
Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression –
Mycophenolatmofetil-Monotherapie nach Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Kießling

aus Leipzig

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. P. Neumann
2. Priv.-Doz. Dr. med. A. Kahl
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Brockmann

Datum der Promotion: 19.09.2008

1	Einleitung	5
1.1	Lebertransplantation – Zahlen und Fakten	5
1.2	Immunsuppression – Geschichte und Entwicklung	6
1.2.1	Calcineurin-Inhibitor – Cyclosporin A	7
1.2.2	Calcineurin-Inhibitor – Tacrolimus	8
1.2.3	Antimetabolit – Mycophenolatmofetil	10
1.2.4	Neue Ansätze in der Immunsuppression nach Lebertransplantation	12
1.3	Ziel der Arbeit	14
1.3.1	Mycophenolatmofetil-Monotherapie	14
2	Methode und Materialien	16
2.1	Studiendesign	16
2.2	Patienten	16
2.2.1	Einschlusskriterien	16
2.2.2	Ausschlusskriterien	17
2.2.3	Patientenkollektiv	17
2.3	Untersuchung und Behandlung der Patienten	19
2.3.1	Klinische Untersuchung	19
2.3.2	Medikamentöse Behandlung	20
2.3.3	Behandlung einer Abstoßungsreaktion	20
2.3.4	Weitere Medikamentöse Behandlung	21
2.4	Abbruchkriterien	21
2.5	Datenerfassung	21
2.6	Statistische Auswertung	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Einführung	23
3.2	Arterieller Hypertonus	24
3.3	Chronische Niereninsuffizienz	26
3.4	Diabetes mellitus	31
3.5	De novo Malignome	33
3.6	Patiententod	34
3.7	Neurologische Komplikationen	35
3.8	Infektionen	35
3.9	Hepatitis C - Reinfektion	36
3.10	Gastrointestinale Nebenwirkungen	40

Inhaltsverzeichnis

3.11	Transaminasenveränderung	42
3.12	Akute Abstoßungsreaktionen	42
3.13	Verlauf leberspezifischer Laborparameter.....	44
3.14	Immunsuppression zum Studienende	48
4	Diskussion	50
4.1	Einführung	50
4.2	Immunsuppression: Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen	50
4.2.1	Arterieller Hypertonus	51
4.2.2	Chronische Niereninsuffizienz.....	52
4.2.3	Diabetes mellitus.....	53
4.2.4	Fazit: Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankung	54
4.3	De novo Malignome	56
4.4	Neurologische Komplikationen	58
4.5	Infektionen.....	58
4.6	Hepatitis C - Reinfektion.....	59
4.7	Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen.....	60
4.8	Akute Abstoßungsreaktionen und Transaminasenveränderungen.....	62
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis	69
7	Abbildungsverzeichnis	78
8	Abkürzungsverzeichnis	79
	Erklärung der Selbstständigkeit.....	80
	Danksagung	81
	Lebenslauf.....	82

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation – Zahlen und Fakten

Seit mehr als zwei Jahrzehnten der klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung sowie der stetigen Weiterentwicklung operativer Verfahrensweisen kann die orthotope Lebertransplantation mittlerweile als Routineverfahren in großen chirurgischen Zentren angesehen werden. Sie stellt für Patienten mit einer terminalen Leberinsuffizienz die einzige Überlebenschance dar und bietet Betroffenen die Gelegenheit zur Verbesserung ihrer Lebensqualität und zur Verlängerung ihrer Lebenserwartung.

Weltweit wurden bereits mehr als 100.000 Lebertransplantationen erfolgreich durchgeführt und mit der Zeit das Langzeitüberleben der Patienten deutlich verbessert. In Deutschland wurden im Jahr 2005 insgesamt 976 Lebertransplantationen einschließlich Leber-Lebendspenden in 22 Transplantationszentren durchgeführt, von denen 156 an der Berliner Charité vorgenommen wurden. Die Fünf-Jahres-Funktionsrate bei postmortal gespendeten Organen erreicht derzeit in Deutschland 60%, rückblickend auf eine Patientenanzahl von 4582 in den Jahren 1995 bis 2004. (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2006)

Parallel zum Fortschritt in Forschung und Klinik konnten die Transplantationszahlen gesteigert und damit die Indikation erweitert werden. In Deutschland wurde im Jahr 2005 bei 1401 Patienten die Indikation zur Lebertransplantation gestellt. (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2006) Generell werden sie bei Patienten mit akuten und chronischen Leberversagen gestellt und umfassen folgende Erkrankungen: (Neuhaus & Pfitzmann 2005)

1. Chronisches Leberversagen auf dem Boden chronischer Hepatitiden (Typ B, Delta, C, oder autoimmune Hepatitis), cholestatische Erkrankungen (PBC, PSC, extrahepatische Atresie), alkoholtoxische Lebererkrankung, metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson, hereditäre Tyrosinämie Typ I, hereditäre Hämochromatose, Alpha1-Antitrypsin-Mangel, nicht-alkoholische Steatohepatitis) und Zirrhosen unklarer Genese (kryptogene Zirrhose).
2. Akutes Leberversagen (z.B. durch Medikamentenintoxikation, Pilzvergiftung)
3. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) im frühen Stadium.
4. Andere, seltene Indikationen.

1.2 Immunsuppression – Geschichte und Entwicklung

Einen entscheidenden Beitrag, der eine Organtransplantation als Therapie für akute und chronische Lebererkrankung etablieren ließ und nachhaltig die Überlebensrate transplantierte Patienten verbessern konnte, leistete die Forschung zur Entwicklung potenter Pharmazeutika, die eine Organabstoßung postoperativ verhindern sollen.

Mit der Einführung des Immunsuppressivum Cyclosporin A Anfang der 1980er Jahre war die Organtransplantation nicht länger ein experimentelles Verfahren, sondern ermöglichte eine deutliche Verbesserung des Organ- und Patientenüberleben. Der klinische Fortschritt war deutlich und zeichnete sich mit einer Verdopplung (von anfänglich 33 auf 68%) der 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten nach Lebertransplantation ab. (Starzl et al. 1981)

Mit der Zulassung von Tacrolimus 1994 wurde der Transplantationsmedizin ein weiteres leistungsfähiges Medikament geboten, welches sowohl Abstoßungsreaktionen verhindern als auch unter Cyclosporin A aufgetretene Rejektionen therapieren konnte. (Starzl et al. 1989)

Die Diskrepanz zwischen einem exzellenten Langzeitpatientenüberleben und schweren Nebenwirkungen, insbesondere nephrologischer-, neuro- und hepatologischen Komplikationen, sekundär verursacht durch den Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin A bzw. Tacrolimus, führte unweigerlich zur Entwicklung alternativer Immunsuppressiva. Einer dieser Wirkstoffe ist der Purin-Synthesehemmer Mycophenolatmofetil und findet seit Mitte der 1990er Jahren in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor oder einem Kortikoidsteroid in reduzierter Form Verwendung. (Bilbao et al. 2006)

Aktuell bietet die Immunpharmakologie ein umfangreiches Spektrum immunsuppressiv wirkender Medikamente zur Aufrechterhaltung der Transplantatfunktion an. Weiterhin zählen jedoch in der Lebertransplantation die bereits genannten Medikamente Cyclosporin A und Tacrolimus zur Basistherapie, während Mycophenolatmofetil zur Reduzierung Calcineurin-bedingter Nebenwirkungen Anwendung findet. Des Weiteren werden Kortikosteroide und Antikörper (z.B. Basiliximab) oder mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) als Kombinationstherapie (in der Frühphase) nach Lebertransplantation oder bei besonderen Indikationen eingesetzt.

1.2.1 Calcineurin-Inhibitor – Cyclosporin A

Cyclosporin A (Sandimmun®, Novartis Pharma AG) ist von seiner chemischen Struktur ein lipophiles zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren und ein Metabolit des Pilzes *Tolypocladium inflatum* Gams. (Karow & Lang 2007)

Cyclosporin gehört nach dem Wirkmechanismus zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren, in dem es im Zytoplasma von T-Helferzellen an das Protein Cyclophilin bindet und darüber die Phosphatase Calcineurin hemmt. Calcineurin ist für die Aktivierung des „nuclear factor of activated T cells“ (NF-AT) verantwortlich, der zur Familie der Transkriptionsfaktoren zählt und im Besonderen die Transkription des Interleukin 2 in den T-Lymphozyten, sowie weiterer Zytokine (z.B. Interleukin 3, 4, 6, 8, Interferon- γ , TNF- α), des Fas- und CD40-Liganden und der α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors bewirkt. Interleukin 2 ist für die Zellteilung der immunkompetenten Lymphozyten essentiell, vor allem T-Helfer-Zellen, die die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen im Rahmen der akuten Abstoßungsreaktion steigern. Dies geschieht in einer Konzentration, die keine Auswirkung sowohl auf die Migration und Enzymsekretion von Granulozyten und Makrophagen als auch auf das Knochenmark besitzt. (Burchardi 2005)

Cyclosporin A kann oral gegeben werden. Die enterale Aufnahme ist nicht vollständig und schwankt erheblich. Die Bioverfügbarkeit der klassischen auf ölbasierten Galenik (Sandimmun®, Novartis Pharma AG) konnte jedoch durch den Einsatz einer Mikroemulsion (Sandimmun® Neoral, Novartis Pharma AG) seit 1995, bestehend aus einem lipophilen und hydrophilen Anteil sowie einem Tensid, deutlich verbessert werden. (Dunn et al. 2001) Die Substanz wird in der Leber über das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym abgebaut und vornehmlich biliär ausgeschieden; nur 3-6% der Dosis werden zumeist als Metabolite renal eliminiert. Daraus lassen sich entsprechende Interaktionen, die durch den Einfluss anderer Substanzen auf die Aktivität des Cytochroms P450 3A4-Isoenzym beruhen, ableiten. (Asberg 2003) Ebenso besitzt Cyclosporin das Potenzial, andere Medikamente in ihrer Wirkung direkt zu beeinflussen. Die ausgedehnte Interaktion mit zahlreichen Medikamenten deutet bereits auf wichtige Probleme hin, die durch erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere renale Effekte, noch ausgedehnt werden.

Cyclosporin wirkt sich auf die Niere, insbesondere auf die afferenten Arteriolen sowie auf den proximalen Tubulus aus. Als funktioneller reversibler Effekt ist eine

Vasokonstriktion zu beobachten mit daraus resultierender renaler Dysfunktion und arterieller Hypertonie. Diese Effekte treten bereits unter einer geringen Dosierung auf und können bei höherer Dosis mit irreversiblen strukturellen Veränderungen einhergehen. Unter Cyclosporin A kann des weiteren eine Dysbalance zwischen den vasodilatatorischen Prostaglandinen und dem Vasokonstriktor Thromboxan A₂ sowie eine Interaktion mit dem sympathischen Nervensystem, eine Hochregulation der Angiotensin-II-Rezeptoren in den glatten Muskelzellen, ein erhöhter Endothelin-1- und verminderter NO-Spiegel aufgezeigt werden. (Olyaei et al. 2001) Für die arterielle Hypertonie gilt eine Inzidenz von 50% ein Jahr nach Transplantation unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A. (Taler et al. 1999) Gleichzeitig können erhöhte Cholesterinwerte, die zu den bekannten Nebenwirkungen einer Cyclosporin A-Behandlung zählen, das Risiko einer Kardiovaskulären Erkrankung erhöhen. (Guckelberger et al. 1997)

Darüber hinaus stehen im Zusammenhang mit Cyclosporin neurologische Nebenwirkungen. Diese umfassen unter anderen Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Ataxien, Psychosen, Verwirrtheit und Desorientiertheit. (Sklar 2006)

Hinsichtlich der Korrelation erhöhter Cyclosporin-Spiegel mit der Gefahr z.B. irreversibler Nierenschädigungen und einer ungenügenden Immunsuppression bei geringem Spiegel, gehört die Spiegelbestimmung von Cyclosporin A im Serum zum unverzichtbaren Bestandteil der immunsuppressiven Therapie.

Dies gilt im Besonderen auch für Tacrolimus, einen weiteren potenten Calcineurin-Inhibitor, der die immunsuppressive Wirkung des Cyclosporins A um das 10-fache in vivo übersteigt. (Furukawa & Todo 2004)

1.2.2 Calcineurin-Inhibitor – Tacrolimus

Tacrolimus (Prograf®, ehem. Fujisawa Pharmaceuticals) ist von seiner chemischen Struktur ein Makrolid-Lacton und stammt von dem Pilz *Streptomyces tsukabensis* ab. (Karow & Lang 2007)

In Verbindung mit Cyclosporin A stellt es die Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren dar, wirkt jedoch über einen anderen Mechanismus auf die Phosphatase Calcineurin hemmend, indem es eine Verbindung mit dem „FK-506-binding Protein 12“ (FKBP-12) eingeht. Damit besitzt es mit Cyclosporin A eine gemeinsame Endstrecke im Wirkungsmechanismus und hemmt so wesentlich die Produktion von Interleukin 2 durch T-Zellen in der frühen Phase der Aktivierung und nachfolgend die Interleukin-2-

vermittelte T-Zell-Proliferation. Dies bezieht sich insbesondere auf die T-Helfer-Zellen und damit auf die Bildung weiterer Zytokine wie Interferon- γ und TNF- α , die eine wesentliche Rolle in der Vermittlung der zellulären Immunität spielen. (Burchardi 2005) Im Vergleich zu Cyclosporin hemmt Tacrolimus ferner die Interleukin-8-vermittelte Migration von Lymphozyten und Interleukin-10-vermittelte Infiltration mit zytotoxischen Zellen in das Transplantat. Dies gewinnt vor allem im Verlauf einer akuten Rejektion an Bedeutung. (Jiang et al. 2001)

Auch Tacrolimus kann oral verabreicht werden, erreicht, aufgrund präsystemischer Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt, nur eine geringe Bioverfügbarkeit von 20-25%. Im Plasma zu 98,8% an Albumin gebunden, entfaltet es seine pharmakologische Aktivität jedoch nur im freien, ungebundenen Zustand. Tacrolimus wird wie Cyclosporin in der Leber über das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym metabolisiert, hauptsächlich biliär und geringfügig (2%) renal ausgeschieden. Gemeinsam mit Cyclosporin zeigt es eine Vielzahl von Interaktionen mit anderen Medikamenten, die dem Abbauprozess des Cytochroms P450 3A4-Isoenzym unterliegen, auf. (Burchardi 2005) Auch renale Effekte sind mit denen des Cyclosporin zu vergleichen, die sich dosisabhängig in einer reversiblen Veränderung in Form einer glomerulären Vasokonstriktion, einer Reduktion des renalen kortikalen Blutflusses und des effektiven renalen Plasmaflusses zeigen. Dosisabhängig stellt eine Vakuolisierungen von Myozyten und Tubulus-Zellen einen frühen Hinweis einer toxischen Schädigung dar. Eine andauernde Schädigung kann, sowohl unter der Therapie mit Cyclosporin als auch unter Tacrolimus, zu einer irreversiblen arteriolären Hyalinose, fokaler arteriolärer Medianekrose, einer proximalen Tubulusnekrose und einer diffusen interstitiellen Fibrose führen. (McCauley 1993) Fibrotische Veränderungen sind vor allem in Zusammenhang mit einer vermehrten Bildung von TGF- β zu bringen, die bei Cyclosporin A stärker ausgeprägt ist. (Olyaei et al. 2001)

Unter der Therapie mit Tacrolimus konnte außerdem ein erhöhtes Risiko für einen Posttransplantations-Diabetes aufgezeigt werden, das sich in einer Veränderung der Insulinsekretion in pankreatischen Beta-Zellen widerspiegelt. (Polastri et al. 2002)

Neurologische Nebenwirkungen zeigen sich auch unter Tacrolimus, sind aber geringer ausgeprägt als unter Cyclosporin A.

Mit dem Verständnis des Wirkmechanismus, einer effizienten Dosierung und im Besonderen mit dem Einsatz zur Verbesserung Calcineurin-Inhibitor-induzierter

Nebenwirkungen, kommt Mycophenolatmofetil eine bedeutende Rolle in der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation zu.

1.2.3 Antimetabolit – Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (CellCept®, Roche AG), ein Morpholinethylester der Mycophenolsäure (MPA), kann aus *Penicillium glaucum* isoliert werden. (Schuurman 2005)

Mycophenolsäure ist ein Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), dem Geschwindigkeitsbestimmenden Enzym der de-novo-Synthese von Guanosin-Monophosphat. Guanosin-Monophosphat ist für die Nukleinsäuresynthese in B- und T-Lymphozyten essentiell. Steht diese nicht mehr zur Verfügung, sistiert die Proliferation dieser Zellen. (Rupprecht & Mistry-Burchardi 2005)

Die IMPDH existiert in zwei Isoformen. IMPDH Typ I wird in ruhenden Lymphozyten und den meisten anderen Zellen, IMPDH Typ II in aktivierten Lymphozyten exprimiert. Mycophenolsäure hemmt nahezu 5-mal effektiver die IMPDH Typ II als der Typ I-Isoform und hat dadurch einen ausgeprägten zytostatischen Effekt auf Lymphozyten als auf andere Zellen. (Danesi 2005, Carr et al. 1993)

Zusätzlich zum zytostatischen Effekt, induziert Mycophenolsäure die Apoptose aktivierter T-Lymphozyten. Des Weiteren hemmt Mycophenolsäure die Glykosylierung und Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen, sowie die Penetration der Lymphozyten durch die Endothelzellschicht. Daneben werden sowohl Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und Lymphozyten, als auch zwischen Effektor-Lymphozyten mit der Zielzelle durch die Blockade von Adhäsionsmolekülen, die dabei erforderlich werden, gestört. Dieser Mechanismus und die selektive Hemmung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS), die NO in Entzündungsgebieten bildet und mit dem Superoxid (O₂⁻) zu Peroxinitrit, einem hochreaktiven Molekül mit zytotoxischen Eigenschaften, reagieren lässt, stellen die ausgeprägte immunsuppressive und antiinflammatorische Aktivität der Mycophenolsäure dar. (Allison & Eugui 2000)

Ferner besitzt Mycophenolsäure eine antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen *Pneumocystis carinii*. (Allison & Eugui 2000) Daneben werden antivirale Eigenschaften in Verbindung mit einer Ganciclovir-Behandlung bei einer Cytomegalievirus-Infektion diskutiert. (Allison & Eugui 2005) Gleiches gilt für die Behandlung von Hepatitis C – Infektionen mit Ribavirin, einem Inhibitor der IMPDH. Bislang konnte jedoch keine

Verbesserung der Virus-Rekurrenz nach Zugabe von Mycophenolatmofetil zu Steroiden und Tacrolimus erreicht werden. (Jain et al. 2001)

Insbesondere zeichnet sich Mycophenolatmofetil dadurch aus, weder eine Nephrotoxizität noch eine Neuro- oder Hepatotoxizität zu verursachen. (Furukawa & Todo 2004)

Unter Mycophenolatmofetil sind fibrotische Veränderungen an der Niere, wie sie unter Calcineurin-Inhibitoren auftreten, nicht zu erkennen, da es die Bildung von TNF- α und Interleukin 1, die die Proliferation von TGF- β stimulieren, hemmt. (Eugui 2002)

Im weiteren Sinne zeigt Mycophenolatmofetil eine synergistische Wirkung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten in der Behandlung von Nephropathien im Tierexperimentellen Modell auf. (Allison & Eugui 2005) Dies kann vor allem auf die Supprimierung der Endothelin-1-Synthese (Haug et al. 2002) und eine Erhöhung der Prostacyclinproduktion (PGI₂) (Wilasrusmee et al. 2003) zurückgeführt werden. Dies unterstreicht die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil bei nephropatischen Erkrankungen einerseits und erklärt andererseits den fehlenden Zusammenhang zwischen Mycophenolatmofetil und der Ausbildung einer arteriellen Hypertonie.

Des Weiteren konnte unter der Gabe von Mycophenolatmofetil eine signifikant niedrigere Inzidenz eines Posttransplantationsdiabetes gefunden werden. (Kasiske et al. 2003) Interaktionen mit Medikamenten, die über das Cytochrom P450 3A4 Isoenzym katalysiert werden, können für Mycophenolatmofetil nicht gefunden werden, da es weder zur Induktion noch zur Hemmung des Cytochrom-P450-Systems führt. (Rupprecht & Mistry-Burchardi 2005) Ein Anstieg von Lipiden im Blutserum kann unter Mycophenolatmofetil ebenfalls nicht aufgezeigt werden. (Burke et al. 1998, van Besouw et al. 1999)

Die häufigsten durch Mycophenolsäure hervorgerufenen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler und hämatologischer Natur. Hämatologische Nebenwirkungen werden auf einen direkten myelosuppressiven Effekt des Mycophenolatmofetils zurückgeführt, sind dosisabhängig und zeigen sich vornehmlich in Form einer Anämie, Leukozytopenie sowie Thrombozytopenie. (van Besouw et al. 1999, Arbeiter et al. 2000) Zu den häufigsten gastrointestinalen Nebenwirkungen zählen Durchfall, Übelkeit und abdominelle Schmerzen. (Schlitt 2006) Es wird vermutet, dass für die Ursache abdomineller Beschwerden das Acyl-Glucuronid, ein Metabolit der Mycophenolsäure, verantwortlich ist. (Shaw et al. 2002)

Das Hauptabbauprodukt von Mycophenolsäure stellt allerdings das Mycophenolat-Glucuronid (MPAG) dar, das nicht aktiv ist, jedoch über den enterohepatischen Kreislauf und einer Deglucuronidierung über die intestinale Bakterienflora dem Kreislauf erneut als Mycophenolsäure zugeführt wird und damit einen steady state Plasmaspiegel aufrechterhält. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 94%. Die Mycophenolsäure wird zu 97% an Albumin gebunden und ist nur in ihrer freien Form aktiv. Die Exkretion erfolgt zu 93% (davon 97% als MPAG) über die Niere und 6% als MPAG über die Leber. (Danesi 2005) Die empfohlene Tagesdosis liegt für MMF bei 2 x 1g/d, die des enteric-coated Mycophenolat-Natrium (EC-MPS, Myfortic®, Novartis Pharma AG), eine Weiterentwicklung des Originalpräparats Mycophenolatmofetil, die durch eine spätere Resorption im Dünndarm von dieser zu unterscheiden ist, beträgt 2 x 720 mg/d. (Rupprecht) Die Idee, eine Magensaft-resistente Formulierung zu entwickeln, die vornehmlich die Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt vermindern sollten, hat sich nicht als vorteilhaft bewahrheitet. (Kamar et al. 2005)

Zusammenfassend hat sich Mycophenolatmofetil erfolgreich in der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation etabliert, in den Anfängen zur Prävention akuter Abstoßungsreaktionen für Patienten mit einer geringen Toleranz gegenüber Calcineurin-Inhibitoren (Klupp et al. 1997, Hebert et al. 1999), aktuell als Routinetherapie in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren als Dual-Therapie oder erweitert mit Kortikosteroiden vornehmlich in der Frühphase nach Lebertransplantation. (Fisher et al. 2004)

1.2.4 Neue Ansätze in der Immunsuppression nach Lebertransplantation

Hinsichtlich differierenden Wirkmechanismen und -stärken verfolgen jedoch alle hier genannten Immunsuppressiva – Cyclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolatmofetil – gemeinsam die Hauptziele der modernen Immunsuppression: 1. die Minderung des Risikos und der Konsequenzen akuter Abstoßungsreaktionen und folglich eines Transplantatverlustes und 2. die Risikoreduktion Immunsuppression-bedingter Nebenwirkungen. (Schrem et al. 2004)

In Hinblick auf die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation nimmt der Stellenwert von Mycophenolatmofetil stetig zu. Dies liegt vor allem in der Vielzahl an Einsatzmöglichkeiten begründet: In der Kombination mit Cyclosporin A und Kortikosteroiden erhält es mit der Markteinführung die Indikation zur Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen sowohl nach Nieren- und Herztransplantation als auch nach

Lebertransplantation und erreicht auch in der Präventivtherapie mit Tacrolimus die gewünschte Effizienz und Sicherheit. (Eckhoff et al. 1998, Jain et al. 2001) Gleiches gilt für den Einsatz in der Therapie einer Steroid- und OKT3-resistenten Rejektion, sowie einer chronischen Rejektion und Transplantat-Dysfunktion, die unter Mycophenolatmofetil in einer stabilen Leberfunktion resultiert. (Pfitzmann et al. 2003) Eine besondere Bedeutung wird Mycophenolatmofetil in der Fähigkeit zur Reduktion Calcineurin-Inhibitor-bedingter Nebenwirkungen, unter anderen kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch gesteigerte Blutdruck- und Cholesterinwerte, eines Posttransplantationsdiabetes (PTD), sowie neurologischer Nebenwirkungen, zuteil, die in randomisierte Kontrollstudien bereits in der Vergangenheit aufgezeigt werden können. (Barkmann et al. 2000, Beckebaum et al. 2004, Demirbas et al. 2004, Jain et al. 2001, Reich et al. 2005)

Im Besonderen gilt dies jedoch für die Beobachtung renaler Veränderungen unter der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren, die unter dem Gesichtspunkt einer erhöhten Inzidenz von 4% für ein schweres Nierenversagen 1 Jahr nach Transplantation und folglich einer terminalen Niereninsuffizienz mit erhöhter Sterblichkeit in 50% der Fälle, zusätzlich an Aufmerksamkeit gewinnt. (Fisher et al. 1998)

Gleichzeitig mit der Erfahrung der Reversibilität funktioneller Nierenschädigung mit der Hilfe einer reduzierten Immunsuppression, stellen irreversible Schädigungen durch den langjährigen Einsatz von Cyclosporin A und Tacrolimus ein reales Problem in der Transplantationsmedizin dar.

Inwiefern eine Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression als Mycophenolatmofetil-Monotherapie dieses Problem und andere bekannte Risiken unter der Voraussetzung einer stabilen Leberfunktion, gemäß der Ziele der modernen Immunsuppression, erfüllt, stellt das entscheidende Thema dieser Arbeit dar.

1.3 Ziel der Arbeit

1.3.1 Mycophenolatmofetil-Monotherapie

Aktuelle Studien, die die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Mycophenolatmofetil nach Lebertransplantation eruieren, basieren vornehmlich auf retrospektiven Untersuchungen von Patienten mit einer Calcineurin-Inhibitor-induzierten chronischen Niereninsuffizienz und/oder arteriellen Hypertonie. Eine Verbesserung der Nierenfunktionsleistung unter Mycophenolatmofetil-Monotherapie konnte in allen Studien aufgezeigt werden. (Fairbanks & Thuluvath 2004, Jimenez-Perez et al. 2006, Moreno et al. 2003, Pierini et al. 2005, Raimondo et al. 2003) Gleiches zeigte sich bei der Untersuchung erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruckwerte, die in einer Verbesserung der arteriellen Hypertonie mündeten. (Moreno et al. 2003) In zwei prospektiv randomisierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. (Schlitt et al. 2001, Stewart et al. 2001) Doch letztendlich führte eine erhöhte Abstoßungsrate von 60% in der prospektiven Untersuchung von Stewart et al. zum Abbruch der Studie. Das Auftreten einer akuten und/oder chronischen Abstoßungsreaktion unter Mycophenolatmofetil-Monotherapie wurde in allen Studien deutlich, einerseits als moderat mit 3-6% (Pierini et al. 2005, Raimondo et al. 2003, Jimenez-Perez et al. 2006, Schlitt et al. 2001) und andererseits als schwer mit ca. 20% beschrieben. (Schlitt et al. 2001, Moreno Planas et al. 2004, Fairbanks & Thuluvath 2004) Nebenwirkungen zeigten sich vor allem in Form von Herpes simplex Infektionen (Moreno et al. 2003, Schlitt et al. 2001, Stewart et al. 2001, Pierini et al. 2005) und hämatologischen Veränderungen in Form einer Leukozyto- und Thrombozytopenie, während gastrointestinale Störungen zu den häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs zählten. (Moreno et al. 2003, Pierini et al. 2005, Schlitt et al. 2001)

In der Gesamtheit stellt Mycophenolatmofetil ein potentes Immunsuppressivum dar und bietet große Vorteile in der individuellen Therapie lebertransplantierter Patienten.

Auf der Basis einer großen Fallzahl, stellt das primäre Studienziel die Überprüfung der Sicherheit einer Calcineurin-Inhibitor-freien Therapie durch Applikation von Mycophenolatmofetil im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin A im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation dar.

Als wichtiges Ziel gilt die Äquivalenzprüfung einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie verglichen mit der Standardtherapie einem Calcineurin-Inhibitor in Bezug auf eine Abstoßungsreaktion. In der Patientenpopulation der Charité – Universitätsmedizin liegt die Häufigkeit später Rejektionen bei ca. 8-10%. In der Literatur wird von Werten bis zu 20% ausgegangen (Ramji et al. 2002), so dass ein Anstieg akuter Abstoßungsreaktionen bis auf 20% als äquivalent definiert wurde. Hieraus berechnet sich gleichzeitig die Patientenzahl von 75 Patienten pro Gruppe.

Entsprechend gilt folgende Fragestellung:

Frage 1: Ist die Mycophenolatmofetil-Monotherapie der Standardtherapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin A in Bezug auf eine erhöhte Abstoßungsreaktion im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation unterlegen?

Um an die im Verlauf der Arbeit mehrmals angesprochene große Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil auf die Reduktion und Vermeidung Calcineurin-Inhibitor-bedingter Nebenwirkung, die mit einem erhöhten Kardiovaskulären Risiko einhergehen, anzuknüpfen, ergibt sich schließlich die folgende Fragestellung:

Frage 2: Resultiert die Mycophenolatmofetil-Monotherapie in einer Verbesserung der unter der Standardtherapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin A aufgetretenen nephrologischen, diabetogenen und vaskulären Nebenwirkungen?

Gleichzeitig stellt der Vergleich beider Therapien in Hinblick auf Häufigkeiten neurologischer Komplikationen, Tumorerkrankungen, Infektionen sowie Hepatitis C – Reinfektionen sekundäre Ziele dieser Arbeit dar.

2 Methode und Materialien

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, offene Studie der Phase III zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation.

Verglichen wurden im Paralleldesign zwei Gruppen:

Gruppe A: Standardtherapie Tacrolimus (Prograf®) oder Cyclosporin A (Sandimmun®) und gegebenenfalls Kortikosteroide

Gruppe B: Mycophenolatmofetil (CellCept®) und gegebenenfalls Kortikosteroide

Die Randomisierung wurde durch die Studienzentrale in der Klinik für Allgemein-Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin durchgeführt. Die Zuordnung erfolgte dabei durch ein automatisches, computerisiertes Randomisierungssystem.

Der Untersuchungszeitraum wurde mit 60 Monaten angegeben und stellt hier einen ersten Überblick nach 24 Monaten dar.

2.2 Patienten

Für die Durchführung der Studie wurde eine Gesamtpatientenanzahl von 150 vorgesehen und diese im Verhältnis 1:1 den zwei unterschiedlichen Studienarmen zugeordnet. Zur optimalen Durchführung der Studie wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt, die einer risikoarmen und ethisch vertretbaren Studienrealisierung zugrunde liegen und infolge entsprechend beschrieben werden:

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Weibliche und männliche Patienten im Alter ab 18 Jahre
2. Erfolgte Lebertransplantation und mindestens 6 Monate komplikationsfreier Verlauf bei normaler Transplantatfunktion ($AST/ALT < 2 \times$ des Normalwertes)
3. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. Außerdem muss gewährleistet werden, dass

nach der Lebertransplantation eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode während der Behandlungszeit durchgeführt wird.

4. Patienten, müssen ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme gegeben haben oder sofern notwendig, vom gesetzlichen Vormund eine unterschriebene und datierte Einwilligung vorlegen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Patienten nach Transplantation mehrerer Organe.
2. Hinweis auf systemische Infektion zum Zeitpunkt der Transplantation, ausgenommen eine Virushepatitis.
3. Hinweis auf eine chronische Transplantatdysfunktion.
4. Zum Zeitpunkt der Transplantation geplante Therapie mit Anti-Lymphozyten-Antikörpern.
5. Bekanntes oder vermutetes Malignom oder systemische Chemotherapie in den letzten 5 Jahren vor Randomisierung. Ausgenommen adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, bei der Transplantation diagnostizierter, primärer, solitärer Lebertumor von weniger als 5 cm Größe oder 3 tumoröse Läsionen > 3 cm und keine extrahepatischen Metastasen.
6. Einnahme eines Studienmedikaments in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung.
7. Hinweise auf infektiöse oder maligne Prozesse, Infiltrationsbildungen, Kavernenbildungen oder Indurationen auf der Thorax-Röntgenaufnahme.
8. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Mycophenolatmofetil und deren Derivate.

2.2.3 Patientenkollektiv

Nach Abschluss der Rekrutierungsphase wurden 71 Patienten in die Gruppe A (Tacrolimus-/Cyclosporin A - Gruppe = Kontrollgruppe) aufgenommen, nachdem 4 Patienten aus persönlichen Gründen eine regelmäßige Untersuchung, die für eine erfolgreiche Studienteilnahme essentiell ist, verweigerten und sich für den frühzeitigen Austritt aus der Studie aussprachen. Dem gegenüber standen 75 Patienten in der Gruppe B (Mycophenolatmofetil = MMF-Gruppe).

Zu Beginn der Studie im Jahr 2004 lag der Transplantationszeitpunkt durchschnittlich 6 Jahre in der MMF-Gruppe bzw. 5 Jahre in der Kontrollgruppe zurück. Es wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen Ende 1988 und Anfang 2004 transplantiert

wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten in beiden Gruppen betrug 50 Jahre zum Zeitpunkt der Lebertransplantation und 55,5 Jahre zum Studienbeginn. Etwa 39% der Studienteilnehmer der MMF-Gruppe waren weiblich und 61% männlich, während 50% der Patienten der Kontrollgruppe weiblich bzw. männlich waren. Kaum Unterschiede zeigten sich in den Größen- und Gewichtsangaben. Im Durchschnitt lagen ein Größe von 169 cm und ein Gewicht von 76 kg vor.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Diagnosen wieder, die zur Lebertransplantation geführt haben. Die häufigste Indikation zur Lebertransplantation stellte in beiden Gruppen eine nutritiv-toxische Leberzirrhose dar, gefolgt von einer Hepatitis C – Virusbedingten Leberzirrhose.

Tabelle 1: Diagnosestatistik vor Lebertransplantation

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
LTx-Diagnose	Alkohol- zirrhose	Anzahl	31	20	51
		% der Gruppe	41,3%	28,2%	34,9%
	Autoimmun	Anzahl	2	1	3
		% der Gruppe	2,7%	1,4%	2,1%
	HBV	Anzahl	9	9	18
		% der Gruppe	12,0%	12,7%	12,3%
	HCV	Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	17,3%	19,7%	18,5%
	PBC	Anzahl	5	11	16
		% der Gruppe	6,7%	15,5%	11,0%
	PSC	Anzahl	2	2	4
		% der Gruppe	2,7%	2,8%	2,7%
	Andere*	Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	17,3%	19,7%	18,5%
	Gesamt	Anzahl	75	71	146
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

(*kryptogene Leberzirrhose, Akutes Leberversagen, Budd-Chiari-Syndrom, Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Osler, Klatskin-Tumor)

Die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde neben den o.g. Hauptdiagnosen in der MMF-Gruppe in 5 und in der Kontrollgruppe in 8 Fällen gestellt.

Da es sich bei dieser Studie um eine Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil handelt, wurden alle 146 Patienten vor Studienbeginn mit Tacrolimus ($\frac{3}{4}$ der Patienten) oder Cyclosporin A ($\frac{1}{4}$ der Patienten) behandelt.

In die Studie wurden außerdem insgesamt 4 Patienten eingeschlossen (jeweils 2 Patienten pro Gruppe), die in der Vergangenheit eine wiederholte Lebertransplantation (Re-LTx) aufwiesen und bei Studienbeginn eine stabile Leberfunktionsleistung zeigten.

Dies gilt ebenso für Patienten mit einer stattgehabten akuten Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation. Vor Studienbeginn waren bei 30% der Patienten der MMF-Gruppe (davon 85% frühe akute Rejektionen (0-6 Monate postoperativ)) und bei 22,5% der Patienten der Kontrollgruppe eine akute Abstoßungsreaktion (davon 84% frühe akute Rejektionen) in der Anamnese bekannt.

2.3 Untersuchung und Behandlung der Patienten

Zur Gewährleistung der in der Studie vorgesehen Ein- und Ausschlusskriterien, wurden die notwendigen Untersuchungen als „Screening“ vor der Randomisierung durchgeführt und nachfolgende im einem Rhythmus von vier Wochen bis zum Monat 60 nach Studieneinschluss vorgesehen.

Im Falle eines Abbruchs der Studie erfolgte eine Untersuchung am Tag des Studienabbruchs sowie einen Monat danach.

2.3.1 Klinische Untersuchung

Die im regelmäßigen Abstand erfolgten Untersuchungen umfassten:

1. eine körperliche Untersuchung
2. die Erfassung der Vitalparameter
3. die Erfassung hämatologischer, biochemischer Laborparameter
4. eine virologische Diagnostik
5. Biopsien vor Einschluss in die Studie, nach 1, 3 und 5 Jahren, sowie bei Verdacht einer Abstoßungsreaktion bzw. Transplantatdysfunktion.
6. Spiegelbestimmungen von Mycophenolatmofetil, Tacrolimus und Cyclosporin A.
7. Neurologischer Status

Das Augenmerk dieser Untersuchungen lag vor allem in der Erfassung therapiebedingter Nebenwirkungen, die im Wesentlichen auf Abstoßungsreaktionen, als auch nephrologischen, kardiologischen und neurologischen Erkrankungen einerseits,

sowie Stoffwechselerkrankungen im Sinne eines Diabetes mellitus aber auch Infektionserkrankungen viraler oder bakterieller Genese andererseits beruhten. Des Weiteren wurden Hepatitis C – Reinfektionen oder andere Hepatitis-Neuinfektionen (z.B. eine Hepatitis B – Infektion) sowie deren therapeutische Behandlung dokumentiert. Gleiches galt für das Neuauftreten maligner Erkrankungen und deren Therapieformen. Die wichtigsten Laborparameter stellten vor allem Transaminasen (ASAT und ALAT), Cholestaseparameter wie die alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT), Bilirubin-, Harnstoff-, Kreatinin- und Blutzuckerwerte dar. Zur Erfassung hämatologischer Veränderung während der Studie galten Erythrozyten-, Thrombozyten und Leukozytenwerte als wichtige Parameter.

2.3.2 Medikamentöse Behandlung

Die Applikation der Medikamente erfolgte durch perorale Einnahme. Für beide Gruppen galt der Behandlungsbeginn nach Randomisierung:

Gruppe A: Tacrolimus oder Cyclosporin A wurden 2 x täglich verabreicht.

Tacrolimus-Zielspiegel : 5 - 7 ng/ml

Cyclosporin A-Zielspiegel: monoklonal 50 - 75 ng/ml

Gruppe B: Mycophenolatmofetil wurde 2 x täglich verabreicht.

Die Erstdosis Mycophenolatmofetil entsprach 2 x 1g pro Tag.

War im Therapieregime weiterhin eine Kortikosteroideinnahme erforderlich, erfolgte diese 1 x täglich.

Die Umstellung auf Mycophenolatmofetil wurde in mehreren Schritten, in der Regel über 3 Monaten, bis zur Erreichung der gewünschten Tagesdosis von 2x1g durchgeführt, während die vorausgegangene immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin gleichzeitig ausgeschlichen wurde.

2.3.3 Behandlung einer Abstoßungsreaktion

Alle vermuteten Abstoßungsepisoden sollten – sofern durchführbar – durch eine pathohistologische Untersuchung eines Transplantatbiopsates verifiziert werden, bevor die Behandlung der Abstoßung initiiert werden konnte.

Die initiale Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen beruhte auf einer intravenösen Applikation von je 500mg Methylprednisolon an drei aufeinander folgenden Tagen. Bei Kortikosteroid-Resistenz der Abstoßungsreaktion wurde ggf. eine OKT3-Therapie (5mg/d als Bolus i.v.) für 5-7 Tage (in Ausnahmefällen auch bis zu 10-14 Tagen)

begonnen. Eine Steroid-Resistenz wird als bioptisch gesichertes Fehlen einer Beseitigung der Abstoßungsreaktion nach Gabe von 3 x 500mg Methylprednisolon definiert. Abstoßungsreaktionen, die länger als drei Wochen nach einer vorherigen auftreten, werden als neue Abstoßungsreaktion bewertet und zunächst mit Steroiden behandelt.

2.3.4 Weitere Medikamentöse Behandlung

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten jegliche prophylaktische oder therapeutische Medikation (ausgeschlossen additive immunsuppressive Medikamente) erhalten. Die Zugabe von nephrotoxischen Medikamenten oder Medikamenten, welche den Tacrolimus- bzw. Cyclosporinspiegel beeinflussen, erforderten eine sorgfältige Überwachung der Klinik des Patienten sowie der Talspiegel.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten das gesamte Spektrum notwendiger diagnostischer und therapeutischer Behandlungen der üblichen Routinenachsorge nach Lebertransplantation.

2.4 Abbruchkriterien

Zum Schutz der eingeschlossenen Patienten konnte die Studie durch den Hersteller der Prüfmedikation sowie durch die Studienleitung und durch den Widerruf der Einwilligung des Patienten abgebrochen werden. Üblicherweise konnte der Abbruch der Studie im Individualfall bei Vorliegen von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die auf die Einnahme von Mycophenolatmofetil zurückzuführen sind, oder damit im Zusammenhang stehen, erfolgen. Des Weiteren konnten die Patienten aus der Studie ausscheiden, wenn die Behandlung kein ausreichendes Ansprechen erreicht oder innerhalb der Studie nicht erlaubte Arzneimittel an Verwendung finden.

2.5 Datenerfassung

Alle in der Untersuchung des Patienten erhobenen Informationen, sowie Biopsie- und Virologiebefunde wurden in einer eigens dafür entwickelten Datenbank aufgenommen. Für Laborparameter wurde eine entsprechende Excel-Datei erstellt und gleichzeitig mit den Untersuchungsergebnissen alle 3 Monate über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten für den jeweiligen Patienten erfasst.

2.6 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung der innerhalb der ersten 24 Monate erzielten Studienergebnisse erfolgte mit der „SPSS“-Software Version 13.0. Alle bei der Untersuchung erhobenen Daten wurden einer detaillierten deskriptiven Analyse unterzogen. Dabei wurden Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Mediane und Quartile berechnet. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus der erzielten Befundergebnisse beider Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Dies gilt insbesondere für die Gegenüberstellung der im Studienverlauf aufgetretenen Nebenwirkungen einerseits bzw. für Veränderungen von Nebenwirkungen, die vor Studienbeginn bereits bekannt waren, andererseits. Für die Fragestellung, die im Nachweis der Gleichwertigkeit von Mycophenolatmofetil bzw. Standardtherapie anhand der beobachteten Häufigkeiten von Abstoßungsreaktionen bestand, wurde der exakte Fisher-Test zur Überprüfung auf Nichtüberlegenheit herangezogen und einseitig mit $\alpha=5\%$ getestet. Laborparameter wurden über den Kolmogorov-Smirnov-Test auf die Normalverteilungsform überprüft. Zur Feststellung der Signifikanz ($p < 0,05$), der zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Laborwerte, stellte der passende Test bei Normalverteilung eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung dar. Im Falle einer erreichten Signifikanz wurde der exakte Zeitpunkt dieser mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben errechnet. Waren die zu berechneten Laborwerte nicht normalverteilt, wurde der nichtparametrische Test nach Friedman verwendet. Bei einer erreichten Signifikanz, konnte die Untersuchung des genauen Signifikanzzeitpunktes mit dem Wilcoxon-Test herangezogen werden.

Die grafische Darstellung erfolgte mit Hilfe der Software „SigmaPlot 2000“ und stellt Laborwerte, die eine Normalverteilungsform aufweisen, als Liniendiagramme dar bzw. in Form von Boxplots bei Vorliegen einer Nicht-Normalverteilung.

3 Ergebnisse

3.1 Einführung

Mit dem Beginn der Studie zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil im Jahr 2004 konnten über einen Zeitraum von 24 Monaten Untersuchungs- und Laborbefunde erhoben werden, die in den folgenden Abschnitten dargestellt werden.

Die Gesamtanzahl, der an der Studie teilnehmenden Patienten, beträgt 146 und ist auf zwei Studienarme aufgeteilt. Während die Kontrollgruppe mit der Standardtherapie Tacrolimus oder Cyclosporin A 71 Patienten umfasst, stellt die Studiengruppe, hier als MMF-Gruppe bezeichnet, eine Gruppengröße von 75 Patienten dar. Beide Gruppen enthalten Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren transplantiert wurden sind. Somit bilden beide Gruppe Patienten ab, die einerseits auf eine jahrelange Immunsuppression mit Tacrolimus oder Cyclosporin A zurückblicken, oder andererseits am Beginn dieser stehen.

Die aktuelle Immunsuppression beider Gruppen, 24 Monate nach Studienbeginn, fasst Tabelle 2 zusammen.

Tabelle 2: Immunsuppressive Therapie 24 Monaten nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Therapie	MMF – Monotherapie	Anzahl	47	3	50
		% der Gruppe	62,7%	4,2%	34,2%
	CI und MMF*	Anzahl	26	8	34
		% der Gruppe	34,7%	11,3%	23,3%
	CI – Monotherapie	Anzahl	2	58	60
		% der Gruppe	2,6%	81,7%	41,1%
	CI und Andere	Anzahl	0	2	2
		% der Gruppe	0,0%	2,8%	1,4%
	Gesamt	Anzahl	75	71	146
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

(*Für einen Patienten der MMF-Gruppe gilt eine Dualtherapie mit MMF und Sirolimus)

Annähernd 2/3 der Patienten innerhalb der MMF-Gruppe konnten auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt werden, während gut 1/3 mit einer Dualtherapie, bestehend aus Mycophenolatmofetil und einem Calcineurin-Inhibitor, oder in seltenen Fällen mit einer Calcineurin-Inhibitor-Monotherapie behandelt werden.

Im Vergleich erhält das Gros der Kontrollgruppe eine Monotherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor und 11% eine Dualtherapie mit Mycophenolatmofetil bzw. 3% eine Mycophenolatmofetil-Monotherapie. Die Wahl der Therapieform kann verschiedenen Gründen zugeordnet werden und wird im Verlauf beschrieben.

Hinsichtlich einer langjährigen immunsuppressiven Therapie können dieser Therapie zugrunde liegenden Nebenwirkungen aufgezeigt werden und mit den Ergebnissen, die nach der Konversion der Standardtherapie auf Mycophenolatmofetil erzielt wurden, verglichen werden. In der Zusammenfassung aller nach Lebertransplantation und unter der immunsuppressiven Therapie resultierenden Folgerkrankungen, stehen vor Studienbeginn 59 Patienten (79%) der MMF-Gruppe 46 Patienten (65%) der Kontrollgruppe gegenüber. Zu den zahlreichsten Nebenwirkungen, als Folge der Immunsuppression, zählen vor allem kardiologische, nephrologische und neurologische Erkrankungen sowie Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus), Infektionen oder maligne Veränderungen.

3.2 Arterieller Hypertonus

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die vor Studienbeginn aufgezeigt werden können, zählen Veränderungen des kardiovaskulären Systems, im Sinne einen arteriellen Hypertonus, der einer medikamentösen Behandlung unterliegt. Tabelle 3 gibt die Anzahl der Patienten wieder, die vor Studienbeginn kardiologischen Komplikationen aufgezeigt haben.

Dies sind 57% der Patienten in der MMF-Gruppe und fast 44% der Patienten in der Kontrollgruppe. Die medikamentöse Behandlung beruht vornehmlich auf der Verwendung von β -Blockern bzw. ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Antagonisten. Des Weiteren wurden Calciumantagonisten, Diuretika und selten Alpha-Rezeptorblocker oder Nitrats zur antihypertensiven Therapie verwendet. Im Fall einer verminderten Herzfunktionsleistung wurden Glykoside, einheitlich Digoxin, eingesetzt.

Ergebnisse

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Kardio- vaskuläre Erkrankung vor Studien- beginn	Ja	Anzahl	43	31	74
		% der Gruppe	57,3%	43,7%	50,7%
	Nein	Anzahl	32	40	72
		% der Gruppe	42,7%	56,3%	49,3%
Gesamt	Anzahl	75	71	146	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Veränderungen, die nach der Studienaufnahme dokumentiert wurden, beruhen auf einer Medikamentenumstellungen oder -erweiterung nach Therapieversagen der Ausgangsmedikation bzw. einer Reduzierung der Ausgangsdosis bei Verbesserung der arteriellen Hypertonie. Die nachstehende Tabelle 4 gibt diese Veränderung als Vergleich beider Gruppen wieder.

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Veränderung nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Kardio- vaskuläre Veränderung	keine	Anzahl	17	15	32
		% der Gruppe	39,5%	48,4%	43,2%
	besser	Anzahl	9	4	13
		% der Gruppe	20,9%	12,9%	17,6%
	schlechter	Anzahl	17	12	29
		% der Gruppe	39,5%	38,7%	39,2%
Gesamt	Anzahl	43	31	74	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

24 Monate nach Studienbeginn konnte eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie bei 21% der Patienten der MMF-Gruppe und 13% der Kontrollgruppe erreicht werden. Dem gegenüber stehen 39,5% bzw. annähernd 39%, die eine Verschlechterung der arteriellen Hypertonie aufzeigen. Im Gesamtbild ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,609$).

Neben kardiovaskulären Veränderungen, wurden im Studienverlauf bei 3 Patienten der MMF-Gruppe und 2 Patienten in der Kontrollgruppe Herzrhythmusstörungen in Form

von ventrikulären Extrasystolen oder Vorhofflimmern diagnostiziert. Jeweils ein Patient einer Gruppe erhielt einen Herzschrittmacher. Zusätzlich wurden bei einem Patienten der Kontrollgruppe pektanginöse Beschwerden beschrieben, die mit Nitroglycerin therapeutisch behandelt wurden.

3.3 Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz wird häufig als Folgeerkrankung nach Transplantation beobachtet und steht im engen Zusammenhang zu einer immunsuppressiven Langzeittherapie mit Calcineurin-Inhibitoren. Definitionsgemäß geht eine Niereninsuffizienz unter anderen mit chronisch erhöhten Kreatininwerten und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate einher und wurde vor Studienbeginn zu 51% in der MMF-Gruppe und zu 41% in der Kontrollgruppe beobachtet.

Die Gründe werden in der Tabelle 5 beschrieben und deuten in Mehrzahl der Fälle auf eine chronisch-toxische Belastung der Niere durch Calcineurin-Inhibitoren hin oder lassen sich anhand ihrer Vorerkrankungen ableiten.

Tabelle 5: Gründe der Niereninsuffizienz vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Grund der Nieren- insuffizienz vor Studien- beginn	Toxizität CI	Anzahl	21	20	41
		% der Gruppe	55,3%	69,0%	61,2%
	Präoperativ Hepatorenal	Anzahl	8	4	12
		% der Gruppe	21,0%	13,8%	17,9%
	Präoperativ Diabetogen	Anzahl	2	2	4
		% der Gruppe	5,3%	6,9%	6,0%
	Präoperativ Unklar	Anzahl	2	0	2
		% der Gruppe	5,3%	0,0%	3,0%
	Perioperativ	Anzahl	5	3	8
		% der Gruppe	13,1%	10,3%	11,9%
	Gesamt	Anzahl	38	29	67
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Vornehmlich postoperativ dialysepflichtig wurden 5 Patienten in der MMF-Gruppe und 7 Patienten der Kontrollgruppe. (keine tabellarische Darstellung)

Ergebnisse

Im Verlauf der Studie wurde eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion bei 8 Patienten der Kontrollgruppe beschrieben, die in einem Fall in einer Dialysepflichtigkeit mündete und damit einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppe aufweist ($p=0,018$). Die nachstehende Tabelle 6 fasst diese Veränderungen zusammen.

Tabelle 6: Veränderung der Niereninsuffizienz nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Veränderung Nieren- Insuffizienz nach Studien- beginn	Keine	Anzahl	38	24	62
		% der Gruppe	97,4%	75,0%	87,3%
	Toxizität CI	Anzahl	1	7	8
		% der Gruppe	2,6%	21,9%	11,3%
	Dialyse	Anzahl	0	1	1
		% der Gruppe	0,0%	3,1%	1,4%
	Gesamt	Anzahl	39	32	71
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Die Verschlechterung der Nierenfunktion geht aus dem Nebenwirkungsprofil der Calcineurin-Inhibitoren hervor und ist auch bei einem Patienten der MMF-Gruppe als ursächlich zu betrachten. Bei diesem Patienten wurde im Verlauf der Studie auf eine Umstellung auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie wegen Unverträglichkeit seitens einer Depressionsverschlechterung verzichtet. Bei anschließend kontinuierlich steigenden Kreatininwerten, wurde eine Dualtherapie, bestehend aus einem Calcineurin-Inhibitor und Mycophenolatmofetil, begonnen. Gleiches gilt für die genannten 8 Patienten der Kontrollgruppe, die zur Verbesserung der Niereninsuffizienz auf eine Dualtherapie oder Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt wurden.

Eine Verbesserungen der Nierenfunktionsleistung anhand sinkenden Kreatininwerten nach Konversion auf Mycophenolatmofetil zeigt auch die Abbildung 1 auf, in dem diese Veränderungen vom Zeitpunkt vor Studienbeginn, hier mit „0 Mon“ bezeichnet und als 100% gesetzt, alle 3 Monate bis zum Monat 24 prozentual abgeleitet werden. Im Allgemeinen entsprechen die Kreatininwerte vor Studienbeginn einem Mittelwert von 1,35 mg/dl in der MMF-Gruppe und 1,12 mg/dl in der Kontrollgruppe.

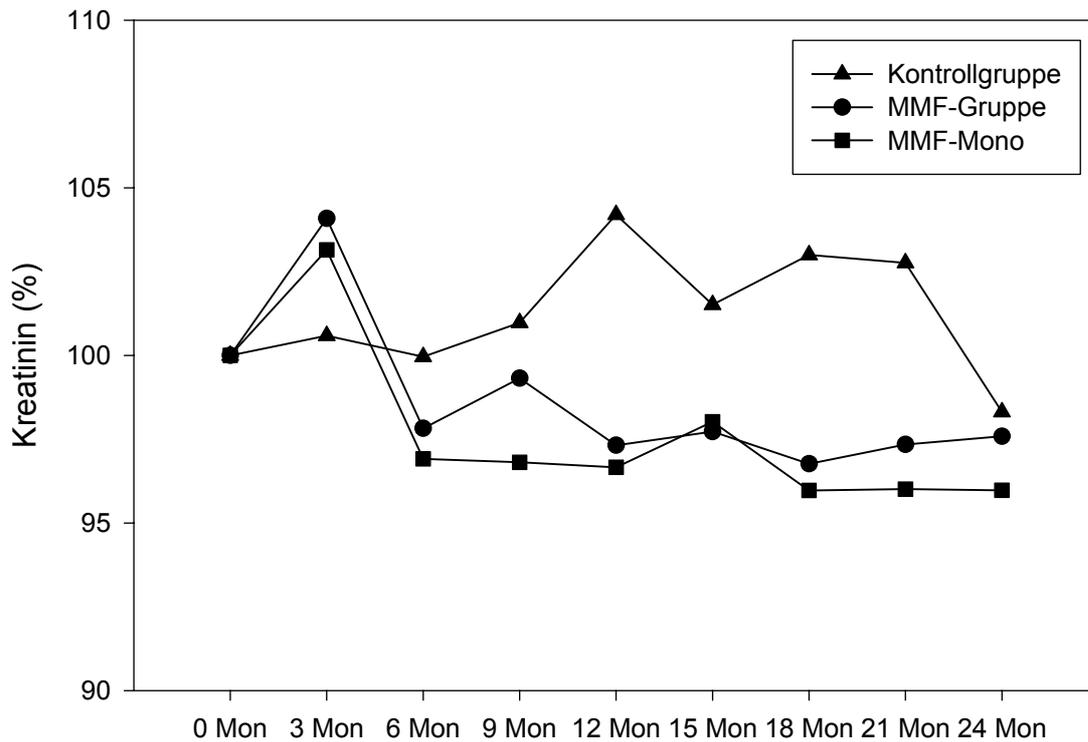


Abbildung 1: Veränderung der Kreatininwerte nach Studienbeginn

Anhand der grafischen Darstellung ist in der MMF-Gruppe nach einem deutlichen Anstieg 3 Monate nach Studienbeginn, eine kontinuierliche Verbesserung der Kreatininwerte vom Ausgangswert zu erkennen. Dieser Anstieg kann im Zusammenhang mit der Medikamentenkonversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie stehen. Während dessen bildet sich in der Kontrollgruppe zunächst eine Kontinuität zum Ausgangswert ab, die mit dem 9. Monat nach Studienaufnahme durch einen Anstieg unterbrochen wird und erst zum Monat 21 eine deutlich absteigende Tendenz annimmt. Ursächlich für diesen Kreatininabfall kann eine Medikamentenumstellung auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie bzw. eine Medikamentenerweiterung im Sinne einer Dualtherapie mit Mycophenolatmofetil und einem Calcineurin-Inhibitor stehen, die in der Mehrzahl nach einer Nierenfunktionsverschlechterung zwischen dem 15. und 21. Monat bei 7 von insgesamt 13 Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt wurde. Weder nach diesem Gruppenvergleich ($p=0,171$), noch nach einer Gegenüberstellung von Patienten, die erfolgreich auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt wurden, mit dem

Ergebnisse

Patientenkollektiv der Kontrollgruppe, erreichen diese Werte ein signifikantes Niveau ($p=0,229$).

24 Monate nach Studienaufnahme konnten 47 von 75 Patienten der MMF-Gruppe erfolgreich auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt werden, unterdessen erhielten 58 von 71 Patienten der Kontrollgruppe eine Monotherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor. Die nachfolgende Tabelle 7 gibt die Kreatininwerte dieser Patienten zum Studienbeginn und nach 24 Monaten wieder und bildet gleichzeitig die Differenz beider Zeitpunkte ab.

Tabelle 7: Vergleich der Kreatininwerte bei Monotherapiepatienten beider Gruppen

		Kreatinin in mg/dl (Standardabweichung)				
		Monat 0	Monat 24	Differenz	Konfidenzintervall der Differenz	
Gruppe / Signifikanz					untere	obere
Kontrolle (n=58)	$p=0,518$	1,11 (0,25)	1,09 (0,34)	0,02 (0,19)	- 0,03	0,07
MMF (n=47)	$p=0,064$	1,48 (0,54)	1,38 (0,46)	0,10 (0,34)	- 0,01	0,19

In Hinblick auf den Ausgangskreatininwert, der in der MMF-Gruppe 1,48 mg/dl im Mittel betrug, konnte nach 24 Monaten eine Verbesserung um 0,10 mg/dl ($p=0,064$) erzielt werden, während eine Verbesserung um 0,02 mg/dl ($p=0,518$), entsprechend einem Ausgangswert von 1,11 mg/dl, in der Kontrollgruppe erreicht wurde.

Tabelle 8: Vergleich Monotherapiepatienten bei einem Ausgangskreatininwert von $> 1,25$ mg/dl

		Kreatinin $> 1,25$ mg/dl (Standardabweichung)				
		Monat 0	Monat 24	Differenz	Konfidenzintervall der Differenz	
Gruppe / Signifikanz					untere	obere
Kontrolle (n=18)	$p=0,993$	1,40 (0,15)	1,40 (0,39)	0,00 (0,27)	- 0,14	0,14
MMF (n=27)	$p=0,029$	1,82 (0,47)	1,65 (0,40)	0,17 (0,39)	- 0,02	0,32

Werden Patienten mit einem Kreatininwert von mindestens 1,25 mg/dl isoliert betrachtet, ergibt sich für 27 Patienten der MMF-Gruppe, deren Kreatininwert vor

Studienbeginn im Mittel schließlich 1,82 mg/dl im Mittel beträgt, eine signifikante Verbesserung des Serum-Kreatinins um 0,17 mg/dl ($p=0,029$, siehe Tabelle 8).

Hingegen können insgesamt 18 Patienten der Kontrollgruppe bei einem durchschnittlichen Ausgangskreatininwert von 1,40 mg/dl nach 24 Monaten keine Veränderung aufzeigen ($p=0,993$).

In 13 von 71 Fällen konnte über einen Studienzeitraum von 2 Jahren eine Monotherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor aus unterschiedlichen Gründen nicht weiter fortgeführt werden. Unter Verschlechterung der Nierenfunktionsleistung wurde bei 7 Patienten eine Dualtherapie oder eine Monotherapie mit Mycophenolatmofetil begonnen. Die nachfolgende Grafik 2 gibt den Verlauf des Kreatinins dieser Patienten wieder.

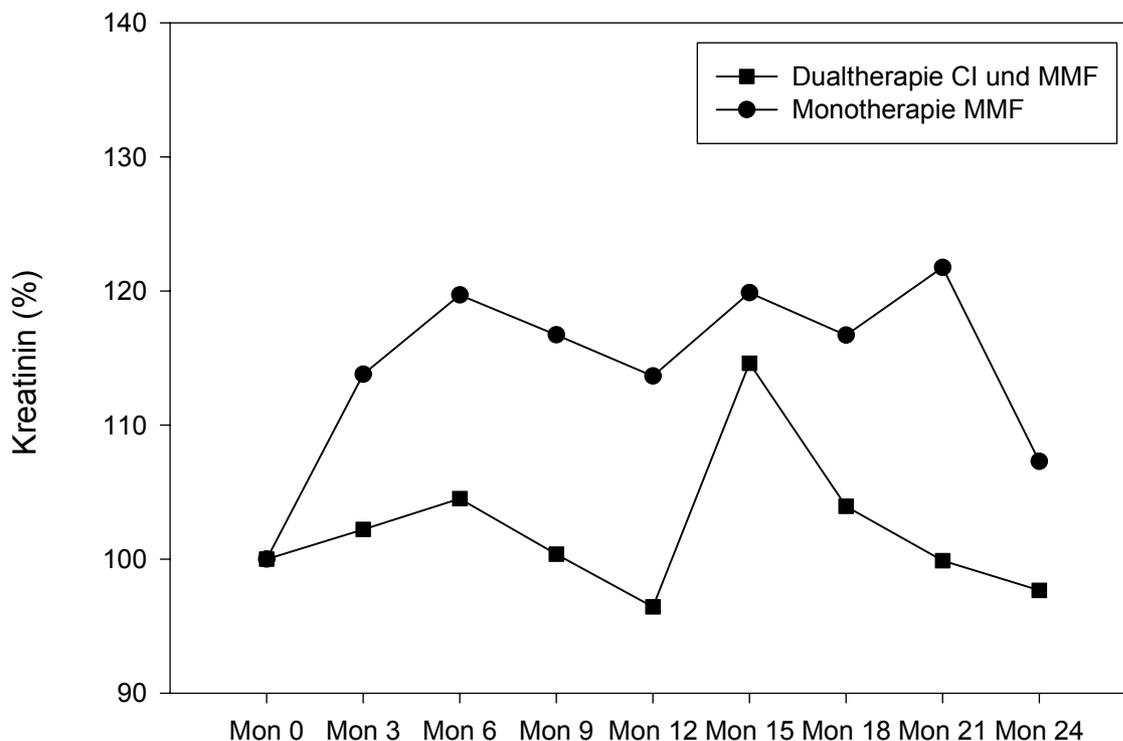


Abbildung 2: Kreatinin-Verlauf von 3 Patienten nach Umstellung auf Mycophenolatmofetil und 4 Patienten mit einer Dualtherapie (CI und MMF) nach Nierenfunktionsverschlechterung unter einer Calcineurin-Monotherapie

Auch hier wurde der Kreatininwert vor Studienbeginn als 100% gesetzt und alle 3 Monate prozentual abgeleitet.

Anhand der Kurvenverläufe kann eine Verschlechterung um bis zu 25 Prozentpunkte des Kreatinins vom Ausgangswert (1,43 bzw. 1,23 mg/dl) dargestellt werden. Nach Umstellung bzw. Erweiterung mit Mycophenolatmofetil zwischen dem 15. und 21. Monat stellt sich eine Verbesserung der Nierenfunktion ein.

3.4 Diabetes mellitus

Vor Lebertransplantation lag der prozentuale Anteil für einen Diabetes mellitus in beiden Gruppen bei durchschnittlich 16%, von denen in 75% der Fälle eine Insulinpflichtigkeit bestand. Vor Studienbeginn zeigte sich eine Verdopplung des Anteils der Patienten mit einem Diabetes mellitus in der MMF-Gruppe auf 31%, während dieser in der Kontrollgruppe rund 24% betrug (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Diabetes mellitus vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Diabetes mellitus vor Studienbeginn	Ja	Anzahl	23	17	40
		% der Gruppe	30,7%	23,9%	27,4%
	Nein	Anzahl	52	54	106
		% der Gruppe	69,3%	76,1%	72,6%
Gesamt		Anzahl	75	71	146
		% Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

In Tabelle 10 wird ersichtlich, dass vor Studienbeginn das Gros der Patienten beider Gruppen mit Insulin behandelt wurde und nur ein geringer Teil der Patienten orale Antidiabetika, wie Sulfonylharnstoffe oder Acarbose, erhielten.

24 Monate nach Studienbeginn zeigte sich in zwei Fällen der Kontrollgruppe eine Veränderung der medikamentösen Behandlung (siehe Tabelle 11). Positive Veränderungen in der Behandlung des Diabetes mellitus, die in der MMF-Gruppe stattfanden, beruhen vornehmlich auf einer Dosisreduzierung des Ausgangsmedikaments. Gleichzeitig wurde bei zwei Patienten eine Dosiserhöhung sowie bei einem Patienten ein Medikamentenwechsel von Sulfonylharnstoffe auf Metformin durchgeführt. Gleichzeitig wurde kein Neuauftreten eines Diabetes mellitus in beiden Gruppen dokumentiert. Es kann auch in diesem Falle kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ($p=0,348$).

Ergebnisse

Tabelle 10: Diabetes mellitus – Behandlung vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Behandlung Diabetes mellitus vor Studien- beginn	Insulin	Anzahl	17	14	31
		% der Gruppe	73,9%	82,3%	77,5%
	Sulfonyl- harnstoffe	Anzahl	4	2	6
		% der Gruppe	17,4%	11,8%	15,0%
	Acarbose	Anzahl	2	1	3
		% der Gruppe	8,7%	5,9%	7,5%
Gesamt	Anzahl	23	17	40	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 11: Veränderung der Diabetes mellitus – Behandlung nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Veränderung Diabetes mellitus – Behandlung nach Studien- beginn	Keine	Anzahl	17	15	32
		% der Gruppe	73,9%	88,2%	80,0%
	Erniedrigung	Anzahl	3	0	3
		% der Gruppe	13,0%	0,0%	7,5%
	Erhöhung	Anzahl	2	2	4
		% der Gruppe	8,7%	11,8%	10,0%
	Wechsel	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	4,3%	0,0%	2,5%
	Gesamt	Anzahl	23	17	40
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Anhand der grafischen Darstellung 3 in Form von Boxplots zeigen beide Gruppen Blutzuckerausgangswerte im Median von 101 mg/dl in der MMF-Gruppe bzw. 100 mg/dl in der Kontrollgruppe auf, die 24 Monate nach Studienbeginn in der MMF-Gruppe um 4% auf 97 mg/dl im Median in einer leichten Verbesserung ($p=0,374$) mündeten und in der Kontrollgruppe konstant blieben ($p=0,941$).

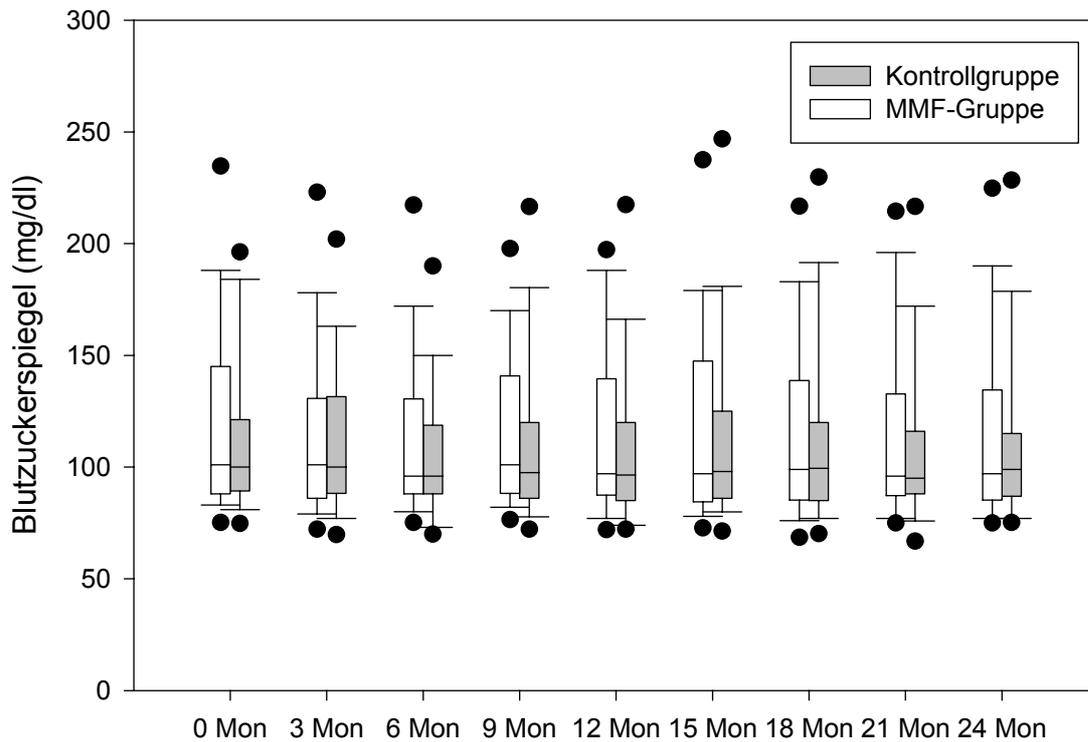


Abbildung 3: Blutzuckerspiegel (mg/dl) im Studienverlauf

3.5 De novo Malignome

Die Häufigkeit maligner Veränderungen nach Studienbeginn in beiden Gruppen gibt Tabelle 12 wieder; zeigt gleichzeitig jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf ($p=0,216$).

Tabelle 12: Häufigkeit maligner Veränderung nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Karzinome nach Studien-Beginn	Ja	Anzahl	2	5	7
		% der Gruppe	2,7%	7,0%	4,8%
	Nein	Anzahl	73	66	139
		% der Gruppe	97,3%	93,0%	95,2%
Gesamt	Anzahl	75	71	146	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Histologisch entsprechen diese Veränderungen in der MMF-Gruppe: einem Plattenepithelkarzinom des Mundbodens bzw. einer akuten myeloische Leukämie (AML) und in der Kontrollgruppe: zwei Plattenepithelkarzinome des Halses und des Mundbodens, einem Plattenepithel- und Adenokarzinom des Bronchialsystems und einem Basaliom der Haut. Während die AML des Patienten der MMF-Gruppe und das Plattenepithelkarzinom im Halsbereich des Patienten der Kontrollgruppe ursächlich für den Tod dieser Patienten nach Studienbeginn stehen, waren alle anderen genannten Malignome einer erfolgreichen Therapie, im Sinne einer R0-Resektion bzw. einer Radio-Chemotherapie, zugänglich. Vor Studienbeginn konnten in 3 Fällen der Kontrollgruppe maligne Veränderungen dokumentiert werden, die ausgeheilt einem Granularzellkarzinom der Zunge, einen Zökumkarzinom oder einem Aderhautmelanom entsprachen. In der MMF-Gruppe zeigten hingegen 2 Patienten nach Lebertransplantation ein Urothelkarzinom bzw. ein Pankreas-Karzinom auf, das ohne diagnostischen Nachweis bei Studienaufnahme mehrere Monate nach Studienbeginn, unter dem Neuauftreten von Lebermetastasen, zum Tod dieser Patienten führte.

3.6 Patiententod

Insgesamt starben nach Studienaufnahme 4 Patienten in der MMF-Gruppe und ein Patient in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 13). Neben den bereits genannten Ursachen, liegen sie in den anderen Fällen einerseits einem Herz-Kreislaufversagen bei bekannter NYHA IV und andererseits einer PTLD zugrunde.

Tabelle 13: Anzahl verstorbener Patienten nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Patiententod	Ja	Anzahl	4	1	5
		% der Gruppe	5,3%	1,4%	3,4%
	Nein	Anzahl	71	70	141
		% der Gruppe	94,7%	98,6%	96,6%
Gesamt	Anzahl	75	71	146	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

3.7 Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen wurden in seltenen Fällen von Patienten geäußert, sowohl vor Studienbeginn (ca. 2% insgesamt) als auch nach Studienbeginn. Die nachfolgende Tabelle 14 gibt die Häufigkeiten neurologischer Komplikationen nach Studienbeginn wieder und zeigt damit keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,827$).

Tabelle 14: Neurologische Nebenwirkungen nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Neurologische NW nach Studienbeginn	Ja	Anzahl	6	5	11
		% der Gruppe	8,0%	7,0%	7,5%
	Nein	Anzahl	69	66	135
		% der Gruppe	92,0%	93,0%	92,5%
Gesamt	Anzahl	75	71	146	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Am häufigsten wurden Kopfschmerzen (ca. 50% in beiden Gruppen), seltener Schwindel, Schlaf-, Schluck- oder Sprachstörungen angegeben.

3.8 Infektionen

Gleichermaßen selten konnten innerhalb von 24 Monate Infektionen bakterieller oder viraler Genese (ausgenommen Hepatitis C – Reinfektionen) dokumentiert werden.

Tabelle 15: Infektionen nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Infektionen nach Studienbeginn	viral	Anzahl	1	2	3
		% der Gruppe	1,3%	2,8%	2,1%
	bakteriell	Anzahl	15	5	20
		% der Gruppe	20,0%	7,1%	13,7%
	keine	Anzahl	59	64	123
		% der Gruppe	78,7%	90,1%	84,2%
Gesamt	Anzahl	75	71	146	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 15 stellt diese zusammen und gibt keinen ausreichenden signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen wieder ($p=0,066$).

Rund 85% der bakteriellen Infektionen, die in die Dokumentation eingingen, wurden antibiotisch behandelt und stellten in der Mehrzahl der Fälle Entzündungen des Bronchialsystems bzw. Harnableitenden Systems dar. Asymptomatisch verlief hingegen die Cytomegalie – Virusinfektion in der MMF-Gruppe und bedurfte keine antivirale Therapie mit Ganciclovir, während dessen beide Herpesvirus – Infektionen (HSV 1 und 2) in der Kontrollgruppe mit Aciclovir behandelt wurden.

3.9 Hepatitis C - Reinfektion

Hepatitis C – Reinfektion konnten in beiden Gruppen vor Studienaufnahme beobachtet werden (siehe Tabelle 16). Von 13 HCV-Patienten der MMF-Gruppe konnte in 70% der Fälle virologisch und bioptisch eine HCV-Reinfektion gesichert werden. In der Kontrollgruppe ist in fast 80% der 14 HCV-Patienten eine stattgehabte Hepatitis C – Reinfektion in der Anamnese bekannt. In beiden Gruppen gab es des Weiteren jeweils einen Patienten, für den kein positiver HCV-RNA-Nachweis nach Lebertransplantation erbracht werden konnte.

Tabelle 16: Hepatitis C – Reinfektion vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Hepatitis C – Reinfektion vor Studien- beginn	Ja	Anzahl	9	11	20
		% der Gruppe	69,2%	78,6%	74,1%
	Nein	Anzahl	3	2	5
		% der Gruppe	23,1%	14,3%	18,5%
	HCV-RNA neg.	Anzahl	1	1	2
		% der Gruppe	7,7%	7,1%	7,4%
	Gesamt	Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Nach Studienbeginn wurden wiederholt 4 Reinfektionen in der MMF-Gruppe und 3 Reinfektionen in der Kontrollgruppe gesichert ($p=0,580$, siehe Tabelle 17). Demzufolge kam es in beiden Gruppen nach Studieneinschluss zu keinem Neuauftreten einer HCV-Reinfektion. 6 von 13 Patienten der MMF-Gruppe konnten erfolgreich auf

Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt werden. Lediglich einer von insgesamt 6 Patienten hatte nach Studienbeginn eine Hepatitis C – Reinfektion.

Tabelle 17: Hepatitis C – Reinfektion nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Hepatitis C – Reinfektion nach Studien- beginn	Ja	Anzahl	4	3	7
		% der Gruppe	30,8%	21,4%	25,9%
Nein		Anzahl	9	11	20
		% der Gruppe	69,2%	78,6%	74,1%
Gesamt		Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Die medikamentöse Behandlung einer Reinfektion, wurde, wie vor Studienbeginn, mit Peginterferon alpha-2a (Pegasys® 135µg oder 180µg) und Ribavirin (600mg) bzw. mit Peginterferon alpha-2b (PegIntron® 50µg) durchgeführt.

In zwei Fällen führte der Einsatz von Interferon und Ribavirin in Kombination mit einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie zu Knochenmarksschädigung und nachfolgender Panzytopenie, die eine Reduktion des Mycophenolatmofetils und Wiedereinsetzen eines Calcineurin-Inhibitors zur Folge hatte.

Hinsichtlich fibrotischer Veränderungen der Leber, die mit einer HCV-Infektion einhergehen, stehen sich folgende Studienergebnisse, die vor dem Beginn und 24 Monaten nach Studienaufnahme erzielt wurden, gegenüber: (Tabelle 18 und 19).

Vor Studienbeginn zeigten 77% der Patienten der MMF-Gruppe und 71% der Patienten der Kontrollgruppe moderate fibrotische Veränderung ohne/mit Septenbildung der Leber nach pathologischer Begutachtung von Biopsiestanzpräparaten auf. Gut 50% der HCV-Patienten der Kontrollgruppe wiesen einen Fibrosegrad 3, sprich eine moderate Fibrose mit Septenbildung, auf, deren Häufigkeit sich nach Studienbeginn nochmals um 20 Prozentpunkte erhöhte. Dem gegenüber stehen 6 Patienten mit einer Fibrose 3. Grades in der MMF-Gruppe, was einen Anteil von 46% entspricht aber keinen ausreichend signifikanten Unterschied erbringt (p=0,310).

Ergebnisse

Tabelle 18: Leber-Fibrosegrad vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Fibrosegrad* vor Studien- beginn	Grad 0	Anzahl	1	1	2
		% der Gruppe	7,7%	7,2%	7,4%
	Grad 1	Anzahl	2	3	5
		% der Gruppe	15,4%	21,4%	18,5%
	Grad 2	Anzahl	5	3	8
		% der Gruppe	38,5%	21,4%	29,6%
	Grad 3	Anzahl	5	7	12
		% der Gruppe	38,5%	50,0%	44,5%
	Gesamt	Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

(*Grad 0: keine Fibrose; Grad 1: mild; Grad 2: moderat, Fibrose ohne Septenbildung; Grad 3: moderat, Fibrose mit Septenbildung; (Grad 4: Zirrhose > keine Angabe in beiden Gruppen))

Tabelle 19: Leber-Fibrosegrad 24 Monate nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Fibrosegrad nach Studien- beginn	Grad 0	Anzahl	1	2	3
		% der Gruppe	7,7%	14,3%	11,1%
	Grad 1	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	7,7%	0,0%	3,7%
	Grad 2	Anzahl	5	2	7
		% der Gruppe	38,5%	14,3%	25,9%
	Grad 3	Anzahl	6	10	16
		% der Gruppe	46,1%	71,4%	59,3%
	Gesamt	Anzahl	13	14	27
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Für den Vergleich der Transaminasenwerte ASAT und ALAT für Hepatitis C – Patienten ergeben sich folgende Grafiken 4 und 5.

Patienten der MMF-Gruppe zeigten zu Beginn und nach 24 Monaten einen konstanten ASAT-Medianwert von 30 U/l auf, während dieser in der Kontrollgruppe bei 35 U/l zu Beginn der Studie lag und sich zum Ende an 30 U/l annäherte.

Ergebnisse

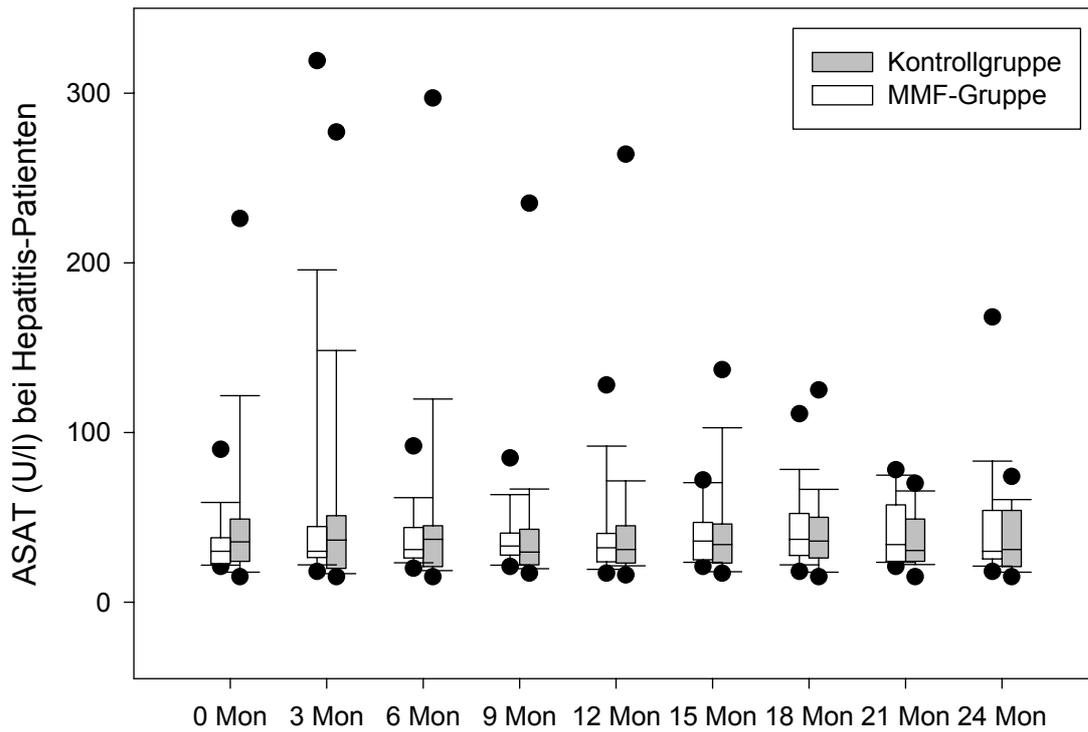


Abbildung 4: Transaminasenverlauf (ASAT in U/l) bei Patienten mit Hepatitis C

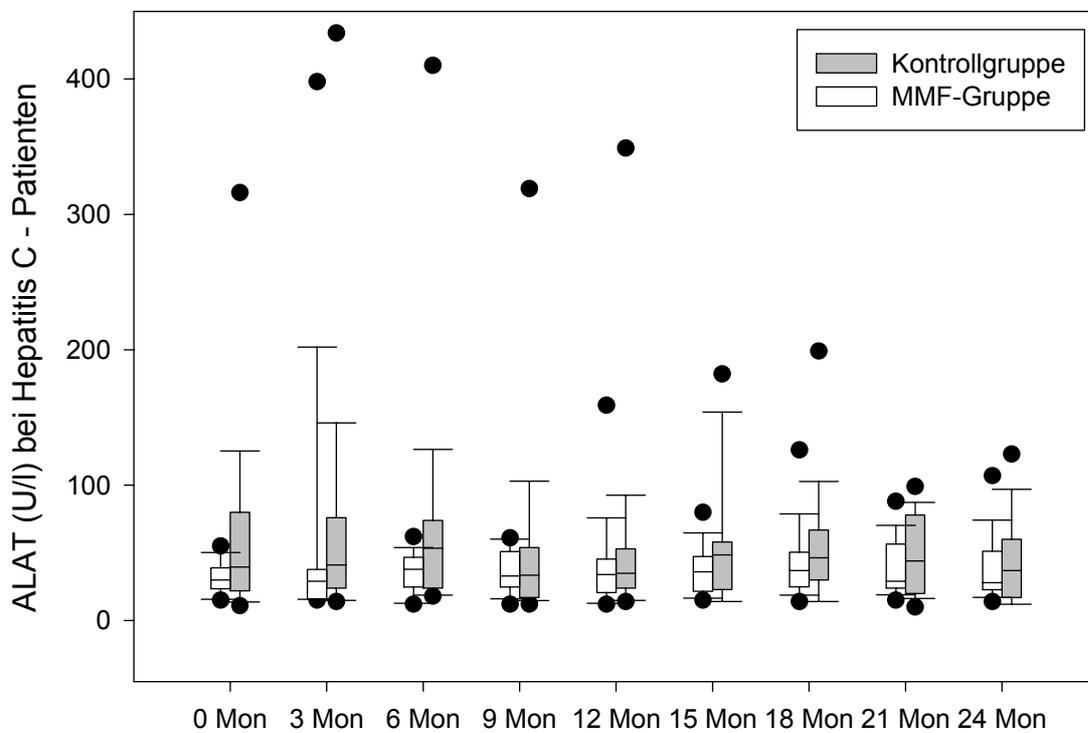


Abbildung 5: Transaminasenverlauf (ALAT in U/l) bei Patienten mit Hepatitis C

Im Vergleich beider Gruppen können für den Transaminasenwert ALAT Unterschiede im Studienverlauf aufgezeigt werden. Für Patienten der MMF-Gruppe galt ein Ausgangswert von 30 U/l, der nach 6 und 18 Monaten kurzzeitig auf 38 bzw. 37 U/l stieg, jedoch zum Ende der Studie erneut einen Median von 30U/L angenommen hat. Während dessen lassen sich für die Patienten der Kontrollgruppe erhöhte Transaminasenwerte von 39 U/l zum Studienbeginn mit einem Maximum nach 6 Monaten von 53 U/l erfassen und nach 24 Monaten einen Median von 37 U/l erreichen.

3.10 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen, die in Assoziation mit einer immunsuppressiven Therapie, vor allem einer Therapie mit Mycophenolatmofetil stehen, stellen gastrointestinale Störungen dar (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Überblick gastrointestinaler Beschwerden nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Gastro- intestinale Störung nach Studien- beginn	Ja	Anzahl	25	23	48
		% der Gruppe	33,3%	32,4%	32,9%
	Nein	Anzahl	50	48	98
		% der Gruppe	66,7%	67,6%	67,1%
Gesamt	Anzahl		75	71	146
	% der Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Diese zeigen sich am häufigsten in Form von Durchfällen bzw. Verstopfung oder wurden als abdominelle Schmerzen von Patienten beschrieben (siehe Tabelle 16). Diese Beschwerden wurden nach Studienbeginn gleichermaßen in beiden Gruppen beobachtet und lassen keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich der immunsuppressiven Therapie zu ($p=0,904$, siehe Tabelle 21).

Ergebnisse

Tabelle 21: Übersicht über die Häufigkeiten gastrointestinaler Beschwerdearten

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
Gastro- instinlae Störungen nach Studien- beginn	Diarrhoe	Anzahl	9	10	19
		% der Gruppe	29,0%	41,7%	34,5%
	Übelkeit/ Erbrechen	Anzahl	4	2	6
		% der Gruppe	12,9%	8,3%	10,9%
	Magen- schmerzen	Anzahl	6	6	13
		% der Gruppe	19,4%	25,0%	21,8%
	Verstopfung	Anzahl	7	4	9
		% der Gruppe	22,6%	16,7%	20,0%
	Appetitverlust	Anzahl	4	0	4
		% der Gruppe	12,9%	0,0%	7,3%
	Sodbrennen	Anzahl	1	2	3
		% der Gruppe	3,2%	8,3%	5,5%
Gesamt (Patientenangaben)		Anzahl	31	24	54
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Ein ähnliches Bild zeichnet sich nach Gegenüberstellung von Patienten mit Mycophenolatmofetil-Monotherapie und Patienten mit einer Calcineurin-Inhibitor-betonten Immunsuppression in Tabelle 22 ab, in dem gastrointestinale Beschwerden zu 38% bzw. 30% beschrieben werden ($p=0,337$).

Tabelle 22: Gastrointestinale Störungen bei Patienten mit Mycophenolatmofetil-Monotherapie

			MMF-Monotherapie		Gesamt
			Ja	Nein	
Gastro- intestinale Störung nach Studien- beginn	Ja	Anzahl	18	30	48
		% der Gruppe	38,3%	30,3%	32,9%
	Nein	Anzahl	29	69	98
		% der Gruppe	61,7%	69,7%	67,1%
Gesamt		Anzahl	47	99	146
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

3.11 Transaminasenveränderung

Im Studienverlauf konnten in beiden Gruppen Veränderungen der Leberenzyme ALAT und ASAT (siehe Tabelle 23, p=0,028) bei 13 Patienten der MMF-Gruppe und bei 4 Patienten der Kontrollgruppe aufgezeigt werden, die sich vornehmlich in einer Erhöhung dieser nach Konversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie, aufgrund der vorliegenden Grunderkrankung oder im Zusammenhang mit einer Hepatitis C – Infektion bei erhöhter Viruslast darstellten. In 54% der Fälle war eine frühe akute Abstoßungsreaktion (< 3 Monate nach Lebertransplantation) bekannt.

Tabelle 23: Transaminasenanstieg im Studienverlauf

		Transaminasenanstieg		Gesamt	
		MMF	Kontrolle		
LTx-Diagnose	Alkohol	Anzahl	4	0	4
		% der Gruppe	30,8%	0,0%	23,5%
	Autoimmun	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	7,7%	0,0%	5,9%
	HBV	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	7,7%	0,0%	5,9%
	HCV	Anzahl	3	1	4
		% der Gruppe	23,1%	25,0%	23,5%
	PBC	Anzahl	2	3	5
		% der Gruppe	15,4%	75,0%	29,4%
	PSC	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	7,7%	0,0%	5,9%
	Andere	Anzahl	1	0	1
		% der Gruppe	7,7%	0,0%	5,9%
	Gesamt	Anzahl	13	4	17
		% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

3.12 Akute Abstoßungsreaktionen

Akute Abstoßungen, die sich im Vorfeld der Studie zu 35% in der MMF-Gruppe bzw. zu 27% in der Kontrollgruppe und mehrheitlich früh nach Lebertransplantation (bis 3 Monate postoperativ; 85 bzw. 84%) ereigneten (siehe Tabelle 24), konnten nach Studienbeginn bei 8 Patienten der MMF-Gruppe und bei einem Patienten in der

Ergebnisse

Kontrollgruppe bioptisch gesichert werden und zeigen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf ($p=0,020$, siehe Tabelle 25). Akute Abstoßungen, die in der MMF-Gruppe stattfanden, entsprachen zu $\frac{3}{4}$ einem Grad 2 und in $\frac{1}{4}$ einem Grad 1. Alle Abstoßungsreaktionen wurden mit Methylprednisolon (Urbason® 500mg) 3 Tage lang behandelt. Gleiches galt für die akute Rejektion Grad 0,5 des Patienten der Kontrollgruppe. Eine Kortikosteroid-Resistenz wurde nicht beobachtet, so dass eine OKT3-Therapie nicht erforderlich wurde.

Tabelle 24: Akute Abstoßungsreaktionen vor Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
AR vor Studien- beginn	Ja	Anzahl	26	19	45
		% der Gruppe	34,7%	26,8%	30,8%
	Nein	Anzahl	49	52	101
		% der Gruppe	65,3%	73,2%	69,2%
Gesamt	Anzahl		75	71	146
	% der Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 25: Akute Abstoßungsreaktionen nach Studienbeginn

			Gruppe		Gesamt
			MMF	Kontrolle	
AR nach Studien- beginn	Ja	Anzahl	8	1	9
		% der Gruppe	10,7%	1,4%	6,2%
	Nein	Anzahl	67	70	137
		% der Gruppe	89,3%	98,6%	93,8%
Gesamt	Anzahl		75	71	146
	% der Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

In der Mehrzahl der Fälle wurde eine akute Abstoßungsreaktion nach Konversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie beobachtet; in einem Fall erscheint die Abgrenzung zu einer Hepatitis C – Reinfektion als Ursache jedoch erschwert. Des Weiteren ging in einem Fall einer akuten Abstoßungsreaktion eine Hepatitis C – Reinfektion voraus, die im Anschluss eine Immunsuppressionsumstellung als Dualtherapie mit Mycophenolatmofetil und Tacrolimus zur Folge hatte. Ebenso lässt eine schlechte Patientencompliance im Kontext einer unterlassenen Medikamenteneinnahme bzw.

einer positiven Alkoholanamnese keine genauen Rückschlüsse zu. Entsprechend ergab sich in allen Fällen einer zuvor bestandenen Monotherapie mit Mycophenolatmofetil eine Medikamentenumstellung in eine Dualtherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor und Mycophenolatmofetil.

Stellt man das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion ins Verhältnis zum Transplantationszeitpunkt, werden 87,5% (7 von 8) der Rejektionen unter denjenigen Patienten (hier insgesamt 33 Patienten der MMF-Gruppe) beobachtet, deren Transplantation weniger als 60 Monate zurückliegt ($p=0,009$, siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Zeitpunkt des Auftretens einer akuten Abstoßungsreaktion (AR) nach LTx

			AR		Gesamt
			Ja	nein	
AR-Zeitpunkt nach LTx	< 60 Monate	Anzahl	7	26	33
		% von Gruppe	87,5%	38,8%	44,0%
	> 60 Monate	Anzahl	1	41	42
		% von Gruppe	12,5%	61,2%	56,0%
Gesamt	Anzahl	8	67	75	
	% der Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Darüber hinaus war in 37,5% der Fälle (3 von 8 Patienten) eine frühe Rejektion nach Lebertransplantation (< 3 Monate) anamnestisch bekannt.

3.13 Verlauf leberspezifischer Laborparameter

Die nachfolgende Abbildung 6 gibt die Transaminasenwerte (ASAT in U/l) aller Patienten beider Gruppen wieder und lässt einen kurzen Anstieg auf 29 U/l im Median zum Monat 3 und 6 für Patienten der MMF-Gruppe erkennen (siehe Abb. 6). Dieser kann auf das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen nach Konversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie zurückgeführt werden. Im weiteren Verlauf erreichen die Transaminasenwerte einen konstanten Median von 25 U/l. Für Patienten der Kontrollgruppe lässt sich im gesamten Studienverlauf ein relativ konstanter Wert von 24 U/l aufzeigen.

Ergebnisse

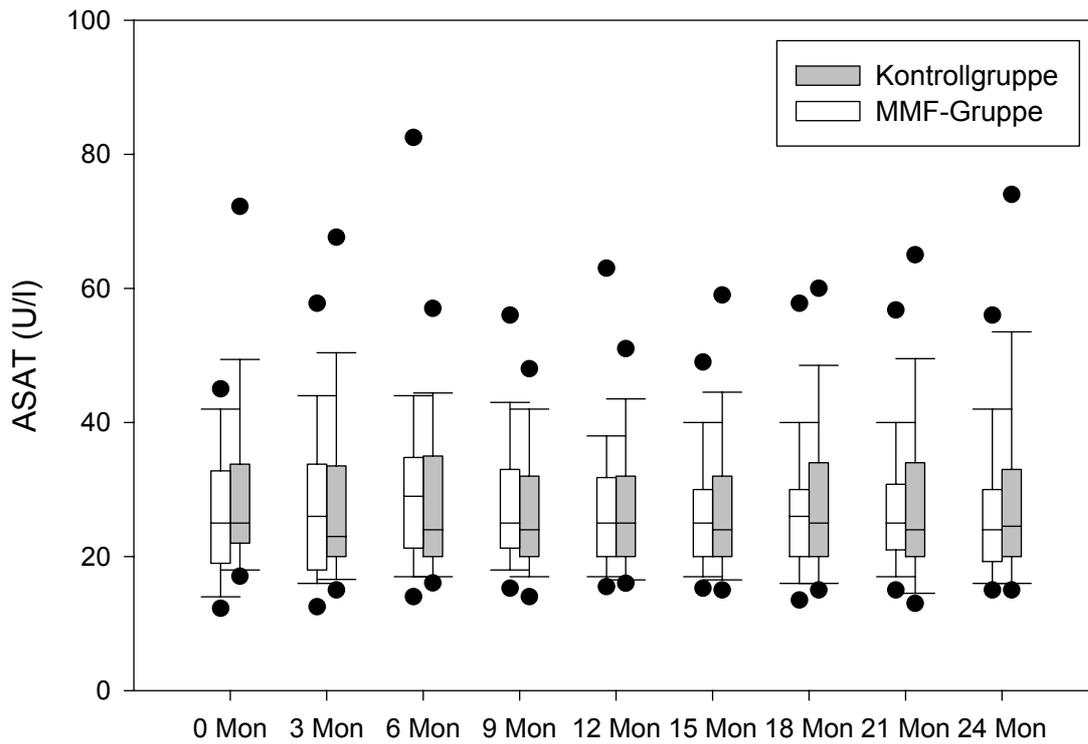


Abbildung 6: Transaminasenverlauf (ASAT in U/l) beider Patientengruppen

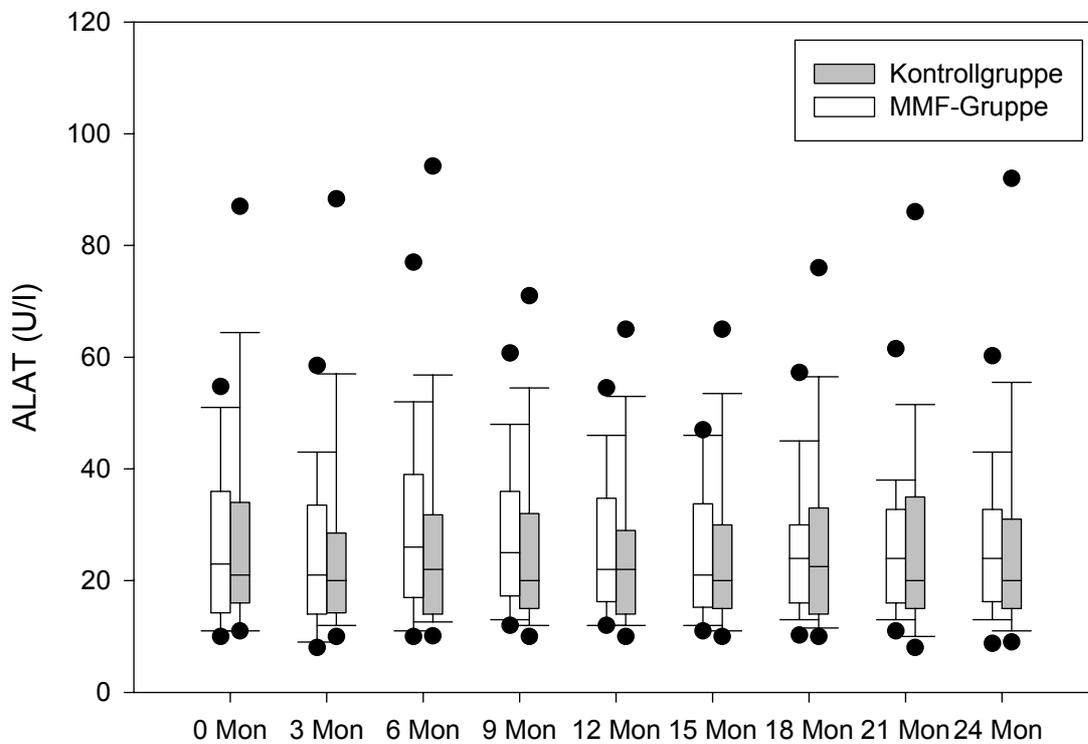


Abbildung 7: Transaminasenverlauf (ALAT in U/l) beider Patientengruppen

Folglich ergibt sich für die Transaminase ALAT in Abbildung 7 ein ähnlicher Verlauf. Für die Patienten der MMF-Gruppe zeigt sich zu Beginn ein Median von 23 U/l, der sich nach kurzem Anstieg nach 3-6 Monaten, zum Studienende auf 24 U/l einstellt. In der Kontrollgruppe lässt sich währenddessen ein ALAT-Medianwert von 20-22 U/l für den gesamten Studienverlauf darstellen.

Für den Cholestaseparameter γ -GT ergibt sich nach Abbildung 8 ein im Verlauf ansteigender Wert für die MMF-Gruppe, in dem zu Studienbeginn ein Medianwert von 28 U/l und nach 24 Monaten ein Wert von 32 U/l abzulesen ist. In der Kontrollgruppe verhält es sich gegensinnig; entsprechend einem Ausgangswert von 27 U/l und 24 U/l zum Studienende.

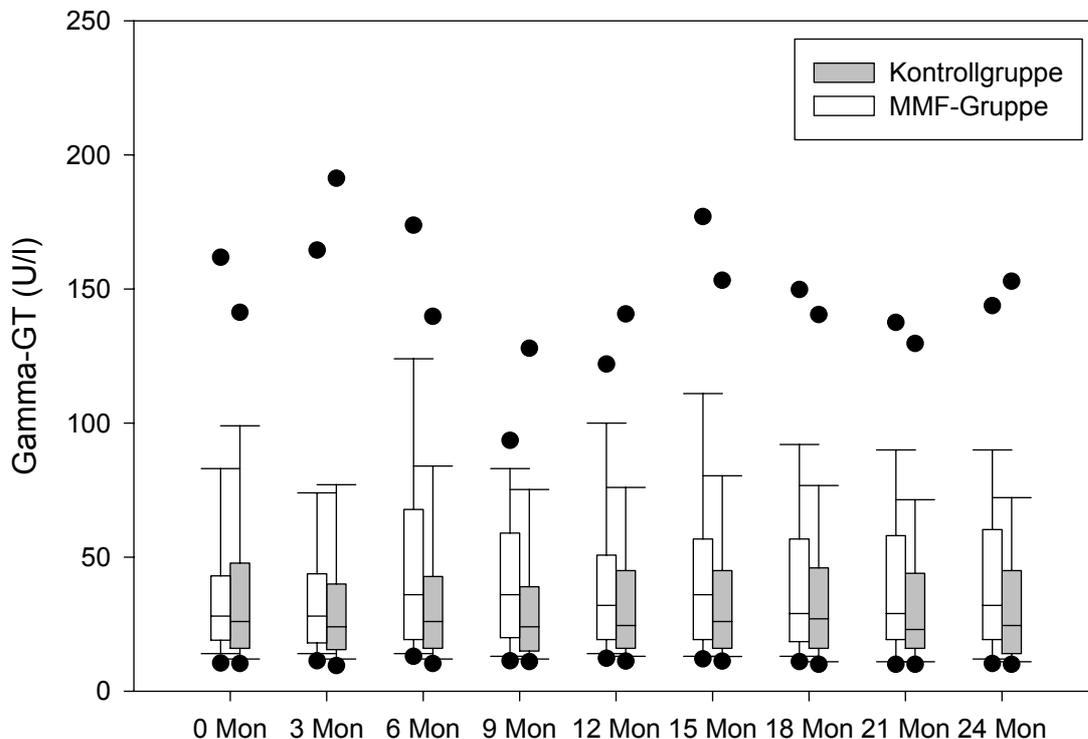


Abbildung 8: γ -Glutamyltranspeptidase-Verlauf (in U/l) beider Gruppen

Infolge lässt sich für die alkalische Phosphatase der Kontrollgruppe ein ähnlicher Verlauf erfassen, in dem eine leichte Verbesserung zum Ausgangswert von 83 U/l zu erkennen ist (siehe Abb. 9). Zu Studienbeginn zeigt sich für die MMF-Gruppe ein Medianwert von 81 U/l, der nach kurzem Anstieg ab dem 3. Monat bis zum Studienende eine absteigende Tendenz annimmt.

Ergebnisse

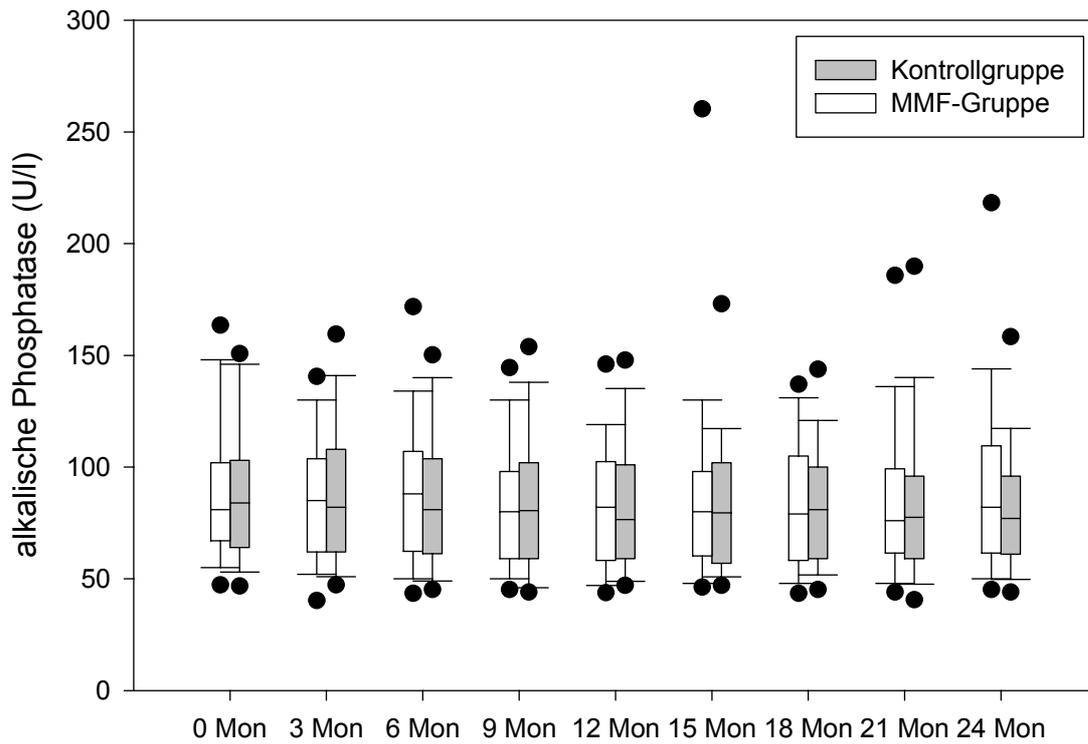


Abbildung 9: Alkalische Phosphatase-Verlauf (in U/l) beider Gruppen

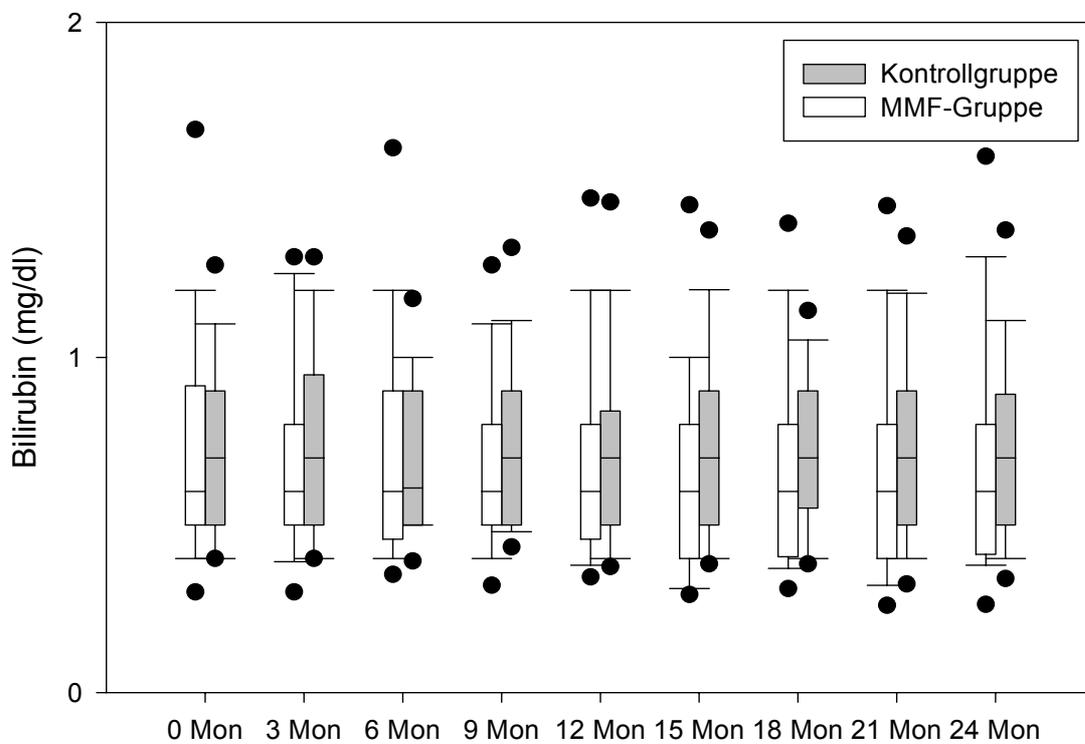


Abbildung 10: Bilirubinverlauf (in mg/dl) beider Gruppen

In der Abbildung 10 für Bilirubinwerte im Studienverlauf ergeben sich konstante Werte für beide Gruppen, die im Median in der MMF-Gruppe bei 0,6 mg/dl und in der Kontrollgruppe bei 0,7 mg/dl liegen.

Für den Harnstoffverlauf lässt sich für beide Gruppen eine Verbesserung um 2 mg/dl zum Ausgangswert feststellen. Dieser lag in der in der MMF-Gruppe bei 40 mg/dl und in der Kontrollgruppe bei 38 mg/dl (siehe Abb. 11).

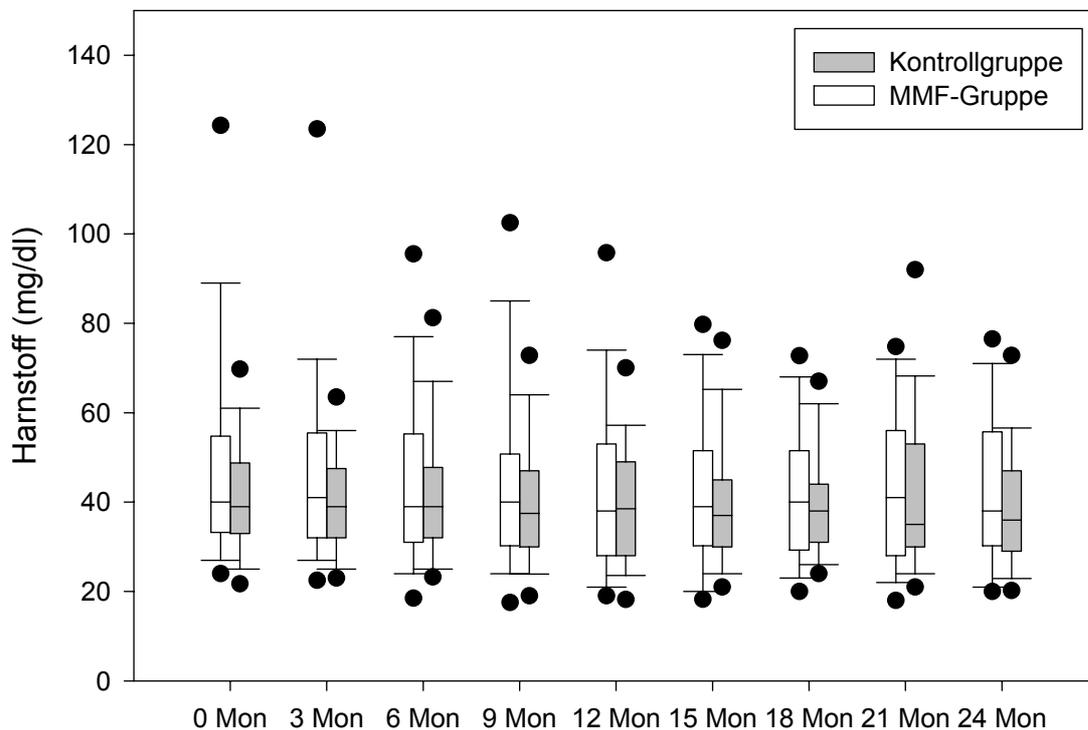


Abbildung 11: Harnstoffverlauf (in mg/dl) beider Gruppen

3.14 Immunsuppression zum Studienende

Zusammenfassend lassen sich die Gründe für die Wahl der anfangs aufgeführten aktuellen immunsuppressiven Therapie für beide Gruppen (siehe Tabelle 2) auf das Nebenwirkungsprofil des Immunsuppressivum Cyclosporin A oder Tacrolimus einerseits und auf das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen nach Konversion auf Mycophenolatmofetil andererseits zurückführen.

Für die MMF-Gruppe lassen sie sich wie folgt formulieren:

2 Jahre nach Studienbeginn konnten 47 Patienten (63%) erfolgreich auf eine Monotherapie mit Mycophenolatmofetil umgestellt werden, während dessen in 8 Fällen (11%) eine akute Abstoßung und in 13 Fällen (17%) ein kurzfristiger Transaminasenanstieg nach Beginn der Konversion auf Mycophenolatmofetil ursächlich für eine weiterführende Dualtherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor sind. Im weiteren Sinne führte ein erhöhter Bedarf an einer immunsuppressiven Therapie in zwei Fällen einer PBC-Grunderkrankung zum Einsatz einer Dualtherapie. Die Umstellung von Mycophenolatmofetil-Monotherapie auf eine Dualtherapie mit Sirolimus (Rapamune®) wurde aufgrund der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms vorgenommen. In drei weiteren Fällen wurde die Therapie mit Mycophenolatmofetil wegen Unverträglichkeit abgebrochen, die sich aus einer Verschlechterung einer Depression einerseits und in zwei Fällen anhand eines veränderten Blutbildes (Panzytopenie bzw. Leukozytopenie) beschreiben lässt. Des Weiteren konnte in einem Fall die Mycophenolatmofetil-Monotherapie aufgrund chronisch erhöhter γ -GT – Werte nicht durchgeführt werden.

Für die Wahl der immunsuppressiven Therapie der Kontrollgruppe 2 Jahre nach Studienbeginn gilt:

Zum Studienende erhielten 58 Patienten (82%) eine Monotherapie bestehend aus Tacrolimus bzw. Cyclosporin A, während bei 8 Patienten (11%) eine Dualtherapie mit Mycophenolatmofetil bzw. bei 2 Patienten (3%) mit Azathioprin (Imurek®) eingeleitet wurde. Innerhalb der Beobachtungszeit von 24 Monaten wurden weitere 3 Patienten (4%) auf eine Mycophenolatmofetil-Monotherapie umgestellt. Die Gründe dieser Umstellung liegen vor allem Calcineurin-Inhibitor bedingter Nebenwirkungen zugrunde. In mehr als 50% der Fälle (7 von 13 Patienten) führten steigende Kreatininwerte zu einer Therapieumstellung. In zwei weiteren Fällen führte die Verschlechterung des Diabetes mellitus und in drei Fällen der Bedarf einer erhöhten Immunsuppression aufgrund einer PBC-Grunderkrankung zu einer Therapieumstellung.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Mit der Einführung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus als immunsuppressive Therapie konnte das Langzeitüberleben transplantierte Patienten und die Transplantatfunktion signifikant verbessert werden. (Jain et al. 2005, Olyaei et al. 2001) Gleichzeitig weisen Calcineurin-Inhibitoren, neben dem spezifischen immunologischen Effekt, jedoch schwere nicht-immunologischen Nebenwirkungen auf, die vor allem im Sinne einer renalen und kardiovaskulären sowie diabetogenen Veränderung, die Morbidität dieser Patienten signifikant beeinflussen. (Bilbao et al. 2006)

Diesbezüglich gewinnt der Einsatz von Mycophenolatmofetil stetig an Bedeutung. Denn neben der Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil in der Behandlung von chronischen sowie Steroidresistenten Rejektionen und Transplantat-Dysfunktionen (Pfitzmann et al. 2003), sind unter der Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil bekannte Nebenwirkungen einer Calcineurin-Therapie nicht nachzuweisen. (Furukawa & Todo 2004)

Unter dem Gesichtspunkt kardiovaskulärer, renaler und diabetogener Veränderungen und gleichzeitig einer erhöhten Inzidenz neurologischer Erkrankungen und neoplastischen Veränderungen unter der Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren, werden in der gegenwärtigen Studie zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation beide Therapieformen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Sicherheit sowie ihrem Nebenwirkungsprofil untersucht.

4.2 Immunsuppression: Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie zählen Kardiovaskuläre Erkrankungen und stehen in der Mehrheit ursächlich für den späten Patiententod. (Rabkin et al. 2002) Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen wird einerseits durch einen erhöhten arteriellen Blutdruck und erhöhte Blutfettwerte mit arteriosklerotischen Gefäßendothelveränderungen bestimmt, andererseits durch einem

veränderten Glukosefettstoffwechsel im Sinne eines Diabetes mellitus sowie eine eingeschränkte Nierenfunktionsleistung nachhaltig negativ beeinflusst.

4.2.1 Arterieller Hypertonus

Während Fettstoffwechselstörungen vor allem mit einer Kortikosteroidtherapie assoziiert sind, steht das Auftreten einer arteriellen Hypertonie im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren. (Bostom et al. 2002) Darüber hinaus wird eine höhere Inzidenz für eine arterielle Hypertonie bei Patienten unter Cyclosporin A – Therapie angegeben. (Dikow et al. 2004, Guckelberger et al. 1997, Rabkin et al. 2002) 3 Jahre nach Lebertransplantation konnte in einer Untersuchung von Rabkin et al. eine Inzidenz für eine arterielle Hypertonie von 62% bei Patienten mit Cyclosporin A - Behandlung und von 38% bei Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie bestehend aus Tacrolimus aufgezeigt werden. (Rabkin et al. 2002)

Im Vergleich zur aktuellen Studie wiesen knapp 51% der Patienten eine arterielle Hypertonie vor Studienbeginn auf, die mehrheitlich auf die immunsuppressive Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren zurückgeführt werden kann. Nach Konversion auf Mycophenolatmofetil konnte eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie bei 21% der Patienten der MMF-Gruppe und bei 13% der Patienten der Kontrollgruppe erreicht werden, indem die antihypertensive Therapie in ihrer Dosierung verringert werden konnte. Gleichzeitig wurde in knapp 40% der Fälle in beiden Gruppen eine Therapieerweiterung bzw. Dosiserhöhung vorgenommen, die auf einem über den Studienverlauf konstant erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwert beruhte. Veränderungen der Blutdruckwerte im Sinne einer Verringerung, zeigen Studien zur Untersuchung einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie nach Lebertransplantation auf. Demnach konnte eine signifikante Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks um 11,2 mmHg und 5,8 mmHg 6 Monate nach Beginn der Mycophenolatmofetil-Therapie in einer Untersuchung von Schlitt et al. aufgezeigt werden. (Schlitt et al. 2001) Zum Vergleich, wurde in der untersuchten Kontrollgruppe unter der Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor eine Verringerung des Blutdrucks um lediglich 0,4 bzw. 0,8 mmHg im Studienverlauf beobachtet. Eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie konnte auch in zwei Untersuchungen von Moreno et al. 2003 und 2004 erreicht werden, in denen die antihypertensive Behandlung im Verlauf einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie vermindert werden konnte. (Moreno Planas et al. 2004, Moreno et al. 2003)

4.2.2 Chronische Niereninsuffizienz

Eine Calcineurin-Inhibitor bedingte Niereninsuffizienz stellt im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation ein bedeutendes Problem dar und wird mit einer Inzidenz von 18,1% für einen chronischen Verlauf 5 Jahre nach Lebertransplantation in einer Untersuchung von Ojo et al. angegeben. (Ojo et al. 2003)

Akute funktionale Veränderungen der Nieren entstehen vornehmlich in der frühen Phase nach Lebertransplantation und sind unter einer adäquaten Dosisreduzierung reversibel. (McCauley et al. 1990) Chronische Calcineurin-Inhibitor bedingte renale Nebenwirkungen hingegen gehen mit einer strukturellen Läsion einher und weisen vornehmlich eine dosisunabhängige, irreversible Schädigung auf. (Olyaei et al. 2001)

Mycophenolatmofetil stellt ein Immunsuppressivum dar, welches keine nephrologischen Nebenwirkungen nachweist und in einer Untersuchung von Barkmann et al. sowohl akute als auch chronische renale Dysfunktionen, die unter dem Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren hervorgingen, nach Substitution in einer signifikanten Verbesserung münden ließen. (Barkmann et al. 2000)

Diese Ergebnisse lassen sich gleichermaßen auf Studien zur Untersuchungen von Mycophenolatmofetil als Monotherapie nach Lebertransplantation übertragen. Folglich kam es in der Untersuchung von Schlitt et al. innerhalb der untersuchten Gruppe von 14 Patienten mit einer renalen Dysfunktion zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion anhand eines deutlichen Kreatininabfalls, während keine Verbesserung in der Vergleichsgruppe mit einer Calcineurin-Inhibitor-Therapie beobachtet werden konnte. (Schlitt et al. 2001) Eine Senkung des Kreatinins konnte ebenfalls bei 61,5% der Patienten mit einer renalen Dysfunktion anhand von Zwischenergebnissen einer laufenden Untersuchung von Moreno et al. aufgezeigt werden (Moreno et al. 2003) und konnte nach Studienende von Moreno et al. im Jahr 2004 bestätigt werden, indem schließlich eine Verbesserung zu 42,5% und eine Normalisierung der Nierenfunktion zu 37,5% bei einem signifikanten Abfall des Kreatinins vom Ausgangswert nach Konversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie dokumentiert werden konnte. (Moreno Planas et al. 2004)

In der gegenwärtigen Studie wiesen zu Beginn insgesamt 67 von 146 Patienten (46%) eine chronische Niereninsuffizienz auf, die in 61% der Fälle auf den Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren als immunsuppressive Therapie zurückzuführen ist. Nach Studienbeginn stellte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Nierenfunktionsleistung

anhand sinkender Serum-Kreatininwerte für Patienten der MMF-Gruppe ein, führte jedoch 24 Monate nach Studienaufnahme zu keinem signifikanten Ergebnis. Werden hingegen isoliert Patienten unter Mycophenolatmofetil-Monotherapie mit einem deutlich erhöhten Kreatininwert von über 1,2 mg/dl mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv der Kontrollgruppe gegenüber gestellt, kann gegensätzlich zur Vergleichsgruppe eine signifikante Verbesserung des Kreatininwertes zum Studienende erreicht werden. Im Allgemeinen kam es innerhalb des Studienverlaufs in 7 Fällen der Kontrollgruppe zu einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion und in einem Fall zu einer Dialysepflichtigkeit, die in einer Therapieumstellung resultierte. Für das Gros der Patienten der Kontrollgruppe ergeben sich im Verlauf hingegen weiterhin der Norm entsprechende Serum-Kreatininwerte und lassen auf eine gute Medikamentenverträglichkeit schließen.

Vor allem Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktionsleistung unter der Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren profitieren von einer Therapieumstellung auf Mycophenolatmofetil, während Patienten mit einer normalen Nierenfunktion zu Beginn der Therapie mit Mycophenolatmofetil, parallel zum Studienverlauf, stabile Verlaufparameter aufrecht erhalten. Darüber hinaus kann einem Serum-Kreatininanstieg unter einer fortlaufenden Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren, wie er in der Kontrollgruppe zu beobachten war, durch den Einsatz von Mycophenolatmofetil entgegengewirkt werden.

4.2.3 Diabetes mellitus

Neben einer eingeschränkten Nierenfunktion wird das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen für Patienten mit einem Diabetes mellitus verstärkt. Stoffwechselstörungen im Sinne eines Diabetes mellitus zählen zu den häufigsten Komplikationen nach einer Transplantation. Bereits 3 Monate nach Transplantation weisen nur noch 90% der Patienten keinen Diabetes mellitus auf, nach 3 Jahren sogar nur noch 75% der Patienten. (Kasiske et al. 2003) Die erhöhte Anzahl an Diabetespatienten in den ersten Monaten nach Transplantation liegt vor allem im Einsatz von Kortikosteroiden als immunsuppressive Therapie begründet, insbesondere in erhöhter Dosierung im Rahmen einer Abstoßungstherapie. (Cosio et al. 2001) Des Weiteren spielen auch familiäre Hintergründe, genetische Faktoren (HLA A26, B27, DR3, DR4), eine Beta-Blocker-Behandlung, CMV-Infektionen, ein erhöhtes Lebensalter, Adipositas und die ethnische Herkunft eine große Rolle. (Kasiske et al. 2003)

Unter einer immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren, kann eine höhere Inzidenz für einen Posttransplantationsdiabetes für Patienten mit Tacrolimus, als für Patienten mit Cyclosporin A aufgezeigt werden, da Tacrolimus die Sekretion von Insulin aus den pankreatischen Beta-Zellen stört. (Pirsch et al. 1997) Cyclosporin A bewirkt keine Veränderung der Insulinsekretion, wirkt jedoch auf die Insulin-Genexpression suppressiv. (Polastri et al. 2002) Im Vergleich dazu lassen sich für Mycophenolatmofetil keine dieser Veränderungen nachweisen.

In einer Arbeit von Herrero et al. zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil bei 12 Lebertransplantierten Diabetespatienten führte der Einsatz von Mycophenolatmofetil zu einer Verbesserung des Blutzuckerspiegels um 19 mg/dl nach 3 Monaten und 12 mg/dl zum Studienende nach 6 Monaten, entsprechend einem Ausgangswert von 144 mg/dl. (Herrero et al. 2003) Diese Ergebnisse lassen sich annähernd mit der gegenwärtigen Studie vergleichen; erreichen jedoch unter der Verbesserung des Blutzuckerspiegels in der MMF-Gruppe um 4 mg/dl im Median vom Ausgangswert gleichermaßen keine ausreichende Signifikanz. Vor Lebertransplantation wiesen in beiden Gruppen 16% der Patienten einen Diabetes mellitus auf. Nach Transplantation erhöhte sich der Anteil der Diabetespatienten auf 31 bzw. 24%, der einerseits auf den Einsatz von Kortikosteroiden oder auf die immunsuppressive Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren andererseits zurückzuführen ist. In zwei Fällen führte die Verschlechterung des Diabetes mellitus unter der Calcineurin-Therapie nach Studienaufnahme zu einer Erweiterung der Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil. Hinsichtlich des 24 Monate umfassenden Blutzuckerspiegel-Verlaufes kann für die gesamte Kontrollgruppe dennoch ein konstanter Glukosespiegel aufgezeigt werden. Für die medikamentöse Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika gilt ein ähnliches Bild und gibt keinen signifikanten Unterschied zur MMF-Gruppe wieder.

Unter einer größeren Anzahl an Patienten mit einem Diabetes mellitus in der MMF-Gruppe konnte zwar keine signifikante Verbesserung aufgezeigt werden; mit einer konsequenten medikamentösen Diabetesbehandlung lassen sich jedoch gering verbesserte Blutzuckerspiegel im Verlauf beobachten.

4.2.4 Fazit: Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankung

Beweisend für die klinische Relevanz des kardiovaskulären Risikoprofils für Patienten nach Lebertransplantation gilt die Beobachtung, dass eine kardiovaskuläre oder

zerebrovaskuläre Erkrankung, neben dem Rezidiv der Grunderkrankung, Infektionen und chronischen Abstoßungsreaktionen, zu den häufigsten Ursachen eines späten Transplantatverlustes zählt. (Abbasoglu et al. 1997)

Insbesondere liegt das erhöhte Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und folglich einer erhöhten Morbidität transplantierten Patienten vor allem einer immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren begründet. (Schlitt et al. 2001) Hingegen ist kein Zusammenhang zwischen spezifischen Calcineurin-Inhibitor-bedingten Nebenwirkungen und einer Mycophenolatmofetil-Therapie bekannt; es resultiert stattdessen die Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Mycophenolatmofetil in einer Reduzierung Calcineurin-bedingter Nebenwirkungen. (Bilbao et al. 2006)

Tendenziell kann auch in der gegenwärtigen Studie nach Konversion auf Mycophenolatmofetil eine Verbesserung Calcineurin-bedingter Nebenwirkungen aufgezeigt werden, die das kardiovaskuläre Risikoprofil beeinflussen. Insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion entwickelt sich unter Mycophenolatmofetil positiv anhand sinkender Kreatininwerte. Patienten mit einem Diabetes mellitus weisen hingegen keine signifikant positive Veränderung auf, erhalten aber unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil einen konstanten Blutzuckerspiegel im Verlauf aufrecht. Gleiches gilt für Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, indem kein Neuauftreten dokumentiert werden konnte und eine Verbesserung in 20% der Fälle erzielt wurde.

Für Patienten der Kontrollgruppe, die einer immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren unterliegen, ergeben sich bezüglich der Beurteilung der Nierenfunktion keine Verbesserung im Verlauf der Studie. Stattdessen wird in 7 Fällen eine drastische Verschlechterung der Nierenfunktion aufgezeigt, die in einer Therapieerweiterung mit Mycophenolatmofetil resultierte. Grundsätzlich steht jedoch dem Gros der Patientenkontrollgruppe ein vor Studienbeginn im Mittel dem Referenzbereich für Normalwerte vergleichbarer Kreatininwert gegenüber, der insgesamt eine gute Nierenfunktion unter einer langjährigen Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren, gemäß einer sehr guten Medikamentenverträglichkeit, (Ausgangskreatininwert: 1,12 mg/dl im Mittel) aufzeigt. Dennoch kann sowohl für Patienten der Kontrollgruppe, die eine normale Nierenfunktion vor Studienbeginn aufweisen, als auch für Patienten mit pathologisch erhöhten Kreatininwert und folglich einer eingeschränkten Nierenfunktion, die auf den chronischen Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren zurückzuführen ist, keine Verbesserung der Nierenfunktion aufgezeigt werden. Vor allem letztere Patienten könnten demnach von einer Umstellung auf

Mycophenolatmofetil profitieren, indem anhand der aktuellen Studienergebnisse von einer langsamen, jedoch stetigen Verbesserung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil ausgegangen werden kann.

Bezüglich des erhöhten Kardiovaskulären Risikos, kann für die Verbesserung der arteriellen Hypertonie für Patienten unter einer Mycophenolatmofetil-Therapie von einem ähnlich langsamen aber progredienten Prozess ausgegangen werden; weisen vor Studienbeginn mehr als 57% der Patienten einen arteriellen Hypertonus auf, der einer im Mittel 8-jährigen immunsuppressiven Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor zugrunde liegt. Gleiches gilt für Patienten mit einem Diabetes mellitus, der in mehr als 30% der Fälle der MMF-Gruppe besteht und einer medikamentösen Therapie unterliegt. Demgegenüber steht eine Kontrollgruppe, die 31 Patienten (43%) mit einem arteriellen Hypertonus und 17 Patienten (23%) mit einem Diabetes mellitus umfasst. Einschließlich einer größeren Fallzahl an Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion vor Studienaufnahme (Ausgangskreatininwert: 1,35 mg/dl im Mittel) kann mit Studienbeginn für die gesamte MMF-Gruppe eine erhöhte Komorbiditätsrate dokumentiert werden, die nachhaltig den Therapieerfolg mit Mycophenolatmofetil beeinflussen kann und einen exakt direkten Vergleich zur Therapieform mit Calcineurin-Inhibitoren erschweren lässt. Grundsätzlich wird der Erfolg der Therapie zur Reduzierung Calcineurin-Inhibitor-bedingten Nebenwirkungen mittels Mycophenolatmofetil von der Dauer und der Intensität der Calcineurin-Therapie mit Blick auf die Schwere der Erkrankung bestimmt und erfordert einen frühzeitigen Einsatz von Mycophenolatmofetil.

Der im Vorfeld beschriebenen Fragestellung, die eine Verbesserung der Calcineurin-Inhibitor-bedingten Nebenwirkungen, in Form von renalen, diabetogenen und vaskulären Veränderungen, durch den Einsatz von Mycophenolatmofetil beinhaltet, kann anhand der gegenwärtigen Studienergebnissen eine positive Bestätigung folgen. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass eine signifikante Reduzierung kardiovaskulärer Komplikationen einem langfristigen Prozess unterliegt.

4.3 De novo Malignome

Trotz der stetigen Verbesserung des Langzeitüberlebens lebertransplantierte Patienten auf der Grundlage einer optimierten immunsuppressiven Therapie, sind maligne Veränderungen neben kardiovaskulären Komplikationen die häufigsten Ursachen der Langzeit-Mortalität.

Die Ätiologie postoperativer Malignome erscheint multifaktoriell bedingt, steigt jedoch hinsichtlich der Inzidenz mit der Zeit und der immunsuppressiven Intensität. (Dantal et al. 1998) In einer Untersuchung von Saigal et al. von über 1200 Lebertransplantierten Patienten wurde eine Inzidenz von 2,6% für maligne Veränderungen (außer Lymphome) in einer Beobachtungszeit von 79 Monaten nach Transplantation angegeben. (Saigal et al. 2002) Darüber hinaus werden 25 Jahre nach Transplantation de novo Malignome bei 49,3% der nierentransplantierten Patienten beobachtet. (Wimmer et al. 2007) Im Allgemeinen lässt sich ein 4-500-fach erhöhtes Risiko neoplastischer Veränderungen für transplantierte Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung, in Abhängigkeit von der Studienmethode und der Patientenselektion, beschreiben. (Robson et al. 2005) Hinsichtlich der Tumorart stehen vor allem Karzinome der Haut, der Lunge und der Mundhöhle sowie des Larynx und Pharynx im Vordergrund. (Wimmer et al. 2007)

Bezüglich der immunsuppressiven Therapie steigt die Tumorinzidenz mit der Zeit: Azathioprin (AZA) < Cyclosporin A (CyA) < CyA/AZA < Tacrolimus (Tac) < Tac/Mycophenolatmofetil (MMF) < CyA/MMF und fällt für mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) am geringsten aus. (Wimmer et al. 2007, Kauffman et al. 2006) Entsprechend der aktuellen Studie wird unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil eine geringere Häufigkeit maligner Tumoren (2,7%) aufgezeigt als unter einer Calcineurin-Inhibitor-Therapie (7%). Gleichzeitig wurden vor Studienbeginn unter der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus oder Cyclosporin in 5 Fällen neoplastische Veränderungen diagnostiziert, die einer kurativen Therapie zugänglich waren. Aus histologischer Sicht stellten Tumoren, die nach Studienbeginn auftraten, in der Mehrzahl Plattenepithel- bzw. Adenokarzinome des Mundbodens, des Nasen- und Rachenraumes und der Lunge dar. Auffallend häufig waren Patienten (in 5 von 7 Fällen) mit einer Äthyltoxischen Zirrhose als Grunderkrankung vor Lebertransplantation betroffen, was sich mit der Beobachtung von Saigal et al. für eine nutritiv-toxischen Leberzirrhose als Risikofaktor für die Tumorentwicklung nach Lebertransplantation, vergleichen lässt. (Saigal et al. 2002)

Das Auftreten neoplastischer Veränderungen führte in 3 von 5 Fällen zum Tode. In zwei weiteren Fällen lag die Ursache in einer kardiovaskulären bzw. einer lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) begründet.

Inwiefern eine Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil für das Neuauftreten maligner Veränderungen verantwortlich ist, kann aufgrund der kurzen Studienteilnahme

der betroffenen Patienten noch nicht verifiziert werden, zeigt jedoch eine geringere Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Calcineurin-Inhibitor auf.

4.4 Neurologische Komplikationen

Neben neoplastischen Veränderungen erscheinen auch neurologischer Komplikationen nach Lebertransplantation multifaktoriell bedingt; wird dennoch einer Calcineurin-Inhibitor-betonten Immunsuppression eine entscheidende Rolle dabei zugeschrieben. (Jain et al. 2000) Die Pathogenese der Calcineurin-induzierten ZNS-Störung erscheint weiterhin unklar, indem die klinischen Symptome Ursprung der direkten Medikamententoxizität sein können oder indirekt über eine Calcineurin-Inhibitor-bedingte Hypermagnesämie, Hypercholesterinämie bzw. arteriellen Hypertonie oder der Kombination aus diesen verursacht werden. (Sklar 2006)

Zu den häufigsten neurologischen Symptomen gehören Kopfschmerzen, visuelle und akustische Halluzinationen, Psychosen sowie Spastiken, Paresen und Ataxien. (Sklar 2006)

In der aktuellen Studie wurden vor allem Kopfschmerzen sowie eine Schwindelsymptomatik, in seltenen Fällen auch Schluck-, Schlaf und Sprachstörungen, unter der immunsuppressiven Therapie beschrieben. Unterschiede in der Häufigkeit neurologischer Beschwerden zwischen beiden Gruppen konnten nicht aufgezeigt werden. Ebenso konnte ein Zusammenhang zu einer direkten Medikamentenintoxikation nicht genau verifiziert werden, können die bereits genannten Symptome gleichzeitig auch Ursache einer arteriellen Hypertonie, die bei 60% der betroffenen Patienten vorliegt, sein.

4.5 Infektionen

Vornehmlich von der Intensität der Immunsuppression abhängig, zählen Infektionen, bakterieller oder viraler Genese, zu den häufigsten frühen immunologischen Komplikationen einer Organtransplantation. (Lopez et al. 2006) Das Auftreten infektiöser Komplikationen im späten Verlauf nach einer Transplantation entspricht, unter der Voraussetzung einer moderaten Immunsuppression, in der Frequenz, der Infektionsart und der auslösenden Keime, der der Normalbevölkerung. Hingegen sind

Patienten unter einer stärkeren Dosierung der Immunsuppression einem erhöhten Risiko ausgesetzt, opportunistische Infektionen zu erleiden. (Fishman & Rubin 1998)

In Untersuchungen einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie nach Lebertransplantation wurden Infektionen, vornehmlich HSV-Infektionen, in 6% (Jimenez-Perez et al. 2006) bis 30% der Fälle (Moreno et al. 2003) beschrieben. Diese Ergebnisse lassen sich mit der gegenwärtigen Studie nicht vergleichen, werden in der Mehrheit (20%) vorrangig bakterielle Infektionen des Bronchial- und Harnwegssystems für Patienten unter einer Mycophenolatmofetil-Therapie erfasst. Infektionen opportunistischer Keime, insbesondere Herpes simplex Virus – Infektionen, konnten hingegen in der Kontrollgruppe (3%) beschrieben werden und könnten die Verbindung zu einer wirkungsstärkeren Immunsuppression aufzeigen. Im weiteren Sinne hemmt Mycophenolsäure die IMPDH von Eukaryonten effektiver als von Prokaryonten, so dass die Replikation von Bakterien durch Mycophenolatmofetil nur begrenzt gehemmt wird, jedoch die Aktivität gegenüber Protozoen und Pilzen gesteigert ist und das gehäufte Auftreten bakterieller Infektionen unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil damit erklärt werden könnte. (Rupprecht & Mistry-Burchardi 2005)

4.6 Hepatitis C - Reinfektion

Zu den häufigsten Indikationen einer Lebertransplantation zählen zirrhotische Veränderungen der Leber auf der Grundlage viraler Infektionen. Eine Hepatitis C – Virusinfektion stellte in der aktuellen Studie mit 18,5% die zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation dar und wurde nach Transplantation in 93% der Fälle als HCV – Reinfektion des Transplantates anhand einer HCV-RNA-Bestimmung positiv nachgewiesen. Dies stimmt mit Untersuchungen zur Rekurrenz einer Hepatitis C – Infektion nach Lebertransplantation, überein, die zu fast 100% mittels einer HCV-RNA-PCR postoperativ nachgewiesen werden kann. (Wright et al. 1992)

Hinsichtlich fibrotischer und entzündlicher Veränderungen der Leber unter einer Hepatitis C – Reinfektion, gewinnt der Einsatz von Mycophenolatmofetil als immunsuppressive Therapie an Bedeutung, indem Mycophenolatmofetil vermutlich einen antiviralen und antifibrotischen sowie antiinflammatorischen Effekt aufweist. (Altschuler 2001, Gong et al. 1999, Neyts & De 2001, Ying et al. 2000)

In einer Untersuchung von Bahra et al. konnte unter der kombinierten Therapie bestehenden aus einem Calcineurin-Inhibitor und Mycophenolatmofetil ein positiver

Effekt für die Fibroseprogression und entzündliche Aktivität des Transplantats nachgewiesen werden. Des Weiteren stellte sich unter der erweiterten Therapie mit Mycophenolatmofetil eine Verbesserung des Transaminasenwertes ALAT ein. (Bahra et al. 2005)

Bezüglich der aktuellen Studie wurden vergleichsweise bessere ALAT-Werte für Patienten unter einer Mycophenolatmofetil-Therapie aufgezeigt als für Hepatitis C – Patienten mit einer Calcineurin-Inhibitor-Therapie. Die Fibroseprogression stellte sich gleichzeitig in der Kontrollgruppe stärker dar, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zur MMF-Gruppe aufzuzeigen. Eine erstmalige Hepatitis C – Reinfektion trat in beiden Gruppen nicht auf. Zur Behandlung einer wiederholten Reinfektion nach Studienbeginn (31% in der MMF-Gruppe und 21% in der Kontrollgruppe) wurde für beide Gruppen eine antivirale Therapie mit Peginterferon alpha-2a bzw. alpha-2b in Kombination mit Ribavirin oder allein durchgeführt. In Verbindung mit einer Mycophenolatmofetil-Therapie führte die kombinierte antivirale Therapie in zwei Fällen zu einer Panzytopenie und folglich zum Absetzen des Mycophenolatmofetils. Die unter der antiviralen Therapie mit Interferon und Ribavirin bekannten hämatologischen Nebenwirkungen, im Sinne einer Anämie, erscheinen in Verbindung mit Mycophenolatmofetil verstärkt; es zeigt sich unter einer Therapie mit Mycophenolatmofetil neben der Lymphozytenhemmung auch eine supprimierende Wirkung auf erythropoetische Zellen, folglich einer Hämoglobinsenkung mit resultierenden Anämie sowie einer Thrombozytopenie und Leukozytopenie. (van Besouw et al. 1999) Darüber hinaus wird Mycophenolatmofetil ein antiviraler Effekt zugeschrieben, der auf dem gemeinsamen Wirkmechanismus von Mycophenolatmofetil und Ribavirin, entsprechend der Inhibition der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), beruht. (Gong et al. 1999) Im Vergleich beider Studiengruppen stellt sich jedoch unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil eine um 10% erhöhte Reinfektionsrate dar und stützt die Beobachtung von Cornberg et al., indem der antivirale Effekt von Ribavirin nicht nur in der Hemmung der IMPDH begründet liegt. (Cornberg et al. 2002)

4.7 Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen

Neben hämatologischen Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil beschrieben werden und sich vornehmlich in einer

Hämoglobinsenkung und einer Reduzierung von Thrombo- und Leukozyten äußern, stehen gastrointestinale Störungen oft im Zusammenhang mit einer Mycophenolatmofetil-Behandlung:

Gastrointestinale Störungen treten häufig nach Transplantation auf und stehen insbesondere in der frühen postoperativen Phase in Verbindung mit dem operativen Eingriff einerseits und mit einer antibiotischen Therapie andererseits. Weiterhin sind vor allem CMV-Infektionen und die immunsuppressive Therapie, aber auch im Vorfeld bestehende Magen-Darm-Erkrankungen des Patienten für das Auftreten gastrointestinaler Störungen von Bedeutung. (Ginsburg & Thuluvath 2005)

Aus klinischer Sicht stellen gastrointestinale Probleme nach Transplantation eine wesentliche Beeinträchtigung aber auch Gefährdung des betroffenen Patienten dar, indem unter einer reaktiven Dosisverminderung der Immunsuppression oder einer Therapieumstellung das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion und folglich das Organversagen erhöht wird. (Bunnapradist et al. 2006, Tierce et al. 2005) Dies gilt insbesondere für den Einsatz von Mycophenolatmofetil, liegt doch in erster Linie die Diskontinuität der Medikamenteneinnahme in einer erhöhten Inzidenz für gastrointestinale Beschwerden von 14 (Moreno Planas et al. 2004) bis 51% (Wiesner et al. 2001) für Lebertransplantierte Patienten begründet.

Durchfallerkrankungen werden jedoch nicht nur für Mycophenolatmofetil, sondern auch für andere Immunsuppressiva aufgezeigt. Angaben zur Häufigkeit gastrointestinaler Störungen unter einer Calcineurin-Inhibitor-Therapie sind dennoch nicht konsistent. Es wird für Cyclosporin A eine Inzidenz 27-47% und für Tacrolimus von 37% angegeben. (Ginsburg & Thuluvath 2005)

Bezüglich der gegenwärtigen Studie werden sowohl für Patienten unter einer Mycophenolatmofetil-Therapie, als auch für die Vergleichsgruppe mit einer Calcineurin-Inhibitor-Therapie in 33% der Fälle gastrointestinale Beschwerden aufgezeigt, die vornehmlich in Form einer Diarrhoe beschrieben wurden. Die Abgrenzung zu bereits bekannten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Colitis ulcerosa bei PSC-Patienten) oder zusätzlich verwendeten Medikamenten, die gastrointestinale Nebenwirkungen aufweisen, erscheint für den Erhalt einer Ursachen-Wirkungs-Beziehung erschwert. In jeden Fall gilt, dass gastrointestinale Beschwerden zu keinem Abbruch oder einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie geführt haben und erklärt einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten gastrointestinaler

Störungen und dem zurückliegenden Transplantationszeitpunkt und demzufolge dem Beginn des Einsetzens der Immunsuppression.

4.8 Akute Abstoßungsreaktionen und Transaminasenveränderungen

Akute Abstoßungsreaktionen ereignen sich mehrheitlich in den ersten Monaten nach einer Transplantation und gehen mit einem erhöhten Risiko der Resistenz gegenüber der medikamentösen Therapie, der Entwicklung einer chronischen Rejektion oder gar einem Transplantatverlust einher, wenn sie im späteren Verlauf nach Transplantation auftreten. (Florman et al. 2004)

Im Zusammenhang mit einer akuten Rejektion stehen vor allem die Grunderkrankung des transplantierten Patienten und eine geringe Immunsuppression, die innerhalb des ersten Jahres aufgrund der Vermeidung opportunistischer Infekte, Medikamentenintoxikationen und der Entwicklung neoplastischer Veränderungen angestrebt wird. (Ramji et al. 2002)

Die Inzidenz einer frühen Abstoßungsreaktion, im Sinne einer postoperativen akuten Rejektion 3-6 Monate nach erfolgter Transplantation, beträgt 40-60%, während späte Rejektionen in 7-23% der Fälle beschrieben werden. (Ramji et al. 2002, Akamatsu et al. 2006)

Angaben zur Häufigkeit akuter Abstoßungen entstammen vornehmlich Untersuchungen von lebertransplantierten Patienten, die eine Basisimmunsuppression mit Tacrolimus oder Cyclosporin A erhielten und beziehen in der Regel Patienten jeglicher Grunderkrankung mit Indikation zur Lebertransplantation ein. In einer Untersuchung von Florman et al., in der eine Inzidenz von 8,1% für eine späte akute Abstoßungsreaktion aufgezeigt wird, sind vor allem Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, insbesondere in Form einer PSC, einem erhöhten Abstoßungsrisiko ausgesetzt. (Florman et al. 2004)

Anhand der vorliegenden Studie konnte bezüglich eines erhöhten Risikos für eine akute Abstoßungsreaktion für Patienten mit einer autoimmunologischen Grunderkrankung keine Bestätigung erfolgen. Jedoch ergeben sich gruppenübergreifend für 5 von 16 Patienten mit einer PBC als Grunderkrankung im Verlauf der Studie erhöhte Lebertransaminasenwerte, die in einer Erweiterung der immunsuppressiven Therapie mündeten.

Keine Berücksichtigung fanden, in der bereits genannten Studie von Florman et al., hingegen Patienten mit einer Hepatitis C – Virusinfektion als Grunderkrankung. Im Falle eines Verdachtes einer akuten Abstoßungsreaktion erscheint die Abgrenzung zu einer

Hepatitis C – Reinfektion aus histopathologischen Gesichtspunkten erschwert. (Schmeding et al. 2006) In der aktuellen Studie wiesen 2 Hepatitis C – Patienten gleichzeitig zum Befund einer akuten Abstoßungsreaktion eine erhöhte Viruslast mit dem Verdacht einer Hepatitis C – Reinfektion auf. Entsprechend steht sowohl die primäre Ursache der Leberveränderung als auch die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen unter einer Therapie mit Mycophenolatmofetil aber auch unter einer Calcineurin-Inhibitoren-Therapie einer erschweren Auswertung gegenüber.

Jedoch gilt, dass, einschließlich der o.g. Hepatitis C – Patienten, anhand der vorliegenden Studienergebnissen unter einer Monotherapie mit Mycophenolatmofetil eine erhöhte Inzidenz von 10,7% für eine akute Abstoßungsreaktion 24 Monate nach Studienaufnahme aufgezeigt werden kann; verglichen mit der Häufigkeit von 1,4% für eine akuten Rejektion innerhalb der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der zum Studienbeginn aufgeführten Fragestellung zur Beurteilung des Auftretens später akuter Abstoßungsreaktionen unter der immunsuppressiven Therapie mit den Standardmedikamenten Tacrolimus oder Cyclosporin A und dem Studienmedikament Mycophenolatmofetil ist ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen zu erkennen.

Dennoch ist die Rate später akuter Abstoßungsreaktionen unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil der Literatur entsprechend: Bezüglich vergleichbarer Studien zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren werden Rejektionsraten von 3 (Pierini et al. 2005) bis 22% (Schlitt et al. 2001) angegeben; während unter einer unakzeptablen Abstoßungsrate von 60% (3 von 5 Patienten) in einer Untersuchung von Stewart et al. der Studienabbruch eingeleitet wurde. (Stewart et al. 2001)

Einer entsprechend im Vergleich geringen Abstoßungsrate von 10,7% in der gegenwärtigen Studie, stehen dennoch Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten ohne histologisch gesicherten Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion gegenüber, die während der Konversion auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie zu beobachten waren und zur Beendigung der Therapieumstellung führten. Infolge wurde eine kombinierte Immunsuppression mit einem Calcineurin-Inhibitor eingeleitet.

Es können im Verlauf erhöhte Transaminasenwerte (ASAT/ALAT) für insgesamt 13 Patienten (17,3%) der MMF-Gruppe und 4 Patienten (5,6%) der Kontrollgruppe aufgezeigt werden, die zum Zeitpunkt für eine geringe Immunisierung sprechen können. Unter anderen können in 3 von 4 Fällen der Kontrollgruppe die Grunderkrankung PBC

als Ursache für den Transaminasenanstieg und folglich für einen erhöhten Bedarf an einer immunsuppressiven Therapie angesehen werden.

Für den Verlauf laborchemischer Parameter, der Hinweise für eine toxische Belastung der Leber unter der immunsuppressiven Therapie gibt, kann zwischen der Behandlung mit Mycophenolatmofetil und einem Calcineurin-Inhibitor kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Auch nach einem kurzfristigen Transaminasenanstieg zum Studienbeginn werden im Verlauf normale, im Referenzbereich liegende, Laborparameter aufrechterhalten.

Eine akute Abstoßungsreaktion wurde vor allem kurz nach Absetzen des Calcineurin-Inhibitors und im Fall einer plötzlichen Transaminasenveränderung ohne histologischen Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Mycophenolatmofetil-Monotherapie beobachtet. Unter diesem Gesichtspunkt wurde aus Sicherheitsgründen auf eine Umstellung verzichtet. Nach Wiedereinsetzen eines Calcineurin-Inhibitors in geringer Dosierung, waren die Transaminasenwerte rückläufig. Demnach ist insbesondere in den ersten Monaten einer geplanten Umstellung auf Mycophenolatmofetil ein intensives Monitoring zur Sicherheit und Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen und folglich eines Transplantatverlustes obligat.

5 Zusammenfassung

Die Lebertransplantation stellt für Patienten mit einer terminalen Leberinsuffizienz oder einem akuten Leberversagen die einzige Therapieoption dar und geht seit 1980 mit einer kontinuierlichen Verbesserung der Überlebensrate dieser Patienten einher. Ursächlich für diesen Erfolg stehen vor allem die Verfeinerung der operativen Technik, der Fortschritt in der Organkonservierung, die Verbesserung des postoperativen Managements und die stetige Entwicklung der immunsuppressiven Therapie zum Organerhalt nach Transplantation.

Mit der Einführung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (Sandimmun®, Novartis Pharma AG) und darauf folgend Tacrolimus (Prograf®, ehem. Fujisawa Pharmaceuticals) konnten das Patientenüberleben sowie die Transplantatfunktion drastisch verbessert werden, indem akute Abstoßungsreaktionen vorgebeugt werden, aber auch Steroidresistente sowie chronische Rejektionen therapiert werden konnten. Gleichzeitig mit dem ausgeprägten immunologischen Wirkmechanismus werden jedoch unter der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren auch nicht-immunologischen Wirkungen aufgezeigt, die die Morbidität und Mortalität transplantierte Patienten beeinflussen können.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren zählen vor allem renale, vaskuläre und neurologische Veränderungen. Daneben können unter dem chronischen Einsatz von Cyclosporin A neoplastische Veränderungen sowie vornehmlich unter der Therapie mit Tacrolimus im postoperativen Verlauf das Neuauftreten eines Diabetes mellitus gehäuft beobachtet werden.

Trotz der Diskrepanz schwerer nicht-immunologischer Nebenwirkungen unter dem Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren, stellen diese, auf der Grundlage ihrer großen Wirksamkeit gegenüber der Vermeidung akuter Transplantatabstoßungen, aktuell die Immunsuppression der Wahl nach Lebertransplantation dar.

Hinsichtlich der im Vorfeld angesprochenen Nebenwirkungen einer Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren, insbesondere das Auftreten renaler Veränderungen, einem gesteigertem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sowie einer erhöhten Inzidenz neoplastischer Veränderungen und folglich einer erhöhten Sterblichkeit, stellt das primäre Ziel der aktuellen prospektiv, kontrolliert und randomisierten Studie zur Konversion von Calcineurin-Inhibitoren auf Mycophenolatmofetil-Monotherapie die

Überprüfung der Sicherheit einer Calcineurin-Inhibitor-freien Immunsuppression bezüglich akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen sowie einer möglichen Reduzierung beschriebener Nebenwirkungen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation dar.

Mycophenolatmofetil (CellCept®, Roche AG), ein Morpholinethylester der Mycophenolsäure, hemmt über die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), das Schlüsselenzym der de-novo Purinsynthese, sowohl die B – als auch die T – Lymphozyten-Proliferation.

Im Gegensatz zu Calcineurin-Inhibitoren können unter dieser Immunsuppression bekannte nicht-immunologische Nebenwirkungen nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus erhält Mycophenolatmofetil mit der Indikation zur Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen die gewünschte Effizienz und Sicherheit und kann in der Therapie Steroidresistenter und chronischer Rejektionen sowie Transplantat-Dysfunktionen eine stabile Leberfunktion aufrechterhalten.

Aktuell wird Mycophenolatmofetil vor allem bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion routinemäßig in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren in herabgesetzter Dosierung eingesetzt. Studien zur Wirksamkeit einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie beruhen daher vornehmlich auf Untersuchung zur Verbesserung einer chronischen Niereninsuffizienz aber auch einer arteriellen Hypertonie, die auf einen langjährigen Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren zurückgeführt werden kann. Eine Reduzierung dieser genannten Nebenwirkungen konnte nicht nur in den vornehmlich retrospektiven Untersuchungen aufgezeigt werden; diese Beobachtung kann gleichzeitig in der gegenwärtigen 24 Monate umfassenden Studie, insbesondere für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, bestätigt werden. Des Weiteren können unter der Monotherapie mit Mycophenolatmofetil für Patienten mit einer arteriellen Hypertonie gering verbesserte systolische und diastolische Blutdruckwerte aufgezeigt werden, die in einer Verringerung der antihypertensiven Therapie münden und das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, einschließlich einer verbesserten Nierenfunktionsleistung und einem stabilen Blutzuckerspiegel bei bekannten Diabetes mellitus, nachhaltig positiv beeinflussen. Gleichzeitig zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wird das Langzeitpatientenüberleben durch das Neuauftreten neoplastischer Veränderungen bestimmt und anhand der vorliegenden Studie unter einer Therapie mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zur Standardtherapie

mit einem Calcineurin-Inhibitor in einer geringeren Häufigkeit dokumentiert. Keine charakteristischen Unterschiede zeigen beide Therapieformen unter dem Gesichtspunkt gastrointestinaler Nebenwirkungen auf. Gleiches gilt für die Verbesserung der Leber-Fibroseprogression bei Patienten mit einer Hepatitis C – Viruserkrankung, die unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil in vergangenen Studien aufgezeigt werden konnte. Hinsichtlich des Auftretens bakterieller und viraler Infektionen, können unter Mycophenolatmofetil vermehrt bakterielle Infektionen nachgewiesen werden, während unter Calcineurin-Inhibitoren in sehr seltenen Fällen virale Infektionen zu beobachten waren.

Neben hämatologischen Nebenwirkungen einer Mycophenolatmofetil-Therapie, die durch den Einsatz von Interferon zur Hepatitis C – Reinfektionstherapie getriggert wurden, stellen in der Phase der Konversion auf Mycophenolatmofetil Transaminasenveränderungen ohne histologischen Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion sowie gesicherte akute Rejektionen innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn der Mycophenolatmofetil-Monotherapie signifikante Unterschiede beider Therapieformen dar. Eine Abstoßungsrate von 10,7% unter der immunsuppressiven Therapie mit Mycophenolatmofetil steht einer Rejektionsrate von 1,4% unter der Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor gegenüber und ist mit Angaben aus der Literatur vergleichbar.

Bezüglich der im Studienziel genannten Überprüfung der Sicherheit einer Calcineurin-Inhibitor-freien Immunsuppression, setzen insbesondere die Zeitpunkte der Umstellungsphase und der ersten sechs Monate einer Mycophenolatmofetil-Monotherapie ein intensives Patienten-Monitoring zur Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen und folglich eines Transplantatverlustes voraus.

Innerhalb der zwei-jährigen Untersuchung konnten zwei Drittel der 75 Patienten umfassenden Studiengruppe erfolgreich auf eine Monotherapie mit Mycophenolatmofetil umgestellt werden. Ein Drittel dieser Gruppe erhielt aufgrund einer akuten Transaminasenveränderung oder Abstoßungsreaktion erneut eine Dualtherapie bestehend aus Mycophenolatmofetil und einen Calcineurin-Inhibitor bzw. eine Calcineurin-Inhibitor-Monotherapie. Innerhalb der Kontrollgruppe konnte in 10% der Fälle eine Calcineurin-Inhibitor-Monotherapie aufgrund einer stetigen Nierenfunktionsverschlechterung nicht weitergeführt werden, so dass eine Therapieumstellung auf Mycophenolatmofetil eingeleitet werden musste.

Es können dennoch für diese Gruppe über den Studienverlauf kontinuierlich stabile und der Norm entsprechende Laborparameter sowie geringe Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie aufgezeigt werden, die auf eine sehr gute Medikamentenverträglichkeit hinweisen.

Nichtsdestotrotz profitieren insbesondere Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz unter einer Calcineurin-Therapie von einer Umstellung auf Mycophenolatmofetil. Dies gilt gleichzeitig für Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen; denn geht der Erfolg einer Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil zur Vermeidung bzw. zur Verbesserung sowohl akuter als auch chronischer Erkrankungen mit einem möglichst frühen Beginn dieser einher.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR et al. 1997. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 64(12):1801-7
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y et al. 2006. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 12(41):6674-7
3. Allison AC, Eugui EM. 2005. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 80(2 Suppl):S181-S190
4. Allison AC, Eugui EM. 2000. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47(2-3):85-118
5. Altschuler EL. 2001. Consideration of mycophenolate mofetil for idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Hypotheses* 57(6):701-2
6. Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E, Muller T, Hofmeister F et al. 2000. Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 14(3):195-7
7. Asberg A. 2003. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 63(4):367-78
8. Bahra M, Neumann UI, Jacob D, Puhl G, Klupp J et al. 2005. MMF and calcineurin taper in recurrent hepatitis C after liver transplantation: impact on histological course. *Am. J. Transplant.* 5(2):406-11
9. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N et al. 2000. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 69(9):1886-90
10. Beckebaum S, Cicinnati VR, Klein CG, Brokalaki E, Yu Z et al. 2004. Impact of combined mycophenolate mofetil and low-dose calcineurin inhibitor therapy on renal function, cardiovascular risk factors, and graft function in liver transplant patients: preliminary results of an open prospective study. *Transplant. Proc.* 36(9):2671-4

11. Bilbao I, Castells L, Rojas L, Cancino J, Dopazo C et al. 2006. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int. Immunopharmacol.* 6(13-14):1977-83
12. Bostom AD, Brown RS, Jr., Chavers BM, Coffman TM, Cosio FG et al. 2002. Prevention of post-transplant cardiovascular disease--report and recommendations of an ad hoc group. *Am. J. Transplant.* 2(6):491-500
13. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL et al. 2006. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 82(1):102-7
14. Burchardi Ch. 2005. Calcineurininhibitoren. In *Immunosuppression*, ed. H Rupprecht, Ch Burchardi, N Mistry-Burchardi, M Fischereeder, S Weidner, 1:2-48. München.
15. Burke GW, Ciancio G, Alejandro R, Roth D, Ricordi C et al. 1998. Cholesterol control: long-term benefit of pancreas-kidney transplantation with FK 506 immunosuppression. *Transplant. Proc.* 30(2):513-4
16. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y. 1993. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J. Biol. Chem.* 268(36):27286-90
17. Cornberg M, Hinrichsen H, Teuber G, Berg T, Naumann U et al. 2002. Mycophenolate mofetil in combination with recombinant interferon alfa-2a in interferon-nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 37(6):843-7
18. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. 2001. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 59(2):732-7
19. Danesi R. 2005. Cytotoxic drugs. In *Principles of Immunopharmacology*, ed. FP Nijkamp, MJ Parnham, C10:465-481. Basel, Boston, Berlin.
20. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G et al. 1998. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 351(9103):623-8
21. Demirbas A, Tuncer M, Yavuz A, Gurkan A, Kacar S et al. 2004. Influence of tacrolimus plus mycophenolate mofetil regimens on acute rejection rate

and diabetes mellitus development in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 36(1):175-7

22. Deutsche Stiftung Organtransplantation. 2006. *Organspende und Transplantation in Deutschland.*
23. Dikow R, Degenhard M, Kraus T, Sauer P, Schemmer P et al. 2004. Blood pressure profile and treatment quality in liver allograft recipients-benefit of tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant. Proc.* 36(5):1512-5
24. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. 2001. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation. *Drugs* 61(13):1957-2016
25. Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS. 1998. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 65(2):180-7
26. Eugui EM. 2002. Fibrogenesis in chronic allograft rejection: underlying mechanisms and pharmacological control. *Transplant. Proc.* 34(7):2867-71
27. Fairbanks KD, Thuluvath PJ. 2004. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant recipients: a single center experience. *Liver Transpl.* 10(9):1189-94
28. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. 1998. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 66(1):59-66
29. Fisher RA, Stone JJ, Wolfe LG, Rodgers CM, Anderson ML et al. 2004. Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation. *Clin. Transplant.* 18(4):463-72
30. Fishman JA, Rubin RH. 1998. Infection in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 338(24):1741-51
31. Florman S, Schiano T, Kim L, Maman D, Levay A et al. 2004. The incidence and significance of late acute cellular rejection (>1000 days) after liver transplantation. *Clin. Transplant.* 18(2):152-5

32. Furukawa H, Todo S. 2004. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 36(2 Suppl):274S-84S
33. Ginsburg PM, Thuluvath PJ. 2005. Diarrhea in liver transplant recipients: etiology and management. *Liver Transpl.* 11(8):881-90
34. Gong ZJ, De MS, Clarysse C, Verslype C, Neyts J et al. 1999. Mycophenolic acid, an immunosuppressive agent, inhibits HBV replication in vitro. *J. Viral Hepat.* 6(3):229-36
35. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP et al. 1997. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin. Transplant.* 11(1):60-5
36. Haug C, Schmid-Kotsas A, Linder T, Jehle PM, Bachem MG et al. 2002. The immunosuppressive drug mycophenolic acid reduces endothelin-1 synthesis in endothelial cells and renal epithelial cells. *Clin. Sci. (Lond)* 103 Suppl 48:76S-80S
37. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, Emond J, Nikolai B et al. 1999. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 67(5):707-12
38. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. 2003. Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 35(5):1877-9
39. Jain A, Brody D, Hamad I, Rishi N, Kanal E, Fung J. 2000. Conversion to neoral for neurotoxicity after primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 69(1):172-6
40. Jain A, Kashyap R, Dodson F, Kramer D, Hamad I et al. 2001. A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplantation: a single center report. *Transplantation* 72(6):1091-7
41. Jain A, Vekatramanan R, Eghtesad B, Gadomski M, Mohanka R et al. 2005. Long-term outcome of adding mycophenolate mofetil to tacrolimus for nephrotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 80(6):859-64

42. Jiang H, Yang XF, Wynn C, Soriano R, Krishnan K et al. 2001. IL-10: a tacrolimus-specific cytotoxic mediator in ongoing allograft rejection. *Transplant. Proc.* 33(1-2):510-3
43. Jimenez-Perez M, Lozano Rey JM, Marin GD, Olmedo MR, de la Cruz LJ, Rodrigo Lopez JM. 2006. Efficacy and Safety of Monotherapy With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation. *Transplant. Proc.* 38(8):2480-1
44. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, Ribes D, Cointault O et al. 2005. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol. Dial. Transplant.* 20(10):2231-6
45. Karow T, Lang R. 2007. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Puhlheim.
46. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. 2003. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 3(2):178-85
47. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. 2006. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl. Int.* 19(8):607-20
48. Klupp J, Bechstein WO, Platz KP, Keck H, Lemmens HP et al. 1997. Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation--first results. *Transpl. Int.* 10(3):223-8
49. Lopez MM, Valenzuela JE, Alvarez FC, Lopez-Alvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. 2006. Long-term problems related to immunosuppression. *Transpl. Immunol.* 17(1):31-5
50. McCauley J. 1993. The nephrotoxicity of FK506 as compared with cyclosporine. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2(4):662-9
51. McCauley J, van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. 1990. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 55(2):121-8
52. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons M, V, Rubio GE, Gomez CA, Lopez-Monclus J et al. 2004. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 4(10):1650-5

53. Moreno JM, Rubio E, Gomez A, Lopez-Monclus J, Herreros A et al. 2003. Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil as monotherapy in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 35(5):1874-6
54. Neuhaus P, Pfitzmann R. 2005. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation*, Bremen.
55. Neyts J, De CE. 2001. The anti-herpesvirus activity of (1'S,2'R)-9-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)-cycloprop-1'-yl]methyl]guanine is markedly potentiated by the immunosuppressive agent mycophenolate mofetil. *Antiviral Res.* 49(2):121-7
56. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB et al. 2003. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 349(10):931-40
57. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. 2001. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr. Opin. Crit Care* 7(6):384-9
58. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R et al. 2003. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation* 76(1):130-6
59. Pierini A, Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Franchello A, Salizzoni M. 2005. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 37(6):2614-5
60. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. 1997. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63(7):977-83
61. Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R et al. 2002. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol.* 39(4):229-33
62. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. 2002. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am. J. Surg.* 183(5):595-9
63. Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW et al. 2003. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with

calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 75(2):186-90

64. Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH et al. 2002. Late acute rejection after liver transplantation: the Western Canada experience. *Liver Transpl.* 8(10):945-51
65. Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. 2005. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study results. *Transplantation* 80(1):18-25
66. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. 2005. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.* 5(12):2954-60
67. Rupprecht H, Mistry-Burchardi N. 2005. Antimetabolite. In *Immunsuppression*, ed. H Rupprecht, Ch Burchardi, N Mistry-Burchardi, M Fischereeder, S Weidner, 2:50-110. München.
68. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. 2002. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 8(5):482-7
69. Schlitt HJ. 2006. *Lebensqualität nach Transplantation*, Stuttgart.
70. Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N et al. 2001. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 357(9256):587-91
71. Schmeding M, Dankof A, Krenn V, Krukemeyer MG, Koch M et al. 2006. C4d in acute rejection after liver transplantation--a valuable tool in differential diagnosis to hepatitis C recurrence. *Am. J. Transplant.* 6(3):523-30
72. Schrem H, Luck R, Becker T, Nashan B, Klempnauer J. 2004. Update on liver transplantation using cyclosporine. *Transplant. Proc.* 36(9):2525-31
73. Schuurman H. 2005. Immunosuppressives in transplant rejection. In *Principles of Immunopharmacology*, ed. FP Nijkamp, MJ Parnham, C.9:441-463. Basel, Boston, Berlin.

74. Shaw LM, Pawinski T, Korecka M, Nawrocki A. 2002. Monitoring of mycophenolic acid in clinical transplantation. *Ther. Drug Monit.* 24(1):68-73
75. Sklar EM. 2006. Post-transplant neurotoxicity: what role do calcineurin inhibitors actually play? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 27(8):1602-3
76. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schroter GP, Weil R, III et al. 1981. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant. Proc.* 13(1 Pt 1):281-5
77. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. 1989. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 2(8670):1000-4
78. Stewart SF, Hudson M, Talbot D, Manas D, Day CP. 2001. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Lancet* 357(9256):609-10
79. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. 1999. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 20(5):437-49
80. Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, Kilburg A, Ferguson RM. 2005. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin. Transplant.* 19(6):779-84
81. van Besouw NM, van der Mast BJ, Smak Gregoor PJ, Hesse CJ, Ijzermans JN et al. 1999. Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant patients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14(11):2710-3
82. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A et al. 2001. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 7(5):442-50
83. Wilasrusmee C, Da SM, Singh B, Siddiqui J, Bruch D et al. 2003. Morphological and biochemical effects of immunosuppressive drugs in a capillary tube assay for endothelial dysfunction. *Clin. Transplant.* 17 Suppl 9:6-12
84. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H et al. 2007. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal

transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich.
Kidney Int.

85. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR et al. 1992. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 103(1):317-22
86. Ying C, De CE, Neyts J. 2000. Ribavirin and mycophenolic acid potentiate the activity of guanine- and diaminopurine-based nucleoside analogues against hepatitis B virus. *Antiviral Res.* 48(2):117-24

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderung der Kreatininwerte nach Studienbeginn	28
Abbildung 2: Kreatinin-Verlauf von 3 Patienten nach Umstellung auf Mycophenolatmofetil und 4 Patienten mit einer Dualtherapie (CI und MMF) nach Nierenfunktionsverschlechterung unter einer Calcineurin-Monotherapie	30
Abbildung 3: Blutzuckerspiegel (mg/dl) im Studienverlauf	33
Abbildung 4: Transaminasenverlauf (ASAT in U/l) bei Patienten mit Hepatitis C	39
Abbildung 5: Transaminasenverlauf (ALAT in U/l) bei Patienten mit Hepatitis C	39
Abbildung 6: Transaminasenverlauf (ASAT in U/l) beider Patientengruppen	45
Abbildung 7: Transaminasenverlauf (ALAT in U/l) beider Patientengruppen	45
Abbildung 8: γ -Glutamyltranspeptidase-Verlauf (in U/l) beider Gruppen	46
Abbildung 9: Alkalische Phosphatase-Verlauf (in U/l) beider Gruppen	47
Abbildung 10: Bilirubinverlauf (in mg/dl) beider Gruppen	47
Abbildung 11: Harnstoffverlauf (in mg/dl) beider Gruppen	48

8 Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
CI	Calcineurin-Inhibitor(en)
CMV	Cytomegalievirus
CyA	Cyclosporin A
HBV	Hepatitis B - Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C - Virus
HSV 1	Herpes simplex - Virus 1 (Herpes labialis)
IMPDH	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
LTx	Lebertransplantation
MMF	Mycophenolatmofetil
NW	Nebenwirkungen
NYHA	New York Heart Association
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PCR	Polymerasekettenreaktion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTD	Posttransplantationsdiabetes
PTLD	Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders
Tac	Tacrolimus
γ -GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase

Erklärung der Selbstständigkeit

„Ich, Anja Kießling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression – Mycophenolatmofetil-Monotherapie nach Lebertransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Ulf Neumann und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Maximilian Schmeding für das Überlassen des Themas „Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression – Mycophenolatmofetil-Monotherapie nach Lebertransplantation“ und ihre stetige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit in den letzten 2 ½ Jahren. Darüber hinaus danke ich meinem Doktorvater für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die hilfreichen Ideen zur grafischen Gestaltung der Studienergebnisse. Vielen Dank an Dr. med. Maximilian Schmeding für das schnelle und umfassende Korrekturlesen und für die wichtigen Hinweise zur Verbesserung inhaltlicher Sachbezüge. Ich freue mich besonders über die sehr gute Zusammenarbeit; danke für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Flexibilität für meine Arbeitszeit, die Bereitstellung eines optimalen Arbeitsplatzes, sowie die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen.

Für die Hilfe bei der Gestaltung der Datenbank danke ich Herrn Henning Lux, der mit „Bintan Client“ eine patente Plattform für die vielen Patientendaten für uns bereitstellte.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Ruth Neuhaus und dem Schwesternteam der Lebertransplantationsambulanz am Campus Virchow-Klinikum der Charité für die Beantwortung zahlreicher Fragen sowie die unentwegte Suche nach wichtigen Unterlagen und Informationen zu einzelnen Studienteilnehmern.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich, dass sie allezeit ein offenes Ohr für meine Gedanken bei der schriftlichen Umsetzung dieser Arbeit hatten und mich immer wieder auf neue Ideen gebracht haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.