

**Meinen Eltern und meiner lieben Frau.**

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwigs-Maximilians-Universität München**

Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Tacrolimus oder Ciclosporin A-  
Welches Immunsuppressivum ist der bessere Partner für Mycophenolat Mofetil in der  
Behandlung nach Herztransplantation?

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades  
der Medizin

an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig- Maximilians Universität  
München

vorgelegt von Sebastian Jung  
aus München  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Bruno Meiser

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christian Graeb  
Prof. Dr. Peter Klövekorn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

\_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2009

## Abkürzungsverzeichnis

Aza:	Azathioprin
Ag:	Antigen
Ak:	Antikörper
ARE:	Episode einer akuten Abstoßungsreaktion
ACE:	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
CsA:	Ciclosporin A
CAV:	Cardiac allograft vasculopathy; Transplantatvaskulopathie
CD4:	Cluster of differentiation-4
CMV:	Cytomegalievirus
DNA:	Desoxyribonucleinsäure
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
FK-BP:	FK-Binding-Protein
GVD:	Graft Vessel Disease
GIT:	Gastrointestinaltrakt
HMG-CoA:	$\beta$ -Hydroxy-Methyl-Transferase- Reduktase Hemmer
HIV:	Humanes Immundefekt Virus
Htx:	Herztransplantation
IL:	Interleukin
ISHLT:	International Society for Heart- and Lung-Transplantation
IVUS:	Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung
LAD:	Left anterior descendens
LCX:	Ramus circumflexus
MHC:	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
MMF:	Mycophenolat Mofetil
MPA:	Mycophenolische Säure
MPAG:	7-Hydroxy-Glucuron-Mycophenolsäure
NF-AT:	Nuclear Factor of Activated T cells
NYHA:	New York Heart Association
RCA:	right coronary artery
RCX:	Ramus circumflexus
RNA:	Ribonucleinsäure
SRL:	Sirolimus

Tac: Tacrolimus/ FK506

TGF: Transforming growth factor

## Zusammenfassung

Diese prospektiv randomisierte Studie untersucht, ob eine spiegeladaptierte MMF-Dosierung in Kombination mit Tacrolimus (Tac) bzw. Ciclosporin (CsA) in der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantationen effektiver sein würde. 60 Patienten (Tac n=30; CsA n=30) wurden nach Herztransplantation randomisiert auf beide Untersuchungsgruppen verteilt. Die immunsuppressive Therapie bestand entweder aus Tac oder CsA jeweils in Kombination mit MMF und Steroiden. Die Zielspiegel für Tac, CsA und MMF sollten bei 10-15 ng/ml, 100-300 ng/ml bzw. 1,4-4 µg/ml liegen. Untersucht wurden die Auswirkungen auf die Abstoßungsrate, das Überleben, die unterschiedlichen Ausprägungen der Nebenwirkungen wie Infektionen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und die Transplantatvaskulopathie. In der Tac-Gruppe war die Freiheit von akuten Abstoßungen signifikant höher, die Inzidenz akuter Abstoßungen bezogen auf 100 Patiententage signifikant niedriger als in der CsA-Gruppe (0.03 vs. 0.15; P = 0.00007). Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen ähnlich (93% vs. 90%). In der Tac-Gruppe wurde zum Erreichen der MMF-Zielspiegel signifikant weniger MMF gegeben als in der CsA-Gruppe. Am Ende der Nachbeobachtungszeit war der durchschnittliche GVD-Score der Tac-Gruppe 1.85 +/- 3.18, der der CsA-Gruppe 3.95 +/- 4.8 (p=0,08). Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass bei den gewählten CsA- und Tac- Spiegeln die spiegeladaptierte Dosierung von MMF in Kombination mit Tac effektiver Abstoßungsreaktionen vorbeugt. Darüber hinaus benötigen CsA Patienten signifikant mehr MMF, um ähnliche MPA-Spiegel zu erreichen.

## **1. Einleitung**

- 1.1. Die Herztransplantation
- 1.2. Indikationen und Kontraindikationen für eine Herztransplantation
- 1.3. Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen
- 1.4. Ciclosporin A
  - 1.4.1. Pharmakodynamik von Ciclosporin A
  - 1.4.2. Pharmakokinetik von Ciclosporin A
  - 1.4.3. Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen
  - 1.4.4. Therapeutische Verträglichkeit
- 1.5. Tacrolimus
  - 1.5.1. Pharmakodynamik von Tacrolimus
  - 1.5.2. Pharmakokinetik von Tacrolimus
  - 1.5.3. Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen
  - 1.5.4. Therapeutische Verträglichkeit
- 1.6. Mycophenolat Mofetil
  - 1.6.1. Pharmakodynamik von MMF
  - 1.6.2. Pharmakokinetik von MMF
  - 1.6.3. Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen
  - 1.6.4. Therapeutische Verträglichkeit

## **2. Einführung und Problemstellung**

## **3. Material und Methoden**

- 3.1. Studiendesign
- 3.2. Ein- bzw. Ausschlusskriterien
- 3.3. Medikation, Dosierung und Überwachung der medikamentösen Therapie
- 3.4. Sicherheit der Immunsuppression und Beurteilung der Transplantatvaskulopathie
  - 3.4.1. Effizienz der Immunsuppression
  - 3.4.2. Evaluation der Sicherheit
  - 3.4.3. Evaluation der Transplantatvaskulopathie
- 3.5. Statistische Analyse der erhobenen Daten und Befunde
- 3.6. Kostenanalyse

## **4. Ergebnisse**

- 4.1. Überleben
- 4.2. Akute Abstoßungsreaktionen
- 4.3. Versagen der immunsuppressiven Therapie
- 4.4. Infektionen
- 4.5. MMF-Dosierung und MPA-Plasmaspiegel
- 4.6. Transplantatvaskulopathie
- 4.7. Sicherheit der immunsuppressiven Therapie
  - 4.7.1. Glukose Intoleranz
  - 4.7.2. Nierenfunktion
  - 4.7.3. Hyperurikämie
  - 4.7.4. Hyperlipidämie
  - 4.7.5. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen
  - 4.7.6. Hämatologische Effekte
  - 4.7.7. Malignität
  - 4.7.8. Andere unerwünschte Wirkungen
- 4.8. Therapiekosten

## **5. Diskussion**

## **6. Zusammenfassung**

## **7. Literaturverzeichnis**



## 1. Einleitung

### 1.1 Die Herztransplantation

Die ersten Versuche experimenteller heterotoper Herztransplantationen wurden von Carrel und Guthrie 1905 an Hunden vorgenommen. 1933 entwickelten Mann und Kollegen die damalige Technik der Herztransplantation, die als Basis zahlreicher nachfolgender Untersuchungen diente, weiter. Bevor Techniken wie die Hypothermie und das kardiopulmonale Bypassing, die später das postoperative outcome wesentlich verbesserten, zum Einsatz kamen, untersuchte Demikhov bereits 1946 die Möglichkeiten thorakaler Herztransplantationen intensiv (16). 1951 unternahm er den ersten Versuch einer orthotopen Herztransplantation, bereits 1955 erreichte er bei zwei Hunden eine zum Überleben ausreichende kardiale Funktion für je eine Dauer von jeweils 11 bzw. 15 Stunden (17). Cass und Brock arbeiteten 1959 am Guy's Hospital in London an einer neuen Technik, die sie bei sechs Allotransplantationen und Autotransplantationen verwendet hatten. Bei dieser verblieben beide Vorhöfe intakt im Empfänger, so dass lediglich Anastomosen der Vorhöfe, Aorta und Pulmonalarterie benötigt wurden (17). Unabhängig davon wurde dieses Verfahren ein Jahr später von Shumway und Kollegen beschrieben, die die ersten erfolgreichen Eingriffe an der Stanford Medical School durchgeführt hatten (16). Die von ihnen operierten Hunde hatten 1 Jahr nach Allotransplantation und 5 Jahre nach Autotransplantation noch normale kardiale Ejektionsfraktionen. Barnard gelang letztendlich 1967 die erste erfolgreiche Herztransplantation beim Menschen. Er änderte das verwendete Operationsverfahren und legte damit die Grundlage für die Technik der heutigen orthotopen Herztransplantation (17). Insbesondere ist eine suffiziente immunsuppressive Therapie und deren Verlaufskontrolle maßgeblich für den anhaltenden operativen Erfolg, wobei sich die Therapievarianten bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen deutlich unterscheiden. Hier liegt die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung. Moderne Operationstechniken erreichen mit einer kontrollierten und suffizienten immunsuppressiven Therapie 50%- Überlebensraten von 9,3 bzw. 11,8 Jahren (50% Überleben ein Jahr nach Htx) (42).

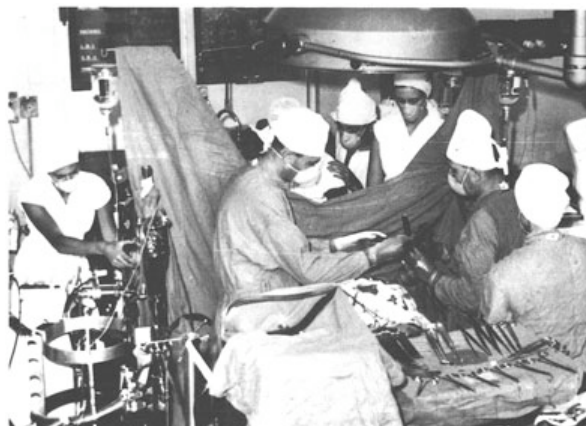


Abb. 1 Christian Barnard führt in Kapstadt die erste Herztransplantation durch.

## 1.2 Indikationen und Kontraindikationen für eine Herztransplantation

Zu den Indikationen einer Herztransplantation zählen unter anderen eine terminale Herzinsuffizienz nach NYHA im Stadium IV, mit einer Ejektionsfraktion unter 20%, die konservativ austherapiert ist. 45% der Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, leiden unter einer dilatativen Kardiomyopathie (42); sie führt zu einer progredienten Einschränkung der Pumpfunktion mit zunehmender Dilatation der Herzhöhlen. Im Einzelfall bleibt die Ursache häufig ungeklärt, jedoch korreliert ihr Auftreten mit Myokarditiden oder Alkoholabusus in der Vorgeschichte. Weitere 45% leiden an einer ischämischen Kardiomyopathie infolge einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung (42), bei der es durch rezidivierende Myokardinfarkte und chronische Durchblutungsstörungen zu einer Vernarbung des Herzmuskelgewebes und im Verlauf zu einer hochgradigen Einschränkung der Pumpfunktion kommt. Nur 4% der Patienten müssen infolge Herzklappenerkrankungen transplantiert werden, nur 2% der Eingriffe bestehen aus Retransplantationen (42).

Kontraindiziert ist eine Herztransplantation bei einer schweren pulmonale Hypertonie (pulmonalarterieller Widerstand  $> 48 \text{ PA/ml} \times \text{s}$ ), aktiven Infektionskrankheiten oder Malignomen, Leber- bzw. Niereninsuffizienz, einer signifikanten zerebralen oder peripheren AVK, schweren Systemerkrankungen und bei bestehendem Alkoholismus bzw. Drogenabhängigkeit.

### 1.3 Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen

Um die Risiken einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion minimieren zu können ist in der unmittelbaren peri- und postoperativen, sowie in der langfristigen Nachsorge eine medikamentöse Unterdrückung des Immunsystems maßgeblich, um eine Schädigung oder gar Zerstörung des Transplantats durch die körpereigene Abwehr zu verhindern oder zumindest hinaus zögern zu können. Dies bringt jedoch ein weit erhöhtes Risiko an Infektionskrankheiten mit sich. Vor allem Infektionen und Episoden akuter Abstoßungsreaktionen (ARE) wirken sich negativ auf die Prognose von Patienten nach Herztransplantation aus.

Ziel der medikamentösen immunsuppressiven Therapie ist es, die drei maßgeblichen Vorgänge der körpereigenen Abwehr zu unterdrücken: hierzu gehören zum einen das Zusammenspiel der T-Lymphozyten mit Zellen, die die Antigene des fremden Organs dem Immunsystem des Empfängers präsentieren, das Erkennen dieser Antigene (Ag) über spezielle Rezeptoren und daraus resultierende zellstimulierende Signalen. Dies erreichte man anfänglich mittels Azathioprin. Dies ist ein Purin-Analogon, das 1968 in den USA seine Markteinführung hatte. Es stört die DNA- und RNA- Synthese und entfaltet seine immunsuppressive Wirkung indem es die Differenzierung und Proliferation von T- bzw. B-Lymphozyten hemmt (71). Azathioprin ist ein Prodrug und wird in der Leber in seine pharmakologisch aktive Form, das Mercaptopurin, umgewandelt (71). Mercaptopurin wird teils unverändert ausgeschieden, teils wird es von der Thiopurin-Methyltransferase metabolisiert (71). Vor allem Patienten mit einem Mangel an Thiopurin-Methyltransferase entwickeln bei einer normalen Azathioprin-Dosis gehäuft Symptome einer Überdosierung oder Toxizität; an dieser Stelle sind vor allem die Hepatotoxizität und Knochenmarkssuppression von Bedeutung (71). Azathioprin wirkt eher unspezifisch und wurde mit noch weniger selektiv wirkenden Glukokortikoiden, die über eine Hemmung der Zytokin-Synthese in T-Zellen und Makrophagen und daraus resultierende Verhinderung der T-Zell-Aktivierung und durch Makrophagen vermittelten Gewebszerstörung wirken, kombiniert.

Erst die Entdeckung von Ciclosporin A und dessen Aufnahme in die immunsuppressive Therapie zur Prävention von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation ermöglichte es das Outcome von organtransplantierten Patienten erheblich zu verbessern (124).

Durch eine konsequente Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapieverfahren wurde die Herztransplantation in den letzten 40 Jahren zunehmend zu einem Standardeingriff an modernen herzchirurgischen Zentren (124).

Bei der Immunantwort und Transplantatabstoßung spielen CD4-T-Zellen eine zentrale Rolle, deren Aktivierung durch die gängigen Immunsuppressiva verhindert wird (10). Nach Transplantation eines Spenderorganes entstehen Abstoßungsreaktionen nach Identifikation der nun vorliegenden Fremddantigene, die über den MHC präsentiert und von den T-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Die Verbindung dieser Rezeptoren mit den Alloantigenen führen zur Rekrutierung und Aktivierung einer Reihe von Tyrosinkinase (p56<sup>lck</sup>, p59<sup>Fyn</sup> und ZAP-70), der Phosphorylierung und Aktivierung der Phospholipase-C, und zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration (21). Dies aktiviert die Phosphatase Calcineurin und die anschließende Transkription von Zytokinen, die für den Wechsel der T-Zellen vom Ruhezustand in den aktivierten Zustand von Bedeutung sind (15, 60, 102). Die Aktivierung der Rezeptoren alleine kann keine vollständige Erregung der T-Zellen erreichen: kostimulierende Signale über Liganden auf der antigenpräsentierenden Zelle werden dazu ebenso benötigt (108). Unter Einfluss beider Signale sezerniert die CD4-Zelle Interleukin-2, einen wirkungsstarken Wachstumsfaktor, der die T-Zell-Proliferation sowie deren klonale Vermehrung und Zytokinproduktion induziert (21). Sollte das zweite Signal fehlen, so fällt die CD4-Zelle in einen Zustand, in dem sie für weitere antigene Stimulationen unerregbar ist, keine Zytokine produziert und eventuell in die Apoptose übergeht (34, 90). Das am besten charakterisierte kostimulatorische Signal wird über die Bindung von CD28 an ein Mitglied der B7-Familie der Moleküle antigenpräsentierender Zellen vermittelt (102,66). Die aktivierten T-Zellen interagieren mit den Effektorzellen der Abstoßungsreaktion durch direkten Zellkontakt und Zytokinsekretion. Alloantikörperproduktion, antigen-spezifische Zellyse und verzögerte hypersensitive Reaktionen werden durch die steigende Aktivität und Funktion der B-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen gefördert (20).

## 1.4 Ciclosporin A

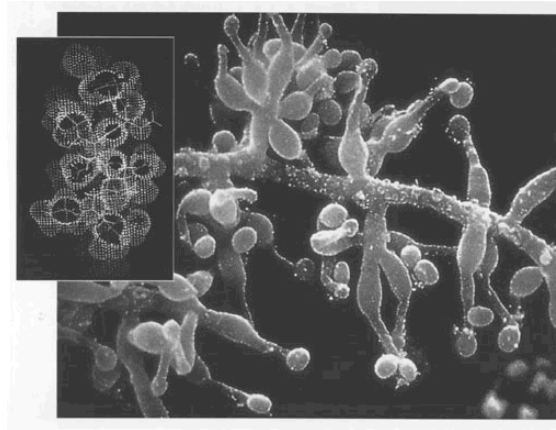


Abb.2 Elektronenmikroskopische Aufnahme des Pilzes *Tolypocladium inflatum*

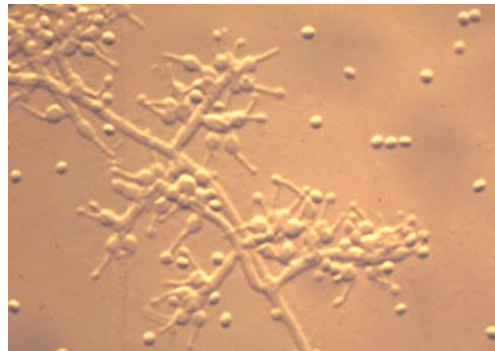


Abb. 3 Mikroskopische Aufnahme des Pilzes *Tolypocladium inflatum*

Ciclosporine hatten ihren Ursprung in einer handvoll norwegischer Erde, die Hans-Peter Frey 1969 von einer Reise nach Norwegen mitbrachte. In dieser Bodenprobe aus der Region Hardanger Vidda, einem Hochplateau (1000m ü. NN) östlich des Hardanger Fjords, konnte nach seiner Rückkehr nach Basel der Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert werden. Neben Ciclosporin A enthielten seine Mycelien weitere 25 lipophile zyklische Peptide, die neben verschiedenen anderen Eigenschaften vor allem durch ihre immunsuppressive Wirkung auffielen; als stärkstes immunsuppressives Agens erwies sich in diesen Versuchen Ciclosporin A.

### 1.4.1 Pharmakodynamik von Ciclosporin A

Im Gegensatz zu anfänglich verwendeten Immunsuppressiva wie Azathioprin und Glukokortikoiden unterdrückt Ciclosporin A nicht die gesamte körpereigene Abwehr, sondern greift gezielt in die Abwehrregulationsmechanismen ein. Durch diese spezifischere Wirkung erlaubt es die Abstoßungsreaktion gegen implantierte Organe zu unterdrücken, ohne dabei andere Bereiche des Immunsystems wesentlich zu beeinflussen. In Anwesenheit des Undecapetides wird die Interleukin-2 vermittelte T-Lymphozytenaktivierung gehemmt (99). Antigenpräsentierende Zellen schließen antigene (Ag) Strukturen auf und präsentieren diese unter Kopplung an Major-Histokompatibilitätskomplexe (MHC) nach außen; diese Kombination aus MHC und Ag wird von T-Helferzellen erkannt und löst in ihnen die Produktion und Freisetzung von verschiedenen Zytokinen aus, die für die Aktivierung der Immunantwort verantwortlich sind. CsA wird an intrazelluläre Bindungsproteine, so genannte Immunophiline gebunden. Es hemmt über eine Komplexbildung mit Cyclophillin die Aktivierung der Calcium/ Calmodulin-aktivierten Phosphatase Calcineurin; gleichzeitig wird die Translokation des Transkriptionsfaktors NF-AT (Nuclear factor of activated T-cells) verhindert (21). Zusätzlich unterdrückt das Medikament die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B; die Funktion der T-Zellen wird durch die Unterdrückung der Interleukin-2 Genexpression gehemmt (21). CsA induziert die Synthese des „Transforming growth factor beta“ (TGF $\beta$ ) durch die T-Zellen (21). Dieser wirkt antiproliferativ und supprimiert somit nicht nur die Proliferation, sondern auch die Aktivierung der Abwehrzellen. In vitro Untersuchungen an Endothelzellen einer Schweineaorta haben eine vollständige Suppression der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  vermittelten Induktion der MHC-II Expression gezeigt.

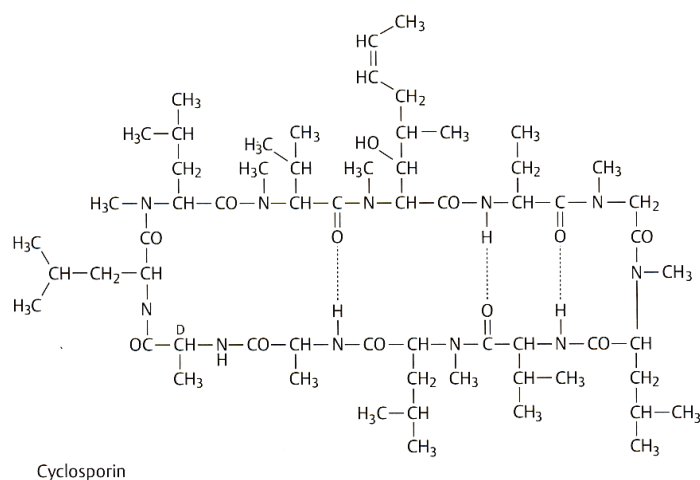


Abb. 4 Strukturformel Ciclosporin A

## 1.4.2 Pharmakokinetik von Ciclosporin A

Ciclosporin ist ein lipophiles cyclisches Polypeptid, das sich aus 11 Aminosäuren zusammensetzt. Bei oraler Verabreichung unterliegt die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt starken interindividuellen Schwankungen im Bereich von 20%-50% (61) mit einer durchschnittlichen Resorptionsrate von etwa 30% der oral verabreichten Gesamtmenge (118). Die auf der Basis von Öl verabreichte ursprüngliche Darreichungsform (Sandimmun®) war durch eine niedrige, und vor allem unvorhersehbare Resorptionsrate charakterisiert, so dass ein intensives Monitoring der Ciclosporinspiegel, sowie eine regelmäßige Dosisanpassungen zum Erreichen suffizienter Plasmaspiegel nach oraler Applikation notwendig war. Mitte der Neunziger Jahre wurde eine neue Microemulsion eingeführt (Neoral®). In dieser Darreichungsform ist Ciclosporin mit lipophilen und hydrophilen Lösungsmitteln verbunden, um eine verbesserte und konstantere Resorptionsrate erreichen zu können (10, 65, 89).

Ciclosporin zeigt eine extensive extravaskuläre Verteilung. Es wird zu ca. 90-98% an Plasmaproteine gebunden (Spiegelbestimmungen im Vollblut mit Dosisanpassung sind deswegen heutzutage obligat), ist plazentagängig, zeigt eine Anreicherung im Gewebe von endokrinen Drüsen, Milz, Leber, Knochenmark und Fettgewebe und kann in der Muttermilch sowie im Speichel nachgewiesen werden (21). Eine Ausnahme bildet das Gehirn, da CsA die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann.

Die Blutkonzentration zeigt typischerweise einen biphasischen Verlauf. Die initiale Halbwertszeit liegt durchschnittlich bei 1,2 Stunden, die darauf folgende Halbwertszeit kann jedoch zwischen 8,4 und 27 Stunden variieren (21). Ciclosporin wird hauptsächlich durch die Cytochrom-P-450 3A Systeme in letztendlich ca. 30 Metaboliten verstoffwechselt, die in ihrer immunsuppressiven wie auch nephrotoxischen Potenz weit schwächer sind als die Muttersubstanz (21). Zusätzlich durchläuft es eine ausgeprägte Biotransformation. Die Hauptmetaboliten sind AM1, AM9, und AM4N, sowie ein paar sekundäre und tertiäre Metaboliten, wie AM1c, AM19 und AM1c9, die sich reichlich im Blut, dem Urin und der Galle finden (125). Die Hauptmetabolite entstehen durch die Cytochrom-P450-3A Enzyme und besitzen eine geringere Toxizität als die Muttersubstanz. CsA und seine Metabolite sind ebenso Substrate für das P-Glycoprotein, das vor allem in der Leber und zusätzlich im Gastrointestinaltrakt und der Niere nachgewiesen werden und eine entscheidende Rolle bei der Elimination des Wirkstoffes spielt (125). Dies ist die Ursache für die geringe Bioverfügbarkeit von CsA nach oraler Applikation. Die Elimination der Abbauprodukte erfolgt primär über die Galle; etwa 6% der eingenommenen Dosis werden über den Urin ausgeschieden, 0,1% davon unverändert.

### **1.4.3 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten**

Wirkstoffe anderer Medikamente verändern die Wirkstoffkonzentration von Ciclosporin. Z.B. bewirken Erythromycin und Ketokonazol als Inhibitoren der Cytochrom-P450-3A Enzyme einen Anstieg, Phenytoin und Phenobarbital durch Aktivierung der Cytochrom-P450-3A Enzyme einen Abfall des Ciclosporinspiegels. Selten sind andere Mechanismen als die kompetitive Hemmung oder Induktion der hepatischen Enzyme ursächlich (21).

Die Interaktion von Ciclosporin und anderen Wirkstoffen wurde bereits detailliert in zahlreichen Untersuchungen diskutiert. Sie beschreiben die große Vielfalt der Interaktionen, die bei der Behandlung mit Ciclosporin auftreten können. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Ciclosporin Microemulsion und Diltiazem wurde von einer Rechtsverschiebung der Plasmakonzentration abhängig von der Zeit berichtet (04), die bei Einnahme der auf Ölbasis verabreichten Form von Ciclosporin in dieser Form nicht auftritt (04). Bei gleichzeitiger Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Rhabdomyolysen (84, 28, 69). Die Clearance für Prednisolon und Digoxin sinkt bei gleichzeitiger Einnahme von CsA (12,84). Patienten, die Ciclosporin gemeinsam mit



Nifedipin und Methylprednisolon einnehmen müssen, klagen gehäuft über Gingivahyperplasien und Krämpfe (84,85).

#### **1.4.4 Therapeutische Verträglichkeit**

Die therapeutische Toleranz von Ciclosporin ist durch verschiedene schwerwiegende Nebenwirkungen charakterisiert: die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind die akute und chronische Nephrotoxizität, arterielle Hypertonie sowie die neurotoxischen Begleiteffekte (89, 86, 100). Typische mit Ciclosporin einhergehende Nebenwirkungen können durch zusätzliche Gabe anderer immunsuppressiver Substanzen verstärkt werden (100). Die Nebenwirkung, die regelmäßig zur Dosislimitierung führt, ist die Nephrotoxizität, welche sich gewöhnlich in einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate äußert (21). Dies betrifft 25% bis 37% aller Patienten nach Nieren-, Leber- oder Herztransplantation, die mit CsA behandelt werden, und kann in 15% der Fälle in eine chronische renale Dysfunktion übergehen (21). Obwohl der genaue Mechanismus der nierenschädigenden Wirkung von Ciclosporin noch nicht geklärt werden konnte, geht man davon aus, dass eine vasokonstriktive Aktivität von CsA ursächlich mitbeteiligt sein könnte (39). Zusätzlich wurden bei Patienten unter CsA-Therapie Thrombosen in den glomerulären Kapillaren beobachtet (86). Neurologische Symptome wie Kopfschmerz, Tremor, Parästhesien und Krämpfe treten ebenso regelmäßig im Zusammenhang mit CsA auf (100). Hypomagnesiämie, Hypertonie, hochdosierte Methylprednisolontherapie, Nephrotoxizität und Hypcholesterinämie sind Faktoren, die im Verlauf u.a. zum Auftreten von Muskelkrämpfen führen können (86). Zusätzlich entwickeln Patienten unter einer CsA-Therapie regelmäßig Symptome, die als Folge der Neurotoxizität zu werten sind (84, 113, 19). Krampfanfälle, Verwirrtheit, Desorientierung, Psychosen, Ataxien und Koma sind typische klinische Ereignisse; es ist letztendlich jedoch nicht geklärt, ob diese direkt mit der CsA-Einnahme oder eher mit den zugrunde liegenden klinischen Dysfunktionen in Zusammenhang stehen (84).

Weitere potentielle Nebenwirkungen von CsA sind Leberfunktionsstörungen, deren schwere meist mit der Dosis korreliert, sowie Hyperkaliämie, Hyperurikämie und Hyperlipidämie. Ebenso treten Hirsutismus, Gingivahyperplasie, Glukoseintoleranz und gastrointestinale Fehlfunktionen auf (86,100)

## 1.5 Tacrolimus

Tacrolimus oder FK-506 ist ein relativ neues sehr potentes Immunsuppressivum, welches 1984 von Wissenschaftlern der „Fujisawa Pharmaceuticals“ in Japan entwickelt wurde, das anfänglich mit dem Prüfcode FK-506 auf den Markt kam. Das spätere Generika hieß Tacrolimus. Der Wirkstoff stammt ebenfalls aus einem Pilz, der nach seinem Entdecker „Streptomyces tsukabaensis“ genannt wurde. Auf dem elften internationalen Kongress der Gesellschaft für Transplantationsmedizin wurde erstmalig ein vorläufiger Bericht über das neu entdeckte Immunsuppressivum veröffentlicht, bereits ein Jahr später erschienen in der Literatur Artikel über die Wirkungsweise und die Vorteile von FK-506 gegenüber Ciclosporin A.

1987 konnte FK-506 zum ersten Mal mittels des ELISA-Test (enzyme-linked immunosorbent assay) nachgewiesen und bestimmt werden und bereits 1989 begann man an der Universität von Pittsburgh erste klinische Versuche nach Lebertransplantationen. Zwei Jahre später wurden die Resultate dieser Studie in Form von Erkenntnissen über Wirkungsweise, Toxizität und Metabolismus auf internationalen Kongressen veröffentlicht. 1993 wurde Tacrolimus mit dem Handelsnamen Prograf® auf dem japanischen Markt eingeführt und erlangte schnell weltweite Bedeutung unter führenden Transplantations-Medizinern, so dass es heute ein anerkanntes Basis-Immunsuppressivum nach Leber- und Nierentransplantationen ist. Die Erfahrungen im Einsatz bei Herz-, Lungen-, Pankreas-, Darm- und Knochenmarks-Transplantation nehmen stetig zu.

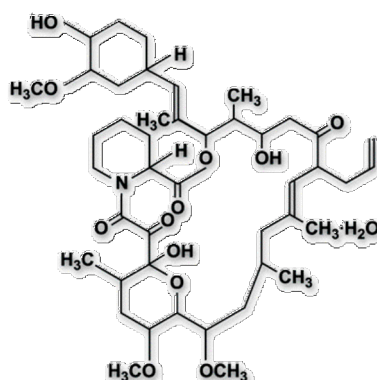


Abb. 5 Strukturformel des Makrolids Tacrolimus

### 1.5.1 Pharmakodynamik von Tacrolimus

Die Wirkung von Tacrolimus beruht auf der intrazellulären Bindung von FK506 an das FK-Binding-Protein, wodurch der FK-BP/ Tacrolimus-Komplex entsteht. Dieser wiederum bindet an die Proteinphosphatase Calcineurin a und b (=  $\text{Ca}^{2+}$ / Calmodulin-regulierte Phosphoproteinphosphatase). Tacrolimus verhindert somit die Calcineurin- Calmodulin induzierte Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors NF-AT (nuclear factor of activated t-cells), der die Lymphokinsynthese steuert. Außerdem verhindert es die T-Zell-Aktivierung. Der NF-AT-Faktor kommt vor allem in aktivierten T-Zellen vor. Er befindet sich im Zytoplasma und wird im Rahmen der T-Zell-Aktivierung in den Zellkern transportiert, indem ihm durch die Calcineurinphosphatase Phosphatreste abgespalten werden. Durch Hemmung der Phosphatase kann die Dephosphorylierung des NF-AT-Faktors nicht stattfinden und sein Transport vom Zytoplasma in den Zellkern ist nicht mehr möglich. In Folge dessen bleibt die nachfolgende Aktivierung der Expression von IL-2, IL-3 und IL-2-Rez. Gens auf CD4+ und auf CD8+ T-Zellen, sowie die T-Helferzell-abhängige B-Zell-Proliferation aus.

### 1.5.2 Pharmakokinetik von Tacrolimus

Die Pharmakokinetik von Tacrolimus ist der von CsA ähnlich. Es wird über starke Schwankungen in der Resorption und daraus resultierend in der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes berichtet (115). Generell ist die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus mit 25% niedrig, doch sie ist im Bereich von 5% bis 97% starken interindividuellen Schwankungen unterlegen (119). Vor allem bei Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten (37), Patienten mit kurzem Darm, offenem Stoma (46), bei Patienten afrikanischer Abstammung und Nicht-Kaukasischen Personen (30, 87, 88, 70, 29), bei Diabetikern (109,45) sowie bei Verabreichung von Nahrungsmitteln mäßigen Fettgehalts (77, 05, 06) konnte eine reduzierte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes nachgewiesen werden.

In der Regel wird Tacrolimus mit einem Maximum der Blut-/ Plasmakonzentration nach 0,5-1 Stunde schnell resorbiert (115). In den anderen Fällen ist die Resorption gemäß einer flacheren Resorptionskurve und größeren Zeitdifferenz der sekundären Peaks deutlich verzögert (37, 116, 47). Es besteht ein ausgedehnter präsystemischer Metabolismus von Tacrolimus durch die gastrointestinalen Cytochrom-P450-3A-Isoenzyme, sowie ein Rücktransport über das P-Glykoprotein in das Darmlumen (114, 07, 126). Die

interindividuelle Differenz der duodenalen Biotransformation kann um den Faktor 5 variieren (62). In der Mukosa des Darms ist die Biotransformation von Tacrolimus im Duodenum und Jejunum, wo das Medikament hauptsächlich resorbiert wird, am höchsten (63). Das P-Glykoprotein senkt die intrazelluläre Konzentration von Tacrolimus durch dessen Rücktransport in das Darmlumen (107). Tacrolimus besitzt eine ausgeprägte Bindungsaffinität an Erythrozyten. Die Blutspiegel sind signifikant höher (durchschnittlich 15-fach; Bereich 4-114-fach) als korrespondierende Plasmaspiegel (116, 120, 48, 08, 49, 24, 67). Im Plasma ist Tacrolimus prinzipiell an Glykoproteine, Globuline und Albumin gebunden. Nahezu 99% des Wirkstoffes liegt im Plasma gebunden vor, die Bindungskapazität ist bei physiologischen Konzentrationen nicht sättigbar (82, 52, 95).

Tacrolimus ist wie CsA plazentagängig, kann in der Muttermilch nachgewiesen werden und wird hauptsächlich metabolisiert (Cytochrom-P450-3A Isoenzyme der Darmwand und Leber); unter 0,5% des Wirkstoffes werden unverändert über Niere und Fäzes ausgeschieden (107). Über 95% der entstehenden Metabolite werden über die Galle eliminiert (79). 2,4% werden über den Harn ausgeschieden (107). Bei Gallengangsobstruktion konnte ein Anstieg der Konzentration der Tacrolimus Metabolite nachgewiesen werden (13,36)

### **1.5.3 Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen**

Da auch Tacrolimus Cytochrom-P450-3A-abhängig metabolisiert wird, führen andere Wirkstoffe, die an diesen Enzymen mit Tacrolimus konkurrieren bzw. diese inhibieren oder induzieren zu ähnlichen Wechselwirkungen wie sie bereits bei CsA beschrieben wurden. Viele bekannte Inhibitoren der Cytochrom-P450-3A Isoenzyme lassen den Tacrolimus Spiegel ansteigen. Dazu gehören unter anderen Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazole, Indinavir, Ketokonazole, Nefazodone, Ritonavir, Clotrimazole, Felodipine und Grapefruit Saft (71). Fireman et al berichten von einem Patienten der nach 4 wöchiger Therapie mit Nefazodone 150mg/d einen Anstieg des Tacrolimus Spiegels auf toxische Werte entwickelte (71). Weiterhin können Calcium-Kanal-Blocker, Protease-Inhibitoren sowie z.B. Vinblastin zu einem Anstieg des Tacrolimus Levels führen (71).

Induktoren der Cytochrom-P450-3A Isoenzyme wie Rifampicin, Phenytoin und Phenobarbital haben einen Abfall der Tacrolimus Serumspiegel zu Folge (71). Es ist natürlich davon auszugehen, dass auch Tacrolimus den Metabolismus anderer Wirkstoffe beeinflussen kann. Es erhält nahezu jeder herztransplantierte Patient nach erfolgter Operation u.a. einen  $\beta$ -HMG-

CoA-Reduktase Hemmer (z.B. Simvastatin) als Dauermedikation. Kotanko et al berichten von einem Patienten mit einem Tacrolimus induzierten Anstieg des Simvastatinspiegels und daraus resultierender Rhabdomyolyse (59).

#### 1.5.4 Therapeutische Verträglichkeit

Ebenso wie Ciclosporin A hat Tacrolimus neben seinen gewollten Wirkungen auch Nebenwirkungen, die in ihrer stärksten Ausprägung ebenso die Umstellung auf alternative immunsuppressive Substanzen erforderlich machen können. Zu den typischen Nebenwirkungen von Tacrolimus gehören unter anderem seine Nephrotoxizität, die Neurotoxizität, ein diabetogener Effekt, gastrointestinale Störungen, Hypertonie, Infektionen und maligne Transformationen (97, 27, 111, 72, 96). Seltener treten unter Tacrolimus Nebenwirkungen wie z.B. Hirsutismus oder Gingivahyperplasie auf; vereinzelt kommt es zu Pruritus und Alopezie (97). Meist werden die Nebenwirkungen zu Beginn der immunsuppressiven Therapie beobachtet und nehmen im Verlauf wieder ab. Möglicherweise liegt diesem Effekt eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis und somit die Senkung der Plasma Konzentration zugrunde (111, 96, 122). Die Nephrotoxizität, der diabetogene Effekt, gastrointestinale Störungen (71) und Infektionskrankheiten treten häufiger bei höheren Wirkstoffkonzentrationen auf und haben häufig schwere Verläufe (11, 27, 72, 96, 80, 41). Bis zu 24,6% der Patienten, die Tacrolimus einnehmen, klagen über Diarrhoe, die somit zu den häufigsten Nebenwirkung zählen (121.). Zu den schweren neurotoxischen Effekten zählen Krampfanfälle, Akinesie, Aphasie, Koma und das Delirium; diese treten jedoch weit seltener auf und sind meist an hohe Wirkstoffkonzentrationen assoziiert (80). Die Nephrotoxizität ist wie bei CsA auch bei der Verabreichung von Tacrolimus der häufigste dosislimitierende Faktor (41) und kann bei der Hälfte der behandelten Patienten im Verlauf nachgewiesen werden (27, 111, 72, 96). Neurotoxische Auswirkungen können am häufigsten während einer intravenösen Gabe von Tacrolimus beobachtet werden (50). Weniger kritische jedoch für den Patienten nicht minder belastende Auswirkungen auf das Nervensystem sind Schlaflosigkeit, leichter Tremor, Kopfschmerzen, Photophobie, Alpträume und Hyperästhesien (27, 111, 72, 96). Selten zeigten Patienten Symptome wie periphere Ödeme (121). Der Vergleich beider Immunsuppressiva zeigt, dass der limitierende Faktor zumeist die Nephrotoxizität ist. Über Störungen des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems

berichten Patienten beider immunsuppressiven Regimes. Nebenwirkungen wie Gingivahyperplasie oder Hirsutismus sind unter Tac behandelten Patienten seltener zu finden, ebenso ist die hepatotoxische Potenz von Tacrolimus geringer, so dass es zu Beginn vor allem nach Lebertransplantationen Verwendung fand (s.1.4.4). Die Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel beider Medikamente scheinen ähnlich, die Entwicklung arterieller Hypertonien und Hyperlipidämien ist unter der Therapie mit Tac weniger ausgeprägt.

## 1.6 Mycophenolat Mofetil

Zu Beginn der 80er Jahre suchten Allison und Eugui nach einem Medikament, das eine hohe immunsuppressive Potenz bei geringen Nebenwirkungen bietet (01). Im Idealfall sollte es eine starke, doch reversible antiproliferative Wirkung haben und sich gleichzeitig möglichst spezifisch auf die lymphozytäre Zellreihe auswirken. Sie konzentrierten sich auf Hemmstoffe der Nukleotidsynthese, die für die Zellproliferation unverzichtbar ist. Untersuchungen an Kindern mit unterschiedlichen erblichen Störungen der Purinbasensynthese führten zu der Erkenntnis, dass gerade die „de novo Purinbasensynthese“ für die Lymphozytenproliferation existentiell wichtig ist, nicht der „salvage pathway“ über den die meisten Körperzellen verfügen (02). Dieser stellt eine Art Recycling-Vorgang dar, in dem Purinbasen aus den Abbauprodukten derselben wiederhergestellt werden. MPA, ein Fermentationsprodukt einiger *Penicillium* Spezies (31) erwies sich als ein solcher Hemmstoff der „de novo Purinbasensynthese“. Zu Beginn wurde MPA als Chemotherapeutikum eingesetzt, wobei die eher zufällig entdeckte immunsuppressive Potenz des Wirkstoffes in den 60'er und 70'er Jahren zwar beschrieben, jedoch nicht eingehender untersucht worden war (78, 93). In der Dermatologie z.B. verwendete man MPA in der Therapie der Psoriasis (35). Dabei fiel auf, dass Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren eine MPA-Dosis von 2-7 g/d eingenommen hatten ohne gravierende Nebenwirkungen des neuen Wirkstoffes zu zeigen (23). Daraufhin wurden erste Untersuchungen an MPA unternommen, die die vermutete immunsuppressive Potenz sowie die selektive Wirkung auf Lymphozyten *in vitro* und *in vivo* an Tieren bestätigten (25, 26). Um die orale Bioverfügbarkeit der MPA zu steigern bediente man sich des Morpholinoethylesters von MPA, welcher den Namen Mycophenolat Mofetil (MMF) erhielt (64).

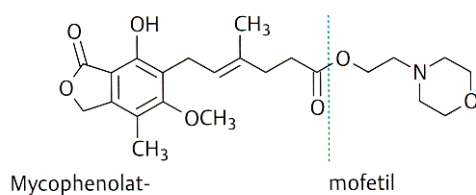


Abb.6 Strukturformel MMF (9)

### 1.6.1 Pharmakodynamik von MMF

Das Medikament ist ein nicht kompetitiver Hemmer des Enzyms Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase-Typ-2, ein Schlüsselenzym in der de-novo Synthese von Guanin-Nucleotiden in T- und B-Lymphozyten (103). Die Hemmung dieses Enzyms blockiert die Proliferation dieser Zellen durch Beeinträchtigung der Nucleinsäuresynthese und führt zu einer Reduktion der Transplantatabstoßung. Die DNA-Synthese der Lymphozyten wird selektiv gehemmt, da diese den Wiederverwertungsstoffwechsel nicht nutzen können. Letztendlich resultiert die Wirkung von MMF in einer selektiven Proliferationshemmung der T- bzw. B-Lymphozyten. Dieser Wirkungsmechanismus unterscheidet sich von dem von anderen Immunsuppressiva wie z.B. Ciclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus, die ihre Wirkung z.B. über die Hemmung der T-Lymphozytenaktivierung (81) oder der zytokinabhängigen T-Lymphozytenproliferation entfalten (83).

Weiter hemmt MMF die Glykosylierung von Adhäsionsmolekülen in Lymphozyten und Monozyten, in vitro erkennbar als Wachstumshemmung von glatten Muskelzellen menschlicher Arteriolen (61).

### 1.6.2 Pharmakokinetik von MMF

Mycophenolat Mofetil MMF ist ein Prodrug und wird im Darm, wo es zu seiner aktiven Substanz der Mycophenolsäure (MPA) reagiert, sehr schnell und meist vollständig resorbiert. Die mittlere Bioverfügbarkeit liegt bei 94% (61). Die Fläche unter der Resorptionskurve verhält sich direkt proportional zur Dosis (61). Nach einer einmaligen oralen Einnahme zeigt die MPA im Plasma ein erstes Maximum nach ca. 1 Stunde, auf das nach ca. 6-12 Stunden ein zweites folgt (61). Der zweite Anstieg wird durch die enterohepatische Zirkulation verursacht

(61). MPA wird von Enzymen der Uridine-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferasen (UDPGT) in 7-Hydroxy-Glucuron-Mycophenolsäure (MPAG), welche pharmakologisch nicht mehr aktiv ist und von der Galle ausgeschieden wird, umgewandelt (43). Im Darm wird die inaktive Form MPAG durch Bakterien dekonjugiert und in die aktive MPA umgesetzt, welche wiederum vom Kolon resorbiert werden kann (43). MPAG wird über die Niere eliminiert; somit kann seine Plasmakonzentration bei eingeschränkter Nierenfunktion stark ansteigen (68). MPA liegt großteils an Albumin gebunden vor. Bei normaler Nierenfunktion liegt der Anteil freier MPA bei 1-2,5%, kann bei Niereninsuffizienz aber auf über 7% ansteigen (105).

### **1.6.3 Wechselwirkung mit anderen Wirkstoffen**

Aciclovir und Probenecid lassen die Spiegel von MPA und MPAG ansteigen. Sie konkurrieren im renalen Tubulus mit MPAG um die jeweilige Sekretion (61). Gleichzeitige Einnahme von Ciclosporine senkt die MMF Spiegel. Man geht davon aus, dass CsA den enterohepatischen Kreislauf, dem die MPA unterliegt, hemmt. Eine genaue Wirkstoffkonzentration, bei der dieser Effekt eintritt, ist bisher nicht bekannt (61). Im Gegensatz dazu führt eine Kombination von Tac und MMF zu einem Anstieg der MPA, vermutlich durch eine Hemmung der Umwandlung von MPA zu MPAG (61). Antiazida mit Magnesium oder Aluminium Hydroxide können die Pharmakokinetik von MMF abschwächend beeinflussen (61).

### **1.6.4 Therapeutische Verträglichkeit**

Die wesentlichen Nebenwirkungen von MMF betreffen den Gastrointestinaltrakt und das hämatopoetische System. Wesentliche Effekte sind hierbei abdominale Schmerzen, Erbrechen und Diarrhoen (125). Ursache ist die gesteigerte Empfindlichkeit der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes auf Medikamente, die die Purinsynthese hemmen, und die Abhängigkeit von der de-novo-Purinsynthese aufgrund ihrer hohen Regenerationsrate. Die Mukosa des GIT ist im menschlichen Körper das Gewebe, das am zweitempfindlichsten auf MMF reagiert. Durch Einnahme von MMF zu den Mahlzeiten und eine Verteilung der Tagesdosis auf mehrere kleine Einheiten können Auswirkungen auf den GIT weitestgehend vermieden werden. Anämien und Leukopenien treten bei ca. 10% der behandelten Patienten



auf, bestehen meist aber nur für den Zeitraum einer Woche und bedürfen in der Regel keiner therapeutischen Maßnahmen (125). Ebenso wie bei anderen Immunsuppressiva besteht auch bei der Einnahme von MMF ein erhöhtes Risiko an Infektionskrankheiten zu erkranken, doch das Risiko z.B. einer CMV-Infektion ist bei Einnahme von MMF größer als bei Einnahme von Azathioprin als Immunsuppression (125). Die gleichzeitige Einnahme von Tacrolimus kann die Nebenwirkungen von MMF verstärken.

## 2 Problemstellung

Ciclosporin und Tacrolimus beeinflussen die Funktion der T-Zellen hauptsächlich durch eine Hemmung der Calcineurin- Phosphatase (112). Anfängliche in vitro Vergleiche beider Wirkstoffe ergaben, dass Tacrolimus die stärkere immunsuppressive Potenz besitzt (94). Bis dahin galt Ciclosporin als Basis der Immunsuppression nach Organtransplantationen.

Untersuchungen an der Universität von Pittsburgh zum primären Einsatz von Tacrolimus nach Herztransplantation zeigten die Überlegenheit im Vergleich zu Ciclosporin, jedoch basierten diese Ergebnisse auf nicht randomisierten Beobachtungen (33).

Untersuchungen am Klinikum Großhadern ergaben, dass die beiden Immunsuppressiva bezüglich Sicherheit und Effektivität vergleichbar waren. Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, zeigten jedoch eine signifikant niedrigere Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen (73). Grundlage war eine perioperative intravenöse Verabreichung von Tacrolimus und die spätere Umstellung auf die orale Darreichungsform. Auf diesem Weg konnte die große interindividuelle Differenz der gastrointestinalen Resorption von Tacrolimus ausgeglichen werden (73).

Die Einführung von MMF statt Azathioprin in der Kombination mit CsA und Kortikosteroiden zeigte, dass dieser Wirkstoff, in diesem Fall bei Nierentransplantierten effektiver akuten Abstoßungen vorbeugen konnte (32). Abstoßungsereignisse mit hämodynamischer Auswirkung, die nach Herztransplantation zu einer bedeutenden Mortalität führen, konnten mittels MMF reduziert werden (58). Diese Beobachtungen zusammen mit den bereits zuvor gewonnenen Erkenntnissen legten nahe, Mycophenolat Mofetil mit Tacrolimus zu kombinieren, um die Inzidenz akuter Abstoßungen nach Herztransplantation weiter senken zu können.

In einem Pilot-Versuch wurde MMF 2g/d in Kombination mit Tacrolimus verabreicht, dessen Dosierung sich an den Ergebnissen früherer Untersuchungen orientierte (32). Im Vergleich zu früheren Behandlungen mit Tacrolimus in Kombination mit Azathioprin ergab sich keine signifikante Verbesserung. Die parallele Bestimmung der MPA- und der Tacrolimus-Serumspiegel zeigte, dass die MPA-Spiegel und die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen miteinander korrelierten (74). Infolgedessen wurde für MPA ein Zielspiegel festgelegt, der zwischen 2,5-4,5 µg/ml lag. Dieser wurde dem darauf folgenden zweiten Versuch als Richtlinie zugrunde gelegt. Nur 10% der Patienten zeigten Abstoßungsreaktionen ohne einen Anstieg der Häufigkeit von Infektionskrankheiten zu verzeichnen. Die Kombination von Tacrolimus und MMF erwies sich also als hocheffektive Wirkstoffkombination zur Prävention akuter Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantationen, insofern die Dosierung spiegeladaptiert erfolgt (75). Zusätzlich konnte die für suffiziente Spiegel initial notwendige MMF-Dosis, die im Durchschnitt 3g/Tag überschritt, im Verlauf wesentlich gesenkt werden. Zusätzlich fiel auf, dass die Kombination von MMF mit CsA einen Abnahme der MPA-Konzentration im Plasma, während eine Kombination mit Tac einen Anstieg nach sich zog. Diese Erkenntnisse gaben Anlass zu untersuchen, ob sich eine Anpassung der MMF-Dosis an die MPA-Serumspiegel in Kombination mit Tacrolimus positiver auf das outcome von Patienten nach Herztransplantation auswirken würde als mit CsA.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Nach erfolgter orthotoper Herztransplantation wurden zwischen 1999 und 2001 60 Patienten in diese prospektive, randomisierte, Single-Center Studie aufgenommen. Die Verteilung der Patienten auf die jeweilige Behandlungsgruppe erfolgte zufällig alternierend gemäß dem Verhältnis 1:1 (Tac:CsA). Alle Studienteilnehmer wurden entweder mit Tacrolimus oder mit CsA jeweils in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden behandelt. Die medikamentöse Therapie und die Wirkstoffkonzentrationen aller drei Präparate wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes engmaschig überwacht. Primärer Endpunkt der Untersuchung war die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen. Diese wurden definiert als ein Ereignis, bei dem aufgrund valider klinischer und / oder diagnostischer Parameter von den behandelnden Ärzten eine Kortisonstoßtherapie initiiert wurde.

### **3.2 Ein- bzw. Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden nur Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre), die an einer terminalen Herzerkrankung oder Herzfehlern litten, deren einzige Therapie in der Transplantation bestand. Patienten die einen der folgenden Faktoren erfüllten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen: Schwangerschaft bzw. Stillen, Verweigerung oder mangelnde Möglichkeiten adäquater Kontrazeption; Warten auf eine zweite Herztransplantation; vorangegangene andere Transplantationen; HIV positive Spender bzw. Empfänger; signifikante Niereninsuffizienz (Kreatinin  $> 2,5$  mg/dl) oder erhöhte Leberenzyme (SGOT  $> 1,5$  mal oberhalb der Referenzwerte gemessen) aufgrund einer anderen Ursache als die kardiale Leberstauung; zusätzlich führte die Teilnahme an weiteren Studien über medikamentöse Therapien innerhalb von 28 Tagen vor Eintritt in diese Untersuchung zum Ausschluss.

Diese Studie wurde formell von der Ethikkommission geprüft und gebilligt. Jeder Teilnehmer ist vor Zustimmung und Aufnahme in eine Untersuchungsgruppe ausreichend informiert worden. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **3.3 Medikation, Dosierung und Überwachung der medikamentösen Therapie**

Alle drei Wirkstoffe, Tacrolimus (Prograf®, Fujisawa GmbH Munich), Ciclosporin A (Neoral®, Novartis AG, Basel) und MMF (CellCept®, Roche Pharmaceuticals, Basel) wurden die ersten 2-3 Tage nach Transplantation intravenös verabreicht; die tägliche Tacrolimusdosis lag bei 0,01-0,02 mg/kg/Tag, CsA wurde täglich 0,03-0,1 mg/kg/Tag gegeben. Beide wurden als 24 Stunden Dauerinfusion appliziert. Die tägliche MMF-Dosis lag bei 2g (2x 1g), jeweils als Kurzinfusion gegeben. Nach dem Wechsel auf orale Medikamentengabe wurde Tacrolimus mit 0,03-0,1 mg/kg/Tag, CsA mit 3-8 mg/kg/Tag und MMF mit 2g/Tag dosiert. Im Verlauf erfolgte die Anpassung der Dosis an die Serumspiegel. Die zu erzielende Serumkonzentration für Tacrolimus lag während der ersten 6 Monate zwischen 13-15 ng/ml (Abbott/ Tacro II assay) und im weiteren Verlauf zwischen 10-12 ng/ml. Bei der Behandlung mit CsA sollten während der ersten 6 Monate Spiegel von 200-300 ng/ml erreicht werden, die anschließend auf 100-200 ng/ml gesenkt wurden. Die tägliche MMF-Dosis war von den im Plasma gemessenen MPA-Konzentrationen (Dade-Behring/

EMIT assay) abhängig, die während der ersten 6 Monate im Bereich von 2,5-4,0 µg/ml, darauf folgend zwischen 1,5-2,5 µg/ml liegen mußten. Blutproben wurden die ersten drei Wochen nach Transplantation täglich, anschließend zweimal wöchentlich, wöchentlich und monatlich entnommen. Die individuelle Dosierung der Medikamente wurde dem jeweilig gemessenen Serumwert angepasst (Siehe Tabelle 2).

Alle Patienten erhielten intraoperativ 500 mg Prednisolon i.v. als Bolus, zusätzlich innerhalb der ersten 24 Stunden nach HTx 3 x 125 mg. Im Verlauf wurde die Prednisolon-Therapie fortgesetzt und die Dosis über einen Zeitraum von vier Wochen von 1,0 mg/kg/Tag auf 0,1 mg/kg/Tag gesenkt. Schließlich wurde Prednisolon nach sechs Monaten ausgeschlichen. Basierend auf den Ergebnissen jüngster Studien, die zeigten, dass HMG-CoA-Reduktase Hemmer das Überleben nach Herztransplantation verbessern, erhielten alle Patienten, unabhängig von ihren Gesamt- bzw. LDL-Cholesterinwerten, eine minimale Dosis von 5 mg Simvastatin (Zocor®, MSD) pro Tag.

### **3.4 Sicherheit der Immunsuppression und Beurteilung der Transplantatvaskulopathie**

#### **3.4.1 Effizienz der immunsuppressiven Therapie**

Als primäre Variable für die Effektivität der Immunsuppression war das Fehlen von akuten Abstoßungsreaktionen, das durch transvenöse Myokardbiopsie gesichert wurde, festgelegt. Während der Nachbeobachtungszeit wurden routinemäßig nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen, nach 4, 5, 6, 9, 12, und 24 Monaten, zusätzlich wenn es klinisch indiziert war, Biopsien des Myokard entnommen. In Übereinstimmung mit der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) (09) wurde eine Abstoßungsreaktion als histologischer Nachweis Grad II und höher oder Grad I in Verbindung mit klinischen Symptomen, die eine Behandlung erforderten, definiert. Von einer zweiten Abstoßungsreaktion wurde gesprochen, sobald in dazwischen liegenden Biopsien nachgewiesen war, dass kein histologisches Korrelat einer Abstoßung vorlag (Grad 0 oder 1A). Bei einer Abstoßungsreaktion wurde dreitägig Methylprednisolon i.v. (500 mg/d) gegeben, darauf folgte ein zweiter Steroidpuls, falls es die Klinik des Patienten erforderlich machte. Sollte eine dritte Episode einer Abstoßungsreaktion bei einem Patienten auftreten, führte dies zu einem Wechsel der immunsuppressiven Therapie. Als sekundärer Endpunkt der

Effektivitätsanalyse wurde die Inzidenz der ARE auf 100 Patiententage und die Gesamtüberlebensrate untersucht.

### **3.4.2 Evaluation der Sicherheit der jeweiligen Therapie**

Die Sicherheit der jeweiligen Therapie wurde anhand der Häufigkeit und Art von spontan berichteten Nebenwirkungen und signifikanten Veränderungen der Laborparameter beurteilt. Ungünstige Ereignisse von besonderem Interesse, sowie deren Inzidenz, wurden gesondert untersucht. Zu diesen gehörten u.a. Infektionen, Nephrotoxizität, gastrointestinale und neurologische Störungen, Malignität und neu auftretende Verschlechterungen der Blutfettwerte im Sinne einer Hyperlipidämie, sowie arterielle Hypertonie und Verschlechterungen der Blutzuckerwerte. Infektionen wurden durch einen kulturellen Erregernachweis und/oder entsprechende Laborveränderungen und/oder klinische Symptome nachgewiesen, die den Einsatz von Antibiotika erforderten.

### **3.4.3 Evaluation der Transplantatvaskulopathie**

Die Inzidenz und Schwere einer Transplantatvaskulopathie wurde definiert und dokumentiert als koronare Gefäßwandveränderung irgendeiner Genese und verifiziert mittels Koronarangiographien nach 4 Wochen (Basisuntersuchung), 12 und 24 Monaten. Die Transplantatvaskulopathie wurde, wie vorher beschrieben, anhand der Anzahl, Lokalisation und Grad der Koronarstenosen unter Verwendung des Score Systems des Protokolls für angiographische Evaluation von GVD klassifiziert (18). Der Grad der GVD wurde für alle großen Koronargefäße und deren Abgänge ermittelt. Zu diesen zählen die proximalen zwei Drittel der LAD, LCX oder eine dominante oder kodominante RCA, Abgänge sind das distale Drittel der LAD, dessen Diagonaläste, stumpfe marginale Äste, mittlere Arterien und/oder eine nicht dominante RCA.

Die Einteilung der Schwere der Transplantatvaskulopathie war abhängig von einer Beteiligung des linken Hauptstammes, von Hauptgefäßen und/ oder Stenosen der entsprechenden Verzweigungsäste. Der endgültige Score wurde für jeden Patienten einzeln berechnet und wie folgt festgesetzt: Fehlen einer CAV (Score 0), minimale CAV (Score 1-3), leichte CAV (Score 4-7), mittlere CAV (Score 8-10) und schwere CAV (Score  $\geq 10$ ).

Zusätzlich wurde eine Untergruppe der Patienten (Tac/MMF: n=14, CsA/MMF: n=10) einer intrakoronarer Ultraschalluntersuchung (IVUS) unterzogen, einmal zu Beginn des Nachbeobachtungszeitraumes und ein weiteres Mal nach 12 Monaten. Der IVUS wurde nur bei Patienten durchgeführt, die darüber detailliert informiert worden waren und somit der zusätzlichen Untersuchung ausdrücklich zustimmen konnten. Wenn die dazu erforderliche Kapazität im Herzkatheterlabor nicht verfügbar war, oder wenn technische Hindernisse auftraten (vorbestehende pAVK, welche die Passage des Ultraschall-Katheters über den Führungsdraht verhinderte), wurde von der Untersuchung abgesehen. Der intrakoronare Ultraschall wurde jeweils nach einer diagnostischen Angiographie durchgeführt. Es wurde ein 30-MHz IVUS-Katheters (Endosonic Corp.- Boston Scientific Corp.) verwendet. Für diese Studie wurde jeweils die LAD und RCX des linken Koronarsystems untersucht. Während des gesamten standardisierten Rückzug-Maneuvers des Ultraschallkatheters wurden Bilder auf Video für weitere Auswertungen dokumentiert. Anschließend wurde das durchschnittliche intimale Volumen für zehn randomisierte Stellen pro Koronargefäß berechnet.

Sowohl die Ergebnisse der konventionellen Koronarangiographien, als auch die der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung wurden von einem unabhängigen Kardiologen ausgewertet, der keine Kenntnisse über die Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Behandlungsgruppen besaß.

Die Kosten für die IVUS-Untersuchungen und die Sammlung der Daten wurden von Sponsoren getragen, das Studiendesign, die Datensammlung der Studie, die Analyse der Daten, die Interpretation und das Verfassen des Berichts wurden alleine von den Untersuchern entworfen und durchgeführt.

### **3.5 Statistische Analyse der erhobenen Daten und Befunde**

Die unterschiedliche Effektivität der medikamentösen Therapie beider Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe des Wilcoxon Test beurteilt. Berücksichtigt wurde das Ausbleiben von akuten Abstoßungen, die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen auf 100 Patiententage und das Gesamtüberleben der Patienten. Die Kurve für die Überlebensrate sowie für die Freiheit von Abstoßungsreaktionen wurde anhand der Kaplan-Meier Überlebensschätzung berechnet, Unterschiede wurden mit „logrank-Analysen“ beurteilt. Sie machen Aussagen darüber, ob beobachtete Unterschiede in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant sind (40). Alle Patienten wurden für einen Zeitraum von zwei Jahren nach Herztransplantation beobachtet.

Sobald sich bei einem Patienten ein Versagen der Therapie abzeichnete, das sich in einer Abstoßungsreaktion oder anderen Nebenwirkungen äußern kann, wurde er bzw. sie auf ein alternatives immunsuppressives Behandlungsschema umgestellt und aus den folgenden Analysen herausgenommen.

Die kontinuieritäts-angepasste  $\chi^2$  Statistik wurde zum Vergleich der Inzidenzen von ungünstigen Ereignissen beider Gruppen benutzt. Soweit sich die Daten nicht anders darstellten, wurden sie als Mittel  $\pm$  Standardabweichung verwendet.

### **3.6 Kostenanalyse**

Ausgangspunkt für die Kostenanalyse waren die offiziellen Verkaufspreise der jeweiligen Präparate, wie sie in der Roten Liste 2004 angegeben sind (101). Die Therapiekosten des jeweiligen Wirkstoffes pro Tag ergaben sich aus den Kosten für 1 mg unter Berücksichtigung der individuellen Tagesdosis. Berücksichtigung fanden in diesem Vergleich die effektiven Kosten, die alleine für die benötigten Medikamente anfielen: je nach Therapieregime waren dies Tac und MMF oder CsA und MMF. Zusätzliche Krankenhausaufenthalte, die aus Abstoßungsreaktionen oder Nebenwirkungen resultieren können, wurden in diesem Abschnitt nicht mit einbezogen.

## **4 Ergebnisse**

Insgesamt wurden 60 Patienten randomisiert entweder mit Tac/MMF (n=30) oder CsA/MMF (n=30) in Kombination mit Kortikosteroiden (für die ersten 6 Monate) nach orthotoper Herztransplantation von 1999- 2001 behandelt. Demographische Daten, primäre Diagnose sowie perioperative Daten beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar (Tabelle 1) und ähnelten zuvor erhobenen Daten. Unter Berücksichtigung der Probanden, die durch Versterben oder einen Misserfolg der medikamentösen Therapie aus der Untersuchung herausfielen, betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit der Tacrolimus Gruppe 683 $\pm$ 178 Tage, das der CsA Gruppe 586 $\pm$ 260 Tage.

	<b>Tac/MMF</b>	<b>CsA/MMF</b>
<b>Patientenzahl (n)</b>	30	30
<b>Studiendauer in Tagen</b>	730	730
<b>Mittleres follow up in Tagen</b>	683±178	586±260
<b>Mittleres Spenderalter in Jahren</b>	38±14	42±13
<b>Mittleres Empfängeralter in Jahren</b>	55±11	55±12
<b>Empfängergeschlecht (m/w)</b>	26 / 4	26 / 4
<b>Primäre Diagnose</b>		
<b>Dilatative Kardiomyopathie (n)</b>	15	15
<b>Ischämische Kardiomyopathie</b>	15	15
<b>Mittlere Ischämiezeit in Minuten</b>	201±63	192±51

Tabelle 1. Studienpopulation

#### 4.1 Überlebensdaten beider Behandlungsgruppen

Das Überleben der Tac/MMF Patienten betrug 93,3%, das der CsA/MMF Patienten 90%. Todesursachen der Tac/MMF behandelten Patienten waren systemische Aspergillose (n=1; 44 Tage nach Transplantation) und ein Ileus (n=1; 729 Tage), der bei Aufsuchen des betreuenden Arztes für ein operatives Vorgehen bereits zu weit fortgeschritten war. An systemischer Aspergillose starben in der CsA/MMF Gruppe zwei Patienten (n=2; 10., 12. Tag), ein weiterer Patient verstarb am plötzlichen Herztod (n=1; 210.Tag).

#### 4.2 Akute Abstoßungsreaktionen

Wie Grafik 1 zeigt ereigneten sich in der Tac/MMF behandelten Gruppe weniger ARE als in der CsA/MMF-Gruppe als immunsuppressive Therapie bekam. Dieser Unterschied war



statistisch signifikant ( $p=0,0001$ ). Die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktionen auf 100 Patiententage war in der Tac/MMF Gruppe signifikant niedriger als in der CsA/MMF Gruppe (0,03 vs. 1,02;  $p=0,0007$ ). Die mit Tac/MMF behandelten Patienten zeigten insgesamt 7 ARE (0,23 ARE/Patient); bei den mit CsA/MMF behandelten Probanden konnten insgesamt 27 ARE nachgewiesen werden (0,9 ARE/Patient) ( $p=0,0002$ ). Die mittlere Dauer bis zur ersten Episode einer Abstoßungsreaktion (Tac:  $n=7$ ; CsA:  $n=22$ ) betrug in der Tac Gruppe  $109\pm 75$  Tage in der CsA Gruppe  $104\pm 101$  Tage ( $p=0,7$ ). Bei den betroffenen Patienten konnten, obwohl die Spiegel von Tacrolimus und CsA im therapeutischen Bereich lagen, MPA Spiegel unterhalb des therapeutischen Zielbereiches nachgewiesen werden: die durchschnittlichen Spiegel der Tac/MMF Patienten lagen für Tac bei  $2,4\pm 2,0$  ng/ml und für MPA bei  $1,3\pm 0,9$   $\mu\text{g/ml}$ , die der CsA Patienten für CsA bei  $260\pm 61$  ng/ml und für MPA bei  $1,4\pm 0,6$   $\mu\text{g/ml}$ .

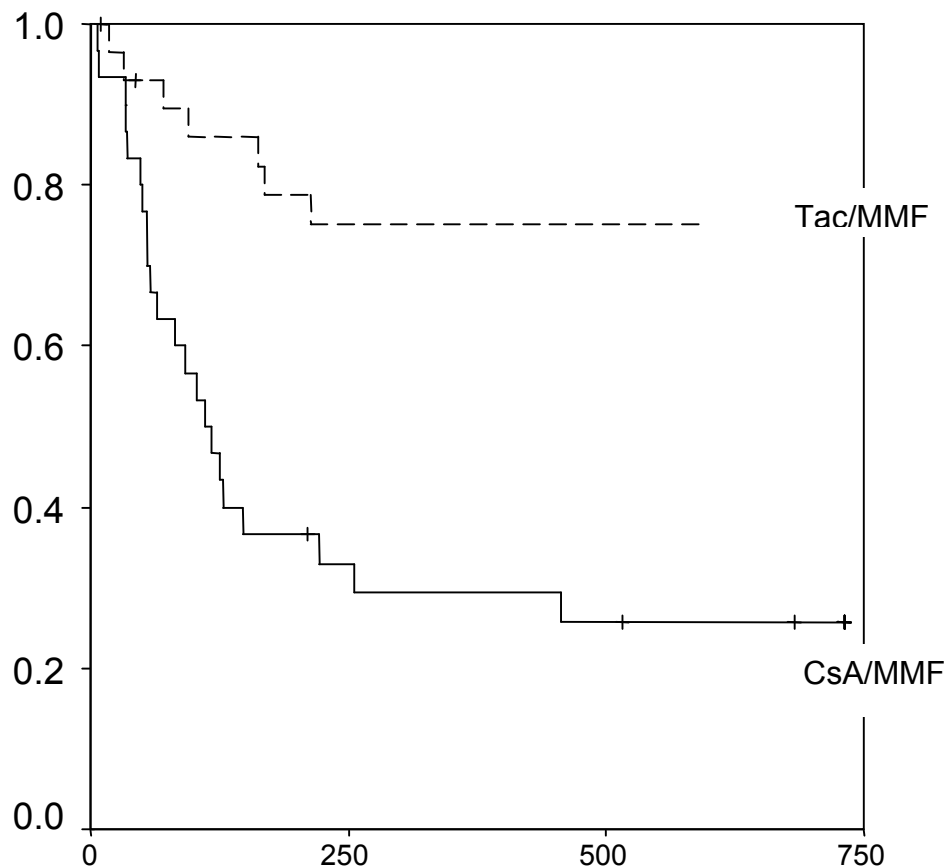


Diagramm 1. Freiheit von Abstoßungsreaktionen nach Kaplan-Meier.

### **4.3 Ausschluß aus der Nachbeobachtung und Ergebnisauswertung**

Ein Patient (3%) der Tac/MMF Gruppe musste nach zehn Tagen aus der Untersuchung herausgenommen werden, da er aufgrund einer Neuropathie zukünftig nicht weiter mit Tac/MMF behandelt werden konnte. Nach der Umstellung auf CsA/MMF bildete sich die Neuropathie zurück. Zwei weitere Patienten der Tac/MMF Gruppe wurden wegen einer progredienten Niereninsuffizienz am 302. sowie am 682. Tag auf ein anderes Immunsuppressivum, weiterhin in Kombination mit MMF, umgestellt.

Insgesamt mussten sechs Patienten (20%) der CsA/MMF-Gruppe aus den weiteren Nachbeobachtungen ausgeschlossen werden: drei Probanden wurde wegen bestehender ARE am 24., 60. und 456. Tag auf Tac/MMF umgestellt, ein weiterer wegen einer Gingivahyperplasie um den 515. Tag. Die ARE sowie die Gingivahyperplasie bildeten sich im Verlauf zurück. Zwei Probanden wurden wegen einer Niereninsuffizienz auf ein calcineurininhibitorfreies Regime umgestellt, die Retentionswerte bildeten sich zurück

### **4.4 Infektionskrankheiten als Komplikation der immunsuppressiven Therapie**

Insgesamt fiel beim Vergleich beider Studienpopulationen auf, dass Patienten, die mit Tac/MMF behandelt wurden, seltener an Infektionskrankheiten litten ( $2,63 \pm 1,73$  vs.  $3,10 \pm 1,73$ ;  $p=0,3$ ); die Hochrechnung auf 100 Patiententage bestätigte diesen Trend (Tac/MMF  $0,36 \pm 0,24$  vs. CsA/MMF  $0,42 \pm 0,24$ ;  $p=0,3$ ). Die Genese der Infektionen war in beiden Gruppen ähnlich. Die durchschnittliche Anzahl bakterieller (Tac/MMF  $1,37 \pm 1,16$  vs. CsA/MMF  $1,57 \pm 1,19$ ;  $p=0,3$ ), viraler (Tac/MMF  $0,67 \pm 0,66$  vs. CsA/MMF  $0,83 \pm 0,99$ ;  $p=0,8$ ) und mykotischer Infektionen (Tac/MMF  $0,60 \pm 0,67$  vs. CsA/MMF  $0,70 \pm 0,60$ ;  $p=0,6$ ) zeigte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

### **4.5 MMF- Dosierung und MPA- Plasmaspiegel**

Die durchschnittliche Tac-, CsA- und MMF-Dosis so wie die dazugehörigen Spiegel bei 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten nach Transplantation werden in Tabelle 2 und 3 aufgezeigt. Die zu Beginn der Untersuchung festgelegten Zielspiegel wurden meist erreicht. Ausgenommen von

den ersten drei Monaten, in denen die MPA-Spiegel der CsA-Gruppe signifikant niedriger waren, unterschieden sich die MPA-Spiegel beider Gruppen im Verlauf nicht wesentlich. Die CsA/MMF behandelten Patienten benötigten jedoch signifikant mehr MMF um den Tac behandelten Patienten vergleichbare MPA-Plasmaspiegel zu erreichen. Gegen Ende der Untersuchung war der MMF Bedarf der CsA/MMF Gruppe mit  $2,6 \pm 1,1$  g/d fast 70% höher als der der Tac/MMF Gruppe ( $1,5 \pm 0,6$  g/d).

	Tac/MMF	Tac/MMF	CsA/MMF	CsA/MMF
	Tac Dosis	Tac Spiegel	CsA Dosis	CsA Spiegel
	(mg/d)	(ng/mL)	(mg/d)	(ng/mL)
<b>Monat 3</b>	4.7±2.8	11.9±1.9	258±60	247±67
<b>Monat 6</b>	4.6±2.6	11.3±1.7	243±58	215±31
<b>Monat 12</b>	4.7±2.7	11.8±1.9	238±49	209±35
<b>Monat 18</b>	4.6±2.2	10.9±1.8	207±49	166±29
<b>Monat 24</b>	4.8±2.7	10.7±2.5	203±46	156±33

Tabelle 2. Tacrolimus- und Ciclosporindosis und Plasmaspiegel im Durchschnitt

	Tac/MMF MMF Dosis (g/d)	CsA/MMF MMF Dosis (g/d)	P value	Tac/MMF MPA (µg/mL)	CsA/MMF MPA (µg/mL)	P value
Month 3	2.6±1.1	3.2±1.0	0.02848	3.1±1.0	2.2±0.6	0.003
Month 6	2.1±0.9	2.9±1.0	0.00229	2.6±1.1	2.2±0.6	0.191
Month 12	1.6±0.8	2.8±1.0	0.00004	2.7±1.2	2.3±0.8	0.467
Month 18	1.5±0.6	2.8±0.9	0.00004	2.4±0.6	2.5±0.7	0.872
Month 24	1.5±0.6	2.6±1.1	0.00018	2.6±1.0	2.3±0.8	0.364

Tabelle 3. MMF Tagesdosis und MPA Spiegel im Verlauf

### 3.6 Transplantatvaskulopathie

Zwei Jahre nach Transplantation zeigten in der Tac/MMF-Gruppe 2/27 Patienten eine leichte GVD und 3/27 eine mäßige GVD. In der CsA/MMF-Gruppe entwickelten 3/22 Patienten eine leichte, keiner eine mäßige, aber 2/22 eine schwere GVD. Tabelle 4 zeigt den mittleren GVD Score zu Beginn, nach einem bzw. zwei Jahre nach Transplantation. Obwohl die Unterschiede in der Ausprägung der GVD mit der Zeit immer deutlicher wurden erreichten sie innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine statistische Signifikanz ( $p=0,081$  nach zwei Jahren). Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und nach einem Jahr wurde mittels IVUS ein objektiver Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen durchgeführt, der diesen Trend bestätigte; die CsA/MMF Gruppe zeigte eine deutlichere intimale Proliferation: der durchschnittliche intimale Bereich der Tac/MMF Gruppe stieg von  $1,61\pm 1,5 \text{ mm}^2$  auf  $2,57\pm 2,5 \text{ mm}^2$  (Differenz:  $0,96\pm 2,06 \text{ mm}^2$ ), in der CsA/MMF Gruppe von  $1,89\pm 1,85 \text{ mm}^2$  auf  $3,86\pm 3,05 \text{ mm}^2$  (Differenz:  $1,96\pm 0,84 \text{ mm}^2$ ). Die unterschiedliche Zunahme des intimalen Volumens von Beginn der Untersuchung bis zum ersten Jahr zeigt statistische Signifikanz ( $p=0,03$ ).

	GVD score		
	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
<b>Baseline (4 Wochen)</b>	1.14±2.07	1.39±2.97	0.918
<b>1 Jahr</b>	1.63±3.14	2.25±3.59	0.407
<b>2 Jahre</b>	1.85±3.18	3.95±4.80	0.081

Tabelle 4. GVD-Score

### 3.7 Sicherheit der immunsuppressiven Therapie

#### 3.7.1 Glukose Intoleranz

Der Vergleich der mittleren Blutglukosewerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten offenbart keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4). Eine Antidiabetische Langzeittherapie mit oralen Antidiabetika benötigten 12% der mit Tacrolimus und 4% der mit Ciclosporin behandelten Patienten ( $p=0,6$ ). Durchschnittlich musste mit dieser Therapie in der Tac/MMF Gruppe nach  $18\pm 9$  Wochen, in der CsA/MMF nach vier Wochen Gruppe begonnen werden. Ebenso befand sich die Inzidenz der Neuerkrankungen an einem IDDM beider Gruppen auf vergleichbarem Niveau: Tac/MMF 7% ( $7\pm 1,4$  Wochen) und CsA/MMF 15% ( $13,5\pm 13$  Wochen) ( $p=0,41$ ).

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
	Blutglukose (mg/dL)		
<b>Baseline</b>	158±86	181±92	0.156
<b>Monat 6</b>	95±15	97±23	0.585
<b>Monat 12</b>	103±29	104±17	0.290
<b>Monat 18</b>	100±18	102±16	0.508
<b>Monat 24</b>	103±20	100±16	0.708

Tabelle 5. Mittlere Blutglukosewerte ± Standardabweichung in mg/dl

### 3.7.2 Nierenfunktion

Ein Patient der CsA-Gruppe wurde langzeitdialysepflichtig. Zwei Patienten der CsA/MMF Gruppe wurden wegen progredienter Niereninsuffizienz auf eine calcineurininhibitorfreie Immunsuppression umgestellt (Sirolimus/MMF). Zum Zeitpunkt der Umstellung war das Serumkreatinin bei 2,7 und 2,9 mg/dl, das innerhalb von 6 Monaten nach der Umstellung auf 1,9 und 1,8 mg/dl zurückging. Die mittlere Konzentration des Serumkreatinins sowie die Harnstoffwerte waren in der CsA/MMF Gruppe marginal höher (Tabelle 5). In beiden Behandlungsgruppen wurden durchgehend Diuretika gegeben (Furosemid). Die mittlere tägliche Furosemid-Dosis war in der Tac/MMF Gruppe mit  $45,2 \pm 18$  mg/day niedriger als in der CsA/MMF Gruppe ( $84,1 \pm 66$  mg/day) ( $p=0,009$ ).

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
	<b>Kreatinin (mg/dL)</b>		
<b>Baseline</b>	1.36±0.67	1.32±0.42	0.587
<b>Monat 6</b>	1.38±0.56	1.47±0.42	0.183
<b>Monat 12</b>	1.53±0.59	1.69±0.49	0.101
<b>Monat 18</b>	1.56±0.59	1.73±0.63	0.261
<b>Monat 24</b>	1.52±0.62	1.69±0.52	0.162

Tabelle 6. Mittlere Kreatininwerte  $\pm$  Standardabweichung in mg/dl

### 3.7.3 Hyperurikämie

Die Harnsäurewerte der Probanden der CsA/MMF Gruppe waren zunächst nur leicht höher; 6 Monate nach Beginn der Nachbeobachtungszeit erreichte die Differenz zwischen beiden Gruppen statistische Signifikanz. Dennoch zeigen sich die Harnsäurewerte beider Gruppen relativ stabil.

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
Harnsäure (mg/dL)			
Baseline	7.0±2.4	7.5±1.8	0.215
Monat 6	6.9±1.7	8.1±2.0	0.023
Monat 12	7.8±2.1	8.6±2.7	0.265
Monat 18	7.4±2.2	8.2±2.6	0.322
Monat 24	7.1±2.5	7.4±1.9	0.312

Tabelle 7. Mittlere Harnsäurewerte ± Standardabweichung in mg/dl

### 3.7.4 Hyperlipidämie

Bei der Behandlung der Hyperlipidämie wurde in beiden Gruppen gleich verfahren (s. Methoden). Die Cholesterinwerte waren in der Tac/MMF Gruppe niedriger (Tabelle 7), 18 Monate nach Transplantation erreicht der Unterschied statistische Signifikanz ( $p=0,05$ ). Die zum Erreichen dieser Werte nötige Simvastatinosis war in etwa gleich hoch: 8,4±7,6 mg in der Tac/MMF Gruppe und 7,7±4,9 mg in der CsA/MMF Gruppe. Ebenso waren die Triglyzeridewerte in der Tac/MMF-Gruppe erheblich niedriger. Dieses blieb ohne statistische Signifikanz und ist somit nur als Trend zu bewerten (Tabelle 8).

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
Cholesterin (mg/dL)			
Baseline	177±55	200±56	0.247
Monat 6	173±32	199±54	0.061
Monat 12	166±31	188±43	0.103
Monat 18	161±37	185±37	0.050
Monat 24	169±38	186±37	0.284

Tabelle 8. Mittlere Cholesterinwerte ± Standardabweichung in mg/dl

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
	<b>Triglyceride (mg/dL)</b>		
<b>Baseline</b>	219±269	205±131	0.533
<b>Monat 6</b>	125±50	147±82	0.550
<b>Monat 12</b>	131±43	134±66	0.806
<b>Monat 18</b>	117±53	128±59	0.514
<b>Monat 24</b>	123±58	129±54	0.585

Tabelle 9. Mittlere Triglyceridwerte ± Standardabweichung in mg/dl

### 3.7.5 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die diastolischen und systolischen Blutdruckwerte waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; 2 Jahre nach der Transplantation war der mittlere Blutdruck der Tac/MMF Gruppe signifikant niedriger als der der CsA/MMF Gruppe ( $p=0,007$ ). Die antihypertensive Therapie in Form von Calciumantagonisten und/oder ACE-Hemmern war in der Tac/MMF Gruppe bei 92%, in der CsA/MMF Gruppe bei 100% der Patienten erforderlich ( $p=0,39$ ). Der Anteil an Patienten, die mit beiden Wirkstoffen behandelt werden mussten, war in der Tac/MMF Gruppe signifikant niedriger (57% vs. 89%;  $p=0,015$ ).

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
	<b>Sytolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
<b>Monat 6</b>	129±12	131±11	0.374
<b>Monat 12</b>	123±14	126±12	0.528
<b>Monat 18</b>	126±17	129±10	0.438
<b>Monat 24</b>	125±15	132±16	0.117

Tabelle 10. Mittlerer systolischer Blutdruck ± Standardabweichung in mmHg.

	Tac/MMF	CsA/MMF	P value
	<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
<b>Monat 6</b>	79±15	83±8	0.494
<b>Monat 12</b>	77±10	78±6	0.915
<b>Monat 18</b>	78±11	80±6	0.775
<b>Monat 24</b>	76±10	83±11	0.007

Tabelle 11. Mittlerer diastolischer Blutdruck ± Standardabweichung in mmHg.



### 3.7.6 Hämatologische Effekte

Die Verlaufskontrollen der Leukozyten, der Thrombozyten und des Hb offenbarten keine wesentlichen Unterschiede. Es waren somit keine nennenswerten Effekte beider Immunsuppressiva auf oben genannte Parameter zu erwähnen.

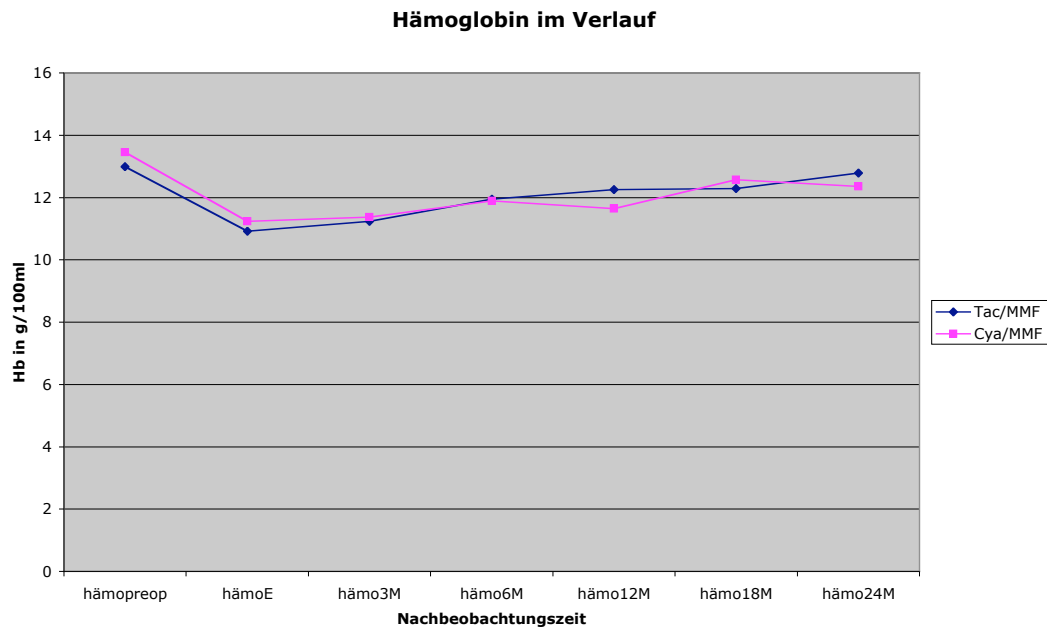


Diagramm 2. Hb im Verlauf

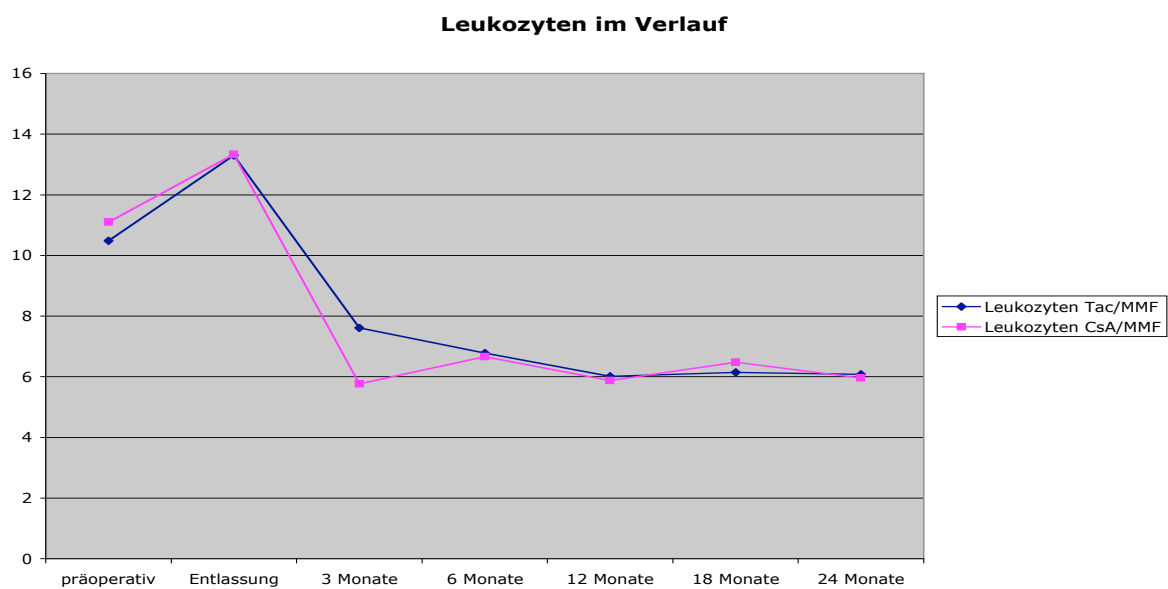


Diagramm 3. Leukozyten im Verlauf

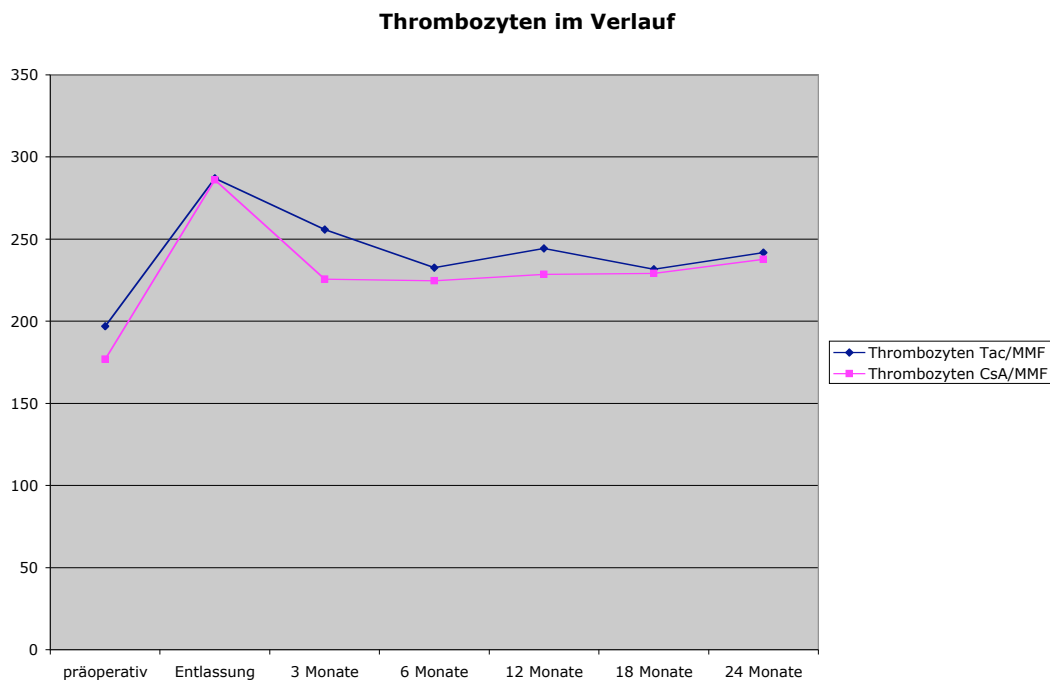


Diagramm 4. Thrombozyten im Verlauf

### 3.7.7 Malignität

Während des 2 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeitraumes entwickelte keiner der Patienten einen malignen Prozess.

### 3.7.8 Andere unerwünschte Wirkungen

Negative Auswirkungen auf das Nervensystem gab es wenige und im Vergleich ohne wesentliche Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Über Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt z.B. in Form von Diarrhoe wurde nur vereinzelt berichtet. Unerwünschte Wirkungen auf die Haut oder das Muskulo-Skelettale System zeigten ebenso keine wesentlichen Unterschiede. Wenige der aufgetretenen Nebenwirkungen erwiesen sich als eine Kontraindikation im Hinblick auf die weitere Verwendung beider Immunsuppressiva. Ein einzelner Patient musste aufgrund einer früh beginnenden Neuropathie (10 Tag) von Tac/MMF auf CsA/MMF umgestellt werden, ein weiterer wegen einer Gingivahyperplasie von CsA/MMF auf Tac/MMF (515 Tage). Beide Veränderungen bildeten sich nach dem Wechsel auf das jeweils andere Immunsuppressivum zurück.

	Tac/MMF (n)	CsA/MMF (n)	P value
<b>Gingivahyperplasie</b>	0	4	0.11
<b>Exantheme</b>	0	2	0.49
<b>Adipositas</b>	0	3	0.23
<b>Schlaflosigkeit</b>	2	1	1.00
<b>Depression</b>	2	2	1.00
<b>Muskelkrämpfe</b>	3	2	1.00
<b>Arthralgien</b>	4	2	0.67
<b>Tremor</b>	2	1	1.00
<b>Neuralgien</b>	1	2	1.00
<b>Paresthesien</b>	2	1	1.00
<b>Neuropathien</b>	1	0	1.00
<b>Restless leg Syndrome</b>	1	0	1.00
<b>Grand mal Anfälle</b>	1	0	1.00

Tabelle. 12 Weitere unerwünschte Wirkungen

### 3.8 Therapiekosten

Die Tagestherapiekosten betragen in der Tac/MMF-Gruppe im Median 30,70 €, wobei die Kosten für Tac bei 19,50 € und für MMF bei 11,20 € lagen. Insgesamt errechneten sich daraus Jahrestherapiekosten im 11205,50 €.

	Tac/MMF Therapiekosten Tac/Tag in €	Tac/MMF Therapiekosten MMF/Tag in €	<b>Tac/MMF Therapiekosten Gesamt/Tag in €</b>
Monat 3	19,5	18,2	<b>37,7</b>
Monat 6	19,1	14,7	<b>33,8</b>
Monat 12	19,5	11,2	<b>30,7</b>
Monat 18	19,1	10,5	<b>29,6</b>
Monat 24	19,9	10,5	<b>30,4</b>
Median	19,5	11,2	<b>30,7</b>
Therapiekosten/Jahr in €	7117,5	4088	<b>11205,5</b>

Tabelle 13. Therapiekosten für Tac/MMF pro Tag bzw. Jahr in €.

Bei einer Therapie mit CsA in Kombination mit MMF ergaben sich folgende Therapiekosten: im Median für die tägliche Verabreichung von Ciclosporin 13,33 € und von MMF 19,60 €. Die Jahrestherapiekosten erreichten somit 12019,45 €.

	CsA/MMF Therapiekosten CsA/Tag in €	CsA/MMF Therapiekosten MMF/Tag in €	<b>CsA/MMF Therapiekosten Gesamt/Tag in €</b>
Monat 3	14,45	22,4	<b>36,85</b>
Monat 6	13,61	20,3	<b>33,91</b>
Monat 12	13,33	19,6	<b>32,93</b>
Monat 18	11,59	19,6	<b>31,19</b>
Monat 24	11,39	18,2	<b>29,59</b>
Median	13,33	19,6	<b>32,93</b>
Therapiekosten/Jahr in €	4865,45	7154	<b>12019,45</b>

Tabelle 14. Therapiekosten für CsA/MMF pro Tag bzw. Jahr in €.

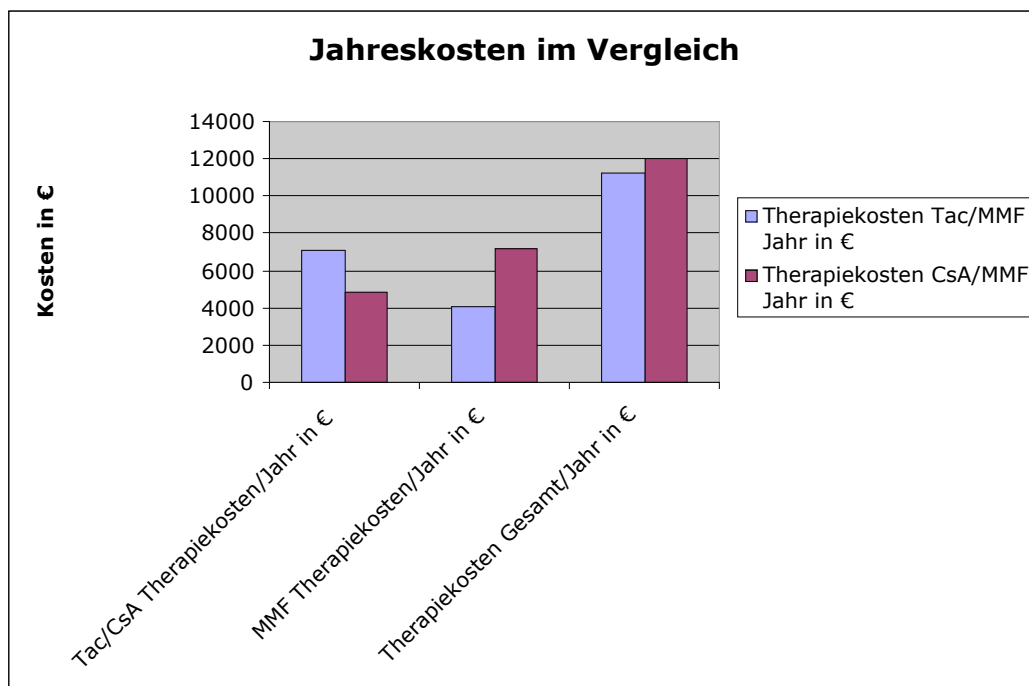


Diagramm 5. Jahrestherapiekosten beider Behandlungsgruppen im Vergleich

Diese Kostenangaben wurden anhand der in Tabelle 2 beschriebenen Dosierungen errechnet. Als Quelle für die Preise dienten die Angaben der aktuellen „Rote Liste“ (101) (siehe Tabelle 15).

	<b>Sandimmun® 25mg</b>	<b>Prograf® 1mg</b>	<b>Cellcept® 250mg</b>
<b>Packungsgröße</b>	50Kps. (N2) 25mg	50 Kps.(N2) 1mg	100 Kps. (N1)
<b>Packungspreis in €</b>	70,54	209,26	179,06
<b>Preis/mg in €</b>	0,056	4,15	0,007

Tabelle 15. Aktuelle Verkaufspreise als Grundlage für o.g. Berechnungen

Diese Kostenaufstellung berücksichtigt lediglich die tägliche Einnahme der für eine effiziente und sichere Immunsuppression nötigen Medikamente. Keine Berücksichtigung konnten hier weitere Präparate wie z.B. Statine, Antihypertensiva oder Diuretika finden. Zusatzkosten, die durch weitere Krankenhausaufenthalte z.B. bei ARE oder Infektionen entstanden müssten ebenso gesondert Berücksichtigung finden.

#### 4 Diskussion

Schwerpunkt der vorliegenden multizentrischen prospektiven Studie war die Frage, ob durch die Anwendung von Tacrolimus anstatt Ciclosporin die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen reduziert werden kann ohne dabei die Überlebensrate negativ zu beeinflussen. Zusätzlich sollten die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen genau untersucht werden.

Bisher verglichen verschiedene Untersuchungen Tac und CyA in identischer Kombination mit Azathioprin. Auf diese Weise gelang es die unterschiedliche Wirksamkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen der beiden Immunsuppressiva zu analysieren. Kobashigawa et al haben in einer Multicenter Studie einen Vergleich dieser Art vorgenommen. Insgesamt wurden in dieser Untersuchung 67 Patienten randomisiert auf die Tac- bzw. Cya- Gruppe verteilt (56). Die beiden Immunsuppressiva wurden jeweils in Kombination mit Steroiden und Azathioprin gegeben (56). Die Studienendpunkte waren den der vorliegenden Untersuchung ähnlich. Sieben Patienten mussten auf eine andere Medikation umgestellt werden, fünf von Cya auf

Tac, einer von Tac auf Cya, einer von Tac auf Sirolimus (56). Die 5-Jahres-Überlebensrate, das Fehlen von Abstoßungen Grad 3a oder höher, angiographisch gemessene CAV, das mittlere Cholesterin und die Anzahl der neu aufgetretenen Diabeteserkrankungen differierten in beiden Gruppen nicht wesentlich (56). Eine Überlebensrate von über 90% in beiden Behandlungsgruppen war sehr hoch. Die Notwendigkeit 3 von 6 Patienten, bei denen die Therapie nicht ansprach, von CsA auf Tac umzustellen und die nachfolgende Regression der Abstoßungsreaktion unter der Tac basierten Therapie beweist die größere Effektivität von Tac und bestärkt frühere Beobachtungen, dass Tac bei der Behandlung von therapieresistenten Abstoßungsreaktionen effektiv wirkt (69). W. Jurewicz konnte in einer Untersuchung nachweisen, dass die sechs Jahres-Überlebensrate nach Nierentransplantation unter Tacrolimus signifikant höher ist (123). Darüber hinaus hatten auch Patienten, die ursprünglich CsA einnehmen mussten und wegen einer Abstoßung auf Tac umgestellt wurden, ein besseres Überleben des Spenderorgans als die Patienten, die weiterhin CsA einnahmen (123). Diese Beobachtung konnte auch A.-M. Craig et al. bestätigen. Hier traten bei Patienten nach Nierentransplantation, die mit Tacrolimus behandelt wurden signifikant seltener Abstoßungsreaktionen auf (03).

Nach der Einführung von MMF in die immunsuppressive Therapie war von Interesse, ob es entscheidende Vor- bzw. Nachteile gegenüber dem üblicherweise verwendeten Azathioprin hat. Dies untersuchten Kobashigawa et al. Sie verteilten in einer groß angelegten Studie die Probanden randomisiert auf zwei Studienpopulationen, die entweder MMF (1,500 mg 2x/d, N= 327) oder AZA (1.5 to 3 mg/kg in 4 Einzeldosierungen/d, N= 323) in Kombination mit CsA und Steroiden erhielten (44). Insgesamt bestand jede der beiden Untersuchungsgruppen aus 289 Patienten (44). Kobashigawa stellte fest, dass die Verwendung von MMF mit einer deutlich geringeren Anzahl und Schweregrad der Abstoßungsreaktionen gegenüber Aza einherging (58). Ebenso konnte er zeigen, dass die mittels IVUS nachgewiesene intimale Gefäßwandverdickung unter MMF-Therapie über einen längeren Zeitraum weit geringer ausfiel (44). Hier stand die mittlere Veränderung des Lumendiameter der Koronargefäße und des intimalen Index gemessen mittels IVUS im Vordergrund (58). Innerhalb der ersten 36 Monate kam es bei 53 Patienten der Aza Gruppe (=18,3%) und 34 der MMF Gruppe (=11,8%) infolge der Transplantatvaskulopathie zu einem zunehmenden Transplantatversagen mit erneuter Indikation zur Transplantation oder dem Versterben des betroffenen Patienten (58). Die Zeitspanne zwischen Transplantation und Versterben bzw. erneuter Transplantation war in der Aza Gruppe jedoch signifikant kürzer. Die unterschiedlichen Ergebnisse der IVUS-

Evaluation waren nicht signifikant (58).

In verschiedenen Untersuchungen konnte die Überlegenheit von MMF gegenüber Aza nachgewiesen werden. In weiteren Studien versuchte man herauszufinden, ob es Möglichkeiten gibt, die Immunsuppression mittels MMF weiter zu optimieren. Dies konnte z.B. durch die Anpassung der individuellen Dosis an die Plasmaspiegel erfolgen. Für die Einschätzung des Risikos einer ARE ist die Bestimmung der MPA AUC am zuverlässigsten jedoch auch am kostenaufwendigsten. Als Alternative wird die Bestimmung der Serum MPA-Konzentration vorgenommen, mit der das Risiko für eine ARE nicht so präzise abgeschätzt werden kann. Doch es ist die weit zuverlässigere und sicherere Methode als die Aussage der MMF-Dosis alleine, welche interindividuell eine mehr als 10-fache Varianz des MPA AUC zeigt. In unterschiedlichen Studien (74,75) wurde beschrieben, dass durch regelmäßige Bestimmungen der MPA-Konzentration mit entsprechender Anpassung der Dosierung Abstoßungsreaktionen effektiv vermieden werden können. Meiser et al führten hierzu eine Untersuchung durch, die in zwei Phasen aufgeteilt worden war. In Phase I wurde eine festgelegte MMF Dosis von 2g/d verabreicht. In Phase I betrug das Überleben 100%, Abstoßungen wurden bei 66,7% der Patienten festgestellt (75). Am häufigsten traten die ARE bei Patienten mit niedrigen MPA-Spiegeln auf (75). In Phase II der Untersuchung wurde die MMF-Dosis an die MPA-Plasmaspiegel angepasst, die zwischen 2,5 – 4,5ng/ml liegen sollten (75). MMF wurde in Kombination mit Tac gegeben. Das Überleben betrug nun 96,7%, es wurden jedoch nur noch bei 10% Abstoßungen nachgewiesen (75). Diese Untersuchung zeigt, dass die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen durch Anpassung der MMF Dosis an die MPA-Spiegel im Plasma von 1,33 (mittlere Nachbeobachtungszeit 696 Tage) auf 0,1 (436 Tage Nachbeobachtungszeit) gesenkt werden kann (75).

In der vorliegenden Untersuchung ermöglichte die Anpassung der MMF-Dosierung an die Plasmaspiegel in der Tac/MMF-Gruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz der ARE's auf 100 Patiententage als in der CsA/MMF-Gruppe (0,03 vs. 1,02;  $p=0,0007$ ). Der mittlere MPA-Spiegel war in der CsA-Gruppe in den ersten drei postoperativen Monaten signifikant niedriger als in der Tac-Gruppe. Obgleich der Mittelwert von 2,2 µg/ml bei den CsA behandelten Patienten nur knapp unter der Grenze des MPA Zielbereiches lag (2,4-4,5 µg/ml), könnte dies die Ursache für die erhöhte Rate an ARE in der CsA-Gruppe innerhalb der ersten 100 Tage gewesen sein. Die MMF-Dosis in der Tac/MMF-Gruppe lag zuletzt bei  $1.5\pm 0.6$  g/d in der CsA/MMF-Gruppe bei  $2.6\pm 1.1$  g/d und war somit signifikant niedriger.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ARE und subtherapeutischen oder nahezu subtherapeutischen MPA-Spiegeln wurde bereits mehrfach beschrieben und bestätigte erneut die Wichtigkeit von suffizienten MPA-Spiegeln. Gestützt auf die Inzidenz der ARE pro Patient konnte die Verwendung von Tac in der Kombination mit MMF diese um annähernd 75% reduzieren.

Kobashigawa verglich in einer Multicenterstudie drei unterschiedliche Therapieregime miteinander: TAC/SRL, TAC/MMF und Cya/MMF (53). Die MMF Dosis war in beiden MMF-Armen identisch und wurde unabhängig von den Plasmaspiegeln konstant verabreicht (53). Die Überlebensrate aller drei Gruppen war vergleichbar, ebenso die Häufigkeit maligner Erkrankungen und das Auftreten eines posttransplant Diabetes mellitus (53). Es traten unter Tac weniger Abstoßungen Grad 3A oder höher auf, die behandlungsbedürftig waren (TAC/SRL=25%, TAC/MMF=23%, CYA/MMF=37%,  $p=0.056$ ). Die Anzahl aller behandelten ARE unterschied sich jedoch signifikant (TAC/SRL=35%, TAC/MMF=42%, CYA/MMF=60%,  $p<0.001$ ) (53). Kobashigawa beschrieb in einer früheren Studie, dass die Gabe von Tac signifikant weniger Episoden akuter Abstoßungsreaktionen ermöglichen kann (57). Zusammen mit der Beobachtung, dass bei konstanter MMF-Dosis in der Kombination mit Tac bis zu 30% höhere MPA-Spiegel nachgewiesen werden können als in Kombination mit Cya (54) entspricht dies unseren Ergebnissen.

Teebken et al veröffentlichten 2002 eine Untersuchung, in der insgesamt 32 Patienten, die die ersten 30 Tage nach Transplantation überlebten, eingeschlossen wurden. Die Immunsuppression bestand zum einen aus Tac, MMF und Prednisolon, zum anderen aus Cya, Aza und Prednisolon. Die Therapie der akuten Abstoßung war in beiden Gruppen identisch. In der zweiten Gruppe konnten mittels Biopsie signifikant häufiger ARE nachgewiesen werden (91). In weiteren Untersuchungen wurde bestätigt, dass Tac gegenüber Cya, MMF gegenüber Aza und Tac/MMF gegenüber Cya/MMF Vorteile bzgl. ARE und Überleben hat. Darüberhinaus wurde die spiegeladaptierte Dosierung von MMF als effektiver und sicherer beschrieben (91).

Das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion und die Entwicklung von GVD's sind weiterhin große Herausforderungen, das postoperative immunsuppressive Regime zu optimieren und dadurch das Langzeitüberleben herztransplantierter Patienten zu verbessern. Die Langzeittherapie mit Tac/MMF, die in dieser Studie das Fortschreiten der CAV zu verlangsamen scheint, ist somit sehr viel versprechend. Der GVD-Score der Tac/MMF-



Patienten stieg von der Baseline-Angiographie nach der 4. Woche bis zum Ende des zweiten Jahres nach Transplantation teilweise um 60%, während er in der Cya-Gruppe um bis zu 200% zunahm; dieser Unterschied erreichte annähernd statistische Signifikanz. Die Untersuchungen mittels IVUS zeigten diese Entwicklung bereits ein Jahr nach Transplantation; während in der Tac-Kohorte die durchschnittliche Zunahme des intimalen Gewebes um 60% lag, nahm diese in der CsA-Gruppe um 200% zu. Die neointimale Proliferation hielt sich in der Tac/MMF-Gruppe trotz niedrigeren MMF-Dosierungen bei dennoch suffizienten Wirkspiegeln auf einem deutlich niedrigeren Niveau als in der Cya/MMF-Gruppe. Die unterschiedlich starke Proliferation des intimalen Gewebes, von Beginn der Nachbeobachtungszeit bis zur Evaluation mittels IVUS, erreichte im Verlauf statistische Signifikanz. Die Ursache für diesen Effekt liegt in der signifikant niedrigeren Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen in der Tac/MMF-Gruppe.

Kobashigawa und Kollegen beobachteten im Rahmen einer groß angelegten Multicenter Studie, die ein CsA/MMF- gegen ein CsA/Aza-Regime (44) verglich, dass die Nutzung von MMF mit einer relativen Abnahme des neointimalen Gewebes im Gegensatz zu einer Zunahme desselben unter Aza einherging. Sie kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass in der MMF-Gruppe signifikant weniger Patienten akute Abstoßungsreaktionen zeigten als in der Aza-Gruppe: 34.3% versus 26.3%,  $P=0.039$  (58). Folglich hat die Zugabe von MMF zu einem Calcineurininhibitor möglicherweise eine wichtige Bedeutung im Langzeitmanagement von GVD bei Herztransplantierten (76).

Zentrales Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war die unterschiedliche Auswirkung der beiden Immunsuppressiva auf die MMF-Spiegel der Probanden. In der Tac/MMF-Gruppe musste während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit signifikant weniger MMF gegeben werden als in der CsA/MMF Gruppe um ähnliche MPA-Spiegel zu erreichen. Bei signifikant niedrigerer Dosierung unterschieden sich die daraus resultierenden MPA-Spiegel jedoch nicht wesentlich voneinander. Die Behandlung mit Tac/MMF in der Prävention von ARE zeigte dennoch signifikant bessere Wirkung als CsA/MMF. Ob der Unterschied der MPA-Spiegel bei signifikant unterschiedlicher Dosierung durch einen direkten Einfluss von Tac auf den MMF-Metabolismus verursacht sein könnte, konnte in vorangegangenen Untersuchungen nicht sicher geklärt werden (127). Neuere, kontrollierte Studien wie von Smak Gregor et al bei Patienten nach Nierentransplantation zeigten, dass eher CsA als Tac die Pharmakokinetik von MMF beeinflusst (106). Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Man geht davon

aus, dass CsA einen Effekt auf die enterohepatische Rezirkulation und die zur Reabsorption vorhandene Menge der MPA hat (106).

Neben den unterschiedlichen Auswirkungen der zwei Therapieregime auf das Auftreten akuter Abstoßungen und das Langzeitüberleben der Patienten haben Cya und Tac Nebenwirkungen, die teils vom Patienten nur als unangenehm empfunden werden, teilweise jedoch einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben durch direkte Schädigung des Transplantats haben. Die Inzidenz und Ausprägung der verschiedenen Nebenwirkungen in der vorliegenden Untersuchung legte nahe, dass beide Therapieschemata insgesamt gut toleriert wurden. Eine große Multicenter Studie untersuchte herztransplantierte Patienten, die mit MMF (3g/d) oder Azathioprin in Kombination mit CsA und Kortikosteroiden behandelt wurden; 45% der Patienten litten unter Diarrhoen (58). Unerwünschte Wirkungen wie Gingivahyperplasie, Alopezie und Hypertrichosis treten bei der Langzeitbeobachtung in anderen Studien seltener bei Patienten auf, die Tac als Basismedikation erhielten (121). Dieses lässt sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen. In Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen bestehen Unterschiede, die sich jedoch nicht statistisch signifikant unterscheiden (s. Tabelle 12). Im Hinblick auf Infektionen verhielt sich die Inzidenz in beiden Gruppen gleich.

Leukozyten- und Thrombozytenzahlen blieben über die Dauer der Studie stabil und zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Neben den eben erwähnten Nebenwirkungen gibt es einige von zentraler Bedeutung, da sie sich limitierend auf die Therapie auswirken können. Hierzu gehört die Auslösung eines posttransplant Diabetes mellitus. In dieser Untersuchung war die verlängerte Gabe von Insulin bei 7% der mit Tac-, bzw. 15% der mit CsA-behandelten Patienten nötig. Statistisch bedeutete dies keinen signifikanten Unterschied. Somit kann man davon ausgehen, dass die Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus ähnlich sind. Das schnelle Ausschleichen der Kortikosteroide und/oder das Vermeiden höherer Tac-/CsA-Blutspiegel könnte dazu beigetragen haben das diabetogene Potential der beiden Pharmaka zu minimieren.

Im Gegensatz hierzu war die „post-transplant hyperglycaemia“ bei W. Jurewicz et al in der Tac-Gruppe häufiger (123), auch bei Kobashigawa et al zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede (56). Die höchste Inzidenz ergab sich für die TAC/SRL-Gruppe (56). Auch in anderen Untersuchungen waren Patienten, die einen behandlungsbedürftigen Diabetes entwickelten häufiger in den Tac/MMF-Gruppen, jedoch stets ohne statistische Signifikanz

(55).

Ebenso gehört zu den Nebenwirkungen von zentraler Bedeutung die Erhöhung der Cholesterinwerte unter immunsuppressiver Therapie. Durch die Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils wirkt sich die Hypercholesterinämie direkt negativ auf das Transplantat aus. In der vorliegenden Untersuchung waren die Cholesterinwerte von Beginn in der Tac/MMF-Gruppe niedriger, nach 18 Monaten erreichte die Differenz statistische Signifikanz (Tac/MMF  $161 \pm 37$  mg/dl, Cya/MMF  $185 \pm 37$  mg/dl  $p=0.050$ ). In beiden Gruppen wurden in diesem Zeitraum  $\beta$ -HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe in vergleichbarer Dosierung gegeben. Diese Ergebnisse bestätigten sich in früheren Untersuchungen beim Vergleich von Tac und CsA (98, 110). W. Adam Jurewicz verglich die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation bei einer CsA- bzw. Tac- basierenden Immunsuppression. Bereits drei Jahre nach Transplantation unterschieden sich die Veränderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant (123). Die Patienten der Tac-Kohorte hatten nach drei Jahren signifikant niedrigere Blutdruckwerte, ein niedrigeres Serumcholesterin, niedrigere Triglyceride und Homocysteinwerte (123). Kobashigawa beschrieb fünf Jahre nach Transplantation ebenso signifikant niedrigere Triglyzeride in der Tac-Gruppe (Tac  $97 \pm 34$  vs mCyA  $175 \pm 103$  mg/dl,  $p=0.011$ ) (56), sowie niedrigere Cholesterinwerte (181 mg/dL versus 233 mg/dL in der Cya-Gruppe) (57). C.H. Wang et al stellten bereits nach drei Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen fest und implizierten, dass die Behandlung mit Tacrolimus zu niedrigeren Cholesterinwerten führt (14). Auch White et al konnten bei Patienten, die nach Herztransplantation Tac erhielten, signifikant niedrigere LDL-Werte nachweisen (121). Das HDL dieser Patienten stieg im Vergleich (121). Die Tac Gruppe zeigte bei Kobashigawa et al nach fünf Jahren signifikant niedrigere Triglyceridwerte (Tac  $97 \pm 34$  vs CyA  $175 \pm 103$  mg/dl,  $p=0.011$ ) (56). Insgesamt konnten auch A.-M. Craig et al. festhalten, dass in den eben genannten Variablen Tacrolimus favorisiert werden könne (03).

Vor allem die Nephrotoxizität der verwendeten Immunsuppressiva ist von zentraler Bedeutung, da sie häufig den Wechsel auf ein alternatives Therapieregime erforderlich macht. In dieser Studie wurde ein Patient der Tac/MMF-Gruppe langfristig dialysepflichtig. Zwei Patienten der CsA-Gruppe wurden auf eine potentiell weniger nephrotoxische Therapie umgestellt: beide Patienten erhielten nach der Umstellung Sirolimus/MMF anstatt CsA/MMF. Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit zeigte die Therapie mit Tac im Gegensatz

zu einer Behandlung mit CsA konstant niedrigere Serumkreatinin- und Harnstoffwerte, doch hier kann aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz lediglich ein Trend beschrieben werden. Von einer besseren Nierenfunktion bei Behandlung mit Tac wird auch in anderen Untersuchungen berichtet, z.B. des University Medical Center in Utrecht, den Niederlanden (51). In dieser Single-Center Studie wurden acht gesunde Probanden nach zweiwöchiger Behandlung mit Tac oder CsA untersucht. Bereits nach zwei Wochen zeigten die Probanden der CsA Gruppe einen signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Druckes und des renalen Gefäßwiderstandes, während der effektive renale Plasmafluß, der renale Blutfluß sowie die glomeruläre Filtrationsrate signifikant abnahmen (51). Nach einem Jahr zeigte sich bei Kobashigawa, dass die Auswirkung auf das Serumkreatinin statistisch signifikante Unterschiede erreichte: die niedrigsten Werte wurden in der Tac/MMF-Gruppe beobachtet, die höchsten in der Tac/SRL-Gruppe ( $p=0,045$ ), während die Werte der Tac/MMF und Cya/MMF-Gruppen vergleichbar waren (55). Eine multicenter Studie unter Kobashigawa ergab Kreatininwerte für Tac von  $1.2 \pm 0.5$  mg/dl vs mCyA  $1.5 \pm 0.4$  mg/dl,  $p=0.044$  (56). White et al berichten von einer starken Abnahme des Serumkreatinin bei Patienten, die von CsA auf Tac umgestellt wurden, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (121). Bei Kobashigawa war das mittlere Serumkreatinin der Tac-Gruppe nach fünf Jahren signifikant niedriger als in der Cya-Gruppe (Tac  $1.2 \pm 0.5$  mg/dl vs mCyA  $1.5 \pm 0.4$  mg/dl,  $p=0.044$ ) (56).

Zusätzlich zum Diabetes und der Hypercholesterinämie wirkt sich ein erhöhter Blutdruck negativ auf das Langzeitüberleben eines transplantierten Organes aus. Die arterielle Hypertonie tritt nach Herztransplantation gehäuft auf und kann sowohl die Folge des immunsuppressiven Therapieregimes sein, als auch in der operationstechnisch bedingten Denervation der kardialen Volumenrezeptoren ihre Ursache haben (38). Der hypertensive Effekt von Ciclosporin schließt Wirkungen auf das sympathische Nervensystem, up-Regulation von Angiotensin-II-Rezeptoren in den glatten Muskelzellen der Gefäßwände, ansteigende Plasmawerte für Endothelin-1 sowie Effekte auf die gesamte Blutviskosität und das Plasmafibrinogen ein (21). Die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren hat bei jeder immunsuppressiven Therapie eine zentrale Bedeutung für das Langzeitüberleben im Hinblick auf die Entwicklung einer GVD, Morbidität und Mortalität (104). Zu den Parametern, die möglicherweise eine Änderung des kardiovaskulären Risikoprofils durch die immunsuppressive Therapie bedeuten, gehören u.a. der Blutdruck und die Blutfettwerte. In der Tac/MMF- Gruppe benötigten signifikant weniger Patienten eine antihypertensive

Kombinationstherapie. Zwei Jahre nach Transplantation war der mittlere Blutdruck der Tac/MMF-Gruppe signifikant niedriger als der Csa/MMF-Gruppe. Verglichen mit einer dreiarmligen Studie bei Kobashigawa et al zeigte im Gegensatz zur Tac/MMF- und Tac/SRL-Gruppe der größere Prozentsatz der Cya/MMF-Gruppe (97%) nach 12 Monaten eine arterielle Hypertonie (systolische RR-Werte  $\geq 140$  mmHg, diastolisch  $\geq 90$  mmHg) und mehr Patienten der Cya/MMF-Gruppe mussten eine antihypertensive Therapie bestehend aus zwei oder mehr Präparaten als in beiden Tac-Gruppen erhalten, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (55). Diesen Trend bestätigt Kobashigawa in einer weiteren Untersuchung, in der in der Tac-Gruppe weniger Patienten zwei oder mehr Präparate gegen eine arterielle Hypertonie einnehmen mussten (Tac 33% vs mCyA 59%,  $p=0.065$ ) (122). Dieses Ergebnis bestätigte sich ebenso in anderen Untersuchungen von Kobashigawa et al (56). Die Blutdruckwerte zeigten sich auf ähnlichem Niveau (Tac  $134 \pm 20$  mmHg vs CyA  $137 \pm 20$  mmHg) (56).

In anderen Untersuchungen, wie bei White et al wird ebenso darüber berichtet, dass Patienten unter einer Tac-Therapie tendenziell niedrigere Blutdruckwerte zeigen als Patienten unter CsA-Therapie (121). Insgesamt haben die Tac behandelten Patienten auch bei Kobashigawa eine niedrigere Inzidenz der arteriellen Hypertonie (52% versus 79% in der Cya-Gruppe) (57).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass durch eine Kombination von Tac und MMF Abstoßungen effektiv vermieden werden können und es zusätzlich zu einer Verlangsamung der GVD kommt. Zusätzlich ist eine statistisch signifikant niedrigere MMF-Dosis nötig, um vergleichbare MPA-Spiegel zu erreichen. Dieses Ergebnis entkräftigt durch den niedrigeren MMF-Verbrauch die allgemeine Kritik an den höheren Therapiekosten, die Tac verursachen soll. In diesem Versuch waren die Therapiekosten mit Tacrolimus letztendlich 813,95 € unter den Jahrestherapiekosten mit CsA, obwohl die Kosten für Tac mit 7117,5 €/a im Median 2252,05 €/a höher als die Kosten für CsA (4865,45€/a) sind. Doch da die notwendige MMF-Dosis, die zu suffizienten MPA-Spiegeln führt, in der Tac/MMF-Gruppe signifikant niedriger ist, senken sich die jährlichen Kosten für MMF in der Tac/MMF-Gruppe um 3066 €/a gegenüber der CsA/MMF-Gruppe. Somit sind durch den entsprechenden Mehrverbrauch von MMF die niedrigeren Preise für CsA in der vorliegenden Untersuchung nicht von wirtschaftlicher Bedeutung.

Laut Novartis betragen die Kosten für eine Ciclosporin Mikroemulsion (Sandimmun® Optoral) ca. 6400 €/a. Diese Zahl basiert auf der Therapie eines Patienten mit 75 kg Körpergewicht, einer täglichen Dosis von 2x 100mg-Kapseln und 1x 25mg-Kapseln/Tag auf

Basis des Apothekenverkaufspreises. Die höhere Initialdosis bleibt hier unberücksichtigt. Das bedeutet, dass die Therapiekosten mit Tacrolimus (Dosierung: 6x 1mg-Kapseln, 1,5x (Durchschnitt) 0,5mg-Kapseln/Tag bei 75kg Körpergewicht) um 100% höher liegen als sie bei einer Therapie mit CsA wären (92). Diese Zahlen bestätigen letztendlich unsere Ergebnisse, doch die tägliche Tac-Dosis ist hier mit 6,75 mg/d höher angegeben als sie in unserer Untersuchung nötig war (s. Tabelle 2) und die große Differenz wird durch die zusätzliche Verwendung von MMF egalisiert.

A.-M. Craig et al. erstellten im Jahre 2002 eine Kosten-Effektivitätsanalyse; sie verglichen eine immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation zum einen mit Tacrolimus, zum anderen mit Ciclosporin, kombiniert mit Kortikosteroiden und Azathioprin. Die initiale Tacrolimus Dosis war 0,3 mg/kg/day, Ciclosporin wurde initial 8-10 mg/kg/day gegeben. Es stellte sich heraus, dass die Kosten, um ein abstoßungsfreies Transplantat zu erhalten, bei einer Therapie mit Tacrolimus geringer waren als mit Ciclosporin Microemulsion. Weiter sind die Ausgaben für das Patientenüberleben bzw. für das Patientenüberleben mit funktionierendem Spenderorgan ebenso bei einer Tacrolimus basierten Immunsuppression niedriger. Die Untersuchung wurde in Italien, Deutschland und Spanien durchgeführt. In allen drei Ländern war eine Behandlung mit Tacrolimus, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, günstiger (03).

## **5 Zusammenfassung**

Letztendlich bestätigen die Ergebnisse dieser prospektiven randomisierten Studie die Überlegenheit und bessere Wirksamkeit von Tac in der Kombination mit MMF gegenüber CsA. Voraussetzung ist eine spiegeladaptierte MMF-Dosierung und die Einhaltung der Zielspiegel für die Calcineurininhibitoren. Die Beobachtung, dass CsA-behandelte Patienten in dieser Untersuchung für vergleichbare Serumspiegel signifikant mehr MMF benötigten als die der Tac-Gruppe, muss in Zukunft in der immunsuppressiven Therapie ebenso berücksichtigt werden. Abschließend weist die verminderte Rate der akuten Abstoßungen und die Senkung der kardiovaskulären Risikolast bei Tac-behandelten Patienten auf eine verbesserte Morbidität und geringere Mortalität bei einer längeren Nachbeobachtungszeit hin. Basierend auf den unizentrisch in Pittsburgh und München, sowie den multizentrisch in Europa und Amerika gesammelten Erfahrungen, wurden inzwischen im Konsens Richtlinien zum Gebrauch von Tacrolimus veröffentlicht (128). Dabei wurden die im Rahmen der Münchner Studie entwickelten Dosierschemata und Zielblutspiegel als internationale Empfehlungen zur Anwendung von Tacrolimus nach Herztransplantation übernommen.

## 6 Literaturverzeichnis

01 Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. Clin Transplantation, 7 (1993) 96-112).

02 Allison AC, Hovi T, Watts RWE, Webster ADB: Immunological observations on patients with the Lesh Nyhan syndrome, and the role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. Lancet, ii (1975) 1179-1183

03 A.-M. Craig et al.; A cost-effectiveness analysis of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion following kidney transplantation; Transplantation proceedings, 34, 1646-1648; 2002

04 Asberg A, Christensen H, Hartmann A, et al. Pharmacokinetic interactions between microemulsion formulated cyclosporine A and diltiazem in renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol 1999 Jul; 55: 383-7

05 Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. J Clin Pharmacol. 2001 Feb;41(2):176-82.

06 Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. J Clin Pharmacol. 2001 Mar;41(3):289-97.

07 Benet LZ. Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: lessons from outside transplantation. Transplant Proc. 1998 Aug;30(5):1650-1.

08 Beysens AJ, Wijnen RM, Beuman GH, et al; FK 506: monitoring in plasma or in whole blood? Transplant Proc. 1991 Dec;23(6):2745-7.

09 Billingham ME, Cary NRB, Hammond EM, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. J Heart and Lung Transplant 1990; 9: 587.



10 B Perico N, Remuzzi G, et al. Prevention of transplant rejection: current treatment guidelines and future developments. *Drugs* 1997 Oct; 54: 533-702 Perico N, Remuzzi G. Prevention of transplant rejection: current treatment guidelines and future developments. *Drugs* 1997 Oct; 54: 533-70

11 Busuttill RW, Klintmalm GB, Lake JR, et al. General guidelines for the use of tacrolimus in adult liver transplant patients.

*Transplantation*. 1996 Mar 15;61(5):845-7.

12 Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al. Clinical significant drug interactions with cyclosporine: an update. *Clin Pharmacokinet* 1996 Feb; 30:141-79

13 Christians U, Braun F, Schmidt M, et al; Specific and sensitive measurement of FK506 and its metabolites in blood and urine of liver-graft recipients.

*Clin Chem*. 1992 Oct;38(10):2025-32.

14 C.H. Wang et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Cyclosporine Microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. *Transplant Proceedings*, 36, 2384-2385 (2004)

15 Colvin R et al; Cellular and molecular mechanism of allograft rejection. *Annu Rev Med* 1990; 41 361-75

16 Cooper DKC. Experimental development of cardiac transplantation. *Br Med J* 1968; 4:174-81

17 Cooper DKC. The surgical anatomy of experimental and clinical thoracic organ transplantation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 61-8

18 Cosanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744.

19 de Groen PC, Aksentijevich AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 1987; 317 (14): 861-6

20 Denton MD, Magee CC, Sayvegh MH. Immunosuppressive Strategies in transplantation. *Lancet* 1999 Mar 27; 353: 1083-91

21 Dunn J, Wagstaff J, Perry M Plosker L et al. Cyclosporin: an update review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microneulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61 (13): 1957-2016

22 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *New Eng J Med* 2003; 349: 847.

23 Epinetti WW, Parker CM, Jones FL, Grilst MC: Mycophenolic acid for psoriasis. A review of Pharmacology, long-term efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 17 (1987) 962-971

24 Ericzon BG, Ekqvist B, Groth CG, Sawe J. Pharmacokinetics of FK 506 during maintenance therapy in liver transplant patients. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2775-6.

25 Eugui EM, Almquist S, Muller CD, Allison AC: Lymphocyte-selektive cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol*, 33 (1991) 161-173

26 Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC: Lymphocyte selektive antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol*, 33 (1991) 175-183

27 European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet.* 1994 Aug 13;344(8920):423-8.

28 Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-Coa Reduktase inhibitors. *Drug Saf* 2000; 23 (3): 197-213

29 Felipe CR, Garcia C, Moreira S, et al. Choosing the right dose of new immunosuppressive drugs for new populations: importance of pharmacokinetic studies. *Transplant Proc* 2001; 33 (1-2): 1095-6

30 Fitzsimmons WE, Bekersky I, Dressler D, et al. Demographic considerations in tacrolimus pharmacokinetics. *Transplant Proc* 1998; 30 (4):1359-64

31 Franklin TJ, Cook JM: The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J*, 113 (1969) 515-524

- 32 Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996; 51: 278.
- 33 Fung JJ, Abu-Elmagd K, Todo S et al. FK506 in clinical organ transplantation. *Clin Transplant* 1991; 5: 517.
- 34 Gimmi CD, Freeman GJ, Gribben JG, et al. Human T cell clonal anergy is induced by antigen presentation in the absence of B7 costimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6586-90
- 35 Gomez EC, Menendez L, Frost P: Efficacy of mycophenolic acid for treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1 (1979) 531-537
- 36 Gonschior AK, Christians U, Braun F, et al; Measurement of blood concentrations of FK506 (tacrolimus) and its metabolites in seven liver graft patients after the first dose by h.p.l.c.-MS and microparticle enzyme immunoassay (MEIA).  
*Br J Clin Pharmacol*. 1994 Dec;38(6):567-71.
- 37 Gruber SA, Hewitt JM, Sorenson AL, et al; Pharmacokinetics of FK506 after intravenous and oral administration in patients awaiting renal transplantation.  
*J Clin Pharmacol*. 1994 Aug;34(8):859-64.
- 38 Hannah Valentine, MD. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and Management. *The Journal of heart and lung transplantation*,  
Volume 23, number 5, 187-193
- 39 Hansen JM, Fogh-Andersen N, Christensen NJ, et al. Cyclosporine induced hypertension and decline in renal function in healthy volunteers. *J Hypertens* 1997 Mar; 15: 319-26
- 40 Harms Volker; *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*; Harms Verlag , 1998
- 41 Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant*. 1999 Jun;13(3):209-20.
- 42 Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, et al; The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports--2003.  
*J Heart Lung Transplant*. 2003 Jun;22(6):610-5

- 43 Hesselink AD, van Hest RM, Mathot RA, et al; Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant* 2005; 5:987-994
- 44 Howard J. Eisen MD a, Jon Kobashigawa MD b, Anne Keogh MD c et al: Three-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in Cardiac Transplant Recipients
- 45 Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients.  
*Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1689-92
- 46 Jain A, Venkataramanan R, Todo S, et al; Intravenous, oral pharmacokinetics, and oral dosing of FK 506 in small bowel transplant patients.  
*Transplant Proc.* 1992 Jun;24(3):1181-2.
- 47 Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, et al; Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients.  
*Clin Pharmacol Ther.* 1995 Mar;57(3):281-90.
- 48 Jusko WJ, D'Ambrosio R.  
Monitoring FK 506 concentrations in plasma and whole blood.  
*Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2732-5.
- 49 Jusko WJ. Analysis of tacrolimus (FK 506) in relation to therapeutic drug monitoring.  
*Ther Drug Monit.* 1995 Dec;17(6):596-601. Review.
- 50 Kelly PA, Burckart GJ, Venkataramanan R. Tacrolimus: a new immunosuppressive agent.  
*Am J Health Syst Pharm.* 1995 Jul 15;52(14):1521-35. Review.
- 51 Klein ICH, Abrahams A, van Ede T, et al; Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002; 73: 732-736
- 52 Kobayashi M, Tamura K, Katayama N, et al; FK 506 assay past and present--characteristics of FK 506 ELISA.  
*Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2725-9.

53 J.W. Kobashigawa MD \*,1, L.W. Miller MD 2, G.M. Felker MD 3 et al: 12 month report of a 3 arm multicenter comparison of Tacrolimus (TAC), MMF or TAC/Sirolimus(SRL) and steroids vs Cyclosporine microemulsion(CYA), MMF and steroids in de novo cardiac transplant recipients The Journal of Heart and Lung Transplantation: Volume 24; Issue 2, Supplement 1; February 2005; Pages S61-S62

54 Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD et al: Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in cardiac Transplant patients: 1-Year report. American Journal of Transplantation; 2006; 6: 1377-1386

55 Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD et al; Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006 Jun;6(6):1377-86.

56 Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H et al; Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2006 Apr;25(4):434-9. Epub 2006 Feb 17.

67 Kobashigawa JA; Controversies in heart and lung transplantation immunosuppression: tacrolimus versus cyclosporine. Transplant Proc. 1998 Jun;30(4):1095-7. Review. No abstract available.

58 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation 1998; 66(4): 507-515.

59 Kotanko p, Kirisits W et al: Rhabdomyolysis and acute renal graft impairment in a patient treated with simvastatin, tacrolimus and fusidic acid. Nephron 2002; 90:234-235

60 Krensky AM, Weiss A, Crabtree G et al. T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejections. N Engl J Med 1990; 322:510-7

61 AA Kulkarni, Bharat V Shah; Mycophenolate Mofetil: A Promising Immunosuppressive Agent; Japi; Volume 52; January 2004, 33-38

62 Lampen A, Christians U, Guengerich FP, et al; Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. Drug Metab Dispos. 1995 Dec;23(12):1315-24.

- 63 Lampen A, Christians U, Gonschior AK, et al; Metabolism of the macrolide immunosuppressant, tacrolimus, by the pig gut mucosa in the Ussing chamber.  
Br J Pharmacol. 1996 Apr;117(8):1730-4.
- 64 Lee WA, Gu L, Mikszatai AR, Chi N: Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivilisation. *Pharmaceutical Research*, 7 (1990) 161-166
- 65 Lee JI, Canafax DM. Cyclosporine pharmacology. *Transplant Proc* 1996; 28 (4): 2156-8
- 66 14 Linsley P, Ledbetter J. The role of CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 191-212
- 67 Machida M, Takahara S, Ishibashi M, et al; Effect of temperature and hematocrit on plasma concentration of FK 506.  
*Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2753-4.
- 68 Mac Phee IA, Spreafico S, Bewick M, et al; Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 1164-8
- 69 Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatine and cyclosporine *Ann Pharmacother* 1999; 33 (11):1176-9
- 70 Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, et al. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: a comparison across ethnic group. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (1): 24-31
- 71 Marian fireman, M.D., Andrea F. DiMartini et al; Immunosuppressants *Psychosomatics* 45:4, July-August 2004
- 72 Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group.  
*Transplantation.* 1997 Aug 15;64(3):436-43.
- 73 Meiser BM, Überfuhr P, Fuchs A et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 782.

- 74 Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D et al. The efficacy of the combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil for prevention of acute myocardial rejection is dependent on routine monitoring of mycophenolic acid trough acid levels. *Transplant Proc* 1999; 31: 34.
- 75 Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D et al. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant* 1999; 19: 143.
- 76 Meiser B, Reichart B. New Agents and new strategies in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2002; 7: 226.
- 77 Mekki Q, Lee CC, Carrier S, et al. The effect of food on oral bioavailability of tacrolimus (FK506) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 (2): 229
- 78 Mitsui A, Suzuki S: Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. *Journal of Antibiotics*, 22 (1969) 358-363
- 79 Moller A, Iwasaki K, Kawamura A, et al. The disposition of <sup>14</sup>C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 1999; 27 (6); 633-6
- 80 Mor E, Yussim A, Chodoff L, et al. New immunosuppressive agents for maintenance therapy in organ transplantation: focus on adverse effects. *BioDrugs* 1997; 16 (4): 242-57
- 81 Morris RE. Mechanism of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 564-9
- 82 Nagase K, Iwasaki K, Nozaki K, Noda K. Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes. *J Pharm Pharmacol*. 1994 Feb;46(2):113-7.
- 83 Napoli KL, Taylor PJ. From beach to bedside: history of the development of sirolimus. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 559-86
- 84 Neoral. In: Walker G, editor ABPI data sheet compendium and summary of product characteristics 1999-2000. London: Datapharm Publications Ltd, 1999:1005-8

85 Neoral Soft Gelatine Capsules (Cyclosporine capsules for microemulsion. Neoral Oral Solution for microemulsion). In: Physicians' desk reference. 54<sup>th</sup> ed. Montvalve, NJ: Medical economics Company, Inc., 200: 2034-44

86 Neoral Soft Gelatine Capsules (cyclosporine capsules, USP) modified. Neoral solution (cyclosporine oral solution, USP) modified. East Hannover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2001 Jan.

87 Neylan JF, Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 kidney transplantation study group. Transplantation 1998;65 (4) 515-23

88 Neylan JF: Effect of race and immunosuppression in renal transplantation: three year survival results from a us multicenter randomized trial. FK506 Kidney Transplant study group. Transplant Procc 1998; 30 (4):1355-8

89 Noble S, Markham A. Cyclosporine: a review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion based formulation (Neoral). Drugs 1995 Nov;50: 924-41

90 Noel P, Boise L, Green J, et al. CD28 costimulation prevents cell death during primary T cell activation. J Immunol 1996; 157: 636-42

91 O. E. Teebken a, M. Strüber a, W. Harringer a et al: Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. Transplantation Proceedings ;Volume 34; Issue 4; June 2002, Pages 1265-1268

92 online: <http://www.novartis transplantation.de>

93 Oshugi Y, Suzuki S, Takagaki Y: Antitumor and immunosuppressive effects of mycophenolic acid derivatives, Cancer res 1976, 2923-2927

94 Peters DH, Fitton A, Plosker GL et al. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. Drugs 1993; 46: 746.

95 Piekoszewski W, Chow FS, Jusko WJ. Disposition of tacrolimus (FK 506) in rabbits. Role of red blood cell binding in hepatic clearance. Drug Metab Dispos. 1993 Jul-Aug;21(4):690-8.

96 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and



cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group.

Transplantation. 1997 Apr 15;63(7):977-83.

97 Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59 (2):323-89

98 Reichart B, Meiser MD, Vigano M et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-year results – European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775.

99 Roitt IM, Brostoff J, Male DK; *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*, Thieme Verlag, 326;1991

100 Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, et al. Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. *Drug Saf* 1993 Aug; 9: 104-31

101 Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/ Main

102 Sayegh M, Turka L et al. The role of T cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1813-21

103 Schutz E, Shipkova M, Armstrong VW, et al; Identification of pharmacologically active metabolite of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 1999; 45:419-22

104 Segovia J. Update on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2002; 7: 240.

105 Shaw LM, Korecka M, Ardhye S, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 624-33

106 Smak Gregoor PJH, De Sevaux RGL, Hene RJ et al. Effect of cyclosporin on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1603.

107 Staatz EC, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(10):623-653

108 Steinmann R, Young J; Signals arising from antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 361-72

109 Tacrolimus dosing requirements in diabetic and nondiabetic patients calculated from pretransplantation data.

*Transplant Proc.* 1998 Jun;30(4):1266-7.

110 Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 336.

111 The US Multicenter fk506 liver study group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 1110-5

112 Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus: molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monitoring* 1995; 17: 584.

113 Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, et al. MR imaging of reversible cyclosporine A-induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 1991; 12 (4): 651-9

114 Tuteja S, Alloway RR, Johnson JA, Gaber AO. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients.

*Transplantation.* 2001 May 15;71(9):1303-7.

115 Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Dec;29(6):404-30. Review.

116 Venkataramanan R, Jain A, Warty VS, et al.

Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients.

*Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2736-40.

118 Wagner O, E Schreier, F Heitz et al; Tissue Distribution, Disposition and Metabolism of Cyclosporine in rats; *Drug Metab. Disposit.* 15; 377-383; 1987

119 Wallemacq PE, Furlan V, Moller A et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients.

*Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1998 Jul-Sep;23(3):367-70.

120 Warty VS, Venkataramanan R, Zendeherouh P, et al; Practical aspects of FK 506 analysis (Pittsburgh experience).

Transplant Proc. 1991 Dec;23(6):2730-1

121 White M, Haddad H, Leblanc MH, et al; Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion.

J Heart Lung Transplant. 2005 Jul;24(7):798-809.

122 Williams R, Neuhaus P, Bismuth H, et al. Two-year data from the European multicentre tacrolimus (FK506) liver study.

Transpl Int. 1996;9 Suppl 1:S144-50.

123 W Jurewicz; Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. Nephrol Dial Trnasplant (2003) 18 Suppl I: 7-11

124 Xavier M. Mueller, MD: Drug immunosuppression Therapie für adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. Ann Thorac Surg 2004;77:354-62

125 Yang Dai, Kazunori Iwanaga et al. In vitro metabolism of ciclosporineA by human kidney CYP3A5. Biochemical Pharmacology 68 (2004) 1889-1902

126 Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein.

Clin Pharmacokinet. 2001;40(3):159-68. Review

127 Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. Transplant Immunol 1997; 5: 225.

128 Taylor DO, Barr ML, Meiser BM et al. Suggested guidelines for the use of Tacrolimus in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2001; 20; 734-738

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Christian Barnard führt in Kapstadt die erste Htx durch.

online: [http://www.iop-berlin.de/geschichte\\_der\\_transplantation\\_2.htm](http://www.iop-berlin.de/geschichte_der_transplantation_2.htm)

Abb.2 Elektronenmikroskopische Aufnahme des Pilzes Tolypocladium inflatum

online: [http://www.iop-berlin.de/geschichte\\_der\\_transplantation\\_2.htm](http://www.iop-berlin.de/geschichte_der_transplantation_2.htm)

Abb. 3 Mikroskopische Aufnahme des Pilzes Tolypocladium inflatum

Light micrograph of Tolypocladium inflatum, the fungus used in the production cyclosporine.

online: [http://www.angelfire.com/wizard/kimbrough/Textbook/IndustProductOfDrugs\\_blue.htm](http://www.angelfire.com/wizard/kimbrough/Textbook/IndustProductOfDrugs_blue.htm)

Abb. 4 Strukturformel Ciclosporin A

Lüllmann Heinz, Mohr Klaus; Pharmakologie und Toxikologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York; 1999

Abb. 5 Strukturformel des Makrolids Tacrolimus

online: [www.biorama.ch/meetingp/diploma/tacro/tacro080.htm](http://www.biorama.ch/meetingp/diploma/tacro/tacro080.htm)

Abb.6 Strukturformel MMF

Lüllmann Heinz, Mohr Klaus; Pharmakologie und Toxikologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York; 1999

## Curriculum vitae

<b>Persönliche Angaben</b>	
Geburtsdatum/-ort	13.12.1976, München
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	verheiratet
Eltern	Dr. Jung, Peter/ Gymnasiallehrer Wiebke Jung, geb. Neubert/ Hausfrau
Geschwister	Dr. Jung, Christoph / Diplom Ingenieur Geb. 23.10.1973

<b>Schulbildung und Studium</b>	
September 1983	Einschulung Grundschule Parksiedlung, Oberschleißheim
September 1987	Übertritt auf das Pestalozzi Gymnasium München
Juli 1996	Abitur in den Leistungskursen Musik und Latein
Oktober 1998	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm
Mai 2005	Abschluss des Studiums mit dem dritten Staatsexamen an der Technischen Universität München

<b>Ausbildung zum Offizier der Reserve im Sanitätsdienst der Bundeswehr</b>	
Juli 1996	Dienstantritt bei 9./GebSanBtl. 8
Juli 1997	Beförderung zum Fahnenjunker
April 1998	Beförderung zum Fähnrich
Juni 1998	Truppenaustausch mit der US-Army, 399th Combat Support Hospital, North Carolina
Juli 1998	Ausscheiden aus dem aktiven Dienst der Bundeswehr
September 1999	Beförderung zum Leutnant d.R.
April 2001	Beförderung zum Oberleutnant d.R.
März 2005	Beförderung zum Hauptmann d.R.
November 2006	Umplanung zum Stabsarzt

<b>Klinische Tätigkeit und Fortbildungen</b>	
August 2005- Dezember 2005	Tätigkeit als Assistenzarzt am Klinikum Ingolstadt Chirurgische Klinik I, Viszeral- und Thoraxchirurgie
Januar 2006- April 2006	Tätigkeit als Assistenzarzt am Klinikum Ingolstadt Chirurgische Klinik I, Gefäßchirurgie
April 2006- März 2008	Tätigkeit als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik Seefeld Viszeral- und Unfallchirurgie
Seit April 2008	Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik für Orthopädie der Universität Ulm