Patienten ausgewertet und berichtet. Schließlich werden für jeden Patienten die Wirksamkeitsdaten (Überleben, Transplantat-Abstoßung, Re-Transplantation) und Infektionen, bei denen eine Reduzierung der Immunsuppressivum-Dosierung erforderlich ist, ausgewertet. Anschließend wird die Anzahl der Patienten, die eine Änderung der immunsuppressiven Therapie benötigen, analysiert. Auch die Stabilität des TAC-Spiegels, die Wirksamkeit einer CNI-Therapie mit TAC sowie die Nieren- und Leberfunktion unter CNI-Therapie mit TAC gehören zu den sekundären Endpunkten der vorliegenden Studie.

2 Patienten und Methode

Von November 2018 bis Mai 2020 wurden 50 Patienten mit LTPL in der vorliegenden Studie eingeschlossen und es wurde über 6 Monate beobachtet, wie sich die einmal und zweimal täglich einzunehmenden TAC-Formulierungen verhalten.

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, exploratorische, monozentrische, nicht-interventionelle und nicht-randomisierte Pilotstudie zur Bewertung der Praxistauglichkeit und Wirksamkeit von TAC, das den Transplantat-Empfängern nach der LTPL verabreicht wird. Es wurde eine retardierte TAC-Formulierung eingesetzt, mit einer Anfangsdosis des TAC-Blutspiegels von 3-7 ng/ml in den ersten sieben Tagen, je nach Immunstatus und Indikation zur Transplantation. Dieses routinemäßig eingesetzte Konzept der verzögerten CNI-basierten Immunsuppression war eine sogenannte „Bottom-up“-Dosierung zur Minimierung renaler und infektiöser Komplikationen, das heißt, es wurde mit der geringstmöglichen Dosierung angefangen und nach Bedarf erhöht.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten die Patienten erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Die Fähigkeit, die Einwilligungserklärung zu verstehen, dieser zuzustimmen und zu unterschreiben

- De Novo-LTPL bis zum 7. postoperativen Tag (POD 7)
- TAC als Immunsuppressivum nach der LTPL
- Durchführung der LTPL und der unmittelbaren postoperativen Therapie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Heidelberg

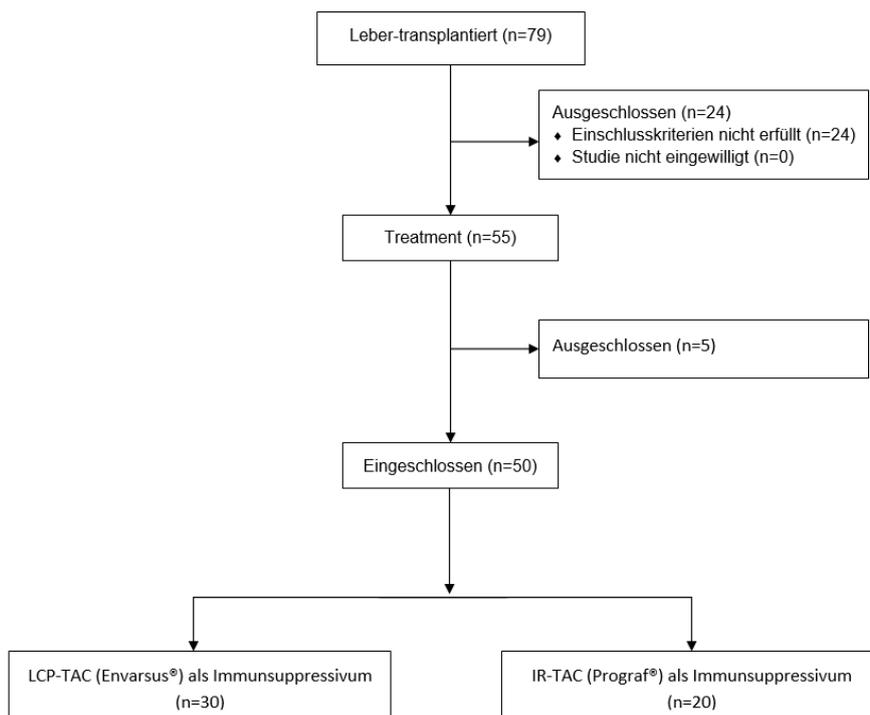
2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Kriterien durften nicht in der Studie eingeschlossen werden:

- Die Einwilligungserklärung wurde nicht unterschrieben
- Re-Transplantationen
- Akute Infektion der Gallenwege, Lungenentzündung oder CMV-Infektion (pp65 positiv)

2.1.3 Patienten

Das Patientenkollektiv ist in Abbildung 7 veranschaulicht.



2.2 Verlauf der Studie

Die Daten einer Gruppe von 50 Patienten, die mit verschiedenen Formulierungen von TAC (Prograf® und Envarsus®) behandelt wurden, wurden analysiert. Die Behandlung und Betreuung der Patienten erfolgten nach dem klinischen Standardvorgehen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg für Patienten nach einer LTPL. Die individuellen Behandlungsentscheidungen wurden unabhängig von der Teilnahme an dieser Studie getroffen. Es wurden insgesamt acht Visiten als Teil der klinischen Routine von Visite 1 an Tag 0 (Tag der Operation) bis Visite 8 an Tag 180 (Studienende) durchgeführt. Genauer gesagt wurden die gesammelten Daten der klinischen Routine von Tag 0 (Tag der Operation), 1, 3, 5, 7, 14, 90 und 180 analysiert. TAC-Dosierung, TAC-Blutspiegel, Anzahl der Dosisanpassungen, Therapie-Adhärenz der Patienten, Laborwerte und Nierenfunktionsparameter wurden routinemäßig im Rahmen der klinischen Untersuchungen bestimmt. Alle Daten vor Visite 5 an Tag 7 wurden retrospektiv erhoben. Bei Visite 5 haben die Patienten die Einwilligungserklärung unterschrieben. Von diesem Zeitpunkt an wurden die Daten prospektiv beobachtet und für die Studie dokumentiert.

2.2.1 Prüfbogen (Case Report Form - CRF)

Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden über 180 Tage beobachtet.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über das HDTACRO-CRF. Es wird gezeigt, welche Informationen bei welcher Visite dokumentiert werden sollen.

Visite	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Tag	Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 90	Tag 180
Einwilligungserklärung					x			
Körperliche Untersuchung (inkl. Größe und Gewicht)	x							
Spender-Informationen (inkl. kalte Ischämiezeit)	x							
Medizinische Geschichte, MELD	x							
TAC-Spiegel		x	x	x	x	x	x	x
TAC-Dosierung	x	x	x	x	x	x	x	x
Dosis-Anpassung			x	x	x	x	x	x
Routine Laboruntersuchung (inkl. GOT, GPT, total Bilirubin, AP, Y - GT, LDH, Creatinine, Urea, INR)	x	x	x	x	x	x	x	x
eGFR	x	x	x	x	x	x	x	x
Effizienz (inkl. Überleben, akutes Abstoßen)				x	x	x	x	x
Adhärenz				x	x	x	x	x
Infektion		x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 1. Übersicht über die extrahierten Daten der HDTACRO-Studie.

HDTACRO-CRF wurde in der Arbeitsgruppe erstellt und besteht aus 8 Seiten, die die 180 Tage der Studie umfassen. Jeder Patient hat sein eigenes CRF, die Daten wurden anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen. Um den Datenschutz der Patienten zu gewährleisten, wurde nicht mit den Namen der Patienten, sondern mit i.s.h.med-Patientennummern gearbeitet.

Zusätzlich wurden Codes mit „E“ und „P“ für die HDTACRO-Studie erstellt; beispielweise wurden die Daten des Patienten „E15“ analysiert. Es wird hier vom 15. Patienten in der Studie gesprochen, der Envarsus® als Immunsuppression bekommen hat. Patient „P7“ ist der 7. Patient, mit Prograf® als Immunsuppression.

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (2.1.1, 2.1.2) wurde die Entscheidung getroffen, ob ein Patient in die Studie eingeschlossen werden darf. Im positiven Fall wurde der Patient idealerweise 5 Tage nach der LTPL vom zuständigen Arzt über die Studie informiert und hat, wenn er einverstanden war, die Einwilligungserklärung unterschrieben (s. Anhang). Der Tag der Aufklärung konnte bei jedem Patienten variieren, je nach Allgemeinzustand des Patienten, weil er in der Lage sein musste, den Arzt zu verstehen und die Einwilligungserklärung zu unterschreiben.

- Tag 0: Wenn der Patient in der Studie eingeschlossen wurde, wurden allgemeine Informationen wie das Geburtsdatum, die Größe, das Gewicht, das Geschlecht und das Datum der Operation nachträglich aus seiner Akte in i.s.h.med in seinem CRF dokumentiert. Auch der Grund der LTPL, MELD-Score, Medikation und weitere Krankheiten des Patienten, Spender-Informationen und die kalte Ischämiezeit sind Informationen, die für die Analyse der Daten wichtig waren. Die Laborwerte wurden vom Tag vor der Operation (Tag 0) bis zum letzten Tag der Studie (Tag 180) beobachtet.
- Tag 1: Bei der zweiten Visite (Tag der Operation) wurden die TAC-Dosierung sowie eventuelle Infektionen notiert. Blut wurde entnommen und die Werte dokumentiert.

- Tag 3: Bei der dritten Visite wurden außer den Laborwerten, der TAC-Dosierung und eventuellen Infektionen und Nebenwirkungen zusätzlich noch die Dosisanpassungen und der TAC-Blutspiegel beobachtet.
- Tag 5: Die zusätzlichen Informationen aus der vierten Visite umfassten das Überleben und die akute Transplantatabstoßung des Patienten.
- Tag 7: Die fünfte Visite ist eine der wichtigsten für die Studie; sieben Tage nach der Operation wurde dokumentiert, ob der behandelnde Arzt sich für Prograf® oder Envarsus® entschieden hat. Es wurden weiterhin alle anderen Informationen wie Laborwerte, TAC-Dosierung, eventuelle Infektionen oder Nebenwirkungen und Dosisanpassungen dokumentiert.
- Tag 14: Die sechste Visite verlief wie die Visite 5.
- Tag 90: Die siebte Visite wurde drei Monate nach der LTPL als erste ambulante Nachkontrolle durchgeführt. Die Patienten bekamen hierfür Termine vom Universitätsklinikum Heidelberg. Bei dieser Untersuchung wurde die routinemäßige Standardpraxis durchgeführt, um vor allem die Nieren- und Transplantatfunktion zu überprüfen. Je nach Allgemeinzustand und Befinden der Patienten wurden weitere Termine oder Untersuchungen vereinbart. Der TAC-Blutspiegel wurde kontrolliert und die TAC-Dosierung je nach Bedarf angepasst. Die Patienten wurden bezüglich der Adhärenz

interviewt. Es wurde ein weiterer Termin 3 Monate später vereinbart, um die zweite Verlaufskontrolle durchzuführen.

- Tag 180: Die letzte Untersuchung verlief wie bei der siebten Visite. Auch hier waren die wichtigsten Faktoren der TAC-Blutspiegel sowie die Therapie-Adhärenz. Es wurde untersucht, ob der TAC-Blutspiegel nach 6 Monaten stabil ist und ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Das HDTACRO-CRF ist im Anhang zu finden.

2.3 Data Management

Am Ende der Studie wurden die Befunde der körperlichen Untersuchungen der Organspender und -empfänger erhoben. Die kalte Ischämiezeit wurde hier dokumentiert. Am ersten Tag der Studie wurden noch die Vorerkrankungen, die Medikation, der Grund für die LTPL und der MELD-Score der Organempfänger analysiert. Begleitend während der gesamten Studie wurden die TAC-Dosierung, TAC-Spiegel, TAC-Dosisanpassungen, die Laborwerte und Infektionen beobachtet und analysiert. Das Überleben der Patienten sowie eine mögliche Transplantatabstoßung wurden ab dem 5. Tag nach der LTPL dokumentiert. Die Adhärenz der Patienten wurde während des Krankenhausaufenthaltes durch das zuständige Pflegepersonal und die behandelnden Ärzte kontrolliert. Nach der Entlassung der Patienten wurde die Adhärenz bei den Routinevisiten kontrolliert. Die Patienten beziehungsweise deren Angehörige wurden bei den Nachkontrollen interviewt und bekamen Fragen gestellt wie „In welcher Dosierung nehmen Sie Ihr Medikament derzeit ein?“, „Wie oft am Tag nehmen Sie Ihr

Medikament?“, „Haben Sie es schon einmal vergessen?“, „Was machen Sie, wenn Sie vergessen haben, Ihr Medikament einzunehmen?“, „Haben Sie Schwierigkeiten bezüglich der Größe oder des Geschmacks des Medikaments?“. Dies wurden in den Nachkontrollberichten protokolliert.

Die Anamnese und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden mit Hilfe des MedDRA-Wörterbuchs kodiert. Die Medikamente wurden mit Hilfe der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation kodiert. Alle gesammelten Daten wurden in einem papierbasierten CRF dokumentiert. Die Dateneingabe in das CRF am Standort wurde von mir durchgeführt. Die eingegebenen Daten wurden manuell überprüft. Nach der Bereinigung der Daten hat eine Überprüfungssitzung stattgefunden, um eventuelle Verstöße gegen das Studienprotokoll festzustellen und die Probandenpopulation für die Analyse zu definieren. Sobald die Datenbank vollständig war, wurde sie gesperrt und die geplante statistische Analyse durchgeführt. Nach der Datenbanksperre waren nur autorisierte und gut dokumentierte Aktualisierungen der Studiendaten möglich. Das Archiv der Probandendaten wurde nach der Datenbanksperre am Untersuchungsort aufgehoben. Tabelle 2 zeigt die extrahierten Daten.

Daten	Definition
Spender-Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahr) • Geschlecht • Größe (cm) • Gewicht (kg) • Kalte Ischämie-Zeit (min)
Demographische und klinische Daten der Empfänger	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahr) • Geschlecht • Größe (cm) • Gewicht (kg) • Medikation • Begleiterkrankungen • Grund der Transplantation • MELD score
TAC-Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> • TAC-Blutspiegel • TAC-Dosierung • Dosisanpassung
Therapie-Adhärenz	
Laborbefunde	<ul style="list-style-type: none"> • GOT (U/l) • GPT (U/l) • Gesamt-Bilirubin (mg/dl) • GFR (%) • AP (U/l) • GGT (U/l) • LDH (U/l) • Kreatinin (mg/dl) • Harnstoff (mg/dl) • INR
Postoperative Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion, die das Reduzieren der Immunsuppression erfordert
Effizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben • Akute Transplantatabstoßung • Re-Transplantation

Tabelle 2. Übersicht der sekundären Ziele.

2.3.1 Laborwerte/Kumulativbefunde

2.3.1.1 *Estimated Glomerular Filtration Rate*

Die Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR) dient der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) anhand unterschiedlicher Formeln, welche auf Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Hautfarbe der Patienten basieren. Es gibt verschiedene Methoden, um die eGFR zu berechnen. In dieser Arbeit wurde die eGFR mit der sogenannten ‚Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)‘-Formel bestimmt und wie folgt berechnet:

$$\text{GFR} = 175 \text{ (bzw. 186)} \times \text{SKr}^{-1,154} \times \text{A}^{-0,203}$$

SKr = Serumkreatinin [mg/dl]; A = Alter [Jahre]

Die Nierenfunktion wird gemäß der Empfehlung der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) in folgende Stufen eingeteilt (Nyman et al. 2011):

- Stadium 1: >90 normale oder erhöhte GFR
- Stadium 2: 60–89 geringgradiger Funktionsverlust
- Stadium 3: 30–59 mittelgradiger Funktionsverlust
- Stadium 4: 15–29 schwerer Funktionsverlust
- Stadium 5: <15 Nierenversagen

Kreatinin und Harnstoff sind weitere Parameter der Nierenfunktion. Der Referenzbereich des Kreatinin-Wertes ist 0,6-1,3 mg/dl und der Harnstoff-Wertes <45 mg/dl.

2.3.1.2 *Leberenzyme:*

Oft gemessene Leberenzyme sind Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und alkalische Phosphatase (AP). In der HDTACRO-Studie wurden GOT, GPT, GGT und AP beobachtet.

Die Referenzbereiche der Laborwerte sind hier aufgelistet (Kratz et al. 2004):

GOT: <46 U/l

GPT: <50 U/l

GGT: <60 U/l

AP: 40-130 U/l

Gesamtbilirubin: <1,0 mg/dl

LDH: <342 U/l

INR: <1,2

2.3.2 Nebenwirkungen

Laut European Medicines Agency (EMA) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) kann man die Häufigkeit des Auftretens von den Nebenwirkungen einheitlich festlegen. In der folgenden Tabelle sind diese Kategorien aufgelistet und beschrieben (Broich 2015):

Bezeichnung der Häufigkeit der Nebenwirkung	In %	Beschreibung
Sehr häufig	>10%	Mehr als 1 Behandelte von 10
Häufig	1-10%	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	0,1-1%	1 bis 10 Behandelte von 1000
Selten	0,01-0,1%	1 bis 10 Behandelte von 10000
Sehr selten	<0,01%	Weniger als 1 Behandelte von 10000
Nicht bekannt		Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 3. Einheitliche Kategorisierung der Nebenwirkungen.

2.3.3 Statistischer Versuchsaufbau und Analyse

2.3.3.1 *Größe der Stichprobe*

Da in dieser nicht-interventionellen Studie kein Versuch unternommen wurde, wurde keine formelle Schätzung der Stichprobengröße vorgenommen.

2.3.4 Ethikvotum und Veröffentlichung der Ergebnisse

Die unabhängige Ethikkommission der Universität Heidelberg hat das Protokoll der vorliegenden Studie (HDTACRO-Studie) genehmigt (Registrierungsnummer: S-630/18). Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration, Version 2013, entwickelt. Die Teilnahme ist freiwillig und die Einwilligung kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Auswirkungen auf die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden. Die Studie wird in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt. Gemäß § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) der Europäischen Union über die Durchführung von Studien wird die medizinische

Behandlung der Patienten auf der Grundlage ihrer Diagnose und klinischen Behandlung und nicht auf der Grundlage dieses Protokolls durchgeführt. Die Patienten wurden am 7. Tag nach der LTPL von dem zuständigen Arzt aufgeklärt, um anschließend einzuwilligen, dass ihre Daten für die Studie verwendet werden dürfen. Die Einwilligungserklärung ist in Anlage (i.2) aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie werden in einer Zeitschrift mit Peer-Review veröffentlicht und auch auf medizinischen Kongressen vorgestellt.

2.3.5 Statistische Analyse

Die Zweiteilung der Daten wurde in Form von Frequenzen dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und im Falle von verzerrten Verteilungen als Mittelwert und Bereich dargestellt. Um den Unterschied zwischen verschiedenen TAC-Formulierungen zu bewerten, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Dementsprechend werden nominale Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson analysiert und die Daten mit dem ANOVA-Modell (ANOVA = repeated measure analysis of variance) weitergeführt. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wird bei allen Analysen als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse:

3.1 Patientenpopulation:

Insgesamt wurden 50 lebertransplantierte Patienten in die HDTACRO-Studie eingeschlossen.

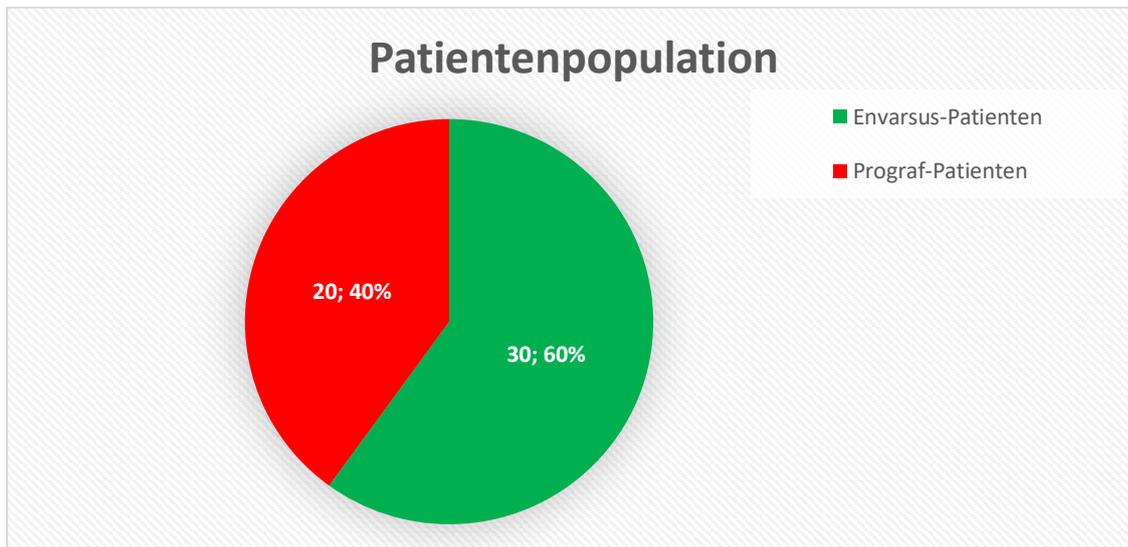


Diagramm 1. Studienverteilung der Patienten mit LCP-TAC und IR-TAC.

30 Patienten bekamen LCP-TAC (Envarsus®, einmal täglich) und 20 Patienten IR-TAC (Prograf®, zweimal täglich) verabreicht (Abbildung 8). Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Patientenpopulation.

Eigenschaften	Gesamt (n=50)	LCP-TAC (n=30)	IR-TAC (n=20)	p-werte
Männer	24 (48%)	14 (46,6%)	10 (50%)	0,52
Frauen	26 (52%)	16 (53,4%)	10 (50%)	
Altersdurchschnitt (Jahre)	54	53,2	55	0,44
Alter ≤50 Jahre	14 (28%)	11 (36,6%)	3 (15%)	0,08
Alter >50 Jahre	36 (72%)	19 (63,4%)	17 (85%)	
BMI ≤30 kg/m ²	34 (68%)	20 (66,6%)	14 (70%)	0,52
BMI >30 kg/m ²	16 (32%)	10 (33,4%)	6 (30%)	
MELD ≤15	23 (46%)	14 (46,6%)	9 (45%)	0,56
MELD >15	27 (54%)	16 (53,4%)	11 (55%)	

Tabelle 4. Die Eigenschaften der Studienteilnehmer.

Hinsichtlich Geschlechtes, Alter, BMI und MELD-Score ergaben sich in beiden Patientenpopulationen keine signifikanten Unterschiede.

3.1.1 Spender-Daten

Tabelle 5 gibt einen Überblick über Alter, Geschlecht und BMI der Spender sowie über die kalte Ischämiezeit (CIT). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den LCP-TAC-Patienten und den IR-TAC-Patienten nachgewiesen.

Eigenschaften	Gesamt (n=50)	LCP-TAC (n=30)	IR-TAC (n=20)	P-Wert
Männer	23 (46%)	13 (43,3%)	10 (50%)	0,64
Frauen	27 (54%)	17 (56,7%)	10 (50%)	
Altersdurchschnitt (Jahre)	59,2	58,8	60	0,83
Alter ≤50 Jahre	16 (32%)	10 (33,3%)	6 (30%)	0,69
Alter >50 Jahre	34 (68%)	20 (66,7%)	14 (70%)	
BMI ≤30 kg/m²	40 (80%)	25 (83,3%)	16 (80%)	0,50
BMI >30 kg/m²	10 (20%)	5 (16,7%)	4 (20%)	
CIT-Durchschnitt (min)	677,5	674,6	673,3	0,97
CIT ≤600 (min)	19 (38%)	12 (40%)	7 (35%)	0,47
CIT >600 (min)	31 (62%)	18 (60%)	13 (65%)	

Tabelle 5. Die Eigenschaften der Transplantatspender.

3.1.2 Indikationen zur LTPL

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Indikation zur Transplantation und die Aufteilung der Patienten. Eine statistisch signifikante Differenz konnte hier nicht festgestellt werden.

Indikation	Gesamt	LCP-TAC	IR-TAC	p-Wert
Leberzirrhose (Leberversagen)	31	21	12	0,37
HCC	19	12	7	0,47
NET	1	1	0	0,65
Hämangioendotheliomen	1	1	0	0,65
Sklerosierende Cholangitis	3	1	2	0,27
Hepatitis C	2	2	0	0,41
Lebertrauma/Leberruptur	1	1	0	0,65

Tabelle 6. Indikationen zur Lebertransplantation. HCC: Hepatozelluläres Karzinom, NET: Neuroendokriner Tumor

3.2 Therapieerfolgsrate

3.2.1 Anzahl der Dosisanpassungen

Während des sechsmonatigen Studien-Monitorings wurden die Daten der Patienten bei 8 Visiten dokumentiert. Die Dosierung von TAC wurde in beiden Gruppen durchschnittlich fünfmal pro Patient angepasst (Diagramm 2).

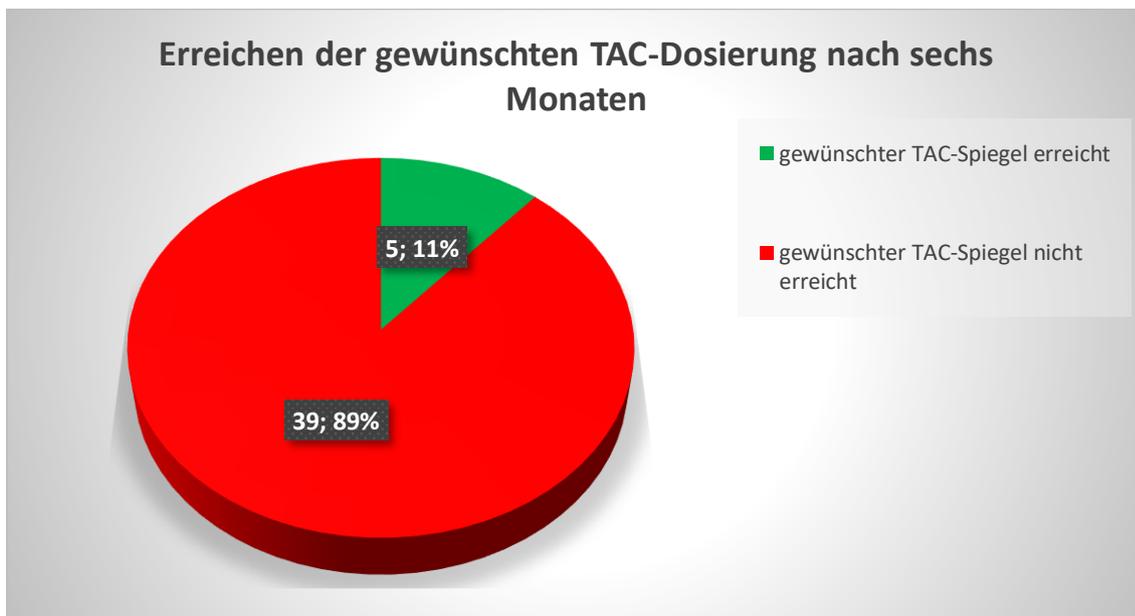


Diagramm 2. Anzahl der Patienten, die den gewünschten TAC-Spiegel erreicht haben.

Bei 22 Envarsus®-Patienten wurde der TAC-Spiegel bei Visite 8 weiter angepasst, das bedeutet, bei 22 von 26 Patienten, das heißt bei 85% der Patienten (hier wurden die 4 umgestellten Patienten nicht mehr berücksichtigt, deshalb eine Gesamtanzahl von 26 Envarsus®-Patienten) war der TAC-Spiegel am Ende der Studie noch nicht wie gewünscht. In der Prograf®-Gruppe wurde der gewünschte TAC-Spiegel bei 94% der Patienten nicht erreicht (hier wurden 18 der 20 Patienten ausgewertet, da 2 Patienten auf Ciclosporin umgestellt wurden). Nur bei einem Patienten musste die Dosierung bei Visite 8 nicht angepasst werden, und der TAC-Spiegel war stabil. Der p-Wert beträgt in diesem Fall 0,13 und ergibt somit keinen signifikanten Unterschied.

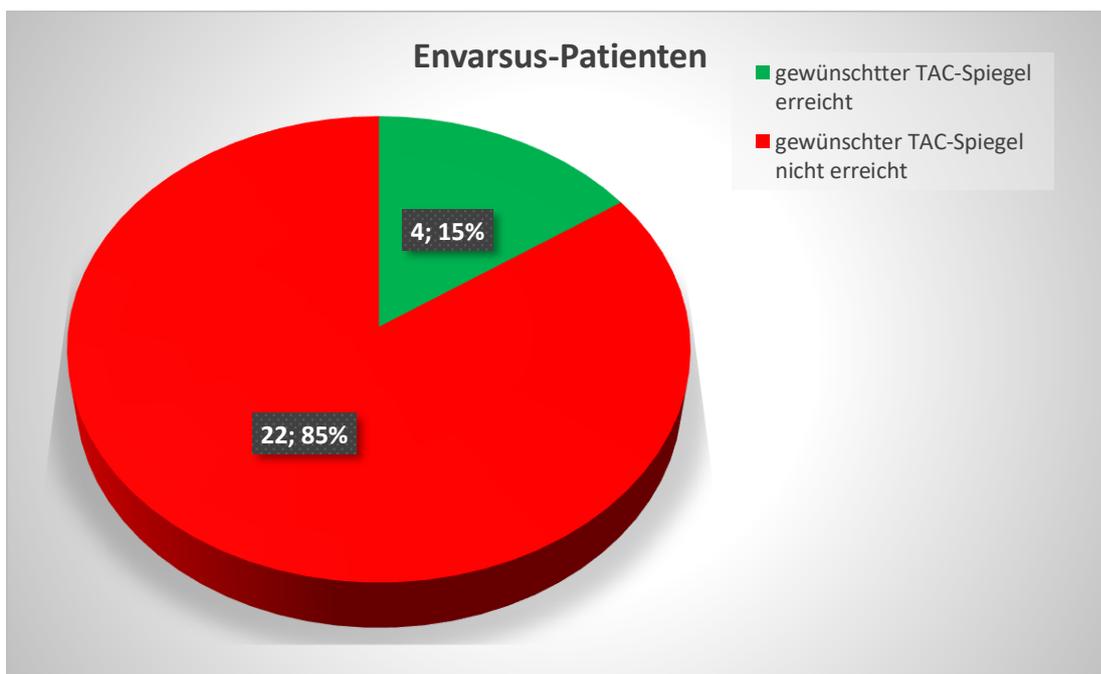


Diagramm 3. Anzahl der Patienten, die unter Einnahme von Envarsus® den gewünschten TAC-Spiegel nach 6 Monaten erreicht haben.

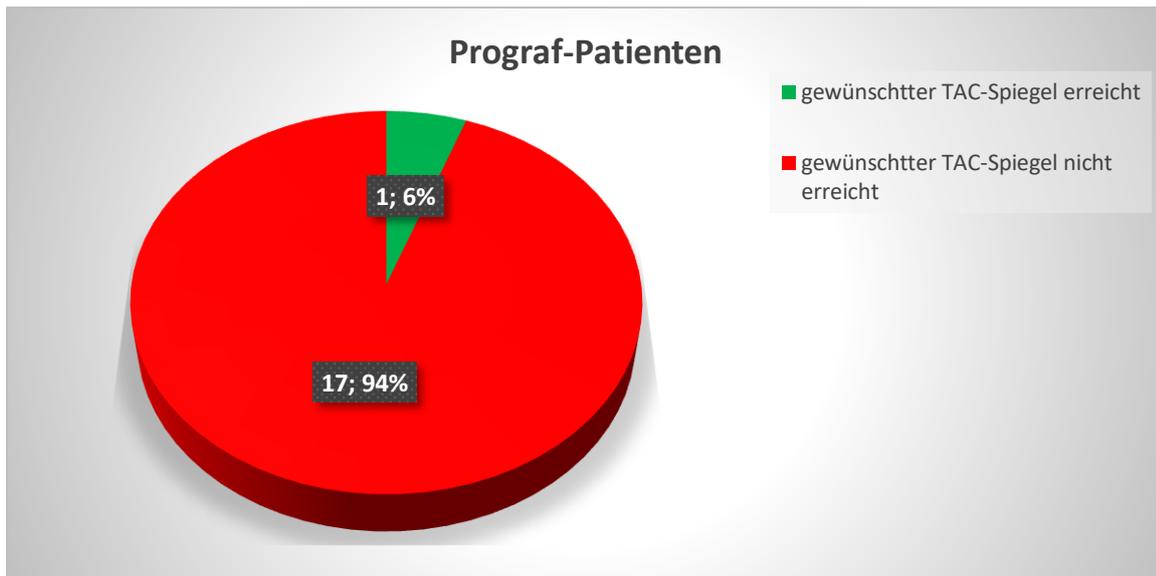


Diagramm 4. Anzahl der Patienten, die unter Einnahme von Prograf® den gewünschten TAC-Spiegel nach 6 Monaten erreicht haben.

3.2.2 Stabilität des TAC-Spiegels:

Der TAC-Spiegel stieg ab dem dritten Tag nach der LTPL und lag nach 2 Wochen im Normbereich (6-8 µg/l in den ersten 14 Tagen). Der durchschnittliche TAC-Spiegel der Patienten in dieser Studie entsprach 3 Monate nach der LTPL dem gewünschten Wert von 5-7 µg/l. Sechs Monate nach der LTPL wird ein TAC-Spiegel von 3-5 µg/l empfohlen. Der durchschnittliche TAC-Spiegel der HDTACRO-Studie lag zu diesem Zeitpunkt bei ca. 6,2 µg/l und somit außerhalb des Normbereiches (Diagramm 5).

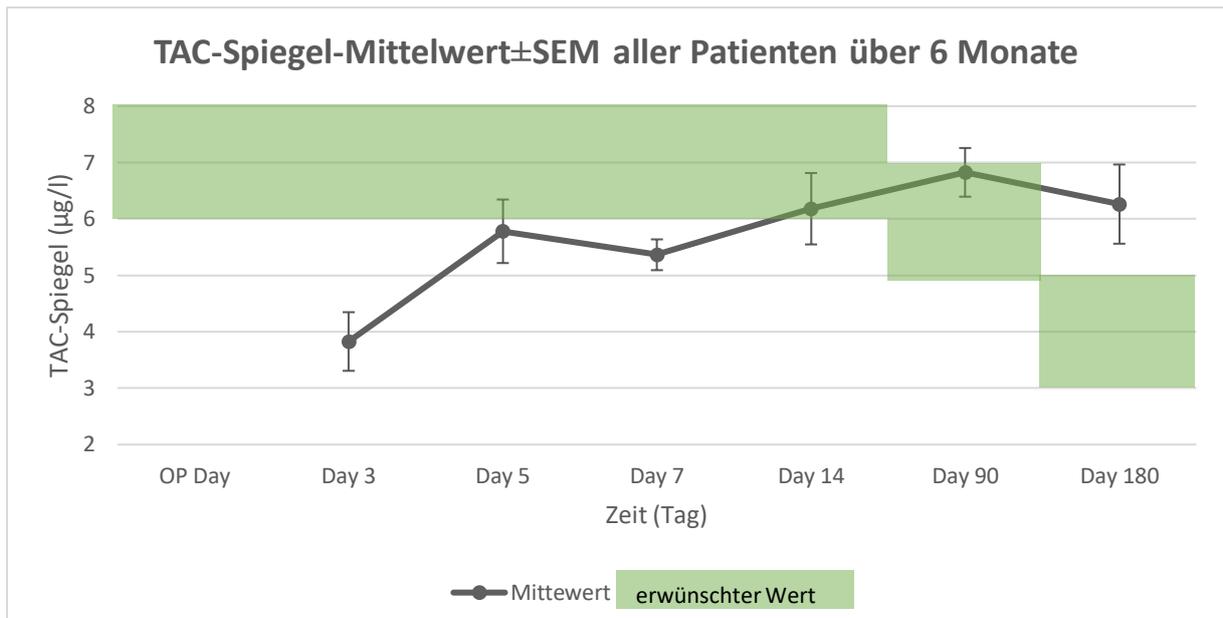


Diagramm 5. TAC-Spiegel-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

Diagramm 6 zeigt den Verlauf des TAC-Spiegels der Patienten mit Envarsus® im direkten Vergleich zu den Patienten mit Prograf®.

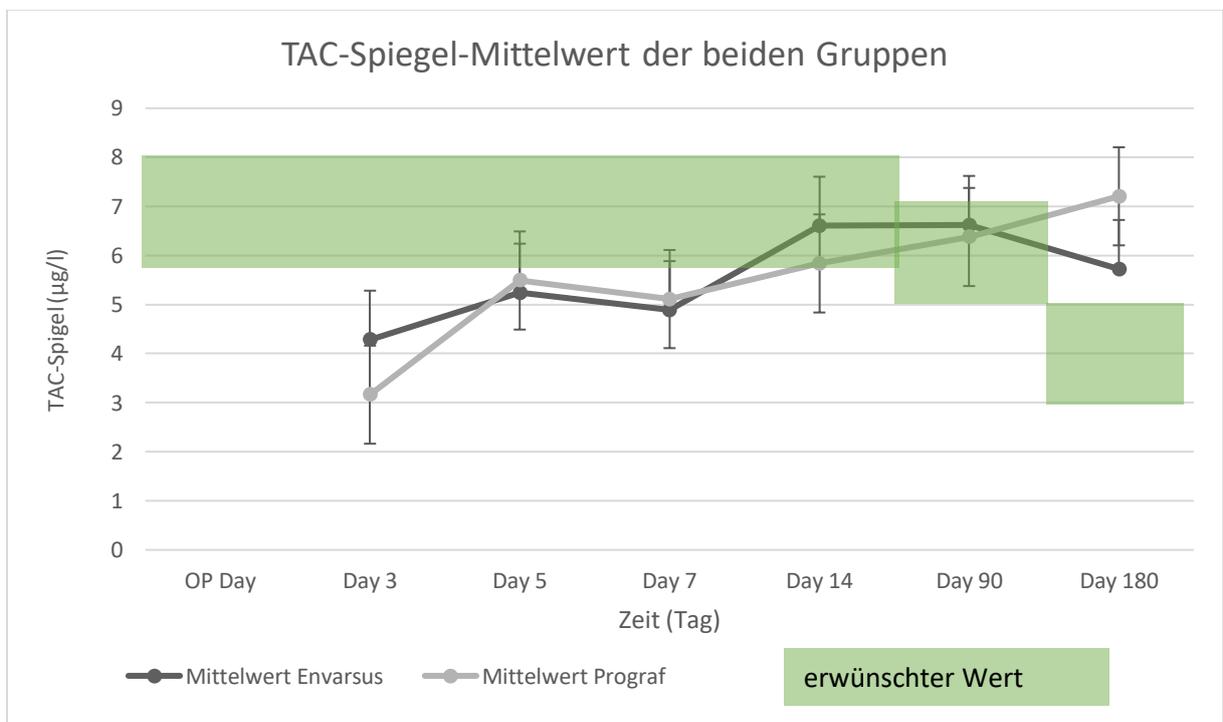


Diagramm 6. TAC-Spiegel über 6 Monate, separate Verläufe von Envarsus® und Prograf®.

Der TAC-Spiegel der Patienten unter Envarsus® zeigte zwar einen besseren Verlauf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Der Mittelwert des TAC-Spiegels der Envarsus®-Patienten lag 2 Tage nach der LTPL bei $4,6 \pm 4 \mu\text{g/l}$. An Tag 5 nach der Transplantation stieg dieser Wert auf $5,8 \pm 3 \mu\text{g/l}$ und sank an Tag 7 leicht auf $5,6 \pm 1 \mu\text{g/l}$. An Tag 14 lag der TAC-Spiegel bei $6,6 \pm 5 \mu\text{g/l}$. Dieser Wert variierte zwar stark bei den einzelnen Patienten, der Mittelwert lag trotzdem im Normbereich. Der Mittelwert des TAC-Spiegels betrug 3 Monate nach der LTPL $7 \pm 3 \mu\text{g/l}$. Der Normbereich des TAC-Spiegels nimmt mit der Zeit weiter ab und liegt 6 Monate nach der OP zwischen 3 und $5 \mu\text{g/l}$. So verlief auch der Mittelwert des TAC-Spiegels der Envarsus®-Patienten und lag bei $5,1 \pm 2 \mu\text{g/l}$. Keines der beiden Immunsuppressiva war signifikant besser (p-Wert=0,38).

Der durchschnittliche TAC-Spiegel der Prograf®-Patienten lag 2 Wochen nach der LTPL im Normbereich. Dieser lag an Tag 3 bei $2,9 \pm 2 \mu\text{g/l}$, an Tag 5 bei $5,5 \pm 5 \mu\text{g/l}$ und an Tag 7 bei $5,4 \pm 2 \mu\text{g/l}$. Bei der ersten Nachkontrolle (3 Monate nach der Operation) war der TAC-Spiegel von 6 Patienten im Wunschbereich, das heißt bei 46,2% der Patienten. Der TAC-Spiegel stieg in Laufe der Zeit weiter an und erreichte einen Mittelwert von $7,5 \pm 7 \mu\text{g/l}$ bei der zweiten Nachkontrolle (6 Monate nach der Operation).

3.2.3 TAC-Dosis vs. TAC-Spiegel

Während der Studie fiel auf, dass der TAC-Spiegel in vielen Fällen anstieg, obwohl die TAC-Tagesdosis reduziert wurde, oder umgekehrt: Es wurde eine höhere TAC-Dosierung verabreicht, der TAC-Spiegel sank jedoch ab. Zur Veranschaulichung wurde ein Patient als

Beispiel genommen. Im Diagramm 7 wird die unterschiedliche Entwicklung von TAC-Tagesdosis und TAC-Spiegel gezeigt.

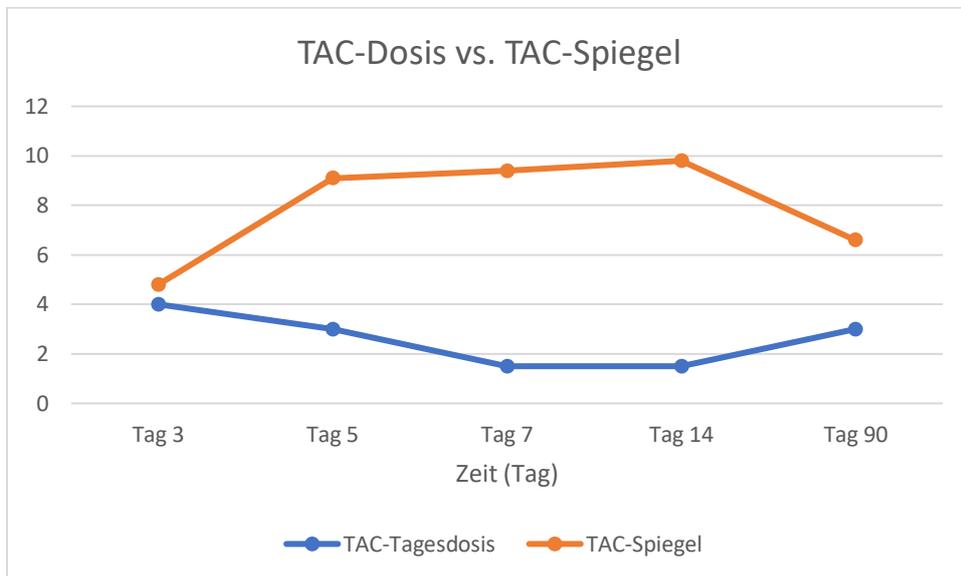


Diagramm 7. TAC-Dosis vs. TAC-Spiegel eines Patienten als Beispiel.

3.2.4 Anzahl der umgestellten Patienten

Insgesamt wurden 6 Patienten von TAC auf Ciclosporin umgestellt. Das entspricht 12% der Patienten.

Ein Gesamtergebnis ist im folgenden Diagramm gezeigt:

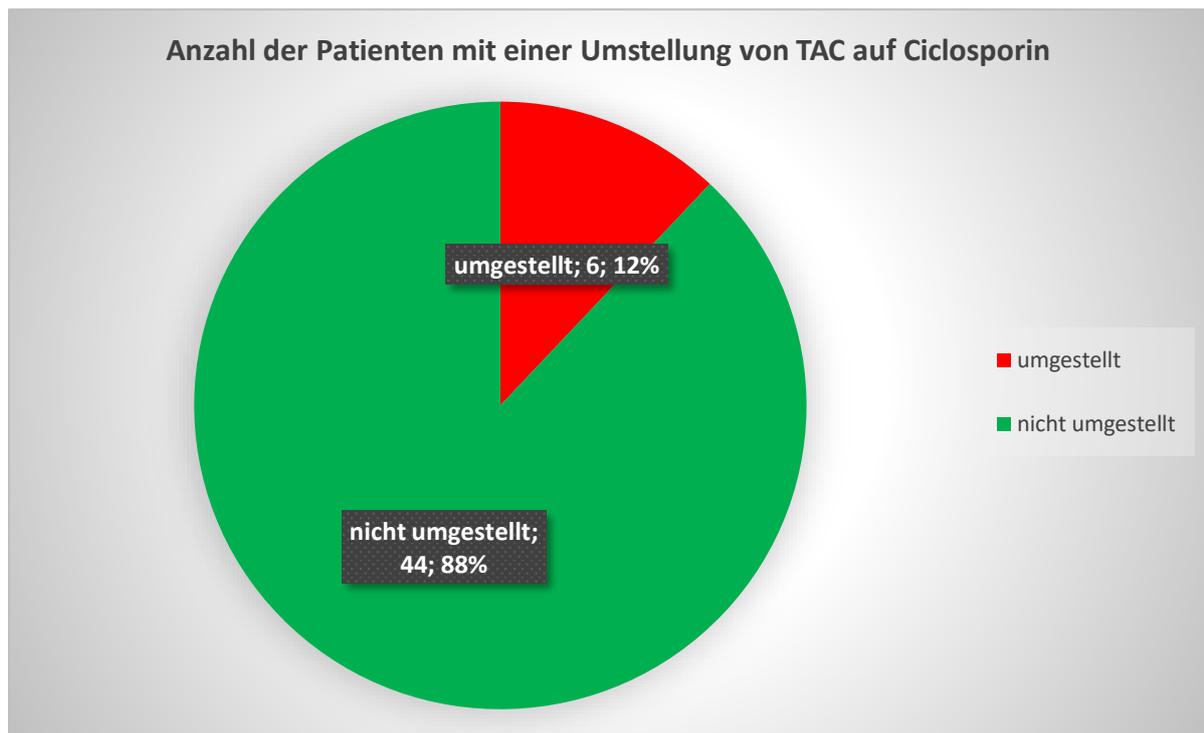


Diagramm 8. Die Anzahl der Patienten mit einer Umstellung von TAC auf Ciclosporin innerhalb 6 Monaten.

Vier der umgestellten Patienten hatten Envarsus® als Immunsuppressivum bekommen und zwei Prograf®. mussten Alle vier Envarsus®-Patienten (13% der Envarsus®-Patienten) wurden aufgrund der starken Schwankungen des TAC-Spiegels auf Ciclosporin umgestellt (Diagramm 9).

Zwei der Patienten mit Prograf® als Immunsuppressivum, das heißt 10% der Prograf®-Patienten, mussten auf Ciclosporin umgestellt. Der Grund dieser Umstellung war bei einem Patienten eine TAC-Unverträglichkeit und bei dem anderen Patienten lag es an den starken Schwankungen des TAC-Spiegels.

Der p-Wert lag bei 0,54; somit konnte hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

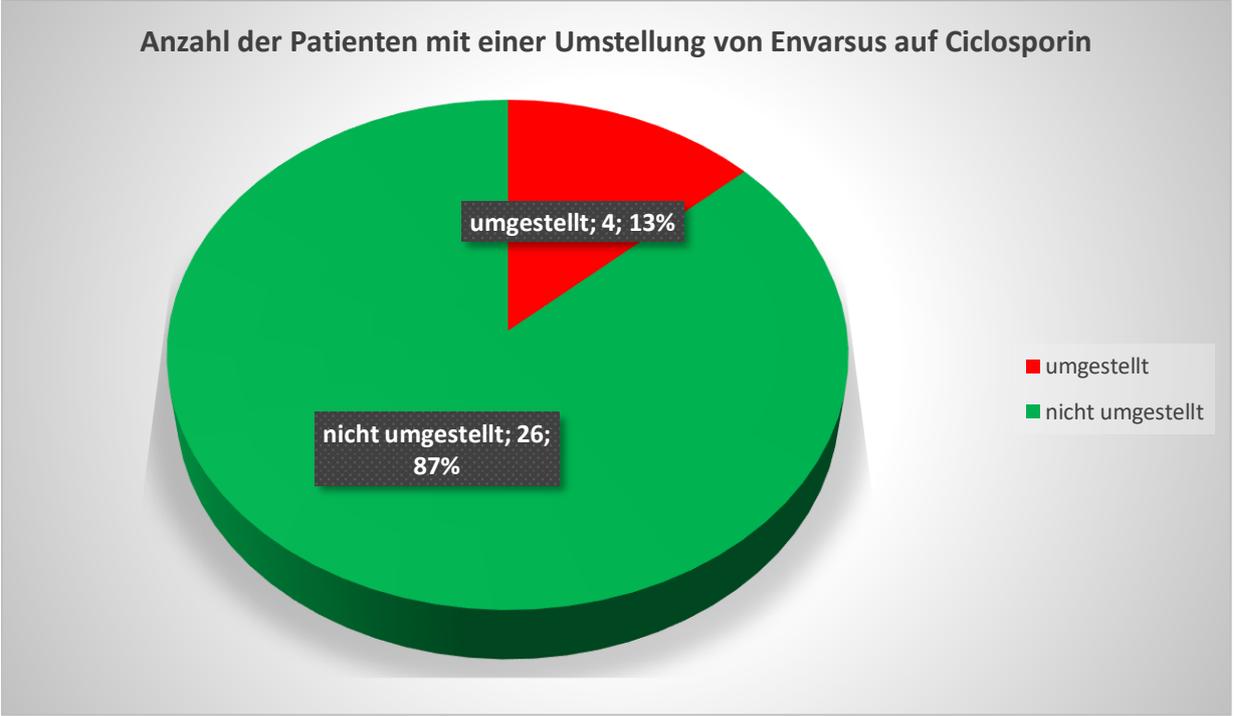


Diagramm 9. Die Anzahl der Patienten mit einer Umstellung von Envarsus auf Ciclosporin innerhalb 6 Monaten.

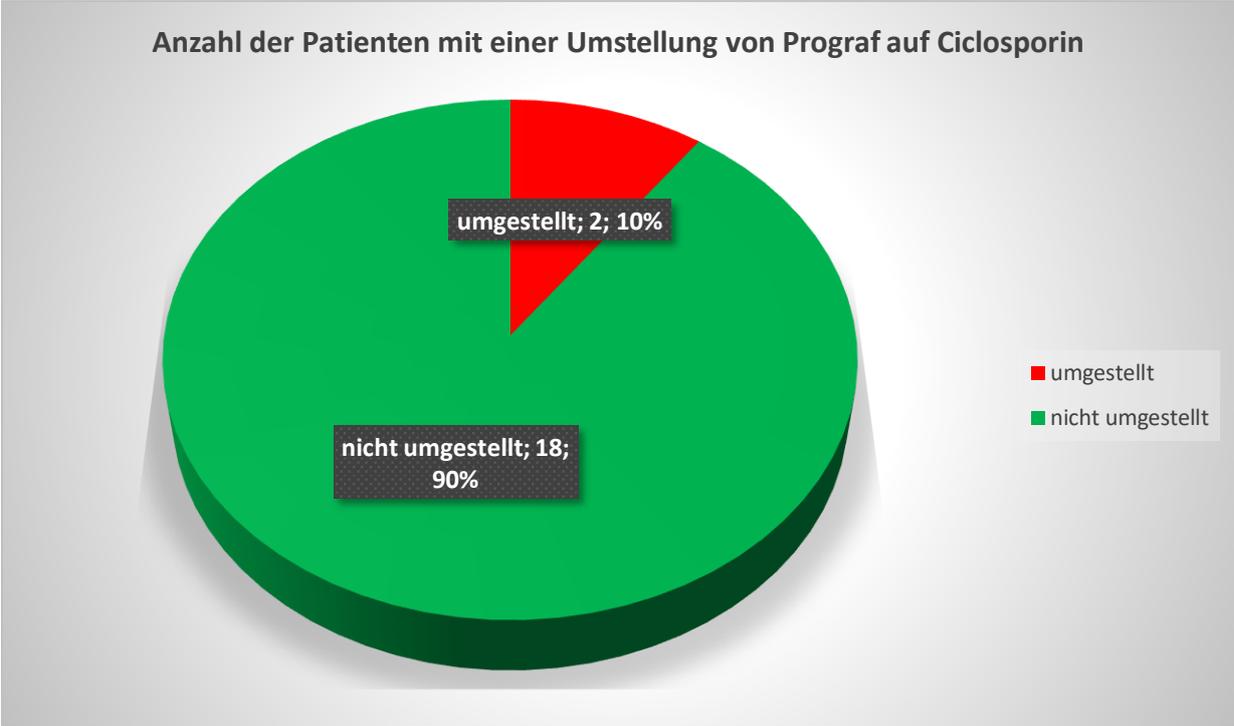


Diagramm 10. Die Anzahl der Patienten mit einer Umstellung von Prograf auf Ciclosporin innerhalb 6 Monaten.

3.3 Adhärenz

Anhand der Berichte des zuständigen Pflegepersonals und der behandelnden Ärzte während des Krankenhausaufenthaltes wurden keinerlei Schwierigkeiten bezüglich der Patientenadhärenz festgestellt. Nach der Entlassung der Patienten wurde der TAC-Spiegel bei den Nachkontrollen protokolliert. In den vorliegenden Arztberichten über die Patienten konnten keine Auffälligkeiten bezüglich der Einnahme der Medikamente festgestellt werden. Die Patienten wurden bei den Nachkontrollen zusätzlich dazu befragt, ob und welche Probleme oder Schwierigkeiten es bei der Einnahme der Medikation gibt. Laut Aussagen der Patienten oder der Angehörigen gab es in keiner Patientengruppe Beschwerden bzw. Schwierigkeiten bezüglich der Adhärenz. Alle Patienten haben die Therapie mit dem Immunsuppressivum bis zum Ende der Studie korrekt durchgeführt.

3.4 Laborwerte

3.4.1 Filtrationsfunktion der Nieren

Der Kreatinin-Verlauf der Patienten über den Zeitraum von 6 Monaten ist im Diagramm 11 veranschaulicht. Der Kreatinin-Wert stieg ab dem Operationstag für 5 Tage; ab dem 5. Tag sank der Wert und lag 2 Wochen nach der LTPL im Normbereich. Der Kreatinin-Durchschnittswert blieb stabil und im Normbereich.

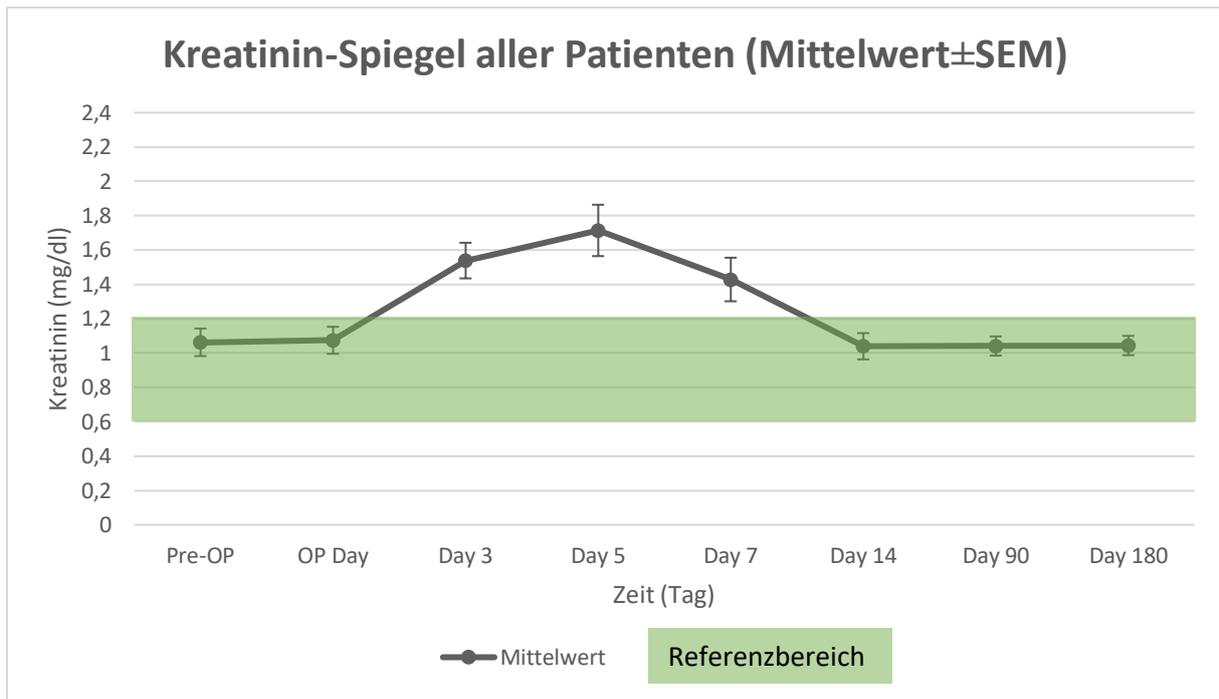


Diagramm 11. Kreatinin-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

Im Diagramm 12 wird der Verlauf des Kreatinin-Mittelwerts der beiden Patientenpopulationen unter Envarsus® und Prograf® separat gezeigt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied beim Kreatinin-Wert der beiden Patientengruppen (p-Wert=0,968).

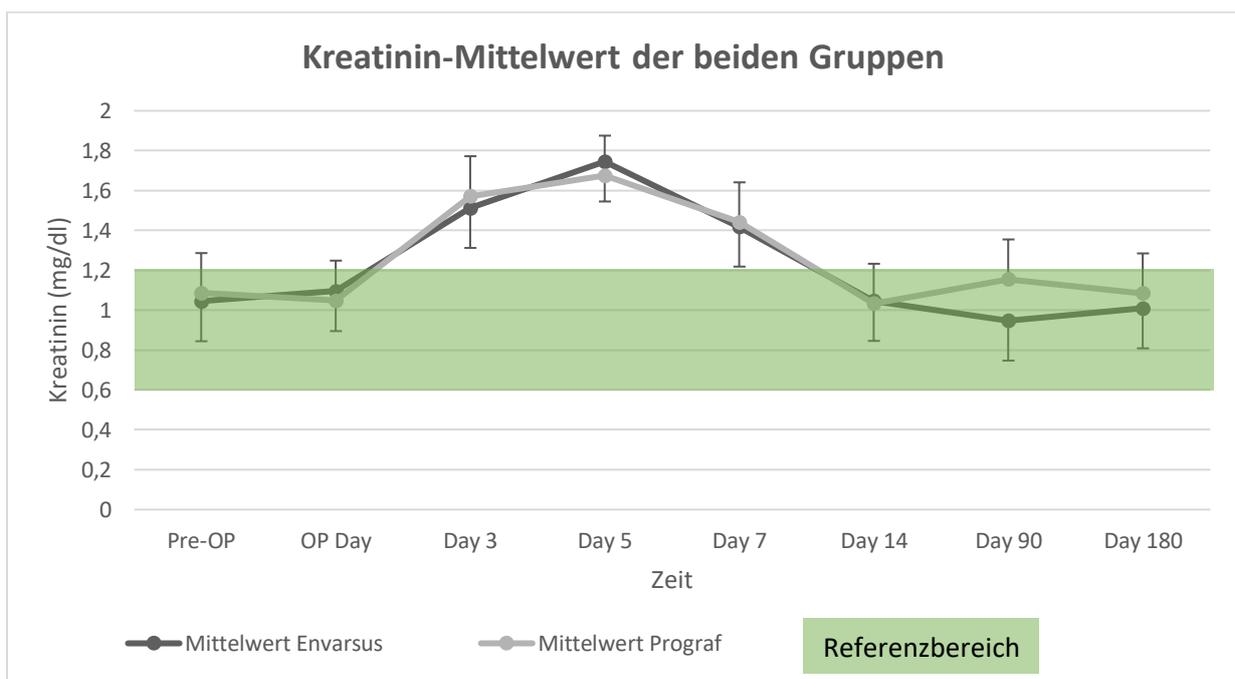


Diagramm 12. Kreatinin über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Ähnlich wie der Kreatinin-Verlauf stieg der Harnstoff-Wert vom Operationstag bis zum 5. postoperativen Tag an. Ab dem fünften Tag konnte eine Reduktion des Harnstoff-Wertes beobachtet werden. Der Referenzbereich wurde durchschnittlich 2 Wochen nach LTPL erreicht (Diagramm 13 und 14).

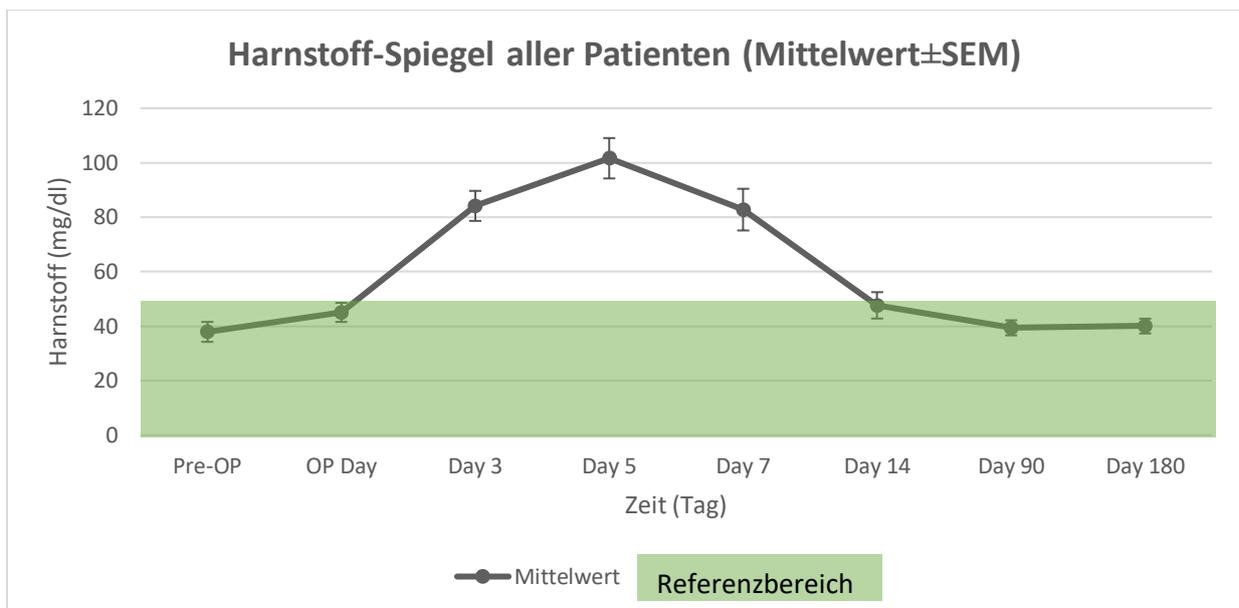


Diagramm 13. Harnstoff-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

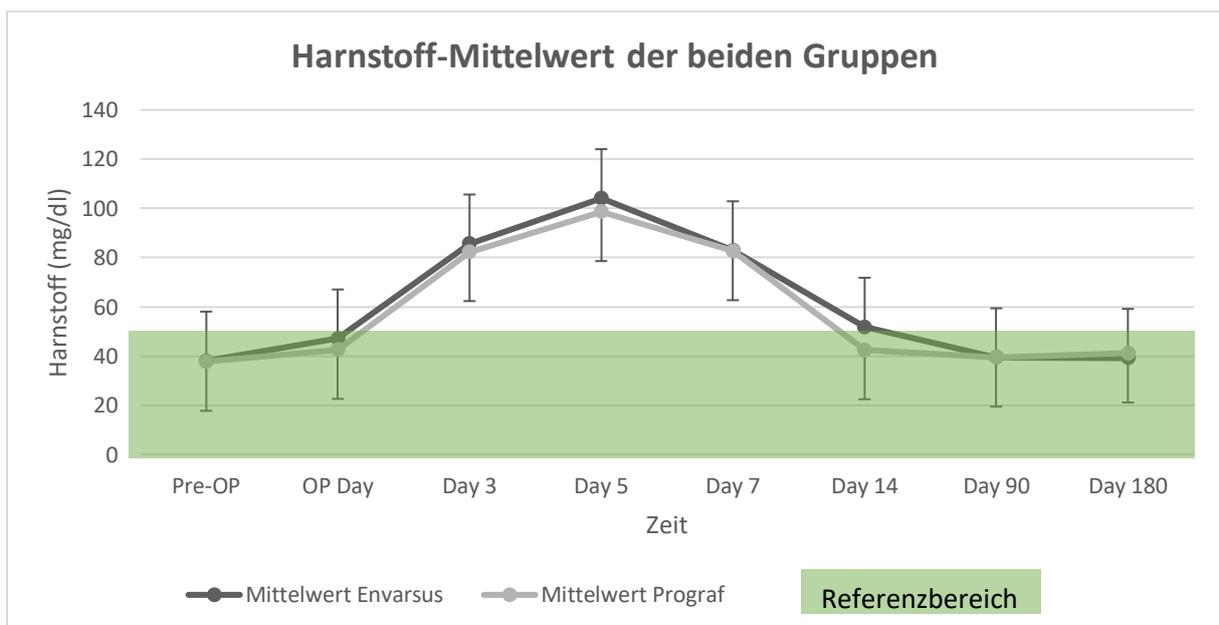


Diagramm 14. Harnstoff über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der minimale Unterschied zwischen den beiden Harnstoff-Verläufen ist mit einem p-Wert von 0,968 nicht signifikant. Jedoch ist zu erwähnen, dass der Harnstoff-Wert der Patienten unter Prograf® schneller den Normbereich erreicht hat als der Harnstoff-Wert der Patienten unter Envarsus®.

Die Nierenwerte der Patienten unter Prograf® als Immunsuppressivum zeigen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Nierenwerte der Patienten unter Envarsus®. Folgendes Diagramm zeigt den Verlauf des eGFR-Wertes der Patienten über 6 Monate. Wie erwartet ist der eGFR-Wert nach der LTPL gesunken. Wie erwartet sank der eGFR-Wert nach der LTPL und stieg nach 3 Tagen wieder an (Diagramm 15).

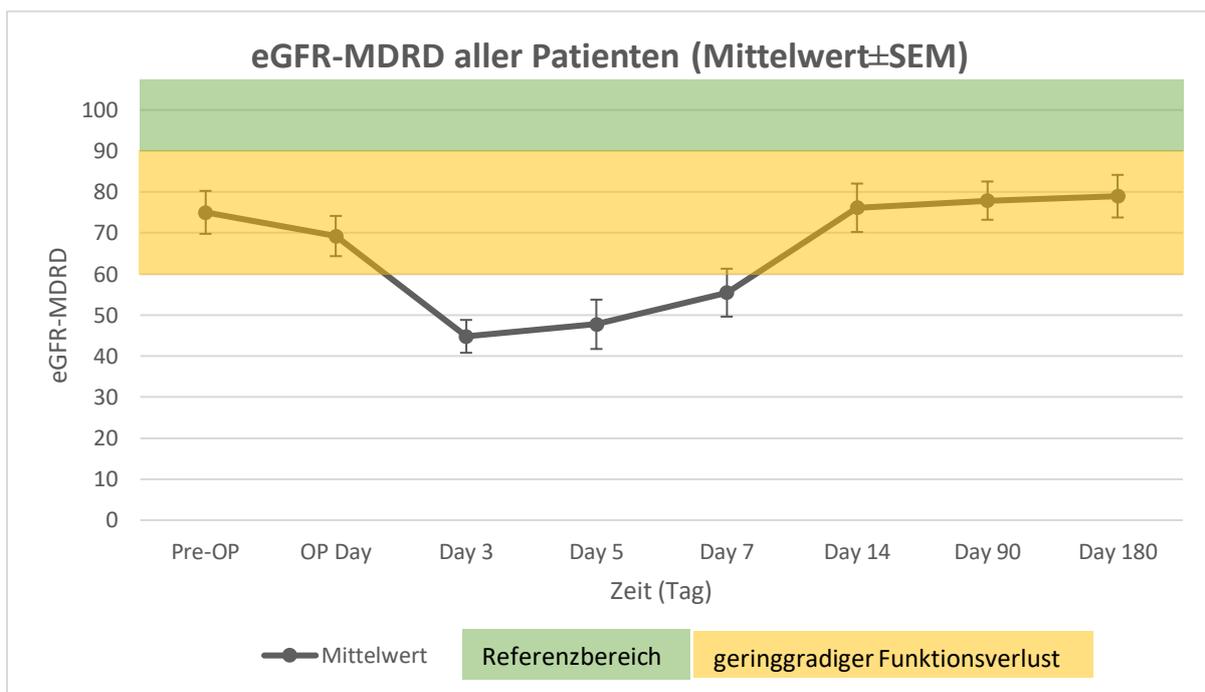


Diagramm 15. eGFR-MDRD-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

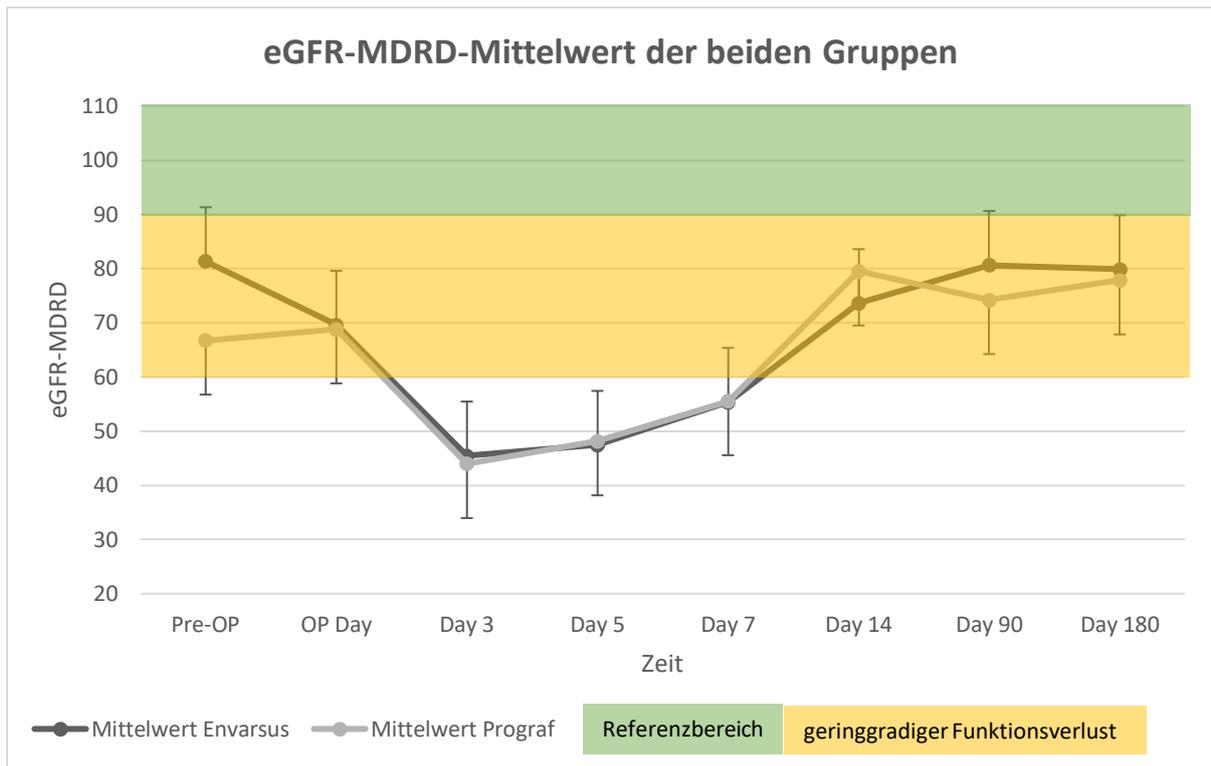


Diagramm 16. eGFR über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der durchschnittliche eGFR-Wert der beiden Patientenpopulationen erreichte auch 6 Monate nach der LTPL nicht den Normbereich, sondern blieb im Bereich des geringgradigen Nierenfunktionsverlustes. Der Unterschied der beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,318 statistisch nicht signifikant (Diagramm 16).

3.4.2 Leberwerte

Diagramme 17 und 18 zeigen die Entwicklung des GOT-Wertes über 6 Monate. Direkt nach der LTPL sank der GOT-Wert wie erwartet und erreichte nach 2 Wochen den Normbereich.

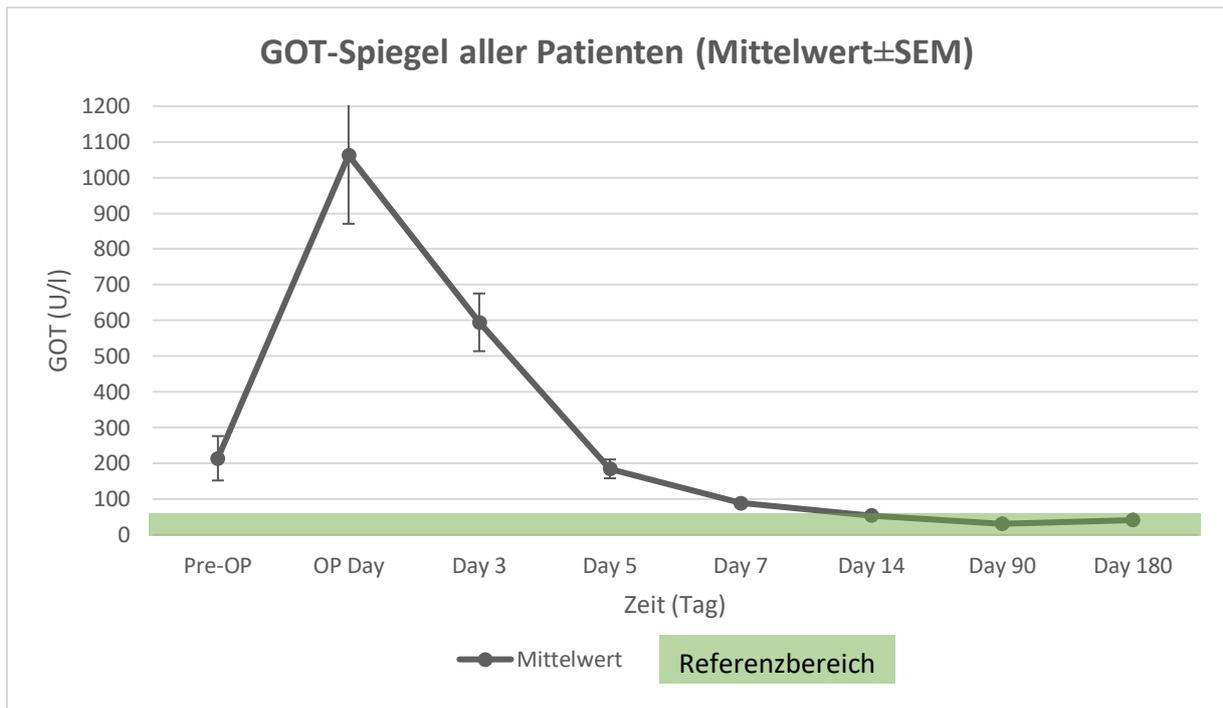


Diagramm 17. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

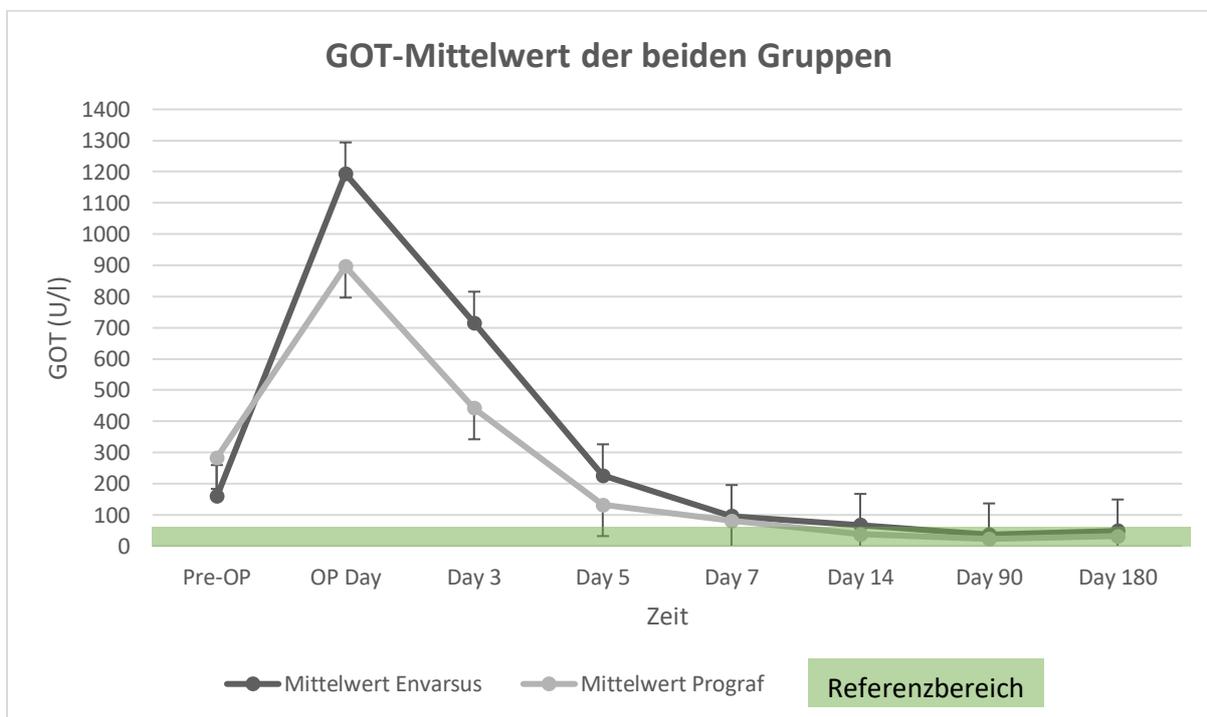


Diagramm 18. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Mittelwert über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der GPT-Wert verlief ähnlich: Er sank 3 Tage nach der LTPL und erreichte den Normbereich 3 Monate später. Der Wert stieg allerdings wieder an und blieb 6 Monate nach der LTPL leicht über dem Normbereich (Diagramme 19 und 20).

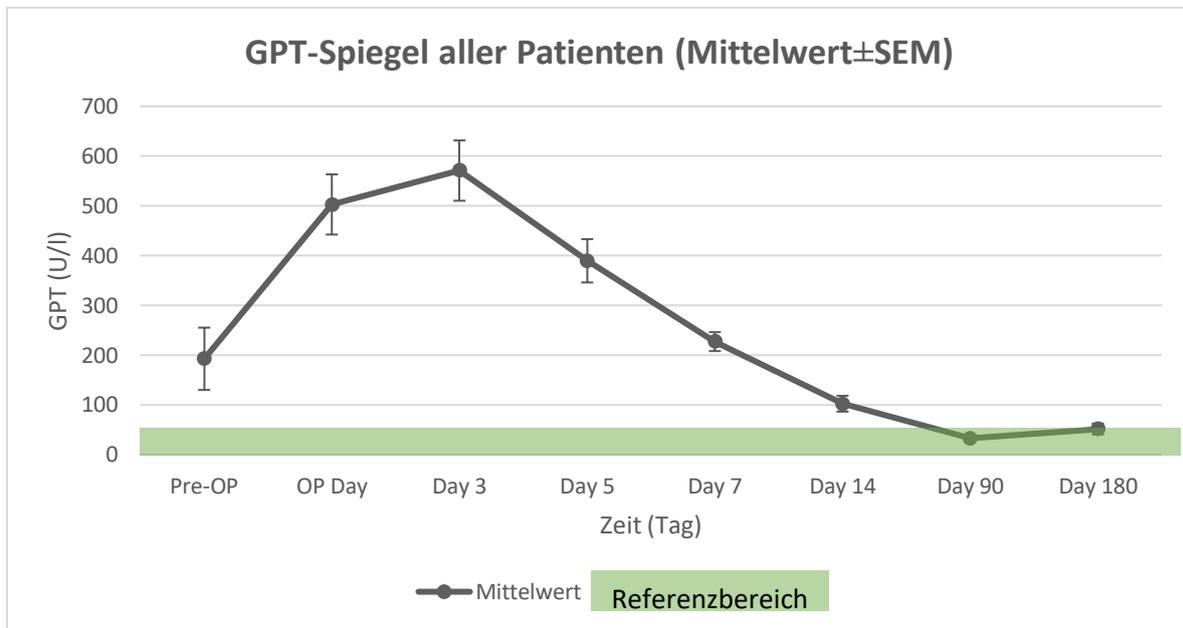


Diagramm 19. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

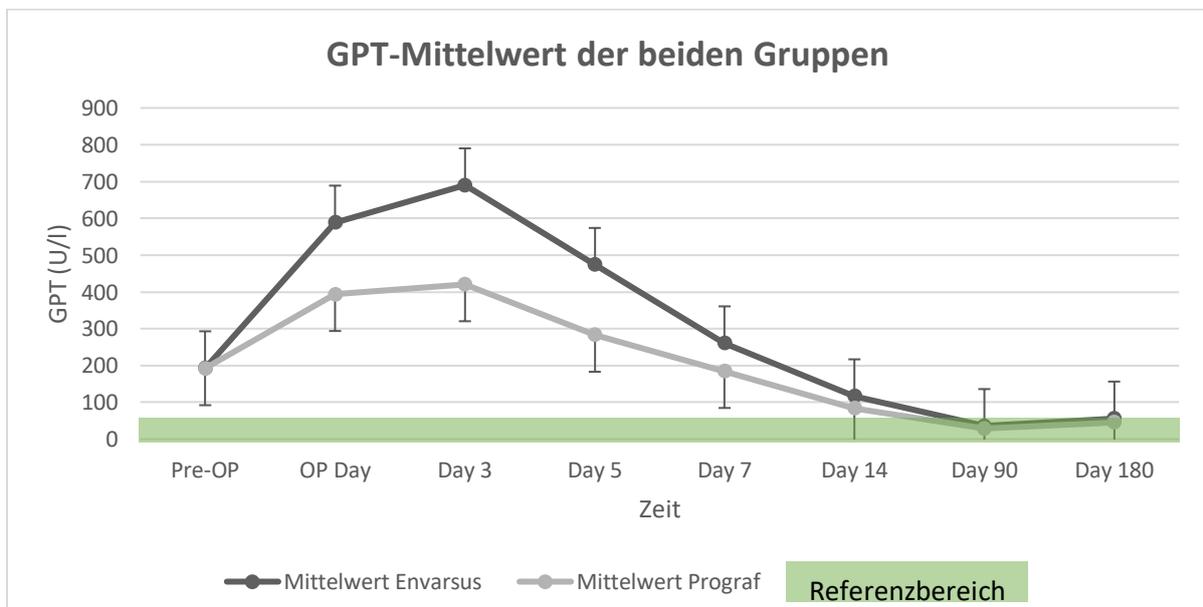


Diagramm 20. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Mittelwert über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der GGT-Verlauf zeigt im Vergleich zu GOT und GPT einen Unterschied dahingehend, dass eine Reduktion des GGT-Wertes erst 1 Woche nach der LTPL stattfand (Diagramme 21 und 22).

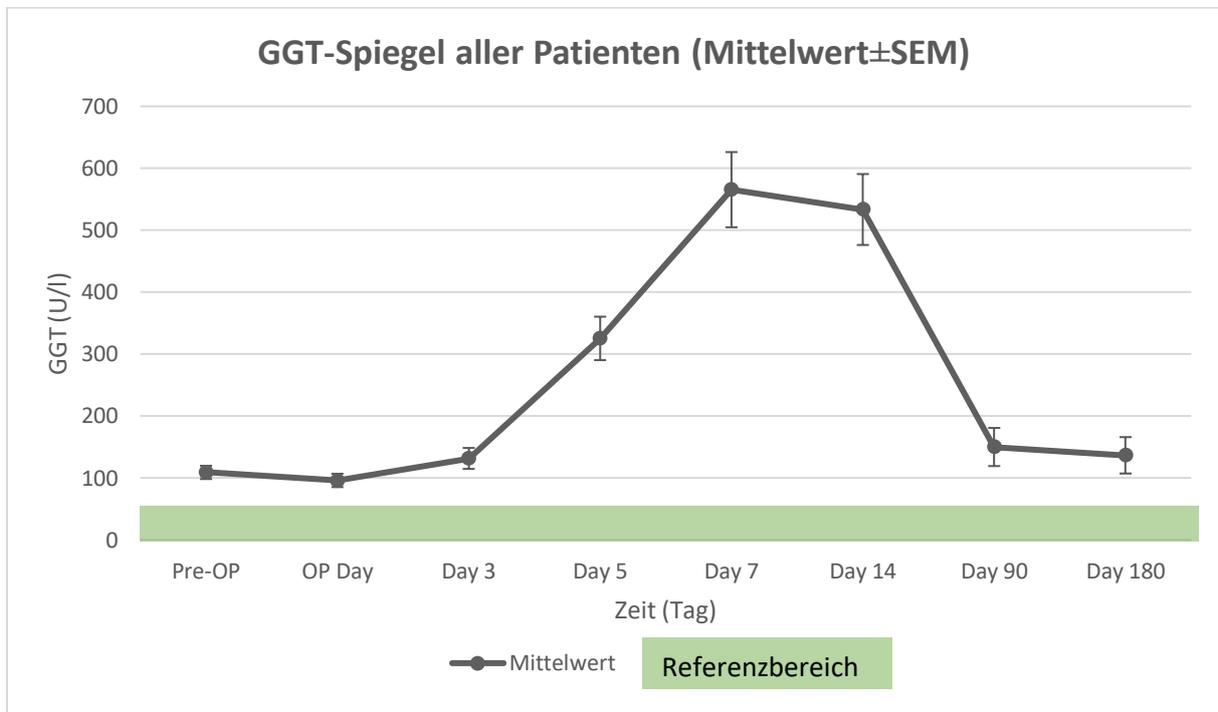


Diagramm 21. Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

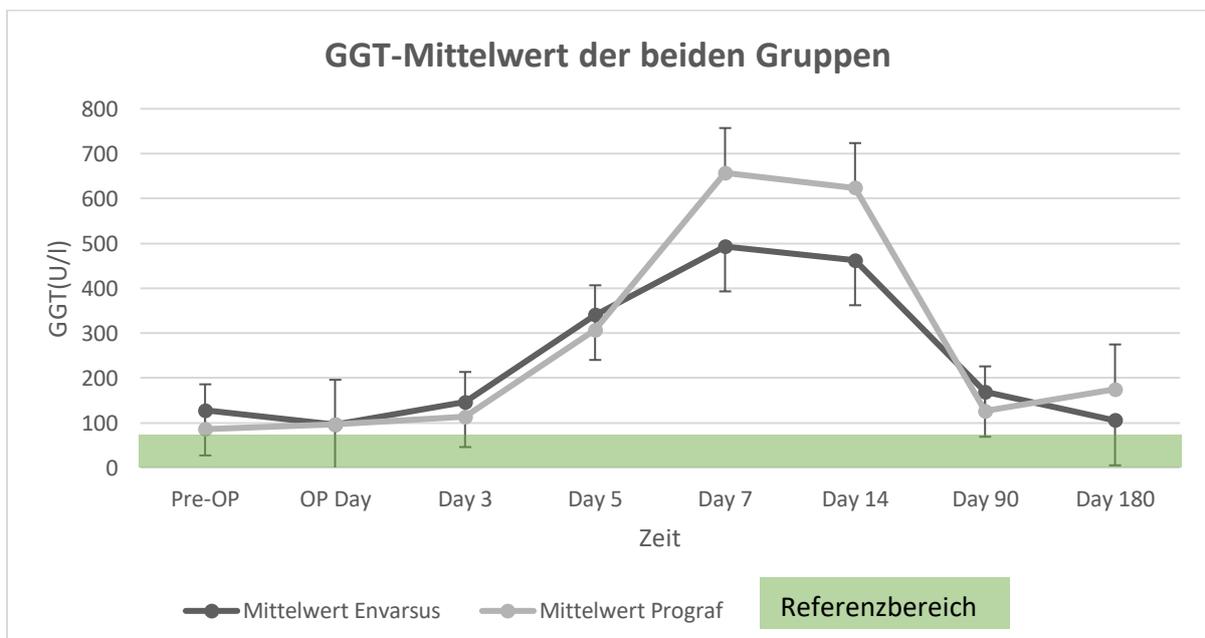


Diagramm 22. Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Mittelwert über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der GGT-Wert sank zwar ab dem 7. Tag nach der LTPL, dieser war jedoch nicht im Normbereich. Auch 6 Monate nach der LTPL wurde der GGT-Normwert nicht erreicht. Der GGT-Wert der Envarsus-Patienten zeigte ein besseres Verhalten. Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (Diagramm 22).

So wie die Leberenzyme stieg der AP-Wert direkt nach der LTPL bis zu 2 Wochen an, ab Tag 14 sank der Wert jedoch. Der Normbereich wurde nicht erreicht (Diagramme 23 und 24).

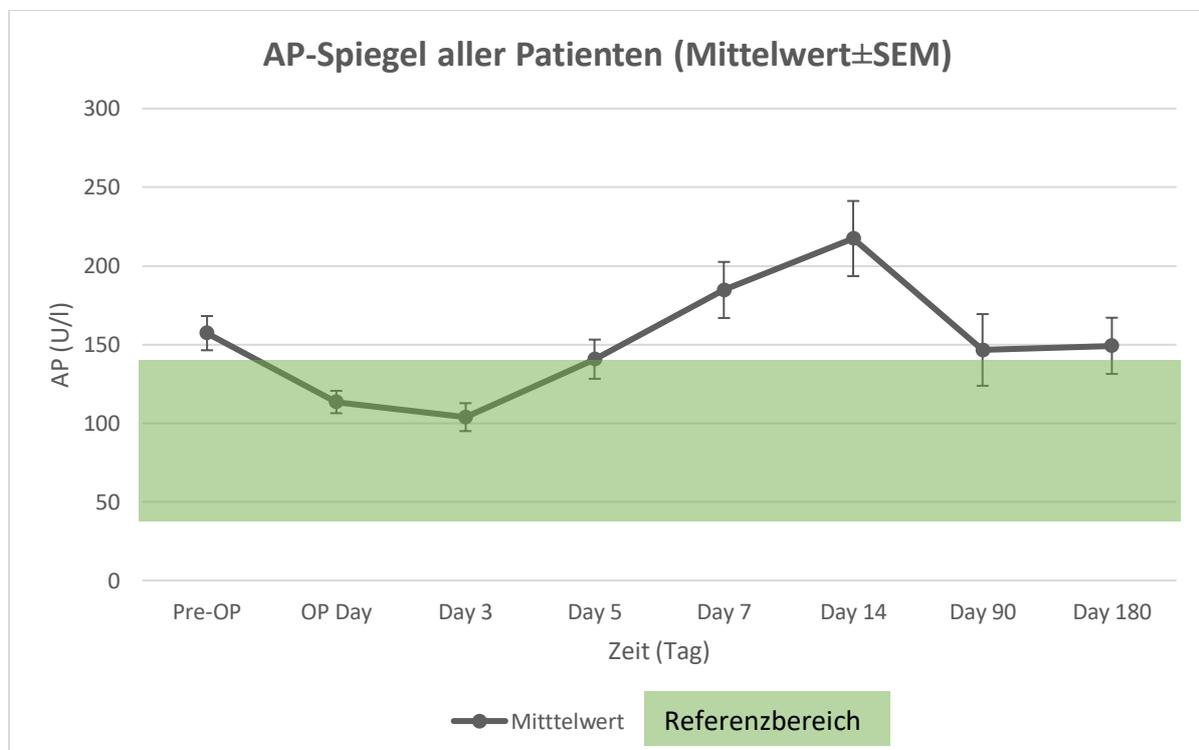


Diagramm 23. Alkalische Phosphatase (AP)-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

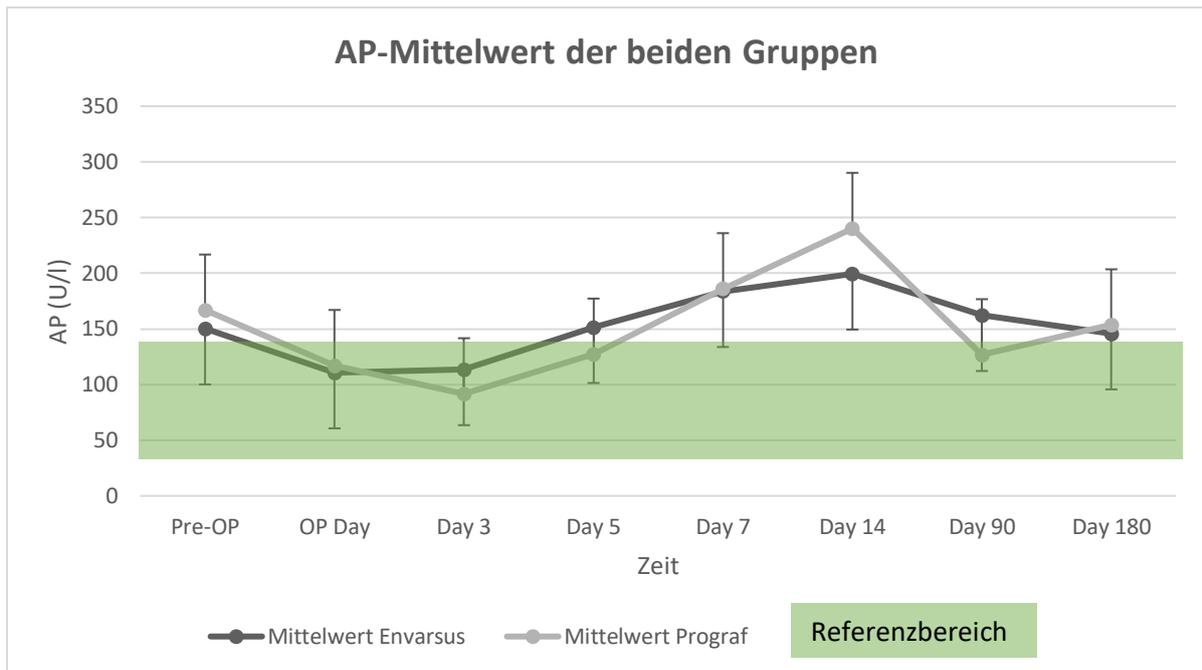


Diagramm 24. Alkalische Phosphatase (AP)-Mittelwert über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Der AP-Wert der Prograf-Patienten zeigte 3 Monate nach der LTPL ein besseres Verhalten; er stieg allerdings wieder an. Sechs Monate nach der LTPL war der Normbereich von keiner der beiden Gruppen erreicht worden (Diagramm 24).

Der LDH-Wert der Patientengruppe unter Prograf® lag ab dem 5. Tag im Normbereich (Diagramme 25 und 26).

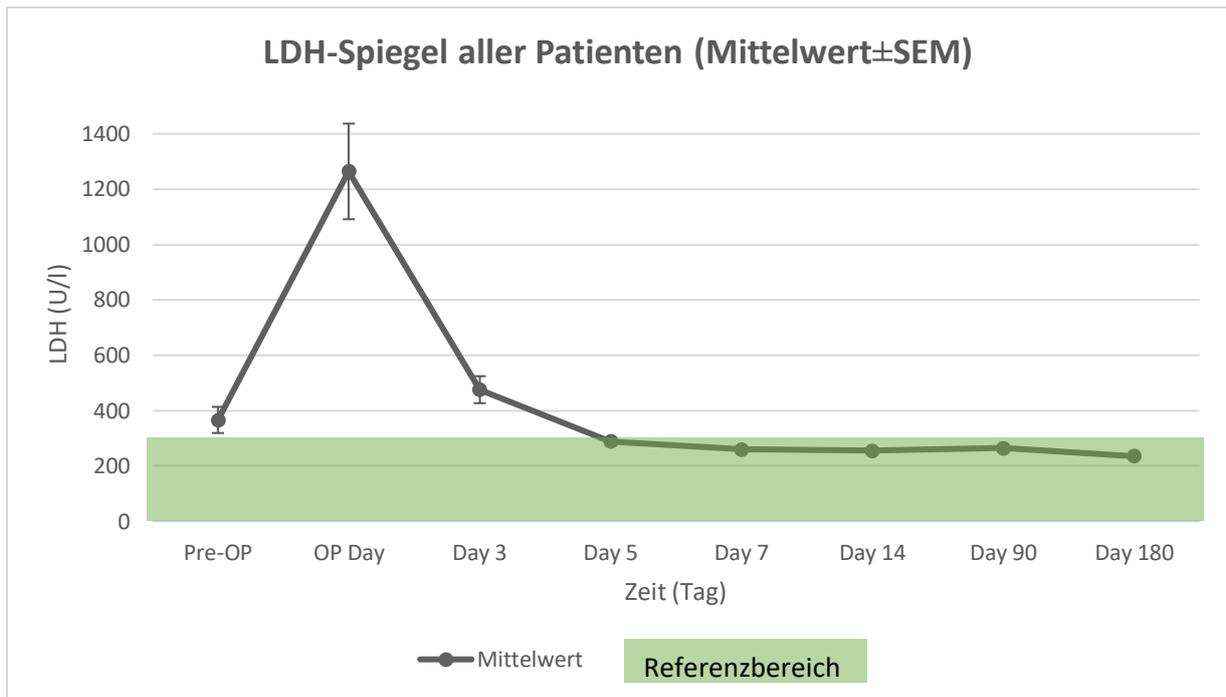


Diagramm 25. LDH-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

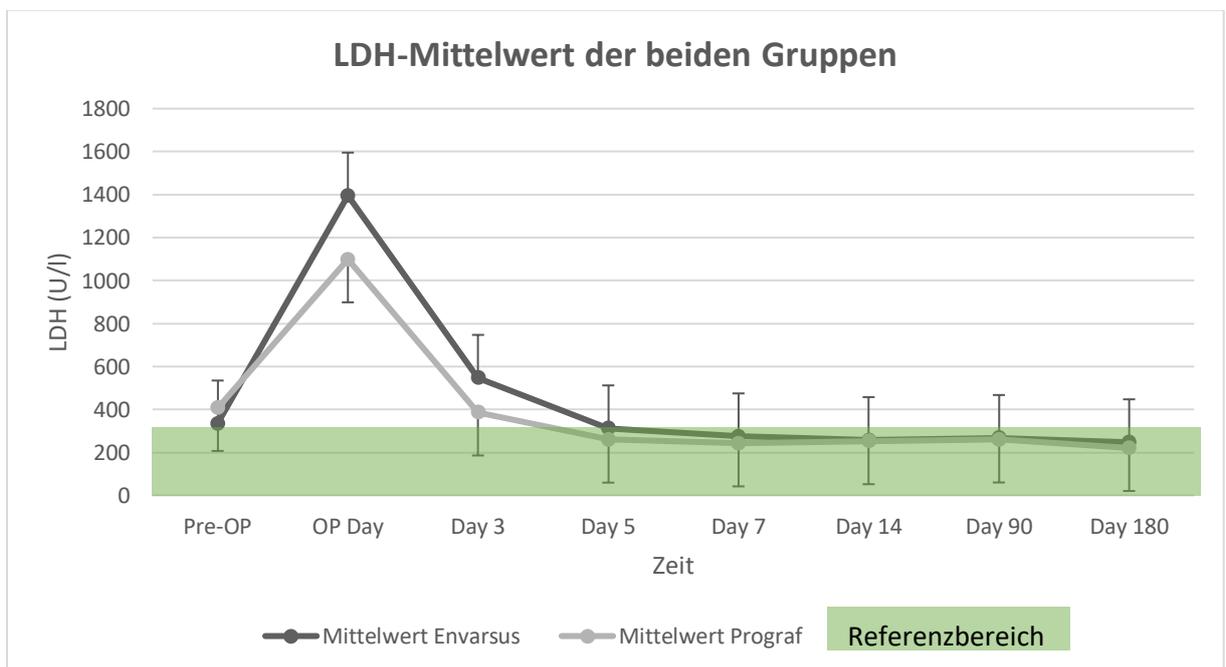


Diagramm 26. LDH über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Die Leberwerte der beiden Patientengruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede (p -Wert des GOT-Wertes: 0,82; p -Wert des GPT-Wertes: 0,38; p -Wert des GGT-Wertes: 0,53; p -Wert des AP-Wertes: 0,94; p -Wert des LDH-Wertes: 0,68).

3.4.3 Leberfunktion

Der Gesamt-Bilirubin-Wert der Patienten unter Prograf® zeigte einen signifikant besseren Verlauf als derjenige der Patienten unter Envarsus® ($p = 0,02$). In dieser Gruppe lag das Gesamt-Bilirubin 3 und 6 Monate nach der LTPL mit $0,6 \pm 0,3$ mg/dl im Normbereich. Der durchschnittliche Gesamt-Bilirubin-Wert der Patienten unter Envarsus® innerhalb der ersten 6 Monaten nach der LTPL erreichte den Normbereich nicht (Diagramme 27 und 28).

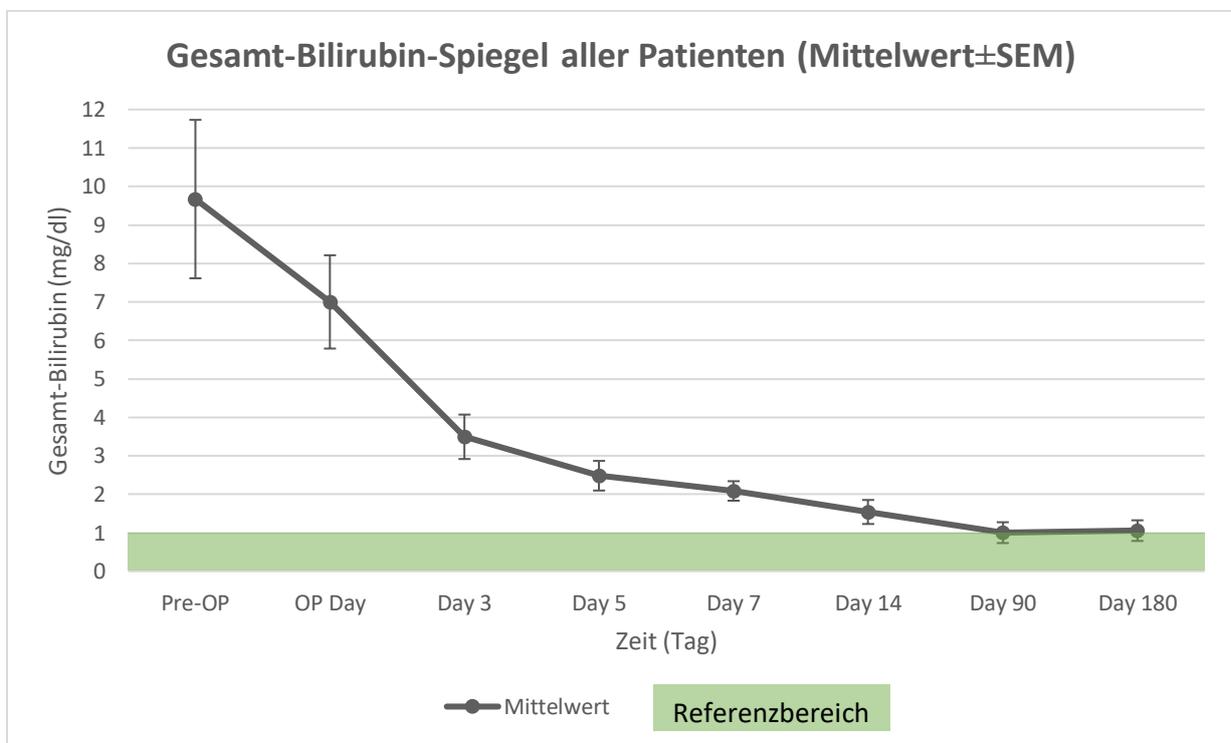


Diagramm 27. Gesamt-Bilirubin-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

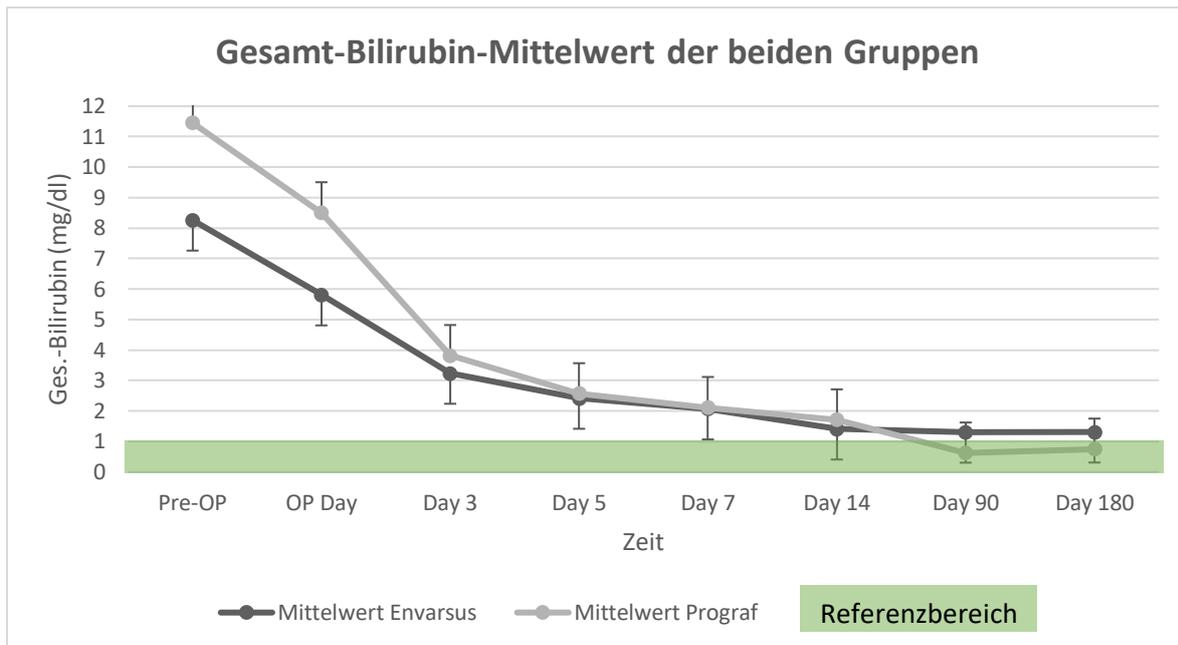


Diagramm 28. Gesamt-Bilirubin über 6 Monate, separate Verläufe unter Envarsus® und Prograf®.

Die INR-Werte beider Gruppen zeigten ähnliche Ergebnisse und lagen spätestens 1 Woche nach der LTPL im Normbereich (Diagramme 29 und 30).

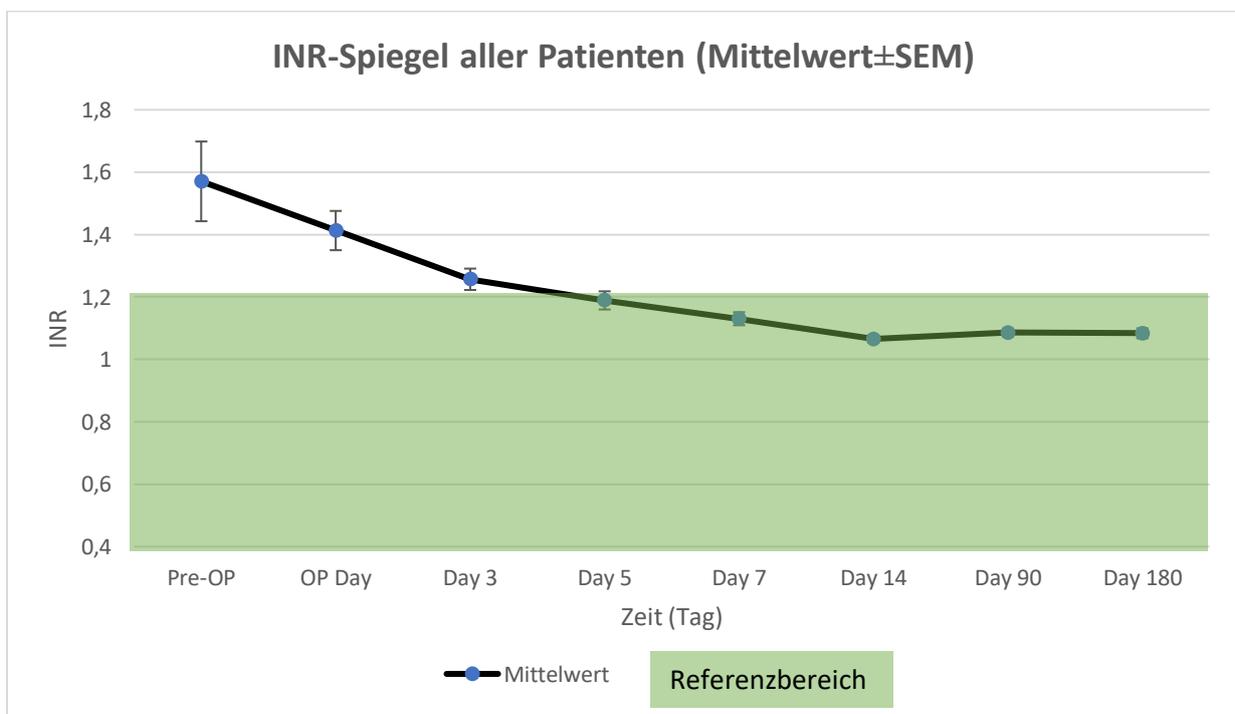


Diagramm 29. INR-Mittelwert aller Patienten über 6 Monate.

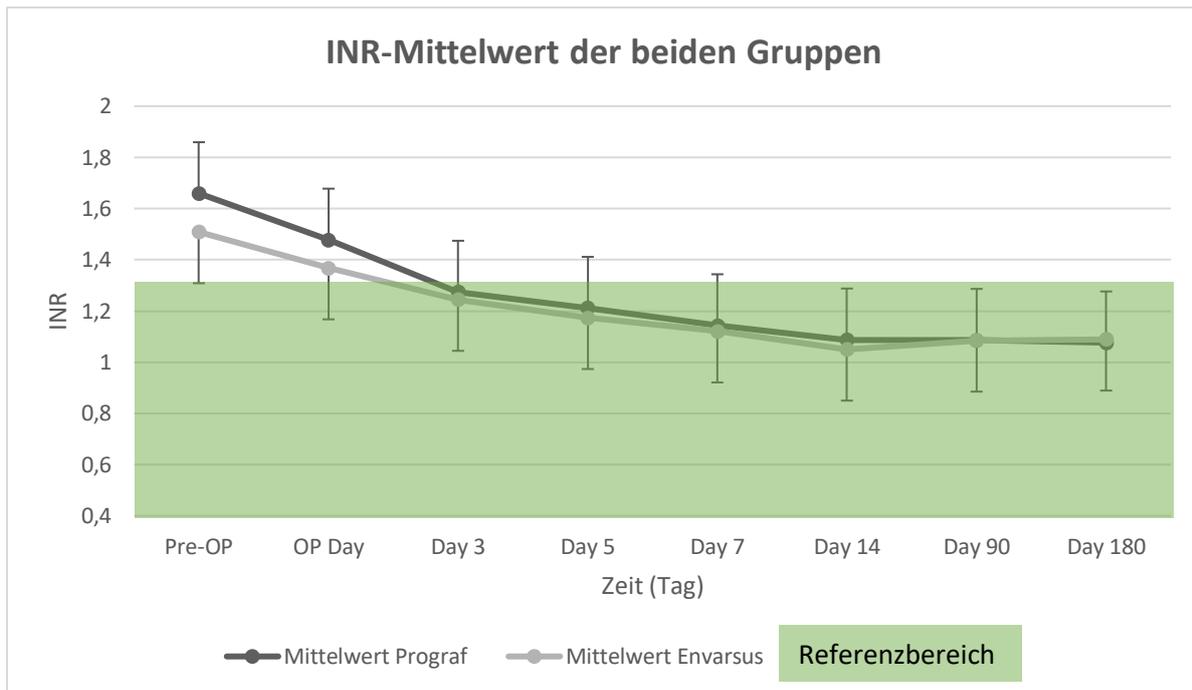


Diagramm 30. INR über 6 Monate, separate Verläufe mit Envarsus® und Prograf®.

3.5 Sicherheit der Therapie

3.5.1 Nebenwirkungen

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über alle Nebenwirkungen, über die von den Patienten während der Studie berichtet wurde.

	Gesamt (n = 44) N (Häufigkeit %)	Envarsus® (n = 26) N (Häufigkeit %)	Prograf® (n = 18) N (Häufigkeit %)	P-Wert
Gelenk- und Rückenschmerzen	4 (9 %)	3 (11 %)	1 (6 %)	0,26
Nierenversagen	4 (9 %)	2 (8 %)	2 (11 %)	0,94
Müdigkeit/ red. Leistungsfähigkeit	3 (7 %)	3 (11 %)	0	0,26
Taubheitsgefühl (Füße/Hände)	3 (7 %)	1 (4 %)	2 (11 %)	0,69
Krämpfe (Füße/Hände)	2 (4,5 %)	2 (8 %)	0	0,41
Tremor	2 (4,5 %)	2 (8 %)	0	0,41
Kopfschmerzen	1 (2 %)	1 (4 %)	0	0,65
Übelkeit	1 (2 %)	1 (4 %)	0	0,65
Juckreiz	1 (2 %)	1 (4 %)	0	0,65
Gesamt	15 (34 %)	10 (38, 5%)	5 (27,8 %)	0,21

Tabelle 7. Übersicht über die berichteten Nebenwirkungen während der Einnahme von Tacrolimus (Envarsus® und Prograf®).

Unter Beachtung der von der EMA und den BfArM angegebenen Kategorien werden die Nebenwirkungen von Envarsus® und Prograf® aufgelistet. Diese Nebenwirkungen wurden anhand der Auswertung der Ergebnisse der HDTACRO-Studie festgestellt.

Nebenwirkungen – Envarsus®:

- Sehr häufig (>10 %): Gelenk- und Rückenschmerzen (11 %), Müdigkeit (11 %), reduzierte Leistungsfähigkeit (11 %)

- Häufig (1–10 %): Nierenversagen (8 %), Tremor (8 %), Krämpfe in den Händen und/oder Füßen (8 %), Kopfschmerzen (4 %), Übelkeit (4 %), Taubheitsgefühl in den Händen und/oder Füßen (4 %), Juckreiz (4 %)

Nebenwirkungen – Prograf®:

- Sehr häufig (>10 %): Nierenversagen (11 %), Taubheitsgefühl in den Händen und/oder Füßen (11 %)
- Häufig (1–10 %): Gelenk- und Rückenschmerzen (6 %)

Die Auswertung der Ergebnisse ergibt einen nichtsignifikanten Unterschied zwischen den Nebenwirkungen in den zwei Gruppen.

3.5.2 Re-Transplantation

Von den insgesamt 50 Patienten wurde 1 Patient re-transplantiert (Diagramme 31 und 32).

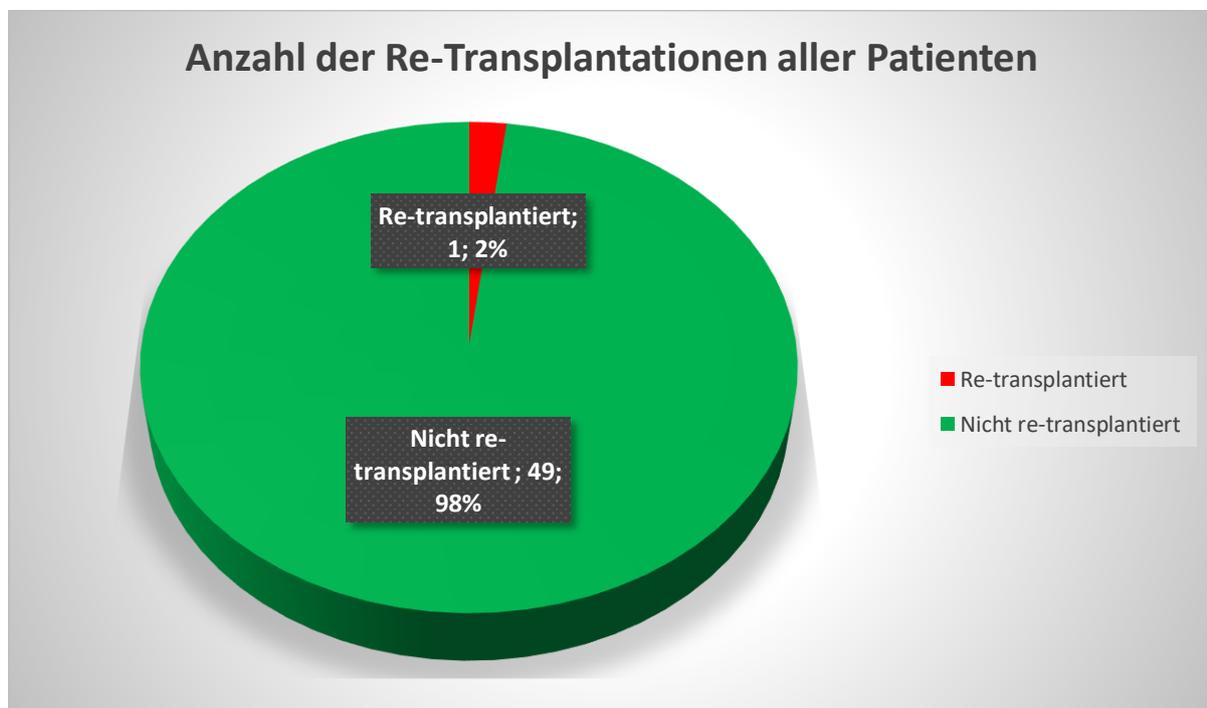


Diagramm 31. Anzahl der Re-Transplantationen aller Patienten über 6 Monate.

Einer der 30 Envarsus[®]-Patienten wurde 5 Monate nach der ersten LTPL aufgrund chronischen Transplantatversagens bei einer ischämischen Cholangiopathie re-transplantiert. In der Prograf[®]-Patientengruppe gab es keine Re-Transplantationen.

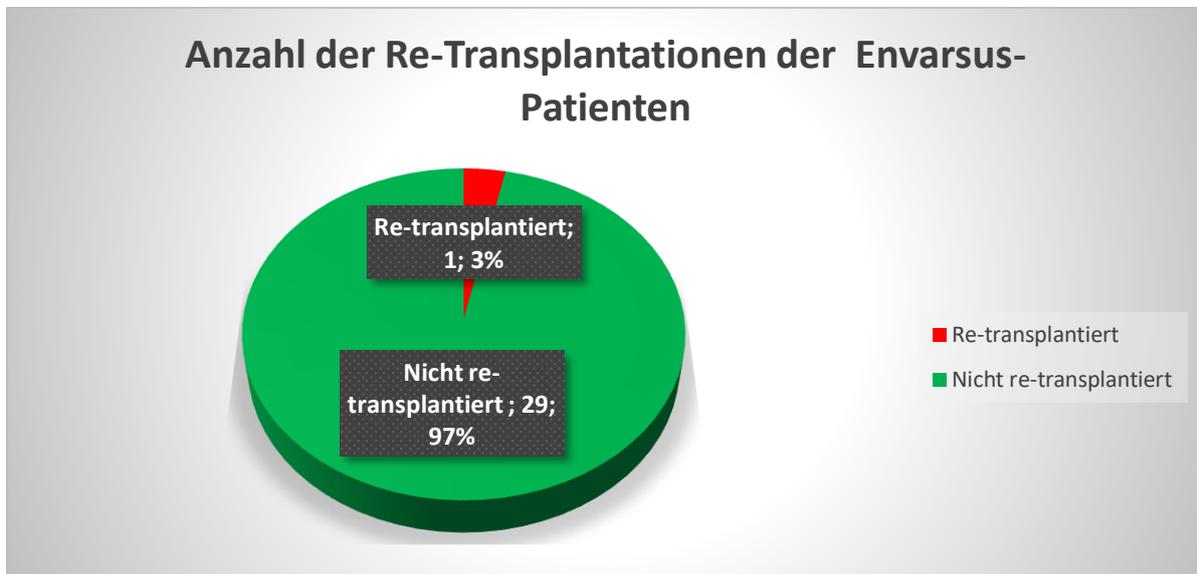


Diagramm 32. Anzahl der Re-Transplantationen der Envarsus[®]-Patienten über 6 Monate.

3.5.3 Mortalitätsrate

Diagramm 33 veranschaulicht die Mortalitätsrate in der Patientenpopulation über 6 Monate.

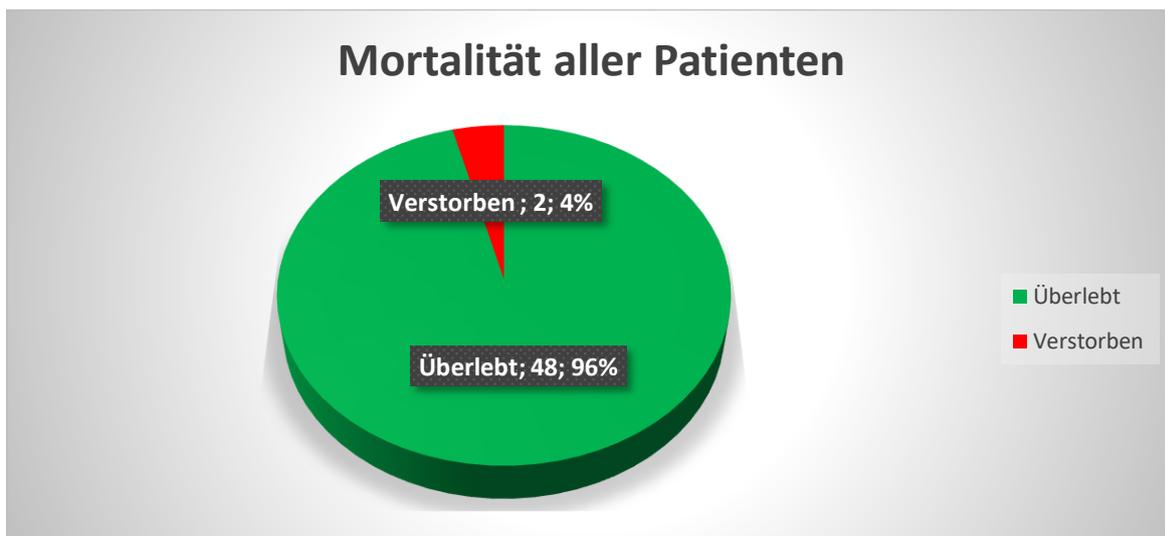


Diagramm 33. die Mortalitätsrate aller Patienten über 6 Monate.

Während der HDTACRO-Studie sind 2 von 30 Patienten unter Envarsus® als Immunsuppressivum verstorben, einer 3 Wochen nach der LTPL und der andere 3 Monate nach der Operation. Das entspricht einer Mortalität von 7 % (Diagramm 34). Der erste Patient ist aufgrund eines septischen Schocks und multiplen Organversagens im Rahmen einer Post-ERCP-Cholangiosepsis bei cholangitischem Abszess verstorben.

Der zweite Patient ist 3 Monate nach der LTPL aufgrund eines septischen Schocks mit Multiorganversagen bei nekrotisierender Faszitis verstorben. Bei den Patienten unter Prograf®-Therapie gab es keine Todesfälle.

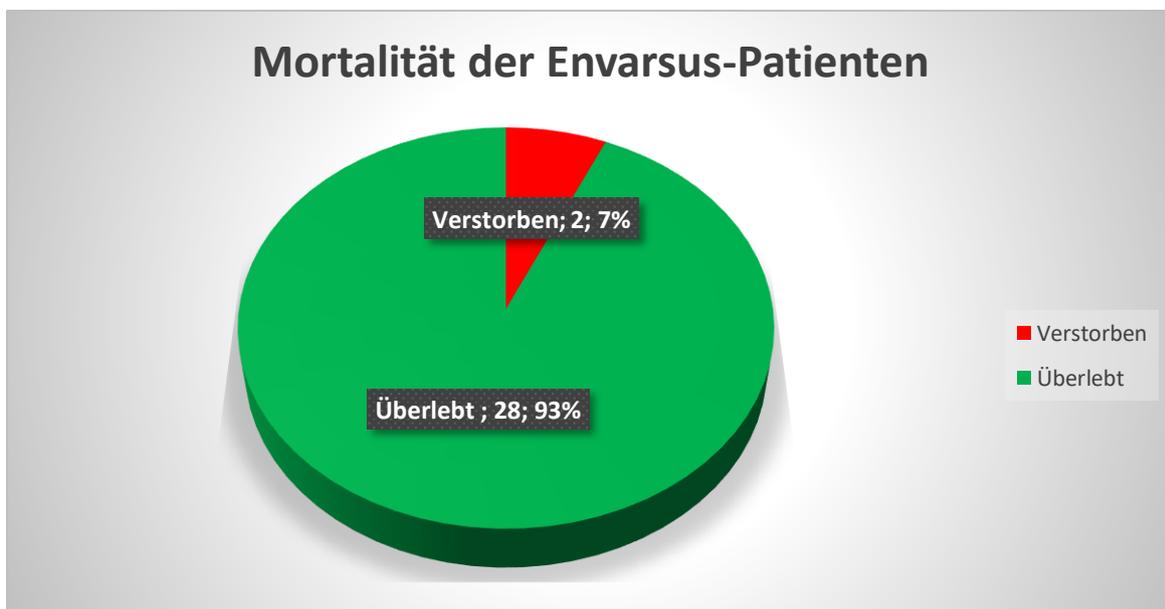


Diagramm 34. Mortalitätsrate der Envarsus®-Patienten über 6 Monate.

4 Diskussion

Das wesentliche Ziel einer Immunsuppressionstherapie bei einer LTPL ist die Verhinderung von Transplantatabstoßung und -verlust bei gleichzeitig minimaler negativer Auswirkung auf den Allgemeinzustand der Patienten (Korayem et al. 2017). Die größte Herausforderung bei der LTPL bleibt die Notwendigkeit einer langfristigen Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers. Bei der Einsetzung von Immunsuppressiva muss ein Gleichgewicht zwischen dem Nutzen der Vermeidung von Organabstoßung und einem geschwächten Immunsystem hergestellt werden (Korayem et al. 2017). Die Toxizität der früheren immunsuppressiven Substanzen, beispielsweise Kortikosteroide, Azathioprin und Cyclophosphamid, führte zu einer intensiven Suche nach Substanzen mit größerer Spezifität und weniger schädlichen Auswirkungen (Moini, Schilsky, and Tichy 2015; Wiseman 2016; Mukherjee and Mukherjee 2009). Vor einigen Jahrzehnten wurde Ciclosporin in die LTPL-Versorgung eingeführt, was zu einer drastischen Verbesserung des Ergebnisses führte. Ciclosporin zeigte durch eine Verlängerung der Transplantatannahme und des Überlebens der Patienten große Erfolge. Die Einführung von TAC war eine Alternative zu Ciclosporin bei Patienten, die trotz konventioneller immunsuppressiver Behandlung unter Abstoßung litten (Korayem et al. 2017). Zwei große Zulassungsstudien ergaben eine verringerte Rate akuter Abstoßungsreaktionen unter Verwendung von TAC. TAC wirkt als immunmodulatorischer Wirkstoff, indem es die Transkription des Gens für IL-2 hemmt, das für die T-Zell-vermittelte Immunantwort notwendig ist (McAlister et al. 2006; Muduma et al. 2016). Somit wurde TAC zur bevorzugten Erhaltungstherapie nach einer LTPL. Trotz allem bleibt die Organabstoßung eine Komplikation, womit eine Optimierung der Immunsuppressionstherapie weiterhin vonnöten ist (Korayem et al. 2017).

Die neue TAC-Formulierung Envarsus® ermöglicht eine einmal tägliche Verabreichung. Dies könnte im Vergleich zum zweimal täglich verabreichten Prograf® eine Alternative für die Verbesserung der Adhärenz bieten. Einige Studien zeigen, dass eine Reduktion der Anzahl Medikamente und deren Dosen am Tag zu einer Verbesserung der Adhärenz führt, welches einen Therapieerfolg mit Immunsuppressiva wahrscheinlicher und stabiler macht (Saini et al. 2009). Andererseits bietet die zweimal tägliche Formulierung den behandelnden Ärzten einen etwas größeren Spielraum, um die passende Dosis zu verabreichen; die passende Dosierung ist der Schlüssel zu einem stabilen und gewünschten Blutspiegelwert. Verschiedene Studien belegen allerdings, dass die einmal tägliche Formulierung einen niedrigeren C_{max} als die zweimal täglichen Formulierung zeigt. Es wird eine therapeutische Medikamentenüberwachung bezüglich TAC-Spiegel im Blut empfohlen. Das pharmakokinetische Profil von TAC ist durch ein hohes Maß an inter- und intraindividuellen Schwankungen gekennzeichnet. Obwohl TAC schnell resorbiert wird, ist die Bioverfügbarkeit von TAC in der zweimal täglich eingenommenen Kapselformulierung gering variabel und liegt zwischen 17 und 23 % (Abouljoud et al. 2002). Dies könnte auf eine schlechte Wasserlöslichkeit, einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, einen P-Glykoprotein-vermittelten Ausfluss und die Aufnahme von Nahrung hinweisen (Staatz and Tett 2004). Die zweimal täglich eingenommenen TAC-Kapseln sind mit einem charakteristisch hohen Peak (C_{max}) nach der Verabreichung verbunden, was mit einer erhöhten Toxizität assoziiert werden kann (Wallemacq et al. 2009; Matas et al. 2015). Hingegen werden seit der Entwicklung der TAC-Retardtabletten für die einmal tägliche Einnahme mit der MeltDose®-Technologie durch klinische Studien niedrigere C_{max} -Werte und geringere Schwankungen gezeigt (Gaber et al. 2013; Baraldo 2016). Das pharmakokinetische Profil von LCP-TAC ist im Vergleich zu IR-TAC durch eine flachere Kinetik (d. h. weniger Schwankungen des Blutspiegels) für die zweimal

tägliche Einnahme gekennzeichnet, was eine ausgeglichene Konzentration-Zeit-Konsistenz über 24 Stunden gewährleistet. Diese verringerten Schwankungen der Arzneimittelpasmakonzentration können zu einer kontinuierlicheren Wirkung und zur Vermeidung hoher Spitzenkonzentrationen führen sowie die Häufigkeit und/oder Intensität der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Arzneimitteltoxizität verringern. Studien, in denen stabile Nieren- oder Lebertransplantatempfänger von zweimal täglichen TAC-Kapseln auf einmal tägliche LCP-TAC-Tabletten umgestellt wurden, zeigten ein ähnliches AUC24-Profil mit reduzierten Dosierungen von LCP-TAC (Budde et al. 2014; Feng, Chapman, and DuBay 2012). Eine aktuelle Studie von Katharina Willuweit (Willuweit et al. 2021) hat die Verträglichkeit bei einer Umstellung von Prograf® auf Envarsus® nach der LTPL untersucht. Es wurden keine Transplantatabstoßungen festgestellt. Bei 7,3 % der Patienten wurde die Therapie mit Envarsus® aufgrund der Nebenwirkungen unterbrochen. Die Laborwerte zeigten konstante und zufriedenstellende Werte. Diese Beobachtungsstudie bestätigt Hinweise auf eine gute Gesamtverträglichkeit und ein günstiges Ergebnis für Patienten nach einer Umstellung von Prograf® auf Envarsus® (Willuweit et al. 2021).

Die Transplantationsmediziner sind sich noch nicht darüber einig, welche der beiden Formulierungen die bessere Therapievariante nach einer LTPL ist, da diese Feststellung von mehreren wichtigen Faktoren beeinflusst wird. Bisher ist keine Studie durchgeführt worden, welche diese Faktoren parallel untersucht hat.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der TAC-Therapie nach einer LTPL untersucht. Der Einfluss der einmal- oder zweimal täglichen TAC-Formulierung auf den

TAC-Spiegel und die Adhärenz der Patienten über 6 Monate wurden in dieser Studie als primäre Ziele beobachtet. Der Vergleich wurde zwischen einer LCP-TAC-Formulierung und einer IR-TAC-Formulierung über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der LTPL durchgeführt. In der HDTACRO-Studie wurde Envarsus® als LCP-TAC-Formulierung und Prograf® als IR-TAC-Formulierung eingesetzt.

4.1 Adhärenz

Klinische Studien berichten über eine höhere Adhärenz bei Patienten mit einer geringeren Anzahl an Medikationen (Saini et al. 2009). Envarsus® bietet als eine einmal tägliche Formulierung eine geringere Anzahl an Medikamenten pro Tag. Lebertransplantierte Patienten leiden öfters unter mehreren Krankheiten und müssen daher täglich mehrere Tabletten, Kapseln, Spritzen oder andere Arzneimittelformen zu sich nehmen. Oft werden Medikationen, welche der Patient mehrmals täglich einnehmen muss, komplett oder teilweise abgesetzt. Die Anzahl der täglichen Tabletten hat einen umgekehrten Zusammenhang mit der Adhärenz. Das bedeutet, dass sich die Adhärenz bei der Abnahme der Anzahl Tabletten verbessert (Paes, Bakker, and Soe-Agnie 1997; Eisen et al. 1990). Das Absetzen, die Reduktion oder gar eine Änderung eines Immunsuppressivums ohne Rücksprache mit dem Arzt kann dramatische Folgen haben. Die Immunsuppressionstherapie ist enorm empfindlich, da eine kleine Änderung am Spiegel des Immunsuppressivums das Gleichgewicht zwischen dem Nutzen der Vermeidung von Organabstoßung und einem geschwächten Immunsystem aus der Balance bringen kann (Korayem et al. 2017). Die Rate der nicht eingehaltenen immunsuppressiven Maßnahmen bei Organtransplantationen wird auf 15–55 % geschätzt. Dieses Problem ist eines der Hauptursachen für vermeidbaren Transplantatverlust (Comuzzi et al. 2010). Dies zeigt, wie wichtig die Entwicklung einer neuen Formulierung mit einer

geringeren Medikationsanzahl pro Tag ist. Aus diesem Grund bleibt es weiterhin ein entscheidendes Kriterium, wie oft pro Tag Patienten dieselbe Medikation einnehmen müssen. Dies wird weiterhin in der vorliegenden Studie beobachtet. Andererseits bietet die zweimal tägliche Formulierung den behandelnden Ärzten einen etwas größeren Spielraum, um die passende Dosis zu verabreichen; die passende Dosierung ist der Schlüssel zu einem stabilen und gewünschten Blutspiegelwert.

In vorliegender Studie berichteten die Patienten von keinen Schwierigkeiten mit der Einnahme der Tabletten bzw. Kapseln. Sowohl Prograf® als auch Envarsus® wurden von den Patienten gut aufgenommen. Beide Patientengruppen konnten die Tabletten bzw. die Kapseln einfach schlucken, beide Formulierungen sind geschmacksneutral und die Größe der Tabletten und Kapseln waren akzeptabel. Auch die Frage „Haben Sie mal vergessen, Ihre Tabletten einzunehmen?“ wurde von allen Teilnehmern verneint. Diese Ergebnisse ergeben eine 100-prozentige Adhärenz in beiden Gruppen. Zu beachten ist allerdings, dass hier die Adhärenz in den ersten 6 Monaten nach der LTPL kontrolliert und analysiert wurde. In diesem Zeitraum werden die Patienten sehr oft untersucht. Sie werden daher von den Ärzten und Pflegekräften darauf angesprochen, wie es mit der Medikation geht. Die Blutwerte werden häufig kontrolliert, auch von den Patienten selbst. Auch die Angehörigen achten drauf, dass die Medikamente regelmäßig und korrekt eingenommen werden; diese Faktoren beeinflussen natürlich die Adhärenz der Patienten in den ersten Monaten. Interessant zu analysieren wäre die Adhärenz, wenn der Alltag bei den Patienten einkehrt, ob also eventuell die einmal tägliche Formulierung vorteilhafter wäre, da der Patient nur einmal am Tag daran denken müsste.

4.2 Wirksamkeit und Sicherheit

In dieser Studie wurden die Anzahl der TAC-Dosis-Anpassungen, TAC-Spiegel-Schwankungen und Immunsuppressivum-Umstellungen sowie der Allgemeinzustand und die Leber- und Nierenfunktion beobachtet, um die Wirksamkeit der Therapie festzustellen. Patienten beider Gruppen berichteten über einen guten Allgemeinzustand. Auch die Leber- und Nierenfunktion schien einen ähnlichen Verlauf zu haben. Eine detailliertere Beobachtung der einzelnen Ergebnisse zeigt allerdings, dass die Werte der Prograf®-Patientengruppe mehr dem Referenzbereich entsprechen als diejenigen der Envarsus®-Patienten; dies ist statistisch allerdings nicht signifikant. Als Gesamtbewertung der Leber- und Nierenfunktion kann ein zufriedenstellendes Ergebnis festgestellt werden. Das Erreichen des gewünschten TAC-Spiegels war mit beiden Formulierungen eine Herausforderung. Die TAC-Dosierung wurde bei jedem Patienten individuell angepasst; teilweise wurde eine tägliche Anpassung durchgeführt, um den TAC-Spiegel im Normbereich zu halten. Durchschnittlich wurden sowohl bei Prograf® als auch bei Envarsus® 5 Anpassungen innerhalb von 6 Monaten durchgeführt, welches ein gutes Ergebnis präsentiert. Wichtig für diese Studie war, ob die Patienten unter Envarsus® als Immunsuppressivum genauso oft TAC-Dosierungsanpassungen benötigten wie die Patienten unter Prograf®. Um eine Vorstellung davon zu gewinnen, wie oft die TAC-Dosierung auf der Intensivstation angepasst wurde, haben wir die Medikationspläne dieser 40 Patienten genauer beobachtet. Die TAC-Dosierungen wurden meistens täglich angepasst. Dies war bei jedem Patienten individuell und abhängig von mehreren Faktoren (wie z. B. Gewicht, Größe, Nierenfunktion usw.).

Wie bereits in den Ergebnissen gezeigt, bedeutet das Erreichen des gewünschten TAC-Spiegels nicht unbedingt eine TAC-Spiegel-Stabilität. In den ersten 14 Tagen wurde die Dosierung

täglich kontrolliert, da sich der TAC-Spiegel schlagartig verändern konnte. Diese TAC-Schwankungen wurden durch die kleinste Änderung der TAC-Dosierung verursacht. Diese Schwankungen wurden in beiden Patientengruppen festgestellt. Die Tatsache, dass eine kleine Änderung an der TAC-Dosierung eine massive und unvorhersehbare Spiegelveränderung verursacht, macht die Herausforderung dahingehend größer, eine Immunsuppressionstherapie zu planen. Ein zu hoher TAC-Spiegel kann gefährliche Folgen haben, darunter akutes Nierenversagen, welches während unserer Studie vorgekommen ist. Zu beachten ist, dass eine Dosisreduktion nicht unbedingt den Spiegel reduziert. Es wurde beobachtet, dass der Spiegel weiterhin stieg, während die Dosierung immer niedriger wurde. Der TAC-Spiegel sank aber nach ein paar Tagen mit niedriger Dosierung schlagartig. Auch bei einem zu niedrigen TAC-Spiegel musste die Dosierung vorsichtig angepasst werden, da eine höhere TAC-Dosierung einen zu hohen TAC-Spiegel hätte ergeben können. Diese Ergebnisse zeigen, wie schwierig es ist, eine zufriedenstellende Therapie mit Immunsuppressiva zu planen. Für die Behandlung ist es wichtig, dass eine Dosierungsanpassung sehr vorsichtig und in sehr kleinen Mengen durchgeführt wird, da die Spiegelveränderung plötzlich, aber sehr stark eintritt. Der Grund für dieses Verhalten ist die Halbwertszeit von TAC, welche 12–18 Stunden beträgt. Dies bedeutet, dass ein Zeitraum von 2,5 Tagen vergehen sollte, bis der Effekt einer Dosisanpassung auf den TAC-Spiegel beurteilt werden kann (Schiff, Cole, and Cantarovich 2007). Ciclosporin hat eine kürzere Halbwertszeit (5–10 Stunden) und ist somit diesbezüglich eine vorteilhaftere Alternative zu TAC; allerdings scheint TAC 50- bis 100-mal wirksamer zu sein als Ciclosporin (Peters et al. 1993). Im Gegensatz zu Ciclosporin zeigt TAC weitere positive Effekte, wie die Stimulation des apoptotischen Mechanismus in antigenspezifisch aktivierten T-Zellen (Migita et al. 1999). TAC vermindert auch die mRNA-

Expression von IL-10 und bietet somit einen besseren Schutz gegen Organabstoßung (Suthanthiran 1997).

Um die Sicherheit der Therapie zu analysieren, wurden Nebenwirkungen, Re-Transplantationen und die Mortalität der Patienten beobachtet. Ein wichtiger Faktor für die indirekte Auswertung der Sicherheit war die Anzahl der Patienten, die auf ein anderes Immunsuppressivum umgestellt wurden. Zwei von 20 Patienten unter Prograf® wurden auf Ciclosporin umgestellt, ein Patient aufgrund einer TAC-Unverträglichkeit und der andere wegen zu hoher TAC-Spiegelschwankungen. Von den 30 Patienten unter Envarsus® wurden 4 auf Ciclosporin umgestellt. Die Gründe bei allen 4 umgestellten Envarsus®-Patienten waren hohe TAC-Spiegelschwankungen und gestiegene Leberenzymwerte. Das ergibt 13 % der Envarsus®-Patienten und 10 % der Prograf®-Patienten. Es zeigt sich zwar ein besseres Ergebnis für die Prograf®-Patientengruppe, zu beachten ist allerdings, dass in dieser Gruppe weniger Patienten analysiert wurden als in der Envarsus®-Patientengruppe.

Eine konkrete Dokumentation der TAC-Formulierung ist ein entscheidender Faktor, um die Therapie mit so wenigen Fehlern wie möglich fortzusetzen. Prograf® und Advagraf® sind seit mehreren Jahren auf dem Markt und den Ärzten und Pflegekräften bekannt, hingegen ist Envarsus® eine neue innovative Formulierung. In einem Medikationsplan oder Arztbericht muss die TAC-Formulierung konkret als „Envarsus®“ oder „Prograf®“ oder „Advagraf®“ dokumentiert werden. Dies hilft den Ärzten und Pflegekräften, die richtige TAC-Formulierung zu verabreichen, wenn die Schicht gewechselt wird, aber auch wenn der Patient entlassen wird; der Hausarzt hat somit eine konkrete Anweisung. „Tacrolimus“ im Medikationsplan oder

Arztbericht ist keine genügende Information, da nicht klar ist, ob mit diesem Begriff Envarsus®, Prograf® oder Advagraf® gemeint ist; so kommt es zu Änderungen in der Therapie, da sich der Arzt oder die Pflegekraft eventuell für eine andere TAC-Formulierung entschieden hat als diejenige, die dem Patienten verabreicht wurde. Zu beachten ist, dass die jahrelange Erfahrung mit der Prograf®-Therapie das Planen der Medikation und die Verabreichung der richtigen Dosierung einfacher machen. Mit Prograf® wird seit vielen Jahren gearbeitet, die Ärzte kennen sich mit der Dosierung und dem Verhaltensprofil von Prograf® besser aus. Im Gegensatz dazu werden jetzt Erfahrungsberichte und Daten aus Envarsus®-Therapien gesammelt, um das Verhaltensprofil dieser neuen TAC-Formulierung besser einschätzen zu können. Dies ist ein notwendiger Prozess bei einem neuen Medikament, um die Therapiemöglichkeiten zu erweitern.

Um die Therapie mit TAC erfolgreicher zu gestalten, sollten zwei Faktoren in Betracht gezogen werden: mehr Wartezeit und kleinere Dosierungen. Es sollte eine Wartezeit vom mindestens 48 Stunden eingehalten werden, bevor die TAC-Dosierung angepasst wird; wie bereits erwähnt, kann die Dosisanpassung erst nach 2,5 Tagen beurteilt werden, da TAC eine lange Halbwertszeit hat. Der andere wichtige Faktor ist die minimale Dosisveränderung. Die Dosisanpassungen müssen sehr vorsichtig und in kleinen Milligramm-Mengen durchgeführt werden. Eine detaillierte Dokumentation der Immunsuppressionstherapie verhindert mögliche Fehler.

4.2.1 Nierenfunktion, Leberfunktion und Allgemeinzustand

Eine Nierenfunktionsstörung ist eine typische TAC-Nebenwirkung nach der LTPL. Um Nierenschädigungen zu vermeiden oder zu verringern, wird das Konzentrations-Dosierungs-Verhältnis von TAC durch die Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Medikaments erhöht. Eine Studie zeigte eine signifikant verbesserte Nierenfunktion bei LTPL-Patienten, die Envarsus® als Immunsuppressivum bekommen hatten im direkten Vergleich zur IR-TAC-Formulierung (von Einsiedel et al. 2020). In der HDTACRO-Studie wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich Nierenfunktion zwischen der IR-TAC- und der LCPT-TAC-Formulierung festgestellt. Zwei Patienten unter Prograf® erlitten aufgrund einer zu hohen TAC-Dosierung ein Nierenversagen. Dies wurde auch von 2 Patienten unter Envarsus® berichtet, ebenfalls aufgrund einer TAC-Überdosierung. Es wurde keine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion mit der IR-TAC- und der LCPT-TAC-Formulierung festgestellt.

Alle Leberwerte zeigen einen besseren Verlauf bei den Patienten unter Prograf®. Der Gesamt-Bilirubin-Wert ist allerdings der einzige Faktor, der statistisch ein signifikant besseres Ergebnis zeigt. Alle andere Wertunterschiede sind statistisch nicht signifikant.

4.2.2 Re-Transplantation, Mortalität und Morbidität

Von den 50 Patienten, die an der HDTACRO-Studie teilnahmen, wurde nur 1 Patient in den ersten 6 Monaten retransplantiert (2 %). Diesem Patienten wurde Envarsus® als Immunsuppressivum verabreicht. Er wurde 5 Monate nach der ersten LTPL retransplantiert. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Ursache für die Re-transplantation und der

Immunsuppressionstherapie, da das Transplantatversagen aufgrund einer ischämischen Cholangiopathie erfolgte.

Die kritische Zeit für die Mortalität sind die ersten 6 Monate nach der LTPL: 46 % der Todesfälle und 67 % der Re-Transplantationen treten im ersten Jahr nach der LTPL auf; 44 % der Re-Transplantationen werden 1 Monat nach der primären Transplantation durchgeführt, und 59 % der Patienten, die nach der LTPL sterben, sterben in den ersten 6 Monaten nach der LTPL (Adam et al. 2018a). Während der HDTACRO-Studie sind 2 von 30 Patienten unter Envarsus® als Immunsuppressivum verstorben; einer 3 Wochen nach der LTPL und der Andere 3 Monate nach der Operation. Das entspricht einer Mortalität von 7 %. Der erste Patient ist aufgrund eines septischen Schocks und multiplen Organversagens im Rahmen einer Post-ERCP-Cholangiosepsis bei cholangitischem Abszess verstorben. Dies zeigt keinen Zusammenhang zwischen der Todesursache und TAC. Der zweite Patient ist 3 Monate nach der LTPL aufgrund eines septischen Schocks mit Multiorganversagen bei nekrotisierender Faziitis verstorben. Die Todesursache lag in einem zu hohen TAC-Spiegel, da ein zu hoher TAC-Spiegel das Immunsystem des Patienten so schwächte, dass das Immunsystem nicht mehr gegen eine Infektion ankämpfen konnte. Dies kann zu einem septischen Schock und Multiorganversagen führen. In diesem Fall kann man davon ausgehen, dass die Todesursache in direktem Zusammenhang mit der Immunsuppressionstherapie stand.

Trotz der nichtsignifikanten Ergebnisse bei den Prograf®-Patienten mit weniger Nebenwirkungen, keiner Mortalität und keinen Re-Transplantationen spielen diese eine Rolle bei der Auswahl des Immunsuppressivums.

4.3 Gesamtbewertung und Ausblick

Die Immunsuppressionstherapie nach einer LTPL ist eine sensible und anspruchsvolle Herausforderung. Hier wird das Immunsystem geschwächt, um das neu transplantierte Organ vor der Abstoßung zu schützen. Trotz allem muss das Immunsystem im Stande sein, den Körper vor Infektionen und anderen Erkrankungen zu schützen. Das gewünschte Immunsuppressivum soll im Idealfall ein Gleichgewicht zwischen geschwächtem Immunsystem und genügender Abwehrreaktion herstellen können. Der Therapieerfolg mit Immunsuppressivum hat einen direkten Zusammenhang mit der Adhärenz der Patienten, wobei die Häufigkeit der Einnahme und der Dosisanpassungen eines Medikaments die Adhärenz und somit den Blutspiegel beeinflussen. Ein weiterer wichtiger Faktor sind möglichst geringe Nebenwirkungen des Immunsuppressivums. Auch die Mortalitätsrate und die Retransplantationsrate spielen eine große Rolle, denn die Organspendewarteliste ist ohnehin nicht kurz. Den Forschern und der Pharmaindustrie ist diese Herausforderung bekannt. Es werden weiterhin neue Medikamente oder Methoden entwickelt, wie man die Therapie nach einer Organtransplantation optimieren kann.

In der HDTACRO-Studie haben wir versucht, die Immunsuppressionstherapie zu betrachten und auszuwerten und womöglich eine neue Therapiemöglichkeit zu ergründen. Hierzu wurde das neu entwickelte Medikament Envarsus® untersucht. In den 6 Monaten der HDTACRO-Studie wurden verschiedene Ergebnisse bezüglich Envarsus® erzielt. Diese Ergebnisse entstanden allerdings auf der Basis einer relativ kleinen Patientenzahl. Von den 50 in die HDTACRO-Studie eingeschlossenen Patienten bekamen 30 Patienten Envarsus® verabreicht. Es ist zu empfehlen, die neue TAC-Formulierung Envarsus® in einer größeren Anzahl Patienten zu beobachten. Die Therapie mit Envarsus® sollte weiterhin analysiert werden.

Bei der Stabilisierung des TAC-Spiegels zeigte Envarsus® keine Vorteile gegenüber anderen TAC-Formulierungen. Im direkten Vergleich mit Prograf® konnten mehr TAC-Spiegelschwankungen festgestellt werden; diese waren allerdings nicht signifikant. Dieser sogenannte TAC-Spiegel-Abschuss erschwert zum einen das Erreichen des gewünschten TAC-Spiegels, zum anderen das Bleiben und Bewegen innerhalb des gewünschten Normbereichs. Es wurde beobachtet, dass eine Dosisanpassung von 0,5 mg den TAC-Spiegel um das 10-Fache steigert. Hier besteht die Gefahr eines akuten Nierenversagens. In der vorliegenden Studie wurden 4 von 30 Envarsus®-Patienten auf ein anderes Immunsuppressivum umgestellt. Bei den Patienten unter Prograf® war eine Umstellung bei 2 Patienten nötig, beim einen Patienten wegen einer TAC-Unverträglichkeit, beim anderen Patienten aufgrund einer zu hohen TAC-Spiegelschwankung. Es wäre interessant zu beobachten, ob solche dramatischen TAC-Spiegelschwankungen im Laufe der Zeit weniger vorkommen. Diese könnte zeigen, dass die behandelnden Ärzte mehr Erfahrung mit Envarsus® gesammelt haben und somit bessere Dosisanpassungen veranlassen können. Auch die aufgetretenen Nebenwirkungen waren teilweise Folge einer zu hohen TAC-Dosierung; es sollte beobachtet werden, ob Nebenwirkungen geringer werden, während der TAC-Spiegel stabiler wird.

Ein interessanter Punkt bei der TAC-Therapie ist die Tatsache, dass sich der TAC-Spiegel im Zusammenhang mit der Dosierung nicht unbedingt in eine logische Richtung entwickelt. Man erwartet einen höheren Blutspiegel, wenn die Dosierung gesteigert wird. Umgekehrt ergibt eine kleinere Dosierung einen niedrigeren Blutspiegel. In dieser Studie wurde sowohl in der Prograf®-Therapie als auch in der Envarsus®-Therapie beobachtet, dass der TAC-Spiegel

weiterhin stieg, während eine immer niedrigere Dosis verabreicht wurde. Die Ursache dieses Verhaltens liegt in der langen Halbwertszeit von TAC. Hier ist es ganz wichtig zu beachten, dass eine Dosisanpassung während einer TAC-Therapie vorsichtig und in kleinen Milligramm-Mengen stattfinden sollte. Laut Jeffrey Schiff sollte eine Dosisanpassung erst nach 2,5 Tagen beurteilt werden. Es wäre interessant herauszufinden, in welchem Zusammenhang und wieso der TAC-Spiegel solch einen Verlauf nimmt und wie dieses Ereignis unter Kontrolle gebracht werden kann (Jeffrey S. 2007).

Der Allgemeinzustand sowie die Leber- und Nierenfunktion der Patienten zeigten keinen effektiven Unterschied zwischen der Envarsus[®]- und der Prograf[®]-Therapie. In diesem Fall lieferten beide TAC-Formulierungen ein akzeptables Ergebnis. In der HDTACRO-Studie zeigte die neue Formulierung Nachteile im direkten Vergleich zu Prograf[®]. Die berichteten Nebenwirkungen zeigten einen Unterschied zwischen Prograf[®] und Envarsus[®]. Hier lieferte Envarsus[®] mit 38,5 % der gesamten Nebenwirkungen im Vergleich zu Prograf[®] mit 27,8 % kein gutes Ergebnis. Während alle Patienten unter der Prograf[®]-Therapie überlebt haben, sind 2 Envarsus[®]-Patienten in den ersten 6 Monaten nach der LTPL verstorben, wobei die Todesursache nur bei einem Patienten einen Zusammenhang mit der Therapie hatte. Auch der retransplantierte Patient erhielt Envarsus[®] als Immunsuppressivum; der Grund für die Re-Transplantation hat allerdings keinen Bezug zur Immunsuppressionstherapie.

Ein Vorteil, der durch die Envarsus[®]-Formulierung erreicht werden kann, ist die einmal tägliche Einnahme. Somit erfolgt eine Reduktion der Anzahl der täglichen Medikationen der Patienten und eine verbesserte Adhärenz. Dieser Vorteil kann in einem anderen

Zusammenhang eher ein Nachteil sein. Durch die einmal tägliche Verabreichung bleibt nicht viel Spielraum für eine Dosisanpassung, da das Medikament schließlich einmal am Tag eingenommen wird. Je öfter pro Tag ein Medikament eingenommen werden kann, desto genauer kann die Therapie geplant und eingesetzt werden. Hier hat die Prograf®-Formulierung einen Vorteil gegenüber der Envarsus®-Formulierung, da morgens und abends unterschiedliche TAC-Dosen verabreicht werden können. Dies hilft dabei, den gewünschten TAC-Spiegel zu erreichen und große TAC-Spiegelschwankungen zu verhindern.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie gab es in unserem Patientenkollektiv keine Beschwerden oder Schwierigkeiten bezüglich der Adhärenz und alle Patienten hielten sich an die immunsuppressive Therapie. Es kann festgestellt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen einmal täglicher oder zweimal täglicher TAC-Gabe gibt. Mit Ausnahme des Gesamt-Bilirubin-Serumspiegels unterschieden sich andere Parameter wie Leberenzyme, Leberfunktionstest und Nierenfunktionstest nicht zwischen den beiden Arten von TAC. Weitere Langzeitstudien sind erforderlich, um die Ergebnisse in Bezug auf die verschiedenen Arten von TAC zu bewerten.

5 Zusammenfassung

Ein wichtiger Faktor für die erfolgreiche Therapie mit Immunsuppressiva nach einer LTPL ist das Erreichen und Einhalten des gewünschten Blutspiegelwertes des Medikaments. Dies ist abhängig von einer korrekten Dosierung und der Adhärenz der Patienten. Um den gewünschten Blutspiegelwert zu erreichen, wird die Dosierung in der Regel öfters angepasst, welches zu einer Reduktion der Adhärenz der Patienten führen kann, da diese sich häufig neue bzw. unterschiedliche Dosierungen merken müssen. TAC ist eines der meisteingesetzten Immunsuppressiva nach der LTPL. Die neue TAC-Formulierung Envarsus® bietet, im Vergleich zum zweimal täglich verabreichten Prograf®, eine einmal tägliche Verabreichung an. Einige Studien zeigen, dass eine Reduktion der Anzahl der Medikamente und deren Dosierungen pro Tag zu einer Verbesserung der Adhärenz führt, welches einen Therapieerfolg mit Immunsuppressivum wahrscheinlicher und stabiler macht. Andererseits bietet die zweimal tägliche Formulierung den behandelnden Ärzten etwas größeren Spielraum, um die passende Dosis zu verabreichen; die passende Dosierung ist der Schlüssel zu einem stabilen gewünschten Blutspiegelwert. Die Wissenschaftler sind sich noch nicht darüber einig, welche der beiden Formulierungen die bessere Therapievariante nach einer LTPL darstellt, da diese Feststellung von mehreren wichtigen Faktoren beeinflusst wird. Bisher ist keine Studie durchgeführt worden, welche diese Faktoren parallel untersucht hat.

Die HDTACRO-Studie wurde geplant und durchgeführt, um den Einfluss der Anzahl der täglichen TAC-Dosierungen auf den TAC-Blutspiegel und die Adhärenz der Patienten festzustellen.

Bewertet wurden 50 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren, die nach der LTPL in die HDTACRO-Studie eingeschlossen wurden. Es wurde 30 Patienten Envarsus® und den restlichen 20 Patienten Prograf® als Immunsuppressivum verabreicht. Die Wirksamkeit der Envarsus®-Formulierung konnte durch diese Studie bestätigt werden. Der Mittelwert des TAC-Spiegels lag meistens im Normbereich. Auch die Leberfunktion und die Nierenfunktion waren zufriedenstellend.

In den ersten 6 Monaten nach der LTPL sind 3 % der Envarsus®-Patienten verstorben und 7 % wurden retransplantiert. Dieses Ergebnis ist im direkten Vergleich zu den Prograf®-Patienten nicht zufriedenstellend, denn die Mortalitätsrate und die Re-Transplantationsrate waren in der Prograf®-Patientengruppe gleich null. Die 30 Envarsus®-Patienten berichteten von mehr öfter aufgetretenen Nebenwirkungen als die Prograf®-Patienten.

Es gab keine Beschwerden oder Schwierigkeiten bezüglich der Adhärenz und alle Patienten hielten sich an die immunsuppressive Therapie. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der einmal täglichen und der zweimal täglichen TAC-Verabreichung festgestellt werden. Zu beachten ist, dass in dieser Arbeit nur eine kleine Patientengruppe von 50 Patienten beobachtet und ausgewertet wurden. Um eine aussagekräftigere Beurteilung tätigen zu können, sollten die Daten einer größeren Anzahl Patienten analysiert werden.

Referenzen

- Abouljoud, Marwan S, MS Anil Kumar, Kenneth L Brayman, Sukru Emre, JS Bynon, and OLN-452 Study Group. 2002. 'Neoral® rescue therapy in transplant patients with intolerance to tacrolimus', *Clinical transplantation*, 16: 168-72.
- Adam, René, Vincent Karam, Valérie Cailliez, John G O Grady, Darius Mirza, Daniel Cherqui, Jurgen Klempnauer, Mauro Salizzoni, Johann Pratschke, and Neville Jamieson. 2018a. '2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)–50-year evolution of liver transplantation', *Transplant International*, 31: 1293-317.
- Adam, René, Vincent Karam, Valérie Cailliez, John G O Grady, Darius Mirza, Daniel Cherqui, Jurgen Klempnauer, Mauro Salizzoni, Johann Pratschke, and Neville %J Transplant International Jamieson. 2018b. '2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)–50-year evolution of liver transplantation', 31: 1293-317.
- Baraldo, M. 2016. "Meltdose tacrolimus pharmacokinetics." In *Transplantation proceedings*, 420-23. Elsevier.
- Broich, Prof. Dr. Karl. 2015. 'Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Absatz 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Absatz 7 Satz 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen)'. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bmzul20150414packungsbeilagen_2015pdf.pdf;jsessionid=1C8E1E30D774773FD22C69A2AEC17544.2_cid506?_blob=publicationFile&v=4.
- Budde, K, S Bunnapradist, JM Grinyo, K Ciechanowski, JE Denny, HT Silva, L Rostaing, and Envarsus study group. 2014. 'Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial', *American Journal of Transplantation*, 14: 2796-806.
- Claxton, Ami J, Joyce Cramer, and Courtney Pierce. 2001. 'A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance', *Clinical therapeutics*, 23: 1296-310.
- Comuzzi, C, D Lorenzin, A Rossetto, MG Faraci, D Nicolini, P Garelli, V Bresadola, P Toniutto, G Soardo, and GS Baroni. 2010. "Safety of conversion from twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily prolonged-release tacrolimus (Advagraf) in stable liver transplant recipients." In *Transplantation proceedings*, 1320-21. Elsevier.
- de la Garza, Rocío García, Pablo Sarobe, Juana Merino, Juan J Lasarte, Delia D'Avola, Virginia Belsue, José A Delgado, Leyre Silva, Mercedes Iñarrairaegui, and Bruno Sangro. 2013. 'Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance', *Liver Transplantation*, 19: 937-44.
- Eisen, Seth A., Douglas K. Miller, Robert S. Woodward, Edward Spitznagel, and Thomas R. Przybeck. 1990. 'The Effect of Prescribed Daily Dose Frequency on Patient Medication Compliance', *Archives of Internal Medicine*, 150: 1881-84.
- Emre, Sukru, Yuri Genyk, Leona Kim Schluger, Thomas M Fishbein, Stephen R Guy, Patricia A Sheiner, Myron E Schwartz, and Charles M Miller. 2000. 'Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients', *Transplant International*, 13: 73-78.
- Feng, S, W Chapman, and D DuBay. 2012. 'A Phase 2 Randomized Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of LCP-Tacro™ Tablets Once-a-Day vs. Prograf® Capsules Twice-a-Day in De Novo Liver Transplants.: Abstract# 709: Poster Board#-Session: P177-I', *American Journal of Transplantation*, 12: 239-39.
- First, M Roy. 2008. "First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus." In *Therapeutic drug monitoring*, 159-66. LWW.
- Fung, John J. 2004. 'Tacrolimus and transplantation: a decade in review', *Transplantation*, 77: S41-S43.
- Gaber, A Osama, Rita R Alloway, Kenneth Bodziak, Bruce Kaplan, and Suphamai Bunnapradist. 2013. 'Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients', *Transplantation*, 96: 191.

- Hagopian, J, C Carthon, S January, A Gharabagi, R Delos Santos, and T Horwedel. 2019. "Adverse Effect Differences between Tacrolimus-IR and LCP-Tacrolimus." In *American Journal of Transplantation*, 695-95. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
- Hardinger, Karen L, Timothy Hutcherson, David Preston, and Daniel Murillo. 2012. 'Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32: 427-32.
- Hořková, L, I Málek, L Kopkan, and J Kautzner. 2017. 'Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension', *Physiological research*, 66: 167.
- Jain, Ashok, Jorge Reyes, Randeep Kashyap, S Forrest Dodson, Anthony J Demetris, Kris Ruppert, Kareem Abu-Elmagd, Wallis Marsh, Juan Madariaga, and George Mazariegos. 2000. 'Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center', *Annals of surgery*, 232: 490.
- Jeffrey S., Edward C., Marcelo C. 2007. "Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the." In *Clin J Am Soc Nephrol* 2, 374-84.
- Korayem, Ghazwa, Dema Alissa, Lujain Alsuhaibani, Hana Al Alshykh, and Hussien Elsiey. 2017. 'Immunosuppression in Liver Transplantation'.
- Kratz, Alexander, Maryjane Ferraro, Patrick M Sluss, and Kent B Lewandrowski. 2004. 'Laboratory reference values', *New England Journal of Medicine*, 351: 1548-64.
- Matas, Arthur J, JM Smith, MA Skeans, B Thompson, SK Gustafson, DE Stewart, WS Cherikh, JL Wainright, G Boyle, and JJ Snyder. 2015. 'OPTN/SRTR 2013 annual data report: kidney', *American Journal of Transplantation*, 15: 1-34.
- McAlister, Vivian C, Elizabeth Haddad, Elizabeth Renouf, RA Malthaner, MS Kjaer, and LL Gluud. 2006. 'Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis', *American Journal of Transplantation*, 6: 1578-85.
- Mehrabi, A, H Fonouni, SA Müller, and J Schmidt. 2008. 'Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today', *Langenbeck's archives of surgery*, 393: 245-60.
- Migita, Kiyoshi, Tomoki Origuchi, Yojiro Kawabe, Masahiro Tominaga, Hiroaki Ida, Atsushi Kawakami, and Katsumi Eguchi. 1999. 'FK506 MARKEDLY ENHANCES APOPTOSIS OF ANTIGEN-STIMULATED PERIPHERAL T CELLS BY DOWN-REGULATION OF Bcl-xL1', *Transplantation*, 68: 1018-23.
- Moini, Maryam, Michael L Schilsky, and Eric M Tichy. 2015. 'Review on immunosuppression in liver transplantation', *World journal of hepatology*, 7: 1355.
- Morrissey, PE, S Reinert, A Yango, A Gautam, A Monaco, and R Gohh. 2005. "Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance." In *Transplantation proceedings*, 2044-47. Elsevier.
- Muduma, Gorden, Rhodri Saunders, Isaac Odeyemi, and Richard F Pollock. 2016. 'Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant', *PLoS One*, 11.
- Mukherjee, Sandeep, and Urmila Mukherjee. 2009. 'A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation', *Journal of transplantation*, 2009.
- Mutschler, Ernst, Gerd Geisslinger, Heyo K Kroemer, Peter Ruth, and Monika %J Legal Med Schäfer-Korting. 2002. 'Mutschler Arzneimittelwirkungen', 112: 303-08.
- Nyman, Ulf, Anders Grubb, Gunnar Sterner, and Jonas Björk. 2011. 'The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort', *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 71: 129-38.
- Paes, Arsenio H. P., Albert Bakker, and Carmen J. Soe-Agnie. 1997. 'Impact of Dosage Frequency on Patient Compliance', *Diabetes Care*, 20: 1512.
- Peters, David H, Andrew Fitton, Greg L Plosker, and Diana Faulds. 1993. 'Tacrolimus', *Drugs*, 46: 746-94.
- Provenzani, Alessio, Andrew Santeusano, Erin Mathis, Monica Notarbartolo, Manuela Labbozzetta, Paola Poma, Ambra Provenzani, Carlo Polidori, Giovanni Vizzini, and Piera Polidori. 2013.

- 'Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients', *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19: 9156.
- Raichlin, Eugenia, Richard C Daly, Charles B Rosen, Christopher G McGregor, Michael R Charlton, Robert P Frantz, Alfredo L Clavell, Richard J Rodeheffer, Naveen L Pereira, and Walter K Kremers. 2009. 'Combined heart and liver transplantation: a single-center experience', *Transplantation*, 88: 219-25.
- Rana, Abbas, Susanne Robles, Mark J Russo, Karim J Halazun, David C Woodland, Piotr Witkowski, Lloyd E Ratner, and Mark A Hardy. 2008. 'The combined organ effect: protection against rejection?', *Annals of surgery*, 248: 871-79.
- Saini, S. D., P. Schoenfeld, K. Kaulback, and M. C. Dubinsky. 2009. 'Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases', *Am J Manag Care*, 15: e22-33.
- Schiff, Jeffrey, Edward Cole, and Marcelo Cantarovich. 2007. 'Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2: 374-84.
- Staatz, Christine E, and Susan E Tett. 2004. 'Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation', *Clinical pharmacokinetics*, 43: 623-53.
- Suthanthiran, Manikkam. 1997. 'Molecular analyses of human renal allografts: Differential intragraft gene expression during rejection', *Kidney International Supplement*.
- Tielen, Mirjam, Job van Exel, Mirjam Laging, Denise K Beck, Roshni Khemai, Teun van Gelder, Michiel GH Betjes, Willem Weimar, and Emma K Massey. 2014. 'Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study', *Journal of transplantation*, 2014.
- Vlaminck, Hans, Bart Maes, Georges Evers, Geert Verbeke, Evelyne Lerut, Boudewijn Van Damme, and Yves Vanrenterghem. 2004. 'Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients', *American Journal of Transplantation*, 4: 1509-13.
- von Einsiedel, Johannes, Gerold Thölking, Christian Wilms, Elena Vorona, Arne Bokemeyer, Hartmut H Schmidt, Iyad Kabar, and Anna %J Journal of Clinical Medicine Hüsing-Kabar. 2020. 'Conversion from Standard-Release Tacrolimus to MeltDose® Tacrolimus (LCPT) Improves Renal Function after Liver Transplantation', 9: 1654.
- Wallemacq, Pierre, Victor W Armstrong, Merce Brunet, Vincent Haufroid, David W Holt, Atholl Johnston, Dirk Kuypers, Yannick Le Meur, Pierre Marquet, and Michael Oellerich. 2009. 'Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference', *Therapeutic drug monitoring*, 31: 139-52.
- Willuweit, Katharina, Alexandra Frey, Anne Hörster, Fuat Saner, and Kerstin %J Journal of Clinical Medicine Herzer. 2021. 'Real-World Administration of Once-Daily MeltDose® Prolonged-Release Tacrolimus (LCPT) Allows for Dose Reduction of Tacrolimus and Stabilizes Graft Function Following Liver Transplantation', 10: 124.
- Wiseman, Alexander C. 2016. 'Immunosuppressive medications', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11: 332-43.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich beim Herrn Prof. Dr. Gert Fricker und Herrn Prof. Dr. med. Arianeb Mehrabi, meinen Doktorvätern, die mir diese Arbeit an der Universitätsklinik Heidelberg ermöglicht und mich stets unterstützt haben.

Mein aufrichtiger besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Elias Khajeh, der diese Arbeit betreut hat und jederzeit für mich da war, auch im besonders für ihn schweren Jahr 2020.

Ich bedanke mich beim Herrn Dr. med. Ali Ramouz und allen anderen Mitarbeitern dieser Arbeitsgruppe, die mich bei der praktischen Umsetzung und Durchführung dieser Studie stets freundlich unterstützt haben.

Um meinen Eltern Danke zu sagen, habe ich keinen passenden Satz gefunden. Ihr wart, seid und bleibt meine Schutzengel und ohne euch wäre ich nicht da, wo ich bin.