

B. Suwelack, V. Malyar, S. Reierman,
H. Wolters, H. Pavenstädt,
U. Hillebrand

Nierentransplantation – individualisierte immunsuppressive Konzepte im Visier

Während früher darum gekämpft wurde, die Rate akuter Abstoßungen nach einer Nierentransplantation zu verbessern, konzentrieren sich heute die Bemühungen auf die Optimierung des Langzeitüberlebens. Heute stellt die chronische Transplantatnephropathie „die“ Herausforderung der Transplantationsmedizin dar. Daneben müssen die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, das geänderte Spender- und Empfängerprofil auch bei der Lebendspende, die Altersentwicklung und die Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen (Tod als Ursache für den Transplantatverlust) bei der Auswahl des immunsuppressiven Regimes berücksichtigt werden. Es wird daher untersucht, ob verträglichere und maßgeschneiderte Behandlungsstrategien möglich sind, die nephrotoxische immunsuppressive Therapieregime ablösen können.

Schlüsselwörter: Nierentransplantation, chronische Transplantatnephropathie, IFTA, Calcineurininhibitor-Toxizität, individualisierte Immunsuppression, Kortikosteroide, Mycophenolatmofetil, mTOR-Inhibitoren

Kidney Transplantation – Focus on Individualized Immunosuppression

While in recent years the battle focused on optimizing the 1-year survival rate and acute allograft rejection after kidney transplantation, today efforts concentrate on optimizing long-term survival. Currently, chronic allograft nephropathy (CAN) is the major challenge in transplantation medicine. Further challenges to be considered when choosing therapeutic regimens are the side effects of immunosuppressants, the changing demographics and donor and recipient profiles, and the increasing incidence of cardiovascular complications (death causing loss of transplant). Thus researchers are investigating whether more tolerable and individualized treatment strategies will render nephrotoxic immunosuppressive regimens unnecessary.

Medizinische Klinik und Poliklinik D,
Transplantationsambulanz, Universitätsklinikum Münster

Key words: kidney transplantation, renal function, graft survival, chronic allograft nephropathy, CAN, mycophenolate mofetil, individualized immunosuppression

Suwelack B, Malyar V, Reierman S,
Wolters H, Pavenstädt H, Hillebrand U
(2010) Nierentransplantation – individualisierte immunsuppressive Konzepte im Visier. Tx Med 22: 99-105

Einleitung

Gäbe es nur Standardpatienten, wären vermutlich Standardtherapien angesagt. Doch unterschiedliche Patientenkonstellationen erfordern individualisierte immunsuppressive Behandlungsstrategien. Was ist unter diesen Umständen möglich? Ende der 70er Jahre revolutionierte Ciclosporin A die Transplantationsmedizin, indem das Immunsuppressivum das 1-Jahres-Überleben nach Transplantation verdoppelte. So stieg nach Einführung des Calcineurininhibitors das Transplantatüberleben im ersten Jahr sprunghaft an, während vor 1983 weniger als die Hälfte der Nieren ein Jahr nach Transplantation noch ihre Funktion ausübten [1]. Heute liegt das 1-Jahres-Transplantatüberleben dank diverser zur Verfügung stehender immunsuppressiver Arzneimittelkombinationen (Ciclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, mTOR-Inhibitoren, IL2-Rezeptor-Antagonisten) bei über 90%. Dennoch brachte die letzte Dekade keine wesentliche Verbesserung des Langzeitüberlebens nach Nierentransplantation [2].

Dies dürfte unter anderem an der Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) liegen. Denn obwohl die Calcineurininhibitoren seit mehr als 25 Jahren fester Bestandteil immunsuppressiver Regime sind und akute Abstoßungen erfolgreich vereiteln, ist ihr langfristiger Einsatz mit erheblichen toxischen Nebenwirkungen behaftet. Unter anderem führen sie nicht nur zu vaskulären und glomerulären Schädigungen der Niere, sondern auch zu nachteiligen Effekten auf den Blutdruck, den Glukosehaushalt und den Fettstoffwechsel [3]. Dyslipidämie und Hypertonie wirken sich zusätzlich negativ auf das langfristige Transplantatüberleben aus.

Hinzu kommt, dass sich die demographischen Daten, die Spender- und Empfängerprofile verändert haben. Der Anteil an älteren Spendern und Empfängern sowie der Pool an bereits immunierten Patienten und Zweit- bzw. Mehrfachtransplantierten ist gewachsen. Auch die höhere Zahl an marginalen Spenderorganen stellt die Transplantationsmedizin vor neue Herausforderungen. All dies sind Gründe, die für eine individualisierte immunsuppressive Behandlung transplantierter Patienten sprechen.

Der derzeitige Goldstandard der immunsuppressiven Regime besteht aus der Kombination aus einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin A, Tacrolimus), Mycophenolatmofetil (MMF) und Steroiden. Die Schemata aus Calcineurininhibitor plus mTOR-Inhibitor (Sirolimus, Everolimus) oder die Kombination aus mTOR-Inhibitor, z.B. Sirolimus plus Mycophenolatmofetil werden nach wie vor nur bei einer geringen Patientenzahl eingesetzt [4]. Darüber hinaus gibt noch viele offene Fragen, z.B. ob man eine Steroidtherapie nicht nur bei Kindern, sondern auch bei älteren Patienten oder sogar bei möglichst allen Patienten ausschleichen sollte. Wann ist der beste Zeitpunkt für eine Umstellung? Wer profitiert von der steroidreduzierten bzw. -freien Immunsuppression? Weitere Studien mit verschiedenen Patientenkollektiven sind daher unerlässlich, denn verschiedene Voraussetzungen erfordern individuelle Anpassungen.

Gibt es „Standardpatienten“?

In vielen Transplantationszentren hat sich das in der Symphony-Studie [5] verwendete Regime, bestehend aus niedrig dosiertem Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, als Standardregime für „Standardpatienten“ etabliert. Unter „Standardpatienten“ kann man das in der Symphony-Studie untersuchte Patientenkollektiv, nämlich Ersttransplantierte im Alter von 18 bis 65 Jahren mit niedrigem bis mittlerem immunologischen Risiko, verstehen. Diese bisher größte in der Transplantation durchge-

führte Studie mit über 1.600 Patienten lieferte Hinweise für eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie bei „Standardpatienten“. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Jahr nach Transplantation ein Therapieregime aus Daclizumab-Induktion, Steroiden, Mycophenolatmofetil und niedrig dosiertem Tacrolimus zu einer verbesserten Nierenfunktion, einer geringeren akuten Abstoßungsrate (Abb. 1) und einem geringeren Transplantationsverlust führte als die drei anderen Behandlungsansätze, bestehend aus Mycophenolatmofetil, Steroiden und normal dosiertem Ciclosporin A, oder Daclizumab-Induktion, Mycophenolatmofetil, Steroiden und niedrig dosiertem Ciclosporin A bzw. Daclizumab-Induktion, Mycophenolatmofetil, Steroiden und niedrig dosiertem Sirolimus. Bei Patienten, die Tacrolimus in niedriger Dosis erhielten, war die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit 65,4 ml/min am höchsten (Abb. 2) ebenso wie die Transplantatüberlebensrate (94,2%). Auch nach drei Jahren (= ein Jahr Studiendauer plus zwei Jahre Nachbeobachtung) wiesen Patienten, die mit einer niedrigen Dosis Tacrolimus plus Mycophenolatmofetil behandelt wurden, die höchste glomeruläre Filtrationsrate (68,6 ml/min) im Vergleich zu den Patienten der anderen Therapiegruppen auf [6].

mTOR-Inhibitoren

Dass sich eine Verabschiedung von Calcineurininhibitoren auf lange Sicht lohnen kann, zeigten auch Untersuchungen mit anderen Substanzen wie mTOR-Inhibitoren bei später Umstellung sechs bis 120 Monate nach Transplantation.

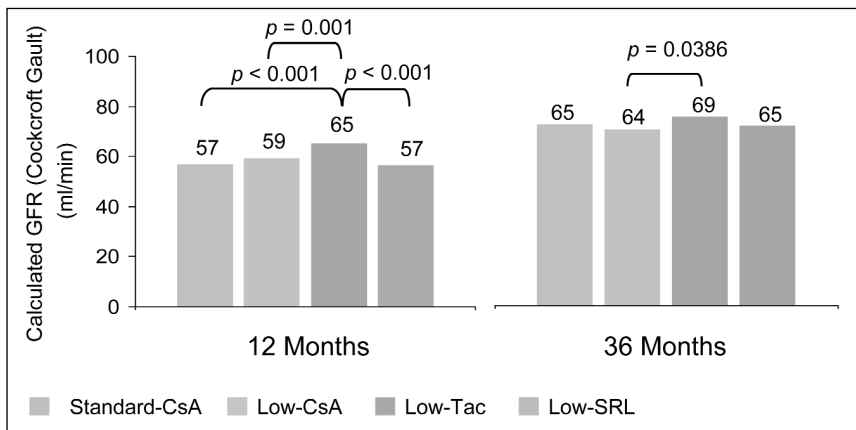


Abb. 1: Symphony-Studie: Mittels Biopsien gesicherte akute Abstoßungsreaktionen (BPAR) (5, 6).

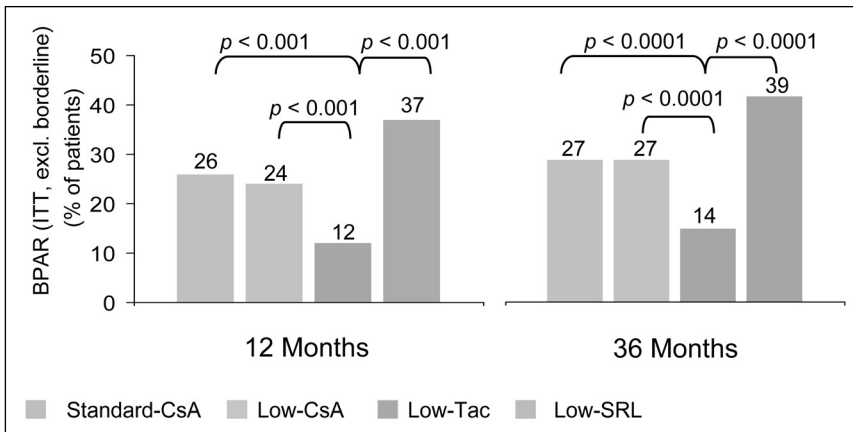


Abb. 2: Mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Cockcroft-Gault nach 12 sowie nach 36 Behandlungsmonaten in der Symphony-Studie (5, 6).

In der CONVERT-Studie kam es unter dem mTOR-Inhibitor Sirolimus zwar zu einem vorzeitigen Rekrutierungsstop für Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, d.h. mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 40 ml pro Minute und einer Proteinurie, doch auch hier bewirkte das Absetzen der Immunsuppressiva eine leichte, aber signifikante Verbesserung der Nierenfunktion (62,6 ml/min versus 59,9 ml/min) [7], so die 2-Jahres-Ergebnisse von 743 Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate über 40 ml/min zu Studienbeginn. Allerdings wurden in dieser Studie hohe initiale Sirolimus-Dosierungen eingesetzt, die einen Teil der Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, erklären könnten. Nach Dosisreduktion könnten mTOR-Inhibitoren jedoch ebenfalls eine alternative Therapieoption darstellen.

Jüngst zeigte eine weitere Studie (Concept) [8], in der die Behandlung transplantierter Patienten mit Mycophenolatmofetil und dem mTOR-Inhibitor Sirolimus untersucht wurde, eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit dieses Regimes im Vergleich zum Ciclosporin-haltigen Standardregime. In der Behandlungsgruppe, in der Ciclosporin frühzeitig abgesetzt wurde, verbesserte sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR nach Cockcroft and Gault) um ca. 5 ml pro Minute. Allerdings fehlen hier noch Langzeitergebnisse.

Ist Steroidentzug sinnvoll?

Auch über den Ausstieg aus der Steroidtherapie wurde und wird viel und kontrovers diskutiert. In einigen Trans-

plantationszentren werden Steroide grundsätzlich frühzeitig ausgeschlossen, während andere Zentren in einer Steroidreduktion unter 5 mg keinen weiteren Benefit erkennen und daher nicht gänzlich auf Steroide verzichten. Zum Steroidentzug gibt es nur wenige große Studien mit entsprechender „Power“. Metaanalysen [9] und Studien haben gezeigt, dass es vorteilhafter ist, niedrige Steroiddosen [10] beizubehalten, anstatt komplett auf sie zu verzichten. So wiesen die Ergebnisse einer prospektiven Multizenterstudie zur steroidfreien Immunsuppression nach Nierentransplantation [11] 25% histologisch nachgewiesene akute Abstoßungsreaktionen auf, während diese Rate in anderen Studien, in denen Steroide während der ersten Woche nach Transplantation verabreicht wurden, lediglich mit 15-20% angegeben wurde [12]. Die Autoren schlossen, dass die antiinflammatorischen Eigenschaften postoperativ kurzfristig eingesetzter Steroide helfen, Reperfusionsschäden nach Transplantation einzudämmen.

Die 5-Jahres-Daten einer großen prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie [13] zum frühzeitigen Steroidentzug sieben Tage nach Transplantation versus dauerhafter Weiterbehandlung mit niedrig dosierten Steroiden wurden letztes Jahr veröffentlicht. Nach Induktion plus Erhaltungstherapie mit Mycophenolatmofetil und Tacrolimus zeigten sich bei Patienten mit frühem Steroidstop (n = 191) im Vergleich zu Patienten unter Dauertherapie (5 mg Prednisolon pro Tag, n = 195) keine Unterschiede in der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $58,6 \pm 19,7$ ml/min versus $59,8 \pm 20,5$ ml/min) oder beim Langzeit-

Transplantatüberleben, jedoch mehr histologisch bestätigte Abstoßungsreaktionen (17,8% versus 10,8%, $p = 0,058$) vorwiegend milder Natur (Banff 1A). Allerdings war das Risiko einer chronischen Transplantatnephropathie signifikant höher ($p = 0,028$) und sprach somit für ein Fortführen niedrig dosierter Steroide.

Bei Kindern so wenig Steroide wie möglich

Während bei „Standardpatienten“ das „Für“ und „Wider“ einer dauerhaften Standardtherapie mit Glukokortikoiden abgewogen werden sollte, liegt bei Kindern der Vorteil eines Steroidentzugs auf der Hand, denn zu den Nebenwirkungen der Steroide gehören ein verringertes Längenwachstum vor Epiphysenfugenschluss sowie die typische Stammfettsucht. Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Multizenterstudie bestätigte die positiven Effekte einer steroidfreien Therapie in Bezug auf das Längenwachstum, den Body-Mass-Index (BMI), Bluthochdruck und Hypercholesterinämie bei Kindern. Dabei wurde keine erhöhte Rate an Abstoßungsreaktionen beobachtet [14].

Der alte Patient

Auch die Gruppe der alten Patienten – über 65-jährigen Patienten – muss zunehmend Beachtung finden. Denn nicht nur das Alter der Organspender ist gestiegen, sondern auch der Anteil von über 60-jährigen Empfängern hat seit Mitte der 90er Jahre stetig zugenommen. Patienten über 60 Jahre machen heute bereits 36% der Transplantatempfänger in Münster aus (Abb. 3). Die Probleme in dieser Altersgruppe liegen auf der Hand: Ältere Patienten haben ein größeres kardiovaskuläres Risiko, in der Regel auch einen höheren BMI sowie eher Osteoporose als jüngere Patienten. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist auch ihre Diabetes-Inzidenz erhöht. Nach Nierentransplantation wiesen über 60-Jährige [15] quer durch alle Behandlungsarme ebenfalls eine im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant erhöhte Erstmanifestation an Diabetes (NODAT = new onset diabetes after transplantation) auf. Sie hatten auch eine niedrigere glomeruläre

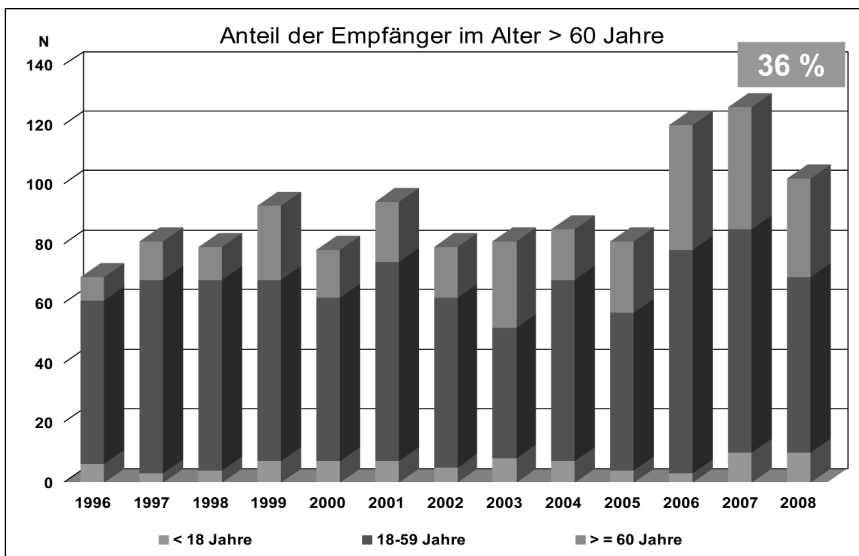


Abb. 3: Steigender Anteil an älteren Empfängern (Daten aus dem Transplantationszentrum Münster GMNTP)

Filtrationsrate sowie eine höhere Infektionsrate. Bei den älteren Patienten traten Todesfälle im ersten Jahr häufiger auf [15].

Todesfälle aufgrund von Infektionen werden mit zunehmendem Lebensalter vermehrt beobachtet [16]. So ist gerade für Transplantatempfänger in fortgeschrittenem Alter ein Zuviel an Immunsuppressiva besonders gefährlich. Zudem gefährden die kardiovaskulären Risiken (z.B. Hypertonie, Diabetes, u.a. Nebenwirkungen) gerade die älteren Empfänger. Ein Diabetes trat bei immerhin 23% der mit Tacrolimus behandelten älteren Patienten auf. Dies sind Gründe für die Einhaltung eines niedrig dosierten immunsuppressiven Behandlungsregimes mit Reduktion bzw. Verzicht auf Calcineurininhibitoren im Langzeitverlauf bei älteren Patienten.

Empfänger marginaler Organe

Eine weitere Trendwende zeichnet sich ab: Wir haben es heute zunehmend mit sogenannten ECD-Spenden (expanded criteria donor) zu tun. Doch marginale Spenderorgane bergen ein höheres Risiko für Abstoßungsreaktionen und für eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF = delayed graft function) in sich. Studien zur Optimierung der immunsuppressiven Therapie bei Empfängern marginaler Transplantate sind rar und essentiell. Eine prospektive Studie bei Empfängern von ECD-Organen zeigte

sechs Monate nach Transplantation unter Sirolimus im Vergleich zu Ciclosporin A keine Unterschiede bei der Abstoßung und eine tendenziell bessere Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 46,4 ml/min versus 41,0 ml/min), jedoch deutlich mehr Behandlungsabbrüche (48,5% versus 16,7%) und DGF (45,4% versus 30,6%) [17]. Ein Vergleich zwischen Basiliximab versus rATG (Anti-thymocytoglobulin) plus hoch dosiertem Mycophenolatmofetil (3 g bis 45. Tag), Ciclosporin ab dem siebten Tag und Steroiden zeigte nach einem Jahr bei Patienten mit ECD-Transplantaten eine geringe Rate an Abstoßungen und verzögerter Funktionsaufnahme unter Basiliximab sowie stabile Nierenfunktion in beiden Behandlungsarmen [18].

Immunologische Hochrisikopatienten

Immunologische Hochrisikopatienten stellen eine weitere Herausforderung dar. Zu ihnen zählen (hoch)immunisierte Patienten, und immer mehr auch Zweit- und Mehrfachtransplantierte, bei denen ein hoher Immunisierungsgrad mit Nachweis von panel reaktiven Antikörpern (% PRA) zu einem hohen Abstoßungsrisiko führen. Diese Hochrisikopatienten bedürfen – zusätzlich zum routinemäßigen postoperativen Antikörpermonitoring – einer individuellen Anpassung und Intensivierung ihrer immunsuppressiven Behandlung. Bei vortransplantierten Hochrisikopatienten

mit PRA-Werten über 50% wurde in einer prospektiven Studie ein aggressives immunsuppressives Regime mit poly- oder monoklonalen Lymphozyten-Antikörpern, Induktionstherapie (ATG, Thymoglobulin oder OKT3), Tacrolimus (10-20 ng/ml bis zum dritten Monat, danach 4-15 ng/ml), Mycophenolatmofetil (2 g) plus Kortikosteroiden untersucht. Die Studie zeigte nach drei Jahren mit 27% biopsisch gesicherten Abstoßungen, 75% Transplantatüberleben und 89% Patientenüberleben sowie stabiler Nierenfunktion ein für dieses Patientenkollektiv gutes Ergebnis.

Im Kommen – die Lebendspende

Ein weiterer Trend ist die Lebendnierenpende, v.a. auch zwischen nicht verwandten Spendern und Empfängern (Abb. 4). Eine schlechte HLA-Übereinstimmung und auch ein zunehmendes Alter der Paare ist problematisch und muss berücksichtigt werden. Das Transplantatüberleben dieser Lebendspenden ist im Vergleich zur optimalen Situation, z.B. der haploidentischen Spende unter nahen Verwandten, reduziert. Die Immunsuppression muss dem Rechnung tragen.

Eine Subgruppenanalyse der Symphony-Studie [19] verdeutlichte, dass auch bei Lebendspenden ein Regime aus einer Daclizumab-Induktion, niedrig dosiertem Tacrolimus und Mycophenolatmofetil eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie eine niedrigere Inzidenz an biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen mit sich bringt (Abb. 5).

Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie

Hauptursache für späte Transplantatverluste mehr als ein Jahr nach Transplantation ist die chronische Transplantatnephropathie (chronic allograft nephropathy = CAN), nach neuer Banff-Klassifikation interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA) genannt [20, 21]. Diese Patienten mit ihren typischen histopathologischen Veränderungen (Banff 5) sind heute die Herausforderung der Transplantationsmedizin, der wir uns stellen müssen.

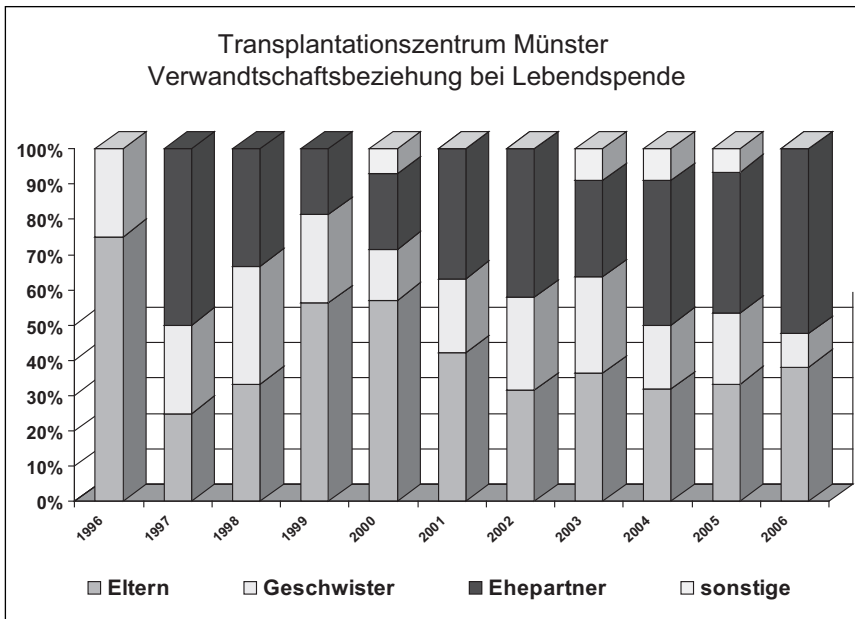


Abb. 4: Die Zahl der Lebendspenden ist seit der Jahrtausendwende merklich angestiegen, wie auch die aktuellen Daten des Transplantationszentrums Münster veranschaulichen.

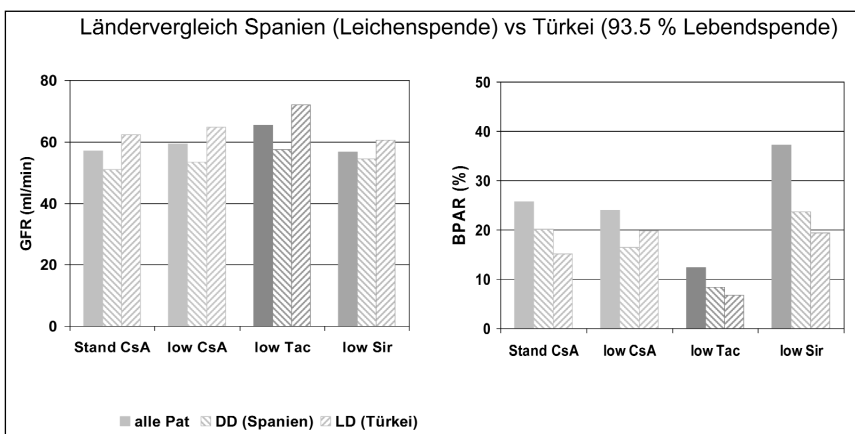


Abb. 5: Symphony-Subgruppenanalyse: Die Türkei steht hier stellvertretend für die Lebendspende, die dort fast ausschließlich durchgeführt wird, im Gegensatz zu Spanien mit einem 100%igen Anteil an postmortalen Spenden (19).

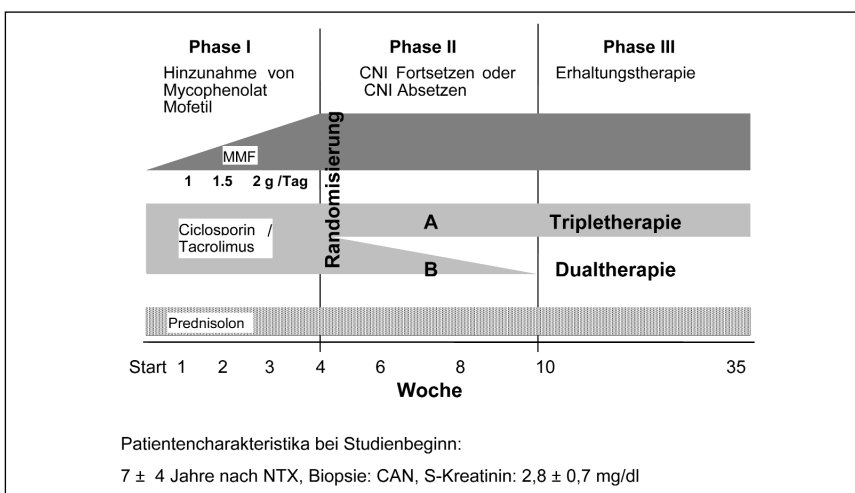


Abb. 6: Duale Therapie versus Tripletherapie: Calcineurininhibitor-freie Immunsuppression unter Hinzunahme von Mycophenolatmofetil – Studienprotokoll (22).

Die Faktoren, die zu solch einem kontinuierlichen Funktionsverlust der transplantierten Niere beitragen, sind vielfältig: Neben den immunologischen Ursachen sind auch nicht-immunologische Faktoren beteiligt. Zu ihnen zählen u.a. beeinflussbare Faktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes sowie chronisch toxische Effekte v.a. bedingt durch die Calcineurininhibitoren. Weniger beeinflussbare, nicht-immunologische Faktoren sind Spenderalter und Organqualität.

Calcineurininhibitor-freie Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil

Die Frage, wie man eine chronische Transplantatnephropathie verbessert oder verhindert, ist nicht abschließend geklärt. Und so gibt es bislang auch keine etablierte Therapie.

Die nephrotoxischen Nebeneffekte der Calcineurininhibitoren sind lange bekannt. Und eine erste prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (Abb. 6 und 7) zur Umstellung auf eine Calcineurininhibitor-freie Immunsuppression zeigte, daß Calcineurininhibitoren bei nierentransplantierten Patienten eingespart werden können, wenn zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit Steroiden eine Therapie mit Mycophenolatmofetil begonnen und aufrechterhalten wird. Der Austausch von Mycophenolatmofetil im Gegenzug zu Calcineurininhibitoren führte dabei zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion und ebenso des kardiovaskulären Risikoprofils und der Proteinurie. Die Studie zeigte, dass es effektiver ist, auch relativ niedrig dosierte Calcineurininhibitoren nach Addition von Mycophenolatmofetil abzusetzen als fortzuführen. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass Mycophenolatmofetil bei Langzeittransplantierten mit bioptisch gesicherter chronischer Transplantatnephropathie und auch bei schon deutlich eingeschränkter Transplantatfunktion erfolgreich zur Therapie einer histologisch bewiesenen chronischen Transplantatnephropathie eingesetzt werden kann. Die Daten deuten darauf hin, dass Mycophenolatmofetil zu einer Progressionsverlangsamung der Niereninsuffizienz beiträgt. Eine Erklärung für die Verbesserung der Transplantatfunktion liegt im Ausbleiben des akuten vaso-

konstriktiven Effekts der Calcineurininhibitoren auf die Nierengefäße. Aber auch eine Beeinflussung der renalen Fibrose kann beteiligt sein [22]. Auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse [23] zeigte, dass bei Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie die Behandlung mit Mycophenolatmofetil unter Einsparung bzw. Absetzen von Calcineurininhibitoren die Nierenfunktion verbesserte, ohne das Abstoßungsrisiko zu erhöhen (Abb. 8). Dass Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin von einer langfristigen Halbierung der Ciclosporinspiegel unter Einstellung auf Mycophenolatmofetil profitieren, zeigte zudem die „Referenz“-Studie [24]. Die Kreatinin-Clearance stieg von 45,6 ml/min auf 56,2 ml/min. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden reduziert. Die Mycophenolatmofetil-Therapie wurde dabei gut vertragen. Bei guter Verträglichkeit erhielten 80% der Patienten zu Studienende 2 g Mycophenolatmofetil pro Tag. Der Langzeiteffekt von Mycophenolatmofetil wird derzeit auch in einer laufenden, prospektiven, multizentrischen Anwendungsbeobachtung (TranCept) (Abb. 9) eingehend untersucht. Ziel ist es, die Gründe für das Ansetzen von Mycophenolatmofetil und den Verlauf der Nierenfunktion der Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren zu dokumentieren. Eine Interimsanalyse mit mehr als 1.700 Patienten ergab, dass sich bei über der Hälfte der Patienten die Nierenfunktion nach der Umstellung auf Mycophenolatmofetil verbesserte. Vor Therapieumstellung war die glomeruläre Filtrationsrate um ca. 1,74 ml/min pro Jahr gefallen; nach Therapiebeginn mit Mycophenolatmofetil war eine signifikante Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate um 1,02 ml/min/Jahr zu beobachten. Patienten, bei denen der Calcineurininhibitor reduziert oder abgesetzt wurde, profitierten am meisten von der Mycophenolatmofetil-Therapie. Selbst Patienten, die mehr als fünf Jahre nach der Transplantation auf Mycophenolatmofetil eingestellt wurden, erfuhren eine Verbesserung ihrer Nierenfunktion [25, 26].

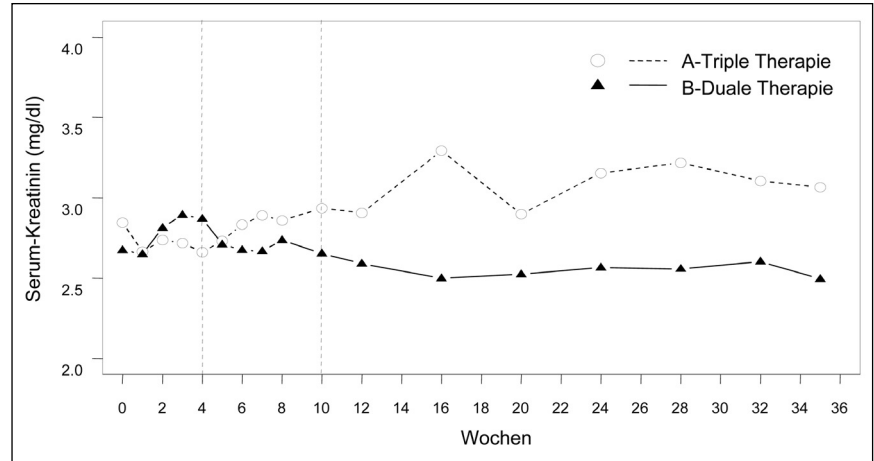


Abb. 7: Die Ergebnisse fielen zugunsten der Dualtherapie aus: Durchschnittliche Serumkreatininwerte (mg/dl) unter Tripletherapie bzw. dualer Therapie im zeitlichen Verlauf (22).

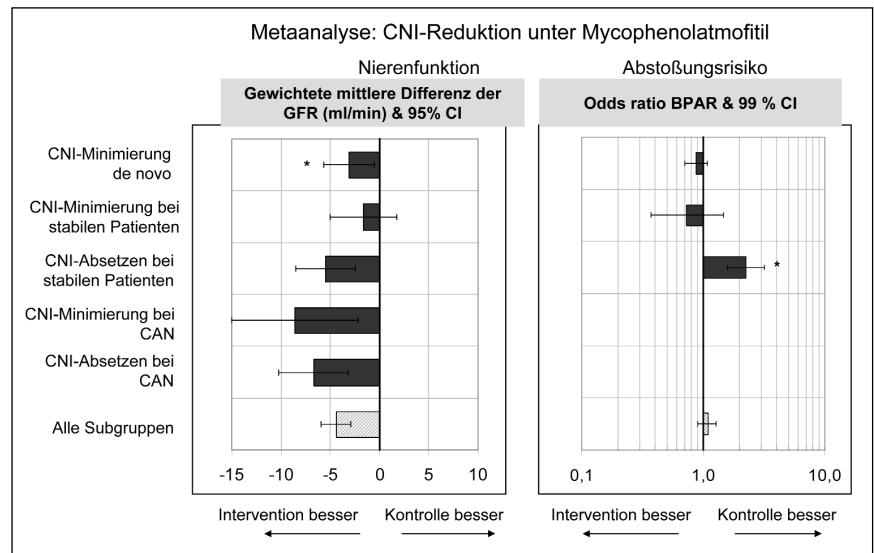


Abb. 8: Meta-Analyse: Die Reduktion der Calcineurininhibitoren unter Mycophenolatmofetil war erfolgreich (22).

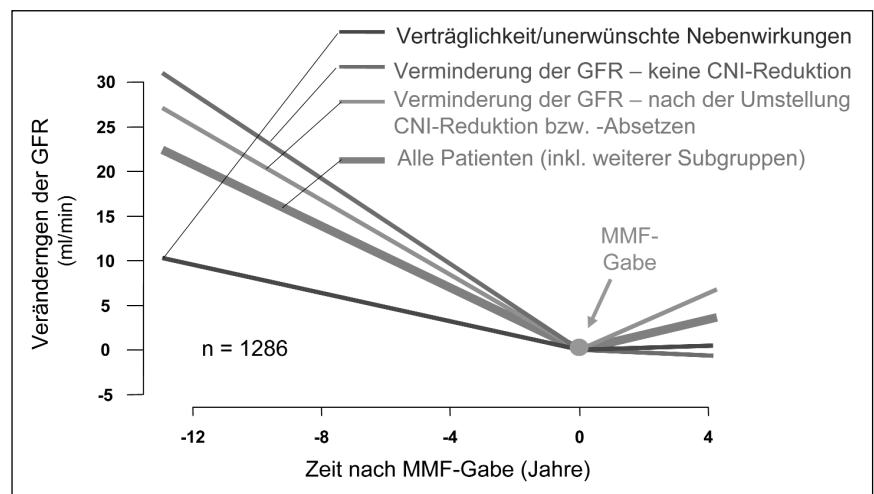


Abb. 9: TranCept: Interimsanalyse, retro- und prospektive Analyse (26).

Fazit – verschiedene Behandlungs- strategien für unterschiedliche Patienten- kollektive

Eine optimale Immunsuppression ist eine Gratwanderung zwischen Abstoßungsfreiheit einerseits und möglichst wenigen Komplikationen andererseits. So hängt der Transplantationserfolg nicht nur von der Prophylaxe und Vermeidung akuter Abstoßungsreaktion ab, sondern auch von der Beherrschung von Langzeitkomplikationen. Individuelle Gegebenheiten, kritische Patientenkonstellationen und unzählige weitere Erfordernisse im Transplantationsalltag haben demonstriert, dass Standardtherapien hier an ihre Grenzen stoßen. Wir können die Immunsuppression optimieren, indem wir die Möglichkeiten zur Individualisierung schaffen und ausschöpfen. Um jedoch eine immunsuppressive Therapie an die sich wandelnden Spender- und Empfängerprofile anzupassen, bedarf es der Klärung weiterer offener Fragen. Langfristige Studienergebnisse zu immunsuppressiven Konzepten mit den geringsten toxischen Nebenwirkungen sind gefragt. Denn auf lange Sicht muss eine „nienschonende“, aber effektive Erhaltungstherapie das Ziel sein, um das Langzeitüberleben zu optimieren. Hier könnte die Devise lauten: Weniger Calcineurininhibitoren, um die Nephrotoxizität so gering wie möglich zu halten [3]. Die Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren ist ein akzeptierter Prädiktor für die chronische Transplantatnephropathie. Studienergebnisse zur chronischen Transplantatnephropathie haben demonstriert, dass es langfristig ausreichend sicher und möglich ist, Calcineurininhibitoren entweder ganz abzusetzen oder so niedrig wie möglich zu dosieren, sofern wirksame Substanzen wie Mycophenolatmofetil oder mTOR-Inhibitoren eingesetzt werden. Aber auch die Steroidfrage ist nicht abschließend geklärt. So sind weitere Studien zur Immunsuppression bei verschiedenen Patientenkollektiven nötig, nicht zuletzt auch, um den bestmöglichen Zeitpunkt einer Therapieumstellung zu bestimmen.

Literatur

- Hariharan S et al. (2000) Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 342: 605-612
- Kaneku HK et al. (2006) Terasaki Foundation Laboratory: *Clin Transplants:* 1-27
- Ekberg H (2008) Calcineurin inhibitor sparing in renal transplantation. *Transplantation* 86: 761-767
- Meier-Kriesche HU et al. (2006) Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. *Am J Transplant* 6: 1111-1131
- Ekberg H et al. (2007) Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 357: 2562-2575
- Ekberg H et al. (2009) Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: Observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 9: 1876-1885
- Schena FP et al. (2009) Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 87: 233-242
- Lebranchu Y et al. (2009) Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. *Am J Transplant* 9: 1115-1123
- Kasiske BL et al. (2000) A Meta-Analysis of Immunosuppression Withdrawal Trials in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1910-1917
- Midtvedt K et al. (2004) Insulin Resistance after Renal Transplantation: The Effect of Steroid Dose Reduction and Withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 3233-3239
- Cole E et al. (2001) A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 72: 845-850
- Vincenti F et al. (2008) A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 8: 307-316
- Woodle ES et al. (2008) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 248: 564-577
- Höcker B et al. (2009) Prospective, Randomized Trial on Late Steroid Withdrawal in Pediatric Renal Transplant Recipients Under Cyclosporine Microemulsion and Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 87: 934-941
- Hugo C et al. (2007) Elderly Kidney Transplant Recipients Are a High-Risk Group for Death, Infections and PTx Diabetes: Evidence from the Symphony Study. *Am J Transplant* 7 (Suppl. 2): 186, Abstract 154
- Danovitch GM et al. (2007) Immunosuppression of the Elderly Kidney Transplant Recipient. *Transplantation* 84): 285-291
- Durrbach A et al. (2008) Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation* 85: 486-490
- Pallet N et al. (2006) Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor. *Transplantation* 81: 949-952
- Demirbas A et al. (2007) Results of the Symphony Study Are Applicable across Transplant Populations; Experience from Spain, Turkey and Germany. *Am J Transplant* 7 (Suppl 2): 402, Abstract 991
- Stallone G et al. (2005) Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3755-3762
- Cecka JM, Terasaki PI (Eds.) *Clinical Transplants 1999.* UCLA Immunogenetics Center Los Angeles, CA, USA
- Suwelack B et al. (2004) Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 4: 655-662
- Moore J et al. (2009) Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 87: 591-605
- Frimat L et al. (2006) Impact of cyclosporine reduction with MMF: A randomized trial in chronic allograft dysfunction. The „Reference“ study. *Am J Transplant* 6: 2725-2734
- Meier-Kriesche HU et al. (2006) TranCept – a prospective observational global clinical study of patients switched to MMF at least 6 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 6 (Suppl): 261, Abstract 578
- Tedesco da Silva H et al. (2007) TranCept – a prospective observational global clinical study of patients switched to MMF at least 6 months after renal transplantation: Interim results. *Am J Transplant* 7 (Suppl 2): 529, Abstract 1484

PD Dr. Barbara Suwelack
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Transplantationsambulanz
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
barbara.suwelack@ukmuenster.de