

B. Nashan¹, V. W. Armstrong²,
K. Budde³, L. Fricke⁴, U. Heemann⁵,
R. Lück¹, E. Röthele⁶,
E. H. Scheuermann⁷, B. Suwelack⁸

Cyclosporin C₂-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation – Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland

Zum initialen und dauerhaften Schutz vor akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation wird heute weltweit Cyclosporin bei der Mehrzahl der Patienten als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Die Dosierung erfolgte bisher üblicherweise auf der Basis des Talblutspiegels (C₀-Wert). Inzwischen gibt es jedoch überzeugende Hinweise, dass die zwei Stunden nach Einnahme gemessene Wirkstoffkonzentration (C₂-Wert) besser mit der Cyclosporin-Gesamtexposition korreliert. Das eröffnet die Chance, rascher als bisher eine Unter- oder Überdosierung zu erkennen und damit den möglichen Folgen gegenzusteuern. Die in der internationalen Literatur genannten C₂-Zielwerte repräsentieren allerdings weitgehend die klinische Praxis im nordamerikanischen Raum, wo traditionell mit höheren Cyclosporin-Spiegeln als in Europa behandelt wird. Deshalb wurde im September 2002 eine Konsensuskonferenz unter breiter Beteiligung aus deutschen Transplantationszentren abgehalten, um die Empfehlungen zur Optimierung des Cyclosporin-Monitorings auf deutsche Verhältnisse zu adaptieren. Im Fokus stand die Immunsuppression bei Patienten nach Nierentransplantation (NTX).

¹Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

²Klinische Chemie, Universitätskliniken Göttingen

³Nephrologie, Humboldt-Universität Charité Mitte, Berlin

⁴Zentrum Innere Medizin I, Medizinische Universität Lübeck

⁵Nephrologie/Dialyse, Technische Universität München

¹Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

⁶Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum, Freiburg

⁷Nephrologie, Universitätsklinikum, Frankfurt

⁸Med. Klinik D, Universitätskliniken, Münster

Schlüsselwörter:

Nierentransplantation, Cyclosporin-Mikroemulsion, C₂-Monitoring, Therapiemonitoring

Cyclosporine C₂-Monitoring for Optimisation of Immunosuppression in Renal Transplantation – Recommendations According to First Experience in German Centers

Cyclosporine has been worldwide the mainstay of immunosuppressive therapy in organ transplant recipients for prevention of acute and chronic rejection in the past two decades. The dosage is usually adjusted on the basis of whole blood trough level (C₀ level) monitoring. However, it became evident after the development of the microemulsion formulation that a better correlation of the drug level taken two hours after medication (C₂ level) reflects the improved bioavailability of Cyclosporine much better. Interpatient variability in absorption as well as improved identification of over- or underdosing offer the opportunity of an individualized monitoring in order to improve drug exposure. C₂ levels published in the international literature mainly represent North-American

Nashan B, Armstrong VW, Budde K, Fricke L, Heemann U, Lück R, Röthele E, Scheuermann EH, Suwelack B (2003) Cyclosporin C₂-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation – Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland. Tx Med 15: 15-24

clinical experience and practice with traditionally higher cyclosporine dosing in comparison to Europe. Since C₂-Monitoring has been introduced in german centers since last year, there was anonymous agreement for a consensus meeting to discuss recommendations for cyclosporine monitoring, better reflecting the German practice. The presented consensus focuses on immunosuppression in renal transplantation.

Key words:

renal transplantation, cyclosporine-microemulsion, C₂-monitoring, therapeutic monitoring

Die Einführung von Cyclosporin vor etwa zwanzig Jahren gilt als einer der Meilensteine in der Transplantationsmedizin und stellt einen der Pfeiler zur initialen und dauerhaften Abstoßungsprophylaxe nach Transplantation dar. Da es sich um eine Substanz mit relativ schmalen therapeutischen Fenster und ohne eindeutige Dosis/Wirkungsbeziehung handelt, wird Cyclosporin zu den „critical dose“ Pharmaka gerechnet. Damit sind regelmäßige Blutspiegelmessungen zur Bestimmung der für den Patienten in Hinblick auf das Nutzen/Risiko-Profil optimalen Dosis notwendig. Einen wesentlichen Beitrag zur präzisen Dosis-Einstellung leistete die Weiterentwicklung der Galenik. Die einst lipophile Suspension (Sandimmun®) mit intra- und interindividuell sehr variabler Absorption wurde Mitte der 90er Jahre von einer gastrointestinal und metabolisch weitgehend neutralen wasserlöslichen Mikroemulsion (Sandimmun® Optoral) abgelöst. Diese inzwischen im klinischen Alltag etablierte Darreichungsform erleichtert nicht nur dem Patienten die erforderliche Compliance – Einnahme mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme möglich –, sondern erlaubt auch ein zuverlässigeres Therapiemonitoring.

Rationale für das C₂-Monitoring

Als relativ exaktes Maß für die Cyclosporin-Gesamtexposition gilt die Fläche unter der Zeit/Konzentrationskurve über 12 Stunden (AUC₀₋₁₂). Als äquivalente Methode, die unter klinischen Bedingungen etabliert wurde mit nahezu ebenso aussagekräftigen Werten stellte

sich die AUC_{0,4} heraus. Übereinstimmend konnte mit zahlreichen pharmakokinetischen Untersuchungen gezeigt werden, dass Cyclosporin bei Einnahme als Mikroemulsion vor allem in den ersten vier Stunden absorbiert wird (Abbildung 1). Da diese Phase der Cyclosporin-Spitzenkonzentration mit einem Maximum an Calcineurininhibition und Interleukin-2-Transkriptionshemmung einhergeht, lässt die AUC_{0,4} Rückschlüsse auf die Effektivität der Immunsuppression zu (2, 5, 7).

Als Routinemethode zur Therapieüberwachung ist jedoch auch die Bestimmung der AUC_{0,4} weder praktikabel noch kostenmäßig zu vertreten, noch sind dem Patienten die zahlreichen Blutabnahmen zumutbar. Als lange Zeit akzeptierter Kompromiss zur Überwachung und Einstellung der Cyclosporin-Dosierung galt der Talblutspiegel, C₀-Wert (Wirkstoffkonzentration zwölf

Stunden nach Einnahme). Problematisch war hier jedoch dreierlei: 1. korrelierte der Talblutspiegel nicht mit der AUC_{0,4}, bzw. AUC₀₋₁₂ als Extrapolation der tatsächlichen Wirksamkeit, 2. wurde die hohe Variabilität der Absorption in den ersten vier Stunden nicht erfasst, und 3. wurden Patienten mit schlechter (low absorber) oder verzögerter (slow absorber) Absorption nicht erfasst. Hieraus resultierten klinische Probleme in der Einschätzung der Effektivität bzw. Toxizität von Cyclosporin.

Zur Lösung dieses Dilemmas versuchte man die AUC_{0,4} dahingehend einzugrenzen, dass man Einzelmessungen innerhalb der ersten vier Stunden durchführte und diese mit der AUC_{0,4} korrelierte. Aus diesen Untersuchungen gibt es mittlerweile zahlreiche Daten, die belegen, dass der zwei Stunden nach Einnahme gemessene Cyclosporin-Spiegel (C₂-Wert) ein zuverlässigerer Surrogatmarker für die Dosisoptimierung ist, da er eine hohe Korrelation mit der AUC_{0,4} hat und damit eine bessere Vorhersage der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit erlaubt. Während in den diesbezüglichen Untersuchungen die Korrelation zum C₀-Wert zwischen r² = 0,03 und 0,64 schwankte, lag sie beim C₂-Wert in einem relativ engen Bereich von r² = 0,81 bis 0,89 (3, 4, 6, 8, 11). Ein weiterer Vorteil ist die zuverlässige Identifikation des Absorptionsmusters im individuellen Patienten und damit die Einteilung in gute, verzögerte und schlecht resorbierende Individuen mit den entsprechenden klini-

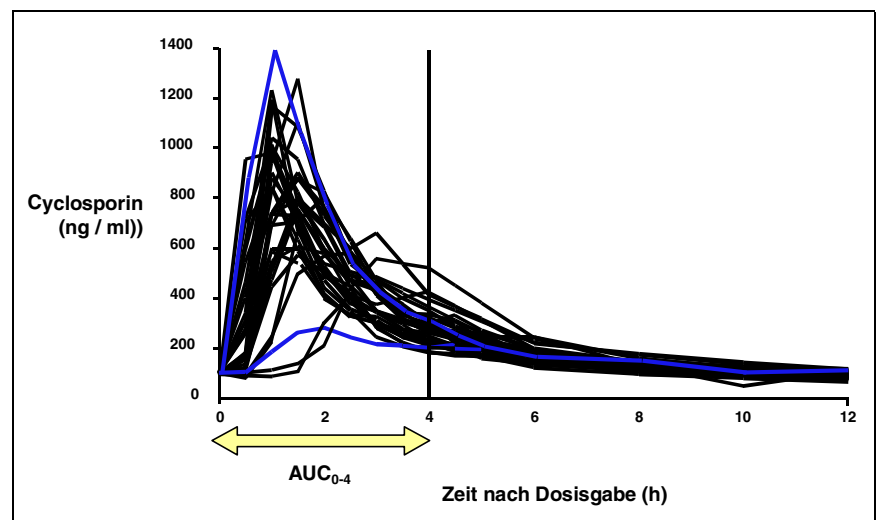


Abb. 1: Cyclosporin-Blutkonzentrationen über die Zeit nach Gabe als Mikroemulsion (nach Levy [10])

schen und therapeutischen Konsequenzen.

Relativ geringe Abweichungen zwischen den Messmethoden

Ein Punkt, der ebenfalls für das C₂-Monitoring spricht, ist die relativ gute Vergleichbarkeit der mit unterschiedlichen Methoden durchgeführten Blutanalysen. Während man bei den C₀-Werten mit Abweichungen von 10 bis 50 % rechnen muss, liegt die Spanne beim C₂-Wert unter 10 %. Erklären lässt sich dies mit dem gegenüber der Muttersubstanz relativ geringeren Anteil inaktiver Cyclosporin-Metaboliten 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme, deren Kreuzreaktivität in den Immunoassays sehr variabel ist (1).

Zurzeit stehen sechs Immunoassays zur Bestimmung der C₂-Werte zur Verfügung. Dabei ist darauf zu achten, dass bei Einsatz von CYCLO-Trac SP[®], FPIA[®] (TDx-m, AxSym), EMIT[®] und Dimension[®] das Vollblut mit einer validierten Verdünnungsmethode (keine Kochsalzlösung) vorbehandelt wird. Diese Maßnahme ist nur bei CEDIA[®]-plus (bis 2000 ng/ml) nicht erforderlich. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wissenschaftlicher Studien oder Anwendungsbeobachtungen zur Nutzen-evaluation des Cyclosporin-Monitorings sollte allerdings das zur Bestimmung des C₂-Werts angewandte Verfahren klar definiert werden.

Internationale Empfehlungen

Auf dem 18. Kongress der International Society of Organ Transplantation (August 2000 in Rom) wurden erstmals Empfehlungen zur Umsetzung des C₂-Monitorings vorgestellt, die inzwischen durch eine internationale Konsensuskonferenz (Februar 2002 in Paris) präzisiert wurden (9). Als Cyclosporin-Zielspiegel, die innerhalb von drei bis fünf Tagen nach NTX erreicht werden sollten, wurden formuliert:

- bis zum 2. Monat: 1.500 ng/ml,
- im 3. Monat: 1.300 ng/ml,
- 4. bis 6. Monat: 1.100 ng/ml
- 7. bis 12. Monat: 900 ng/ml
- ab dem 12. Monat: 800 ng/ml.

Diese Empfehlungen entsprechen weitgehend dem immunsuppressiven Vorgehen im nordamerikanischen Raum und sind nicht ohne Einschränkungen auf hiesige Verhältnisse übertragbar. Denn traditionell wird in Europa und besonders in Deutschland bei NTX-Patienten die Cyclosporin-Dosis auf einen niedrigeren C₀-Wert eingestellt. Eine ähnliche Anpassung sollte daher auch bei den anzustrebenden C₂-Werten gemacht werden.

Erfahrungen an deutschen TX-Zentren

Seit April 2001 läuft an elf deutschen Transplantationszentren eine Anwendungsbeobachtung zum Vergleich der Cyclosporin-C₀- und C₂-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Das primäre Ziel dieser Untersuchung ist die Eruierung nationaler C₂-Durchschnittswerte bei Patienten, die nach Spiegelmessungen zum Zeitpunkt C₀ auf Cyclosporin-Mikroemulsion eingestellt und nach dem immunsuppressiven Standardregime der beteiligten Zentren behandelt werden. Die Blutspiegelbestimmungen (mit LC MS/MS bzw. EMIT) werden in allen Fällen am Zentrallabor der Universitätsklinik Göttingen vorgenommen.

Von den geplanten 150 Patienten wurden bisher 107 in acht Zentren rekrutiert. Eine erste Zwischenauswertung lässt erkennen, dass die Wirkstoffspiegel (gemessen mit LC-MS/MS) zum Zeitpunkt C₂ im Vergleich zu den inter-

nationalen Empfehlungen relativ niedrig sind. Das Maximum liegt im Mittel bei 1.133 ± 450 ng/ml zwischen Tag 14 und 28 (n=73) (Abbildung 2).

Die Rate der bisher dokumentierten Abstoßungsreaktionen lag in den einzelnen Zentren zwischen 29 % und 18 % und korreliert nicht nur – wie zu erwarten – mit dem initialen immunsuppressiven Regime (Drei- oder Vierfachmedikation), sondern auch mit der Cyclosporin-Konzentration zwei Stunden nach Einnahme. Bei Patienten, die am Tag 7 bis 10 nach NTX einen C₂-Wert unter 1.100 ng/ml erreichten, betrug die Inzidenz einer akuten Abstoßung 25 %. Dagegen lag bei Patienten mit C₂-Werten über 1.300 ng/ml die Abstoßungsrate nur bei 20 % (n.s.). Diese Wechselbeziehung entspricht dem Trend publizierter Zahlen, lässt allerdings aufgrund der noch zu geringen Zahl an ausgewerteten Fällen keine endgültigen Schlussfolgerungen zu.

Erfahrungen an internationalen TX-Zentren

Ebenfalls nur vorläufige Daten liegen von der MO2ART-Studie (Monitoring of 2 Hours Absorption in Renal Transplantation) vor. Dabei handelt es sich um eine prospektive Untersuchung an dreißig Transplantationszentren in Europa (ohne Deutschland), Nord-/Südamerika und Australien/Neuseeland. Von den eingeschlossenen 296 NTX-Patienten haben 277 die erste Studienphase von drei Monaten durchlaufen. Ziel war die Einstellung auf Cy-

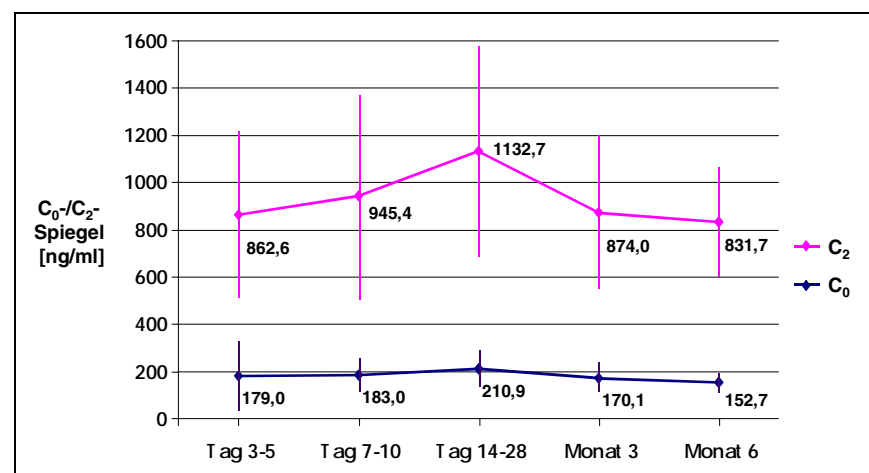


Abb. 2: Mittlere C₂- und C₀-Spiegel (LC-MS/MS) im Zeitverlauf nach NTX (vorläufige Ergebnisse der seit April 2001 in Deutschland laufenden Anwendungsbeobachtung OPTO-AWB-01)

cyclosporin-Mikroemulsion (in Kombination mit Steroiden, Mycophenolatmofetil oder Azathioprin) entsprechend vorgegebener C₂-Werte (1.600 bis 2.000 ng/ml im ersten Monat, 1.400 bis 1.600 ng/ml im zweiten Monat und 1.200 bis 1.400 ng/ml im dritten Monat). Ein weiteres Ziel war das möglichst frühe Erreichen der Cyclosporin-Zielspiegel nach Transplantation bei einer Startdosis von 10 mg/kg Körpergewicht.

Aus den bisher vorliegenden Daten lässt sich ableiten, dass

- die anvisierten C₂-Werte in der Mehrzahl der Fälle erreicht wurden,
- die Inzidenz biopsiebestätigter Abstoßungsreaktionen mit insgesamt 12 % bisher sehr niedrig war (Abbildung 3),
- die Funktion der transplantierten Nieren mit einer medianen Serumkreatinin-Konzentration von etwa 1,5 mg/dl (132 µmol/l) den Erwartungen entsprach,
- mit durchschnittlichen Blutdruckwerten von 136/82 mmHg und
- mit einer nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchrate von 9,7 % die Sicherheit und Verträglichkeit der Cyclosporin-Medikation als gut angesehen werden kann (13).

Für das zukünftige Vorgehen im klinischen Alltag richtungsweisende Informationen – unter anderem zur Abstoßungsinzidenz und Nephrotoxizität – werden vom Ausgang der zweiten neunmonatigen Studienphase erwartet. In dieser Phase werden die Patienten nach dem dritten Post-NTX-Monat randomisiert und zwei Gruppen zur Dosierung der Cyclosporin-Mikroemulsion zugeordnet. Angestrebte Werte im Monat 4 bis 6 entweder C₂-Werte von 1.000 bis 1.200 ng/ml oder 800 bis 1.000 ng/ml und im Monat 7 bis 12 C₂-Werte von 800 bis 1.000 ng/ml oder 600 bis 800 ng/ml.

Stellenwert des C₂-Monitorings aus deutscher Sicht

Wie sich die bisher vorliegenden Daten der wissenschaftlichen Literatur (12) und die internationalen klinischen Erfahrungen mit dem C₂-Monitoring zur Optimierung der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin-Mikroemul-

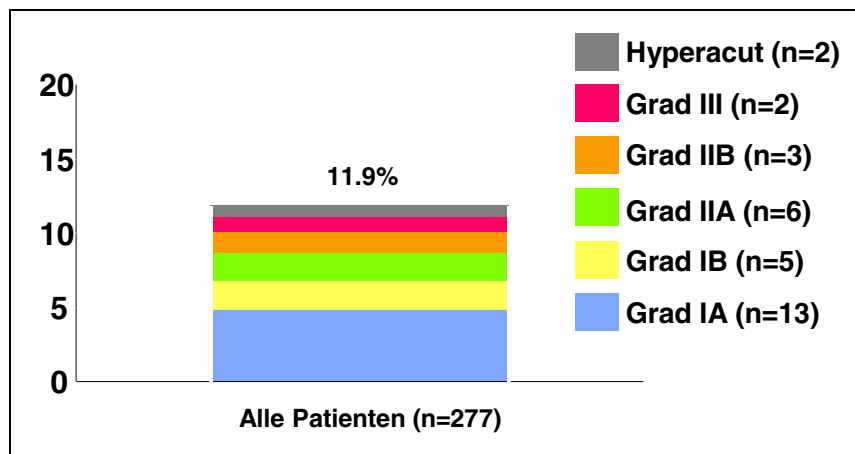


Abb. 3: Inzidenz und Schwere von biopsisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen in den ersten drei Monaten nach NTX bei Dosierung nach C₂-Werten (Zwischenauswertung der MO2ART-Studie nach Toselli et al. [13])

sion bei NTX-Patienten auf hiesige Verhältnisse adaptieren lassen, wurde von den Autoren dieses Artikels gemeinsam diskutiert. Zum Stellenwert des C₂-Monitorings hat sich das Advisory Board* auf folgenden Konsensus geeinigt:

- Eine wesentliche Voraussetzung, um die AUC₀₋₄ als Maß für die tatsächliche Wirkstoffexposition (AUC₀₋₁₂) heranzuziehen, ist eine reproduzierbare Pharmakokinetik von Cyclosporin, wie sie nur bei Einsatz als Mikroemulsion (Sandimmun® Optoral) gegeben ist.
- Der Vorteil des C₂-Werts gegenüber dem bisher üblicherweise bestimmten C₀-Wert liegt in der besseren Korrelation mit der AUC₀₋₄.
- Bei Verwendung unterschiedlicher Immunoassays zur Bestimmung des Cyclosporin-Spiegels weichen die Messwerte deutlich weniger zum Zeitpunkt C₂ als zum Zeitpunkt C₀ voneinander ab.
- Aus den Ergebnissen verschiedener Studien ergeben sich Hinweise, dass der C₂-Wert ein geeigneter Prädiktor zur Einschätzung des Risikos für akute Abstoßungsreaktionen ist.
- Anhand vorliegender Daten kann davon ausgegangen werden, dass vor allem ein schnelles Erreichen der angestrebten C₂-Werte (Zielspiegel siehe unten) mit einem verminderten Abstoßungsrisiko assoziiert ist, während die Erkenntnisse zum Langzeitverlauf noch gering sind. Weiterhin sollte beobachtet werden, ob das schnelle Erreichen des angestrebten C₂-Werts möglicherweise als Marker

für einen komplikationslosen Frühverlauf (Inzidenz akuter Abstoßungen) aufgrund vorteilhafter Voraussetzungen (Lebendspende, sofortige Organfunktion, gute Resorption oder Ähnliches) anzusehen ist.

- Weil das C₂-Monitoring zusätzliche Informationen zum C₀-Monitoring liefert, können überhöhte Cyclosporin-Dosierungen schneller erkannt werden und es kann potentiell negativen Einflüssen auf die Nierenfunktion eher gegengesteuert werden.

Auf deutsche Verhältnisse adaptierte C₂-Zielwerte

Das immunsuppressive Induktionsregime nach Nierentransplantation richtet sich nach den individuellen Bedingungen des Patienten. Dieser Grundsatz gilt auch für das C₂-Monitoring der Therapie mit Cyclosporin-Mikroemulsion. Als Startdosis werden 8 bis 12 mg/kg Körpergewicht pro Tag empfohlen. Zur patientenindividuellen Dosisanpassung werden Blutspiegelmessungen in der Regel ab dem dritten Tag empfohlen.

Für den angestrebten C₂-Wert sind Komorbidität, Spender- und Empfängerfaktoren sowie das immunsuppressive Gesamtprotokoll (Dual- oder Tripeltherapie, zusätzliche Immunprophylaxe/Induktion) zu berücksichtigen. Bei Einstellung auf Werte im unteren Bereich des angegebenen C₂-Korridors ist ein engmaschiges Monitoring empfehlenswert. Damit erscheint, wenn möglich, die gleichzeitige Bestimmung von C₀- und

Tabelle: Vorschlag zum praktischen Vorgehen bei der Dosierung von Cyclosporin-Mikroemulsion mit Hilfe des C₂- und C₀-Monitorings bei de novo nierentransplantierten Patienten

C ₀	C ₂	CsA-Dosis
< 100		↑
100-200	< 1000	↑
100-200	1000-1400	↑
100-200	> 1400	±
200-300	< 1000	↑
200-300	1000-1400	±
200-300	> 1400	±
300-400	< 1000	±
300-400	1000-1400	±
300-400	> 1400	↓
> 400		↓

C₂-Spiegeln sinnvoll, um eine Über- oder Unterexposition zu vermeiden (Tabelle). Verbindliche Aussagen zur Dauer der Doppelbestimmungen können bisher nicht gemacht werden.

Auch bei der poststationären Betreuung bestimmen patientenindividuelle Faktoren den anvisierten C₂-Wert. Da die wissenschaftliche Datenlage zurzeit vorwiegend de novo Patienten umfasst, werden „Empfehlungskorridore“ angegeben. Die oberen und unteren C₂-Werte geben Bereiche an, von denen die dem Advisory-Board angehörenden Experten annehmen, dass sie im therapeutisch optimalen Fenster liegen. Nicht alle Zentren nutzen die volle Bandbreite der angegebenen C₂-Werte. Die größte Sicherheit liegt am ehesten im oberen Grenzbereich. Es liegen aber auch Erfahrung zu stabilen Patienten im jeweils unteren Bereich vor.

Die Experten einigten sich auf folgende Zielspiegelempfehlungen, die auf ihren derzeitigen Erfahrungen mit dem C₂-Monitoring bei NTX-Patienten beruhen:

- bis 4. Woche: 800 bis 1.400 ng/ml
- bis 6. Monat: 800 bis 1.200 ng/ml
- 7. bis 12. Monat: 600 bis 1.000 ng/ml
- nach dem 12. Monat: 400 bis 800 ng/ml

Bei gleichzeitiger Therapie mit mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus)

sind vermutlich deutlich niedrigere Spiegel erforderlich, für die noch keine abschließenden Empfehlungen formuliert werden können.

Vorgehen bei verminderter/ verzögerter Resorption

Durch das C₂-Monitoring kann eine individuell verminderte oder verzögerte Resorption von Immunsuppressiva frühzeitig erkannt und engmaschig kontrolliert werden. Vor der Einstellung auf Cyclosporin-Mikroemulsion sollte festgestellt werden, ob es aufgrund von Vor-/Komorbidität Hinweise auf eine verminderte Resorptionsfähigkeit gibt. Häufig betroffen sind NTX-Patienten mit

- Diabetes mellitus,
- eingeschränktem Gallefluss,
- Systemerkrankungen unter Beteiligung des Gastrointestinaltraktes.

Die in den ersten Tagen nach der Transplantation fast regelhaft verminderte Resorption erfordert keine besonderen Maßnahmen. Einzuzugreifen ist erst, wenn die Störung länger anhält. Temporäre Resorptionsprobleme können jedoch auch im Langzeitverlauf auftreten. Ursachen können unter anderem operative Eingriffe/Anästhesien oder akute Erkrankungen sein. Zu berücksichtigen sind auch potentielle Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder frei verkäuflichen Pharmaka.

Zur rechtzeitigen Identifikation einer Resorptionsstörung ist das C₂-Monitoring hilfreich. Verdacht besteht bei Patienten

- mit einem Verhältnis von C₂/C₀-Werten unter 3 bis 4 und/oder
- ohne ausreichend hohe C₂-Werte am 7. bis 10. post OP-Tag unter einer Tagesdosis von mehr als 12 mg/kg Körpergewicht.

Zweckdienlich ist dann die Abgrenzung zwischen echten „low absorbern“ und sog. „slow absorbern“ (Cyclosporin-Gesamtresorption in der Regel nicht beeinträchtigt). Empfohlen wird die Bestimmung des Blutspiegels sechs Stunden nach Einnahme. Ein Hinweis auf „slow absorber“ liegt dann vor, wenn der C₀-Wert gleich oder höher als der C₂-Wert ist. In diesen Fällen ist besondere Vorsicht bei der Dosiserhöhung geboten. Zur Abschätzung der tatsäch-

lichen Cyclosporin-Gesamtexposition kann dann die Bestimmung der AUC₀₋₄ oder AUC₀₋₁₂ hilfreich sein.

Bei den sogenannten echten „low absorbern“ wird folgendes stufenweise Vorgehen empfohlen:

- Ausschluss medikamentöser Interaktionen,
- engmaschiges Monitoring,
- Dosissteigerung von Cyclosporin-Mikroemulsion,
- Anpassung des immunsuppressiven Protokolls (beispielsweise Dosiserhöhung der Komedikation).

Verminderte Cyclosporin-Resorption - Behandlungskonzept nach LTX auch auf Patienten nach NTX übertragbar?

Häufiger als nach Nierentransplantation wird nach Lebertransplantation in den ersten postoperativen Tagen eine verminderte gastrointestinale Resorption beobachtet. Ursachen können unter anderem sein: Postoperative Darmatonie, biliodigestive Anastomose oder hepatozelluläre Funktionsstörungen (besonders bei Hepatitis-Patienten). Weil diese Patienten nicht rasch genug einen therapeutischen Cyclosporin-Spiegel aufbauen, bietet sich an, das Immunsuppressivum zunächst nicht oral, sondern intravenös zu verabreichen. Als Nachteil dieser Vorgehensweise wurde bisher angesehen, dass sich damit in vielen Fällen keine Spitzenkonzentrationen und damit auch keine für eine sichere Abstoßungsprophylaxe erforderliche maximale Calcineurininhibition erreichen ließ.

Da diese schlechten Erfahrungen möglicherweise auf der vom Körpergewicht abhängigen Dosierung bzw. der Spiegelbestimmung zum Zeitpunkt C₀ beruhen, erprobte man am TX-Zentrum der Medizinischen Hochschule Hannover zur Optimierung der Cyclosporin-Zufuhr ein neues Konzept des Therapiemonitorings. Vierzig de novo lebertransplantierte Patienten erhielten postoperativ und danach zweimal täglich über je vier Stunden Cyclosporin infundiert. Am dritten Tag wurde die Kinetik bestimmt (Spiegelmessun-

gen vom Zeitpunkt C₀ bis zum Zeitpunkt C₁₂ in zweistündigem Abstand). Dabei ergaben sich folgende Befunde:

- In der Regel wurde die maximale Cyclosporin-Konzentration zum Zeitpunkt C₂ erreicht.
- Die Cyclosporin-Gesamtexposition (AUC₀₋₁₂) korrelierte am besten mit der Summe der Messergebnisse zu den Zeitpunkten C₂ und C₄ (95 %). Im Vergleich dazu lag die Korrelation zu C₀ nur bei 43 %.
- Die AUC₀₋₁₂ korrelierte in Abhängigkeit von der initialen Transplantatfunktion mit der tatsächlichen Dosis, aber nur schwach mit der Dosis pro kg Körpergewicht.
- Bei drei Patienten bestand aufgrund des histologischen Befunds der Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion, die aber in keinem Fall eine Steroid- oder Antikörpertherapie erforderte.

Das Ergebnis dieser Untersuchung lässt die Schlussfolgerung zu, dass mit einer initialen intravenösen Cyclosporin-Behandlung (zweimal täglich über vier Stunden) eine quantitativ und qualitativ mit der oralen Gabe vergleichbare Gesamtexposition erreichbar ist.

Empfehlungen – keine Leitlinien

Die hier beschriebenen Empfehlungen basieren auf dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand sowie klinischen Erfahrungen und werden entsprechend den zu erwartenden neuen Daten aktualisiert. Es handelt sich hierbei um Empfehlungen der Mitglieder des Advisory Boards^{*} und nicht um verbindliche Leitlinien.

^{*} dem Advisory Board gehörten an:
Prof. Dr. Victor W. Armstrong, Göttingen;
Dr. Klemens Budde, Berlin; PD Dr. Lutz Fricke, Lübeck; Prof. Dr. Uwe Heemann, München; Dr. Rainer Lück, Hannover;
Prof. Dr. Björn Nashan, Hannover; Dr. Elvira Rötthele, Freiburg; Prof. Dr. Ernst H. Scheuermann, Frankfurt; Dr. Barbara Suwelack, Münster.
(Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma GmbH)

Literatur

1. Armstrong VW (2002) Principles and practice of monitoring immunosuppressive drugs. *J Lab Med* 26: 27-36
2. Belitsky P et al. (2000) Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplantation Proceedings* 32 (suppl 3A): 45-52
3. Cantarovich M et al. (1998) Two-hour cyclosporin level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 12: 243-249
4. Dunn S et al. (2001) Relationship between cyclosporin microemulsion (Neoral) C₂ levels and exposure in de novo and maintenance pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 1 (suppl): 419
5. Halloran PF et al. (1999) The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporin in vivo. *Transplantation* 68: 1356-1361
6. Jaksch P et al. (2002) Monitoring of CyA C₂ levels is predictive for AUC in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 21: 87
7. Johnston A et al. (2000) Pharmacokinetic Validation of Neoral Absorption Profiling. *Transplantation Proceedings*, 32 (suppl 3A): 53-56
8. Kelles A et al. (1999) Sandimmune to Neoral conversion and value of abbreviated AUC monitoring in stable pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 3: 283-287
9. Levy GA et al. (2002) Patient management by Neoral C₂ monitoring: An international consensus statement. *Transplantation* 73 (suppl): 12-18
10. Levy GA (2001) C₂ monitoring strategy for optimizing cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation *Biodrugs* 15 (suppl 5): 279-290
11. Mahalati K et al. (1999) Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 68: 55-62
12. Nashan B et al. (2002) Clinical validation studies of Neoral C₂ monitoring: A review. *Transplantation* 73 (suppl): 3-11
13. Toselli L et al. (2002) Minimal rejection and excellent graft function by Neoral C₂ monitoring in renal transplantation: Interim results of MO2ART, a randomised prospective international study. Presented at XIX International Congress of Transplantation Society, Miami/USA. Abstract 2377

Prof. Dr. Björn Nashan
Klinik für Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
E-mail:
nashan@tx-amb.mh-hannover.de