

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
des Klinikums rechts der Isar  
der Technischen Universität München

**Enteric-coated Mycophenolsäure (EC-MPA) in der  
Nierentransplantation - Nutzen der IMPDH-Enzymaktivitätsmessung  
sowie Evaluation der Nebenwirkungen hinsichtlich der  
Lebenszufriedenheit**

Barbara Stephanie Siebert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. St. G. Thorban  
2. Univ.-Prof. Dr. H. Friess (schriftliche Beurteilung)  
Univ.-Prof. Dr. J. H. Kleeff (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 26.11.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung und bisheriger Kenntnisstand.....	7
1.1    Gegenstand der Arbeit.....	7
1.1.1    Nierenersatztherapie: Bisheriger Kenntnisstand.....	7
1.1.2    Transplantation: Bisheriger Kenntnisstand.....	9
1.1.3    Immunsuppression: Bisheriger Kenntnisstand.....	10
1.1.4    AcMPAG: Bisheriger Kenntnisstand.....	14
1.1.5    Therapeutic Drug Monitoring (TDM): Bisheriger Kenntnisstand.....	16
1.1.6    Lebensqualität: Bisheriger Kenntnisstand.....	17
1.2    Eigene Fragestellungen.....	19
2. Material und Methoden.....	20
2.1    Planungsphase und Studienbeginn.....	20
2.2    Ethikvotum.....	20
2.3    Einverständniserklärung sowie Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.4    Medikamenteneinnahme.....	22
2.5    Studiendesign.....	23
2.6    Messung der IMPDH-Aktivität.....	26
2.7    Messung von MPA/MPAG/AcMPAG.....	28
2.8    Verwendete Fragebögen.....	29
2.8.1    Gastrointestinal Quality of Live Index (GIQLI).....	29
2.8.2    Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).....	30
2.8.3    Freiburger Beschwerdenliste, revidierte Form (FBL-R).....	30
2.8.4    Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ).....	30
2.9    Statistik.....	32
2.9.1    Berechnung des primären Studienendpunktes.....	32
3. Ergebnisse.....	34
3.1    Soziodemographische und medizinische Daten.....	34
3.1.1    Fragebogen- und MPA-Kollektiv.....	35
3.1.2    IMPDH-Kollektiv.....	36
3.2    Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität.....	40
3.2.1    Ergebnisse GIQLI.....	40
3.2.2    Ergebnisse GSRS.....	41
3.2.3    Ergebnisse FBL-R.....	43

3.2.4	Ergebnisse FLZ.....	45
3.3	Auswertung der MPA-Messungen und ihrer Metabolite.....	46
3.3.1	Ergebnisse MPA.....	46
3.3.2	Ergebnisse MPAG.....	48
3.3.3	Ergebnisse AcMPAG .....	49
3.3.4	Ergebnisse IMPDH.....	51
4.	Diskussion .....	56
5.	Literaturverzeichnis.....	65
6.	Zusammenfassung .....	72
7.	Danksagung .....	74
8.	Lebenslauf .....	75

## Abkürzungsverzeichnis

AcMPAG:	Acetyliertes Mycophenolsäureglucuronid
ATN:	Akute Tubulusnekrose
CNI:	Calcineurininhibitor
CyA:	Ciclosporin A
EC-MPA:	Enteric-coated Mycophenolic acid
FBL-R:	Freiburger Beschwerdenliste, revidierte Form
FLZ:	Fragen zur Lebenszufriedenheit
GIQLI:	Gastrointestinal Quality of Life Index
GSRS:	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
HTLC:	High Throughput Liquid Chromatography
IL-10:	Interleukin 10
IMP:	Inositolmonophosphat
IMPDH:	Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase
MMF:	Mycophenolat Mofetil
MNC:	Mononukleäre Zellen
MPA:	Mycophenolic acid
MPAG:	Mycophenolsäureglucuronid
mTOR:	Mammalian Target of Rapamycin
NAD:	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NTx:	Nierentransplantation
PF:	Primärfunktion
Tac:	Tacrolimus
TDM:	Therapeutic Drug Monitoring
TNF $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor $\alpha$

Tx: Transplantation  
UGT: Uridin-Diphosphat-Glucuronyltransferase  
XMP: Xanthosinmonophosphat

# **1. Einleitung und bisheriger Kenntnisstand**

## **1.1 Gegenstand der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der prospektiven Erhebung der Lebensqualität von Patienten nach Nierentransplantation.

Beobachtet wurden Patienten unter einer Standard-Tripeltherapie mit Steroiden, einem Calcineurininhibitor (CNI) und Mycophenolsäure (MPA), einem Hemmstoff der Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Anhand von Fragebögen wurde der Einfluss der Immunsuppression, am Beispiel von Enteric-coated mycophenolic acid (EC-MPA), auf die allgemeine sowie die gastrointestinale Zufriedenheit evaluiert.

Als Ursache für das Entstehen von Magen-Darm-Beschwerden unter Immunsuppression kommen verschiedene Faktoren in Frage, unter anderem werden die Abbauprodukte der MPA, Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) und acetyliertes Mycophenolsäureglucuronid (AcMPAG) als mögliche Auslöser diskutiert. Vor allem scheint jedoch eine Überimmunsuppression mit MPA eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der gastrointestinalen Nebenwirkungen zu spielen, die sich negativ auf die Gesamtzufriedenheit auswirken.

Daher stellt sich die Frage, ob durch die Bestimmung der MPA-Spiegel im Blut, beziehungsweise der Aktivität des Zielenzym IMPDH, eine übermäßige beziehungsweise unzureichende Immunsuppression rechtzeitig erkannt werden kann, bevor es zu einer Minderung der Transplantatfunktion und Lebensqualität durch gastrointestinale Nebenwirkung oder Abstoßung kommt.

### **1.1.1 Nierenersatztherapie: Bisheriger Kenntnisstand**

Die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz ist der Diabetes mellitus Typ 2, des Weiteren sind primäre und sekundäre Glomerulonephritiden sowie interstitielle und tubuläre Nierenerkrankungen ursächlich. Diese führen nicht nur zu

einer Einschränkung der Nierenfunktion, sondern greifen massiv in das körperliche Wohlbefinden der Patienten ein. Es kommt zu Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Schwäche, Hautveränderungen, Problemen des Herz-Kreislaufsystems sowie gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen, Übelkeit, Appetit- und Gewichtsverlust (Niechzial 2000, S. 286). Im Jahre 2006 waren 17.548 neue Patienten auf eine Dialysebehandlung angewiesen (Frei 2007, S. 5).

Die Hämodialyse ist das am Häufigsten eingesetzte Verfahren zur Nierenersatztherapie. Wie aus dem neuesten Bericht der Quasi-Niere GmbH hervorgeht, wurden von den 66.508 Patienten, die im Jahre 2006 auf eine Nierenersatztherapie angewiesen waren, 63.307 (95,2%) hämodialysiert. Im Vergleich dazu wurden 2776 Patienten transplantiert, 800 davon wurden danach erneut dialysepflichtig (Frei 2007, S. 5).

Obwohl die Dialyse den Betroffenen ein Weiterleben mit der Erkrankung ermöglicht, ist sie weit davon entfernt, die physiologischen Mechanismen exakt nachzuahmen. Gefäßerkrankungen, Knochen- und Gelenkschäden sowie Herz-Kreislaufferkrankungen sind nur einige Beispiele für dialyseassoziierte Erkrankungen. Zudem führen speziell abgestimmte phosphatarme Diäten, sowie der zeitliche Aufwand der Dialyse, zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität und des alltäglichen Arbeitslebens. Ebenso wird ein gehäuftes Auftreten von Depressionen beobachtet. Etwa ein Drittel bis die Hälfte der Dialysepatienten leidet an Depressionen, die oft weder erkannt noch behandelt werden und sich negativ auf Morbidität und Mortalität auswirken (Finkelstein 2000, S. 1911-1912). Auch die Suizidrate bei Patienten an der Dialyse ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Kimura 2006, S. 328). Bargiel-Matusiewicz et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass Symptome einer Depression ein früher, signifikanter Marker für eine schlechte Überlebensprognose bei Dialysepatienten sind (Bargiel-Matusiewicz 2006, S. 34).

Aufgrund der genannten Gründe formten sich daher intensive Bestrebungen ein physiologischeres sowie Lebensqualität förderndes Modell zu entwickeln, das den Patienten längerfristig ein kuratives Konzept hinsichtlich der terminalen Niereninsuffizienz bietet, sowie bezüglich der Funktion eine gleichwertige oder bessere Alternative zur Dialysetherapie darstellt.



In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Nierentransplantation mit einem deutlichen Zugewinn an Lebensqualität verbunden ist. Selbst Patienten mit Transplantatversagen gaben eine verbesserte Lebenszufriedenheit an (Laupacis 1996, S. 240). Reimer et al. konnten in einer 2002 durchgeführten Studie, in der 149 transplantierte Patienten mit 149 Patienten unter Dialyse und 149 gesunden Patienten verglichen wurden, zeigen, dass Gesunde und Transplantierte eine ähnlich hohe Lebensqualität besitzen und Dialyse-Patienten eine signifikant niedrigere Lebensqualität angeben (Reimer 2002, S. 18). Die Wahl des Dialyseverfahrens scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen (Merkus 1999, S. 725 ff; Wu 2006, S. 747). Zudem ist die Transplantation mit einer deutlich erhöhten Lebenserwartung verbunden (Port 1993, S. 1341) und auch wirtschaftlich betrachtet ist sie der Dialysebehandlung überlegen (Schippers 1973, S. 86ff). Loubeau et al. zeigten einen Kostenvorteil der Transplantation bereits nach 54 Monaten (Loubeau 2001, S. 291ff).

### **1.1.2 Transplantation: Bisheriger Kenntnisstand**

Die grundlegende Voraussetzung für die Organtransplantation wurde 1901 durch die Entdeckung der Blutgruppen durch Karl Landsteiner geschaffen. Viele Experimente an Tieren wurden daraufhin durchgeführt, bis zur ersten Nierentransplantation am Menschen sollten jedoch noch weitere 32 Jahre vergehen.

1933 verpflanzte der ukrainische Arzt Yu Yu Voronoy die erste postmortale Niere in eine niereninsuffiziente Empfängerin. Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1954 durch den Amerikaner Joseph Murray zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt.

Der nächste Meilenstein in der Geschichte der Transplantationsmedizin war 1958 die Entdeckung des HLA-Systems durch Jean Dausset. Es wurde zunehmend klarer, dass für die erfolgreiche Transplantation eine Unterdrückung des Empfänger-Immunsystems nötig ist.

1963 transplantierte Thomas Starzl in Denver die erste Leber, 1967 folgte die erste Herztransplantation in Südafrika durch Christian Barnard (Barnard 1969, S. 91ff).

Noch im selben Jahr wurde die Organisation Eurotransplant gegründet, die ihren Sitz in Leiden hat und bis heute für die europaweite Vermittlung von Organen zuständig ist. Ein Jahr später gelang es Fritz Derom, die erste Lunge in Gent zu transplantieren (Derom 1969, S. 707).

Der Grund für den schnellen Fortschritt auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin war, neben der Optimierung chirurgischer Techniken, die rasche Entwicklung auf dem Gebiet der Immunsuppressiva, also derjenigen Pharmaka, die in der Lage sind, das Immunsystem des Empfängers zu unterdrücken.

### **1.1.3 Immunsuppression: Bisheriger Kenntnisstand**

Die erste Phase in der Entwicklung der Immunsuppression ist gekennzeichnet durch Substanzen, die ursprünglich in anderen Fachgebieten (Onkologie, Rheumatologie) eingesetzt wurden.

An vorderster Stelle ist hier das Cortison zu nennen, das seit dem Jahre 1951 synthetisch hergestellt wird und bis heute zur Standardtherapie nach Nierentransplantation gehört.

Die zweite wichtige Substanz war das Azathioprin, Prodrug des 6-Mercaptopurins. 1963 wurde eine Kombination aus Steroiden und Azathioprin erstmals in der Transplantationsmedizin erfolgreich angewandt. Mehr als zehn Jahre hatte dieses immunsuppressive Regime Bestand, bevor 1976 das Ciclosporin A mit seinem inhibitorischen Effekt auf T-Zellen entdeckt wurde und seinen siegreichen Einzug in das Gebiet der Immuntherapie feiern konnte. Die Kombinationstherapie aus Azathioprin und Cortison wurde nun im Sinne einer Tripeltherapie zusammen mit Ciclosporin A erweitert (Allison 2005, S. 181). Trotz seiner starken antirejektiven Wirkung trieb vor allem die ausgeprägte Nephrotoxizität des Medikaments die Suche nach neuen Wirkstoffen weiter voran.

Die zweite Phase ist durch Substanzen charakterisiert, die zwar für andere Indikationen entwickelt wurden, dort jedoch erfolglos waren. Das wichtigste Beispiel ist die bereits 1893 entdeckte Mycophenolsäure, der ursprünglich eine antibiotische

Wirkung nachgesagt wurde. Erst Thomas Matthews erkannte ihren immunsuppressiven Effekt und Anthony Allison, ein Spezialist für den Salvage Pathway, trieb Studien über das Medikament voran (Allison 1996, S. 77ff; Allison 2005, S. 182ff).

Schon damals erkannte man, dass der limitierende Faktor beim Einsatz der Mycophenolsäure die starken Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt sind (Sollinger 2005, S. 178). Ciancio et al. gaben 2005 einen Überblick über die drei großen klinischen Studien, die die Effektivität der MPA bezüglich Abstoßung evaluierten (Ciancio 2005, S. 191ff). Die U.S. Renal Transplantation Mycophenolate Mofetil Study Group (Sollinger 1995, S. 225 ff), die European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group 1995, S. 1325) und die Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group 1996, S. 1029) zeigten exzellente Ergebnisse bei Patienten, die mit 2 g Mycophenolate Mofetil (MMF), einem Prodrug der MPA, behandelt wurden. So wurde die Mycophenolsäure unter dem Handelsnamen CellCept im Jahre 1994 auf den Markt gebracht (Sollinger 2005, S. 180). Die Tripeltherapie aus Cortison, Calcineurininhibitor und Mycophenolsäure stellt bis heute die Standardtherapie bei Patienten nach Nierentransplantation dar.

Mit der Einführung von Tacrolimus im Jahre 1999 erhoffte man sich auf dem Gebiet der Calcineurininhibitoren eine Verbesserung hinsichtlich der Nephrotoxizität. Lee et al. beschrieben eine Stabilisierung, oder gar Verbesserung, der Transplantatfunktion sowohl bei akuter als auch chronischer Abstoßung unter Tacrolimus-Therapie. Unter Tacrolimus kommt es zudem seltener zu einer Nierenfibrose, außerdem werden weniger toxische Substanzen wie Interleukin 10 (IL-10) freigesetzt (Lee 2005, S. 504).

Eine neuere Wirkstoffgruppe stellen die mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)-Inhibitoren Sirolimus (früher Rapamycin) und Everolimus dar, monoklonale Antikörper, die gegen CD 25 gerichtet sind und zu einem Proliferationsstopp in der G1-Phase führen. Während die mTOR-Inhibitoren aufgrund ihrer fehlenden Nephrotoxizität ihren Einsatz als Alternative für die Calcineurininhibitoren haben,

werden die Antikörper Daclizumab und Basiliximab in der Induktionstherapie verwendet. Der Einsatz dieser Medikamentengruppe wird derzeit in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen getestet (Flechner 2004, S. 1781ff).

### **1.1.3.1 IMPDH-hemmende Medikamente: Bisheriger Kenntnisstand**

Die erste verfügbare Form der Mycophenolsäure war Mycophenolat mofetil (MMF), das unter dem Handelsnamen CellCept 1994 auf den Markt kam. Aufgrund der bereits erwähnten schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit wurde intensiv nach einer besser verträglichen Applikationsform gesucht.

Seit dem Jahre 2004 ist Enteric-coated mycophenolic acid (EC-MPA) unter dem Handelsnamen Myfortic erhältlich. Durch die neue, magensaftresistente Formulierung wird EC-MPA im Gegensatz zu MMF erst im Dünndarm aufgenommen. MMF und EC-MPA besitzen dieselbe orale Bioverfügbarkeit. Dosisfindungsstudien ergaben, dass sich 720 mg EC-MPA entsprechend 1000 mg MMF verhalten (Arns 2005, S. 204). Budde et al. und Salvadori et al. bestätigten in ihren Studien, dass EC-MPA genauso sicher und effektiv ist wie MMF, und dass eine geringere Rate an Nebenwirkungen in der Gruppe der EC-MPA Patienten zu verzeichnen war (Budde 2004, S. 242; Salvadori 2003, S. 235). In einer weiteren, 2004 veröffentlichten Studie, die insgesamt 322 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass ein Wechsel der Immunsuppression von 1000 mg MMF auf 720 mg EC-MPA ohne Einbußen bezüglich Effektivität und Tolerabilität möglich, und eine Tendenz hinsichtlich verminderter Nebenwirkungen erkennbar ist (Budde 2004, S. 526). Nach zwölfmonatiger Nachbeobachtung zeigten sich bezüglich unerwünschter Effekte und Diskontinuität aufgrund von Nebenwirkungen kein Unterschied zwischen derjenigen Gruppe, die von Anfang an EC-MPA erhielt und der, die von MMF auf EC-MPA umgestellt wurde (Budde 2005, S. 914). Auch Salvadori et al. kamen zu demselben Ergebnis, indem sie Patienten, die seit einem Jahr mit EC-MPA beziehungsweise MMF therapiert worden waren, ein weiteres Jahr nachbeobachteten (Salvadori 2005, S. 911).

MMF hat in der Vergangenheit, aufgrund der starken Effekte auf den Magen-Darm-Trakt, die behandelnden Ärzte oft zu Therapieunterbrechungen gezwungen. Pelletier et al. konnten zeigen, dass das Absetzen von MPA mit einem signifikant höheren Risiko für eine Abstoßung und einem verkürzten Drei-Jahres-Transplantatüberleben verbunden ist (Pelletier 2003, S. 203). Die MMF-Dosisreduktion stellt somit einen unabhängigen Prognosefaktor für die Entwicklung einer akuten Abstoßung dar (Knoll 2003, S. 2383).

Seit Einführung des Medikaments wird EC-MPA allen Patienten in einer Standarddosis von 1440 mg/d (equivalent zu 2000 mg MMF) verabreicht. EC-MPA wirkt als Inhibitor der Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), einem Enzym, das essentiell für die de novo Purinsynthese in T- und B-Lymphozyten ist (siehe Abbildung 1). Durch den Produktionsstopp der DNA-Bausteine ist die Zellproliferation unterbunden (Ransom 1995, S. 681ff).

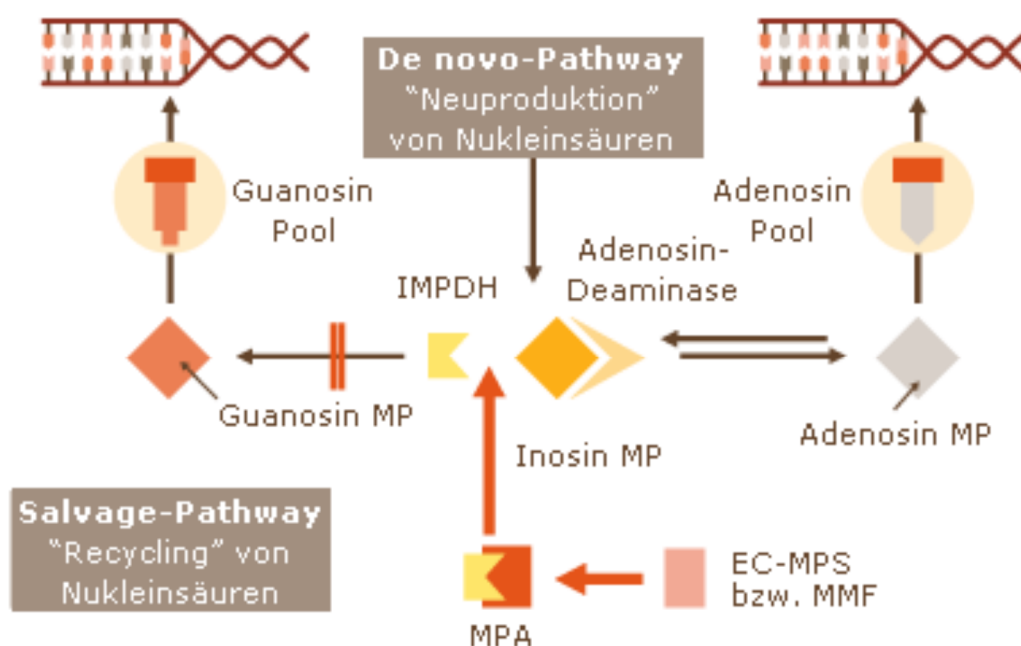


Abb. 1: Wirkmechanismus der Mycophenolsäure; MP=Monophosphat; IMPDH=Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase; MPA=Mycophenolsäure; EC-MPS=Enteric-coated Mycophenolsäure; MMF=Mycophenolat mofetil

Im Rahmen der PROGIS-Studie, die 2006 von Chan et al. veröffentlicht wurde, konnte der Vorteil von EC-MPA gegenüber MMF in Bezug auf gastrointestinale Beschwerden bestätigt werden. Dabei wurde anhand validierter Fragebögen die subjektive Lebensqualität der Patienten hinsichtlich der gastrointestinalen Zufriedenheit unter MMF-Therapie erhoben. Bei schlechten Ergebnissen wurden die Patienten, die zu Studienbeginn alle MMF erhalten hatten, auf EC-MPA umgestellt, bei geringer Nebenwirkungsrate wurde die anfängliche Medikation fortgeführt. Dabei zeigten Patienten unter EC-MPA, bei gleichem Sicherheitsprofil bezüglich Organerhalt, eine signifikant niedrigere Nebenwirkungsrate und eine höhere Lebensqualität als Patienten unter MMF (Chan 2006, S. 1295).

Neben dem Resorptionsort ist für die gastrointestinalen Nebenwirkungen ein weiterer Faktor entscheidend. Es ist mittlerweile bekannt, dass die Enzymausstattung von IMPDH großen interindividuellen, bis zu achtfachen, Schwankungen unterliegt. Patienten mit niedriger IMPDH-Aktivität vor Transplantation haben demnach ein erhöhtes Risiko Nebenwirkungen unter MMF Therapie zu entwickeln, wohingegen Patienten mit hoher IMPDH-Aktivität vor Transplantation ein erhöhtes Risiko für eine Abstoßungsreaktion zeigen. Dieses Risiko wird zusätzlich durch das Absetzen oder eine Dosisreduktion von MMF begünstigt (Glander 2004, S. 2049).

#### **1.1.4 AcMPAG: Bisheriger Kenntnisstand**

Als weiterer Faktor bezüglich der Entstehung der starken Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt wird das AcMPAG, ein aktiver Metabolit der Mycophenolsäure, diskutiert.

Der Abbau der Mycophenolsäure ist in Abbildung 2 dargestellt und erfolgt in der Leber durch Umwandlung in den Metaboliten Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) durch das Enzym UDP-Glucuronyltransferase (Tedesco-Silva 2005, S. 853). Der Großteil des MPAG wird über den Urin ausgeschieden, der Rest wird im Dünndarm zu MPA deglucuronidiert und im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs reabsorbiert. Dieses Phänomen erklärt das Auftreten einer zweiten MPA-

Spitzenkonzentration acht bis zwölf Stunden nach Medikamenteneinnahme (van Gelder 2005, S. 245).

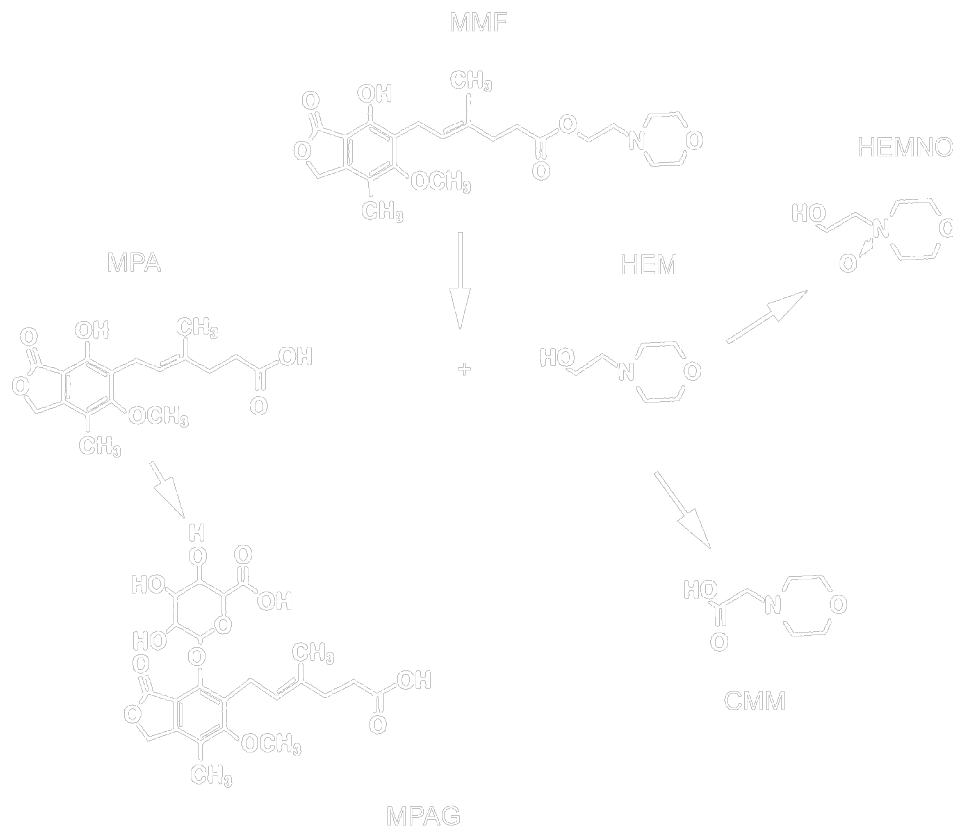


Abb. 2: Abbau der Mycophenolsäure zu MPAG in der Leber; MPA=Mycophenolsäure, MMF=Mycophenolat mofetil, MPAG=Mycophenolsäure-Glucuronid, HEM=Hydroxyethyl-Morpholin, HEMNO=Hydroxyethyl-Morpholin N-oxid, CMM=Carboxymethyl-Morpholin

Anders als lange Zeit vermutet ist MPAG eine pharmakokinetisch inaktive Substanz. Jedoch fanden Schütz et al. im Jahre 1999 heraus, dass die acetylierte Form des MPAG ein aktiver Metabolit der Mycophenolsäure ist, und vermuteten einen Zusammenhang zwischen AcMPAG-Spiegeln und der gastrointestinalen Toxizität (Schütz 1999, S. 421). Wieland et al. zeigten im Rahmen eines in-vitro Versuches, dass die Inkubation von Zellen mit MPA und MPAG folgenlos blieb, es jedoch unter

AcMPAG zu einer dosisabhängigen und interindividuell sehr stark schwankenden Freisetzung von Cytokinen sowie TNF $\alpha$  kam (Wieland 2000, S. 108ff). Zufriedenstellende in vivo Versuche konnten bis dato nicht präsentiert werden.

### **1.1.5 Therapeutic Drug Monitoring (TDM): Bisheriger Kenntnisstand**

Der Begriff Therapeutic Drug Monitoring beschreibt die Messung der Blutkonzentration eines Medikamentes mit engem therapeutischem Dosisfenster mit dem Ziel der optimalen Dosisfindung. Basierend auf dem Wissen, dass die Ausgangsaktivität der IMPDH nicht bei allen Patienten gleich ist, hat man versucht, eine Messmethode zu finden, die eine Abschätzung der benötigten Menge an MPA erlaubt.

Der führende Gedanke war zunächst eine Abschätzung der Medikamentenexposition anhand der MPA-Spiegel im Blut zu erreichen. Shaw et al. veröffentlichten dazu 2001 eine Studie, in der sie die Exposition anhand der area under curve (AUC) über einen Zeitraum von 12 Stunden ermittelten. Die AUC entspricht der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, also dem Konzentrations-Zeit-Produkt. Sie drückt damit die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes aus. Da diese Methode im Alltag aufgrund des hohen personellen Aufwandes kaum praktikabel ist, versuchte man eine Abschätzung anhand des Predose-Wertes, also derjenigen Konzentration im Blut, die kurz vor Einnahme des Medikamentes gemessen wird. Da dieser jedoch nur schlecht mit den AUCs korrelierte, wird er heute eher als irreführend denn als prädiktiv angesehen (Shaw 2001, S. 17ff; van Gelder 2005, S. 247ff). Shaw et al. forderten daher die Rolle der Begleitmedikation genauer zu untersuchen, sowie neue Ansätze zur MPA-Messung, wie zum Beispiel eine Drei-Punkt-Kinetik, zu etablieren (Shaw 2003, S. 537ff). Muller et al. schlugen die Verwendung von Drei-Stunden-AUCs vor, jedoch nur für stabile nierentransplantierte Patienten (Muller 2007, S. 596ff). Borrows et al. hingegen zeigten, dass MPA-Talspiegel bei Patienten mit Tacrolimus als Co-Medikation mit der 12h-AUC korrelieren und eine positive Aussagekraft bezüglich Abstoßung und Nebenwirkungen haben. Weiterhin wurde vermutet, dass unter Ciclosporin A, aufgrund seiner Interferenz mit dem enterohepatischen Kreislauf, diese Korrelation schwächer ist (Borrows 2006, S. 126).



Auf der Suche nach verlässlicheren Markern untersuchte man die Rolle der IMPDH genauer. In der bereits erwähnten Studie von Glander et al. konnte gezeigt werden, dass eine hohe IMPDH-Aktivität mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko, vor allem bei zusätzlicher Dosisreduktion von MMF, eng zusammenhängt (Glander 2004, S. 2050). Van Gelder forderte die weitere Evaluation des Stellenwertes der IMPDH-Messungen, da viele Fragen diesbezüglich noch unbeantwortet sind (van Gelder 2005, S. 251).

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass bislang kein etabliertes Verfahren zur Bestimmung der individuell passenden MPA-Dosierung gefunden werden konnte.

### **1.1.6 Lebensqualität: Bisheriger Kenntnisstand**

Das Ziel nach Nierentransplantation ist die individuelle Kombination aus Immunsuppressiva mit maximalem Schutz für das Transplantat bei gleichzeitig minimaler Nebenwirkungsrate und maximaler Lebensqualität. Der Begriff Lebensqualität ist jedoch schwer zu definieren, da er die Summe aus vielen einzelnen Bereichen darstellt, denen jeder Mensch unterschiedliche Prioritäten einräumt.

Bei transplantierten Personen ist die Definition der Lebensqualität pragmatisch betrachtet das Ziel, ein Leben wie ein Gesunder, Nicht-Transplantierter, zu führen. Dabei spielen jedoch mehrere Einzelfaktoren eine Rolle, wie zum Beispiel:

- Gesundheitliche Aspekte (Transplantatfunktion, Medikamente mit Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen)
- Soziale Aspekte (Freunde, Ehepartner, Reise, Hobbys)
- Berufliche Aspekte (Berufstätigkeit, Art der Beschäftigung, Berentung)
- Ökonomische Aspekte (Einkommen, Rente, Vermögen)

Die Gewichtung eines jeden Einzelaspekts ist jedoch stark personenbezogen, so dass manche Punkte für einen Patienten als Einschränkung empfunden werden, für einen anderen als kaum störend. Weiterhin spielen der Kulturkreis und das Alter bei der Bewertung der Lebensqualität eine Rolle. Die Lebensqualität ist auch davon

abhängig, ob man sich auf den Zustand vor Transplantation, also unter Dialyse, oder auf die gesunde Normalbevölkerung bezieht.

So schwer es ist, für jeden einzelnen Menschen die Lebensqualität zu definieren, so unmöglich scheint es, die Lebensqualität wissenschaftlich zu erfassen. Dennoch wurden in den letzten Jahrzehnten Messinstrumente entwickelt, deren Ziel es ist, eine möglichst genaue Abbildung eines Individuums zu gewährleisten.

Beispiele dafür sind der Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), die Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) sowie der Psychological General Well-being Index (PGWBI). Diese wurden im Rahmen der PROGIS-Studie dazu verwendet, die Lebensqualität von Patienten unter EC-MPA- beziehungsweise MMF-Therapie mit einem signifikanten Vorteil für EC-MPA miteinander zu vergleichen (Chan 2006, S. 1295).

## 1.2 Eigene Fragestellungen

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist die Erfassung der allgemeinen Lebenszufriedenheit sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter EC-MPA-Therapie bei Patienten nach Nierentransplantation zu drei verschiedenen Zeitpunkten.

In Anlehnung an die PROGIS-Studie entschieden wir uns, hierfür ebenfalls die Fragebögen GIQLI (Eypasch 1995, S. 216ff) und GSRS (Svedlund 1988, S. 129ff) als validierte Messinstrumente zur Erfassung der gastrointestinalen Lebenszufriedenheit zu verwenden. Zusätzlich wählten wir die Freiburger Beschwerdenliste (revidierte Form, FBL-R; Fahrenberg 1995, S. 809ff) sowie die Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ; Henrich 2000, S. 150ff), ein am Institut für Psychosomatik des Klinikums rechts der Isar entworfener Fragebogen.

Weiterhin evaluierten wir den Zusammenhang zwischen MPA-, MPAG- und AcMPAG-Werten und den anhand der GSRS erhobenen Nebenwirkungen, um die Rolle der MPA sowie ihrer Metabolite bei der Entstehung der gastrointestinalen Beschwerden zu untersuchen.

Die letzte Fragestellung befasst sich mit der IMPDH, dem Zielenzym der Mycophenolsäure. Wir untersuchten den Stellenwert der IMPDH im Bereich des therapeutic drug monitoring, den Zusammenhang zwischen IMPDH-Aktivität und Abstoßungsreaktion, sowie die Korrelation zwischen IMPDH-Aktivität und MPA-Werten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Planungsphase und Studienbeginn**

Die Planungsphase der Studie begann im Februar 2006. Nach Erteilung des Ethikvotums am 19.09.2006 konnte anschließend mit der Durchführung der Studie begonnen werden.

### **2.2 Ethikvotum**

Das Ethikvotum mit der Nummer 1589/06E wurde am 19.09.2006 durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Vorsitzender Prof. Dr. med. A. Schömig, erteilt.

### **2.3 Einverständniserklärung sowie Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die für eine Nierentransplantation am Klinikum rechts der Isar bei Eurotransplant gelistet waren.

Bei Vorliegen eines passenden Spenderorgans wurden die Patienten zur Transplantation in die Abteilung für Transplantationschirurgie am Klinikum rechts der Isar einbestellt.

Vor Durchführung der Transplantation wurden die Patienten über die Ziele der Studie und die damit für sie verbundenen Aufgaben aufgeklärt. Bei Zustimmung zur Studienteilnahme wurde eine Einverständniserklärung unterschrieben und dem Patienten als Duplikat zusammen mit einem Informationsblatt ausgehändigt.

Im Studienprotokoll waren folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt worden:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die nierentransplantiert werden (Lebendspende oder postmortale Spende) und dabei zum ersten Mal eine immunsuppressive Therapie mit EC-MPA erhalten
- Empfänger > 18 Jahre
- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine effektive Empfängnisverhütung (Implantate, Injektionen, orale Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz) gewährleisten und einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Patientinnen, die schwanger sind oder stillen
- Patienten < 18 Jahre
- Patienten, die allergisch, überempfindlich oder intolerant gegenüber Antimetaboliten, HCO-60, EL Cremophor oder strukturverwandten Verbindungen bzw. Steroiden, Makrolidantibiotika, Tacrolimus oder Ciclosporin A sind
- Patienten, die bei Studieneintritt eine systemisch verabreichte Immunsuppression für eine andere Indikation als die Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung benötigen
- Patienten mit klinisch signifikanter, unkontrollierter Infektionserkrankung und/oder starker Diarrhoe, Erbrechen oder aktivem Magengeschwür
- Patienten, die während der letzten 28 Tage an einer klinischen Studie teilgenommen haben und/oder Medikation erhalten (haben), für die keine Zulassung der zuständigen Gesundheitsbehörde besteht
- Andere im Ermessen des Arztes liegende Gründe

### 3.

#### 2.4 Medikamenteneinnahme

Die Einnahme der Immunsuppression erfolgte jeweils um 9 Uhr und 21 Uhr eines Tages und wurde durch die zuständige Krankenschwester ausgegeben und überwacht. EC-MPA wurde in einer Standarddosis von 1440 mg/d (zweimal 720 mg) verabreicht.

Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus wurden initial nach empirischen Werten gegeben; bei Ciclosporin A war dies 6 mg/kgKG, bei Tacrolimus 0,15mg/kgKG, jeweils auf zwei Dosen verteilt. Nach 48 Stunden erfolgte die erste Spiegelbestimmung, die weitere Dosierung des Calcineurininhibitors richtete sich nach dreimal wöchentlich bestimmten Talspiegeln.

Die Dosierung der Corticosteroide erfolgte in den ersten Tagen nach Transplantation nach folgendem, klinikeigenem Schema:

Dosierung bis zum 4. postoperativen Tag:

- am OP-Tag: 2 x 125 mg i.v.
- 1. postop. Tag: 1 x 125 mg i.v.
- 2. postop. Tag: 1 x 80 mg i.v.
- 3. postop. Tag: 1 x 60 mg i.v.
- ab dem 4. postop. Tag: 1 x 30 mg p.o./i.v.

Für die Wochen danach gilt das in Tabelle 1 gezeigte, gewichtsadaptierte Schema:

Wochen nach Tx	< 50 kg KG	50 - 75 kg KG	75 - 90 kg KG	> 90 kg KG
1. bis 3.	20	30	35	40
3. bis 4.	15	25	30	35
5. bis 6.	15	20	25	30
7. bis 8.	10	15	20	25
9. bis 10.	10	10	15	20
11. bis 12.	7,5	10	10	15
13. bis 14.	5	7,5	7,5	10
ab 15. Woche	5	5	5	5

Tab. 1: Postoperatives Dosierungsschema für Corticosteroide nach Nierentransplantation

## 2.5 Studiendesign

Ziel der Studie war die Erfassung der Lebensqualität vor und nach Nierentransplantation sowie die Erhebung der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter EC-MPA mittels validierter Fragebögen. Zudem erfolgte die Korrelation mit den erhobenen MPA-, MPAG- und AcMPAG-Werten sowie die Bestimmung der IMPDH-Aktivität. Wir entschieden uns zur Durchführung einer 5-Punkt-Kinetik für MPA, MPAG, AcMPAG und IMPDH. Dazu wurden zu definierten Zeitpunkten Blutabnahmen durchgeführt, um die AUC über einen Zeitraum von vier Stunden bestimmen zu können.

	Aufnahmetag (T0)	3-5 d postoperativ (T1)	11-15 d postoperativ (T2)	3 Monate postoperativ (T3)
Patientenaufklärung	X			
Patienteneinwilligung	X			
Anamnese	X			
Überprüfung: Ein- und Ausschlusskriterien	X			
Klinische Untersuchung	X			
Fragebögen:				
GSRS	X		X	X
GIQLI	X		X	X
FBL	X		X	X
FLZ				X
Laborparameter:				
IMPDH-Aktivität	X	X	X	X
MPA, MPAG, AcMPAG	X	X	X	X

Tab. 2: Studiendesign im Überblick

Die erste Blutabnahme erfolgte zum Zeitpunkt T0 (vor der Transplantation) im Rahmen einer routinemäßigen, präoperativen Laborkontrolle. Hierzu wurden eine Heparinmonovette zur Bestimmung der IMPDH Aktivität sowie eine EDTA-Monovette zur massenspektrographischen Bestimmung der MPA-, MPAG- und AcMPAG-Spiegel befüllt und anschließend gekühlt aufbewahrt.



Vor der Transplantation wurden die Patienten weiterhin gebeten einen Fragebogen, bestehend aus GIQLI, GSRS und FBL-R auszufüllen, um Informationen über den Gesundheitszustand sowie die allgemeine und gastrointestinale Lebensqualität der Patienten vor Transplantation zu erhalten.

Nach der Transplantation wurde zum Zeitpunkt T1 (3-5 Tage nach Transplantation) die erste von drei Medikamentenkinetiken durchgeführt. Dazu wurde den Patienten zu definierten Zeitpunkten insgesamt fünf Mal Blut abgenommen (siehe Tabelle 3), jede Abnahme bestehend aus einer EDTA-Monovette zur Bestimmung der MPA-, MPAG- und AcMPAG-Werte sowie einer Heparinmonovette zur Bestimmung der IMPDH-Aktivität.

Tätigkeit	Uhrzeit	Zeit nach Medikamenteneinnahme (in h)
1. Blutentnahme	07:00	
Einnahme des Medikaments	09:00	0
2. Blutentnahme	09:30	0,5
3. Blutentnahme	10:00	1
4. Blutentnahme	11:00	2
5. Blutentnahme	13:00	4

*Tab. 3: Schema zur Blutentnahme für die Bestimmung der MPA-/MPAG-/AcMPAG-Werte sowie der IMPDH-Aktivität*

Falls die Medikamenteneinnahme aus organisatorischen Gründen früher oder später erfolgt war, wurden die Blutentnahmen 2-5 dem veränderten Ausgangszeitpunkt angepasst.

Zum Zeitpunkt T2 (11-15 Tage nach Transplantation) erhielten die Patienten den zweiten Fragebogen, im Inhalt identisch zum Ersten, mit dem Ziel, die

Lebenszufriedenheit sowie die gastrointestinalen Nebenwirkungen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu erfassen.

Die Medikamentenkinetik zum Zeitpunkt T2 wurde nach dem gleichen Schema durchgeführt wie zu T1.

Der Endpunkt der Studie T3 wurde auf den dritten postoperativen Monat festgelegt. Bei denjenigen Patienten, die immer noch eine Immunsuppression mit EC-MPA erhielten, wurde die letzte Medikamentenkinetik durchgeführt. Der Fragebogen, der zu diesem Zeitpunkt ausgefüllt wurde, war im Vergleich zu den Vorigen um die FLZ erweitert, um eine möglichst umfangreiche Evaluation der Lebenszufriedenheit zu erreichen.

Mit der Abgabe der letzten Blutprobe und des Fragebogens war die Studie für den Patienten beendet.

## **2.6 Messung der IMPDH-Aktivität**

Die Heparin-Monovetten (Sarstedt Monovette NH<sub>4</sub>-Heparin 9 ml, Bestellnummer 02.1064, Sarstedt, Nümbrecht) wurden nach Abnahme zeitnah im klinikeigenen Labor für die IMPDH-Messung vorbereitet. Dazu wurde nach einem Schema von Albrecht et al. eine Lymphozytenisolierung durchgeführt. Die Heparin-Monovette wurde bei 18° C und 4000g 10 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und 300 µl davon zur späteren Resuspension aufbewahrt. Der Blutkuchen wurde mit der gleichen Menge PBS-Puffer (PBS-Puffer 500 ml, Bestellnummer L 1825, Biochrom AG Berlin) aufgefüllt und vorsichtig vermischt. Anschließend wurden 7 ml Histopaque (Ficoll Paque Plus, 500 ml Bestellnummer 10002101, GE Healthcare Bio-Sciences Freiburg) in ein 15 ml Falcon-Röhrchen (BD Falcon Blue Max, Bestellnummer 352097) gegeben, das PBS-Blut-Gemisch vorsichtig darüber geschichtet und die Probe 15 Minuten bei 18°C, 2200g und auslaufender Zentrifuge zentrifugiert. Die oberen Zweidrittel des Inhalts wurden verworfen, die opake Grenzschicht mit den Lymphozyten in ein 10 ml Röhrchen (Bestellnummer 60.610, Sarstedt, Nümbrecht) gegeben, anschließend mit PBS Puffer auf 10 ml aufgefüllt und bei 1200g 8 Minuten zentrifugiert. Nach dem

Zentrifugieren wurde der Überstand bis auf das Zellpellet abgehoben, verworfen und mit neuem PBS-Puffer aufgefüllt. Dieser Waschvorgang wurde zwei Mal wiederholt, anschließend wurde das Zellpellet mit 1 ml PBS resuspendiert, wovon 50 µl mit 50 µl H<sub>2</sub>O in einem Eppendorfgefäß (Reaktionsgefäß 3810, 1,5 ml, Bestellnummer 0030102.002, Eppendorf, Hamburg) vermischt und bei -20°C tiefgefroren wurden. Die übrige Zellsuspension wurde bei 2200 g und 18°C nochmals vier Minuten zentrifugiert, mit 300 µl des anfangs aufbewahrten Plasmas resuspendiert und ebenfalls in ein Eppendorfgefäß gefüllt (Reaktionsgefäß 3810, 1,5 ml, Bestellnummer 0030102.002, Eppendorf, Hamburg). Zuletzt wurden die Zellen im Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert und danach in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Hämolyse galt es während des ganzen Vorganges der Zellaufbereitung strikt zu vermeiden, da IMPDH-Messungen aus Hämolyse zu falsch hohen Aktivitätswerten führen. Die fertigen Proben wurden bei -80 Grad bis zur Messung tiefgefroren. Einmal monatlich erfolgte der Versand der Proben durch die Firma TNT Express GmbH, Troisdorf, nach Ulm. Hierfür wurden die Proben in eine mit Trockeneis (Firma Air Liquide, Düsseldorf) gefüllte Styroporbox geschichtet und um 16 Uhr in München abgeholt. Um 8 Uhr des folgenden Tages wurden sie in Ulm in Empfang genommen, alle Proben kamen dort in gefrorenem Zustand an.

Die Messung der IMPDH-Aktivität in der Lymphozytensuspension erfolgte mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Die IMPDH-Bestimmung erfolgte nicht über Xantin-Monophosphat, sondern über Xantin als stabiles Molekül. Zahlreiche Tests an Nierentransplantierten haben den Vorteil dieses Lysats aus isolierten mononukleären Zellen (MNC) im Vergleich zur Vollblutbestimmung gezeigt.

Dazu wurde das Lysat aufgetaut, mit Tris-EDTA-Allopurinol-Puffer vermischt und 2 Minuten im Ultraschallbad belassen. Anschließend wurden sechs Aliquots gebildet, denen jeweils NAD (Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid) und IMP (Inositolmonophosphat) zugesetzt wurden. Jeweils zwei der sechs Proben wurden entweder sofort für die Messung vorbereitet oder 30 beziehungsweise 60 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von HClO<sub>4</sub> wurde die Enzymreaktion gedämpft, die Proben zentrifugiert und anschließend 60 Minuten lang auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Überstand der HPLC-Analyse zugeführt. Dafür wurden zwei Nucleosil-18 Säulen in Reihe geschaltet. Die Auswaschung

erfolgte mittels eines Wasser/Methanol-Gemisches und einer Flussrate von 1ml/min bei konstanter Temperatur von 20-25°C.

Das IMP, das sich zusammen mit dem NAD im Lysat aus MNC befand, wurde nun von der IMPDH in das Endprodukt Xanthosin-Monophosphat (XMP) umgesetzt und von der HPLC mittels UV-Detektion gemessen. Die Quantifizierung des Endprodukts konnte anhand der Tatsache, dass die Umsetzung von 1 nmol IMP zu XMP 1 Unit Enzymaktivität entspricht, verlässlich in IMPDH-Aktivität umgerechnet werden (Albrecht 2000, S. 283ff).

## **2.7 Messung von MPA/MPAG/AcMPAG**

Die EDTA-Monovette mit Vollblut (Sarstedt Monovette, EDTA K, 2,7 ml, Bestellnummer 05.1167, Sarstedt, Nümbrecht) wurde für die Messung der MPA und ihrer Metabolite MPAG und AcMPAG zunächst bei 4000g und 18°C 10 Minuten zentrifugiert, anschließend wurde 1 ml des Plasmas in ein Eppendorfgefäß (Reaktionsgefäß 3810, 1,5 ml, Bestellnummer 0030102.002, Eppendorf, Hamburg) überführt und bei -20 Grad bis zur Messung tiefgefroren. Nach Erreichen der gewünschten Fallzahl erfolgte die massenspektrographische Sammelmessung durch Herrn Prof Dr. Steimer und Frau Dr. Schneider im Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar.

Für die Messung wurden jeweils 25 µl des EDTA-Plasmas mit 250 µl 0,1%iger Essigsäure verdünnt, die als internen Standard 4 µl/ml Indomethacin (INDO) enthielt. Die Proben wurden vorsichtig gemischt und anschließend bei 10000g für 10 Minuten zentrifugiert. 50 µl des Überstandes wurden in Glas-Vials mit 500 µl 0,1 M Tris-HCl Puffer, pH 7,4, überführt.

Um die Standards, die zur HPCL nötig sind, zu gewinnen, wurde Patientenplasma MPA, MPAG beziehungsweise AcMPAG zugesetzt. Die Analysate wurden getrennt aufbewahrt, um die Degradation der Glucuronide rechtzeitig zu bemerken, da aufbereitetes MPAG und AcMPAG bis zu 1% MPA enthalten. Externe Kontrollen der Standards wurden von der Firma Chromosystems GmbH erworben.

Die Messung erfolgte im „dual-column-mode“ HTLC/HPLC (High Throughput Liquid Chromatography/High Performance Liquid Chromatography), die an einem ESI-API 3000 (Applied Biosystems) im MRM-Modus durchgeführt wurde.

Als Extraktionssäule für die HTLC wurde eine Cyclone™, 50 µm, 50 x 1 mm (COHESIVE) verwendet; die HPLC-Säule war eine Onyx® Monolithic C18 100 x 4.6 mm (Phenomenex). Der Auftragspuffer bestand aus 0,1%iger Ameisensäure, der Eluierpuffer aus 70% Methanol und 30% Isopropanol. Für den Binärgradienten wurden zwei Puffer aus 0,8 g NH<sub>4</sub>OAc + 0,1 % HOAc in H<sub>2</sub>O (Puffer A) und 0,8 g NH<sub>4</sub>OAc + 0,1 % HOAc in Methanol (Puffer B) verwendet. Die HPLC-Säule wurde auf 45°C erhitzt, die gesamte Flüssigkeits-/Massenspektrographie-Dauer lag bei 5,5 Minuten pro Probe.

## **2.8 Verwendete Fragebögen**

Ziel der Fragebögen war es, ein möglichst genaues Bild der Lebenszufriedenheit im Allgemeinen sowie in Bezug auf das gastrointestinale System zu bekommen. Nach diesem Aspekt erfolgte die Auswahl der Fragebögen, die entweder spezifisch für den Magen-Darm-Trakt beziehungsweise die Lebensqualität waren oder beide Fragestellungen kombinierten. Alle Fragebögen sind validiert und mehrfach an verschiedenen Patientenkollektiven getestet worden.

### **2.8.1 Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)**

Der Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) erfasst in einem 36-Punkte-System die Bereiche gastrointestinale Beschwerden, emotionales, physisches und soziales Befinden, sowie die Verträglichkeit einer medizinischen Behandlung.

Für jede Frage wird ein Punktwert zwischen 0 und 4 vergeben. Nach Auswertung aller Fragen wird ein Summenwert gebildet, dessen Höhe positiv mit dem Ausmaß an Lebensqualität korreliert.

### **2.8.2 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)**

Die Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) wurde dazu entwickelt, speziell gastrointestinale Beschwerden zu erfassen. Sie besteht aus 15 Fragen, die auf einer Skala von 1 (keine Beschwerden) – 7 (sehr starke Beschwerden) bewertet werden. Die Fragen sind in fünf Gruppen (abdominelle Schmerzen, Reflux-Syndrom, Diarrhoe, Indigestion und Obstipation) unterteilt. Ein hoher Summenscore zeigt eine schlechte Magen-Darm-Funktion an.

Die GSRS wurde herangezogen, um die subjektiv empfundenen Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt anhand von objektiven Laborparametern zu verifizieren. Ziel war es, sowohl MPA als auch die Abfallprodukte MPAG und AcMPAG mit dem GSRS-Summenscore zu korrelieren, um eine Aussage bezüglich der Toxizität und des Nebenwirkungspotentials der drei genannten Stoffe zu treffen.

### **2.8.3 Freiburger Beschwerdenliste, revidierte Form (FBL-R)**

Die Freiburger Beschwerdenliste, die 1975 von Jochen Fahrenberg veröffentlicht wurde, dient der Erfassung körperlicher Beschwerden sowie der persönlichen Klagsamkeit. In der revidierten Form (FBL-R), die 1994 nach einer bevölkerungsrepräsentativen Erhebung an 2070 Personen normiert und publiziert wurde, werden 71 Beschwerdepunkte bewertet, die in neun Gruppen von Organsystemen oder funktionellen Syndromen gegliedert werden. Pro Frage ist ein Punktwert zwischen 1 und 5 zu vergeben, der die Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden beschreibt. Der daraus ermittelte Summenwert gilt als Maß für die körperliche Beschwerdehaftigkeit. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen standardisierten und normierten Test zur Selbstbeurteilung.

### **2.8.4 Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)**

Die Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) sind unterteilt in zwei Bereiche. Diese klären die Wichtigkeit beziehungsweise die Zufriedenheit verschiedener gesundheitlicher Aspekte.

Im allgemeinen Teil (FLZ, Teil A) sind folgende acht Bereiche der aktuellen Lebenssituation hinsichtlich ihrer Wichtigkeit zu bewerten, anschließend soll die Zufriedenheit in diesen Bereichen angegeben werden:

1. Freunde und Bekannte
2. Freizeit und Hobbies
3. Gesundheit
4. Einkommen und finanzielle Sicherheit
5. Beruf und Arbeit
6. Wohnsituation
7. Familie und Kinder
8. Partnerschaft und Sexualität

Dazu können Punkte von 1 (nicht wichtig beziehungsweise unzufrieden) bis 5 (extrem wichtig beziehungsweise sehr zufrieden) vergeben werden.

Im Teil B, der nach demselben Schema wie Teil A aufgebaut ist, geht es um die Bewertung der gesundheitspezifischen Lebensqualität, die in die Unterpunkte

1. Körperliche Leistungsfähigkeit
2. Entspannungsfähigkeit
3. Energie und Lebensfreude
4. Fortbewegungsfähigkeit
5. Seh- und Hörvermögen
6. Angstfreiheit
7. Beschwerde- und Schmerzfreiheit
8. Unabhängigkeit von Hilfe

gegliedert ist.

Ein dritter Teil (FLZ, Teil G), der nach dem gleichen Prinzip aufgebaut ist, beschäftigt sich gezielt mit der Zufriedenheit bezüglich des Magen-Darm-Traktes. Er besteht aus 19 Punkten, die auf verschiedene Beschwerdebilder, wie zum Beispiel Sodbrennen, Hungergefühl und Gewichtsverlust ausgerichtet sind.

Die Auswertung der FLZ erfolgte durch Berechnung der gewichteten Zufriedenheit, die aus den erhobenen Zufriedenheits- und Wichtigkeitswerten gemäß folgender Formel bestimmt wird:

$$\text{Gewichtete Zufriedenheit} = \text{Wichtigkeit} \times [(\text{Zufriedenheit} \times 2) - 3]$$

## 2.9 Statistik

### 2.9.1 Berechnung des primären Studienendpunktes

Als primärer Endpunkt für die Auswertung der Fragebögen wurde die Änderung der Gesamtpunktzahl des GIQLI herangezogen. Hierbei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

*Hauptypothesen:*

H0: | GIQLI vor Einnahme EC-MPA - GIQLI nach Einnahme EC-MPA |  $\leq$  10

H1: | GIQLI vor Einnahme EC-MPA - GIQLI nach Einnahme EC-MPA |  $>$  10

Die Auswertung des Hauptzielkriteriums (Änderung des GIQLI durch Einnahme von EC-MPA) erfolgte mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben. Sekundäre Endpunkte wurden explorativ ausgewertet. Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv analysiert.

Das Signifikanzniveau betrug 5 %, als Hauptzielzeitpunkt wurde der dritte Monat nach Transplantation festgelegt, so dass keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen wurde.



## 2.9.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden folgende Kriterien festgelegt:

- Auswertung der Fragebögen GSRS, FLB-R, FLZ
- Korrelation von MPA-, MPAG- und AcMPAG-Werten mit den erhobenen Nebenwirkungen
- Messung der IMPDH Aktivität, Korrelation mit MPA-, MPAG- und AcMPAG-Werten
- Korrelation zwischen IMPDH-Aktivität und Transplantatabstoßung

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Soziodemographische und medizinische Daten

Im Zeitraum von September 2006 bis November 2007 wurden insgesamt 63 Patienten (Gesamtkollektiv) in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden am Klinikum rechts der Isar nierentransplantiert, 55 de novo Transplantationen und 8 Zweittransplantationen bei Patienten, die zuvor noch kein EC-MPA erhalten hatten. Eingeschlossen wurden sowohl Lebend- als auch postmortale Spenden. 2 Patienten (3,17%) zogen ihr Einverständnis im Verlauf zurück, 2 Patienten (3,17%) verstarben. 14 Patienten entwickelten im Verlauf Infektionen, so dass die Medikation mit EC-MPA pausiert werden musste und der primäre Endpunkt nicht erreicht werden konnte. Insgesamt konnten somit 45 Patienten (71%) den primären Endpunkt erfüllen. Diese entsprechen dem im Weiteren als Fragebogenkollektiv (n=45) bezeichneten Kollektiv.

Das mediane Alter aller eingeschlossenen Patienten (n= 63) lag bei 52 Jahren (18-78 Jahre), das Verhältnis von Frauen zu Männern war mit 31 zu 32 ausgeglichen. Von den 63 Nierentransplantationen waren 10 (15,87%) Lebendspenden zu verzeichnen, die anderen 53 (84,13%) konnten über Eurotransplant als postmortal vermittelte Spenden vorgenommen werden.

Die initiale Immunsuppression bestand aus einer Standard-Dreifachkombination mit EC-MPA, Cortison und einem Calcineurininhibitor. 34 (54%) Patienten erhielten Ciclosporin A, 29 (46%) Tacrolimus (siehe Tabelle 4).

	Gesamtkollektiv (n=63)
Medianes Alter [Jahre]	52 (18-78)
Frauen / Männer	31 / 32
Postmortale- / Lebendspenden	53 / 10
Ciclosporin A / Tacrolimus	34 / 29

Tab. 4: Demographische Daten des Gesamtkollektivs

### 3.1.1 Fragebogen- und MPA-Kollektiv

Nachdem 45 Patienten den Zeitpunkt 3 erreicht hatten, waren bereits 63 Patienten rekrutiert, da zwischen dem Eintritt und der Beendigung der Studie ein Zeitraum von drei Monaten lag. Das erneute Einverständnis vorausgesetzt, wurden auch diese Patienten bis zum Zeitpunkt 3 nachbeobachtet, so dass wir statt der geforderten Fallzahl von 45 Patienten nun 63 in die Studie einschließen konnten. Von diesen 63 Patienten erfüllten 45 die Kriterien für den primären Endpunkt der Studie. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 71%. Zum Zeitpunkt T0 beantworteten 52 Patienten den Fragebogen (Rücklaufquote 83%), zum Zeitpunkt T2 42 Patienten (Rücklaufquote 67%). Die demographischen Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

	MPA-Kollektiv (n=45)
Medianes Alter [Jahre]	54 (18-78)
Frauen / Männer	21 / 24
Postmortale- / Lebendspenden	39 / 6
Ciclosporin A / Tacrolimus	26 / 19

Tab. 5: Demographische Daten des MPA-Kollektivs

### 3.1.2 IMPDH-Kollektiv

Zusätzlich zu diesem Fragebogenkollektiv wurde aus demselben Gesamtkollektiv ein IMPDH-Kollektiv erstellt. Hier konnten bei insgesamt 52 Patienten auswertbare IMPDH-Profile erstellt werden.

Das mediane Alter lag bei 51,6 Jahren (18-74 Jahre), das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 24 zu 27, die mediane Dialysedauer vor Transplantation lag bei 53,5 Monaten. Die mediane kalte Ischämiezeit belief sich auf 611 Minuten, bei 6 Patienten wurde vor Transplantation eine Induktionstherapie mit Antithymozyten-Globulin durchgeführt. 7 Patienten waren postoperativ erneut auf eine Dialysebehandlung angewiesen. Zur weiteren Auswertung wurde das Kollektiv zusätzlich in zwei Untergruppen (mit und ohne Abstoßungsreaktion) unterteilt (siehe Tabelle 6).

	IMPDH-Kollektiv (n=52)	Gruppe I: Abstoßung (n=17)	Gruppe II: Keine Abstoßung (n=35)
Medianes Alter [Jahre]	51,6	50,8	51,3
Frauen : Männer	24 / 27	8 / 9	15 / 20
Postmortale- / Lebendspenden	41 / 11	14 / 3	27 / 8
Ciclosporin A / Tacrolimus	29 / 23	8 / 9	21 / 14
Kalte Ischämiezeit [Minuten]	611		
DGF [%]	23 (12 von 52)		
Dialysedauer vor Tx [Monate]	53,5		

Tab. 6: Demographische Daten des IMPDH-Kollektivs, eingeteilt in Gruppe I (mit Abstoßung) und Gruppe II (ohne Abstoßung)

Von den 17 Patienten mit Abstoßung waren 77% (13 Abstoßungen) bioptisch gesichert, 23% (4 Abstoßungen) waren klinisch ausreichend dokumentiert.

Unter Verwendung der Banff-Klassifikation konnten die Abstoßungen histopathologisch folgendermaßen eingeteilt werden: 5 (38%) wurden als Banff Ia klassifiziert, 2 (15%) als Banff Ib, 1 (8%) als Banff IIa, 4 (31%) als Banff IIb und 1 (8%) als Banff III.

Die Kreatininwerte wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes alle 1-2 Tage überprüft. Dabei ergab sich für das gesamte IMPDH-Kollektiv die in Tabelle 7 abgebildete Verteilung.

Tag	präOP	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Kreatinin [mg/dl]	7,4	6,1	5,1	4,6	4,3	4,0	3,8	3,6	3,3	3,0	2,7	2,5

Tab. 7: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (gesamtes IMPDH-Kollektiv)

Aufgeteilt in die beiden Gruppen (mit und ohne Abstoßung) zeigten sich die in den Tabellen 8 beziehungsweise 9 dargestellten Werte.

Tag	präOP	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Kreatinin [mg/dl]	7,4	6,1	6,0	5,3	5,1	4,7	4,2	4,0	3,5	3,2	2,7	2,6

Tab. 8: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten mit Abstoßung)

Tag	präOP	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Kreatinin [mg/dl]	7,4	6,1	5,1	4,3	3,9	3,8	3,5	3,4	3,2	2,9	2,7	2,5

Tab. 9: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten ohne Abstoßung)

Abbildung 3 zeigt die graphische Darstellung der Kreatininwerte in den Gruppen I und II im zeitlichen Verlauf über 21 Tage:

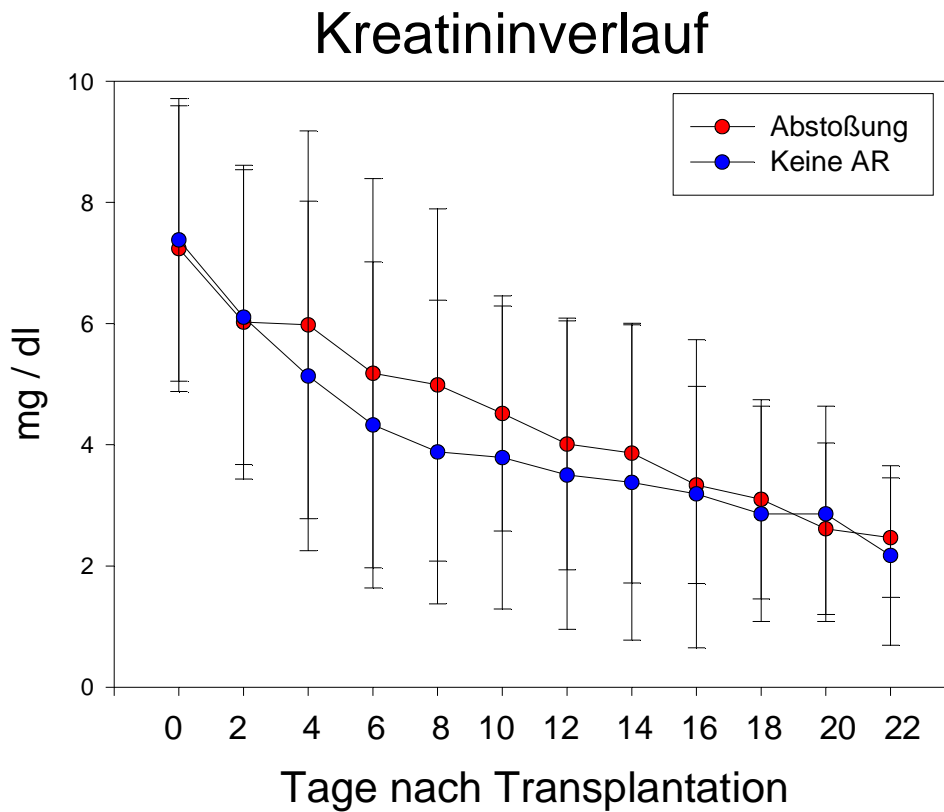


Abb. 3: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten mit [rot] und ohne [blau] Abstoßungsreaktion)

Teilt man das Kollektiv nun anhand der Transplantatfunktion in eine Gruppe mit primärer Funktion (PF) und akuter Tubulusnekrose (ATN) auf, zeigt sich folgendes, in Abbildung 4 dargestelltes Verteilungsmuster:

## Kreatininverlauf ATN vs. Sofortfunktion

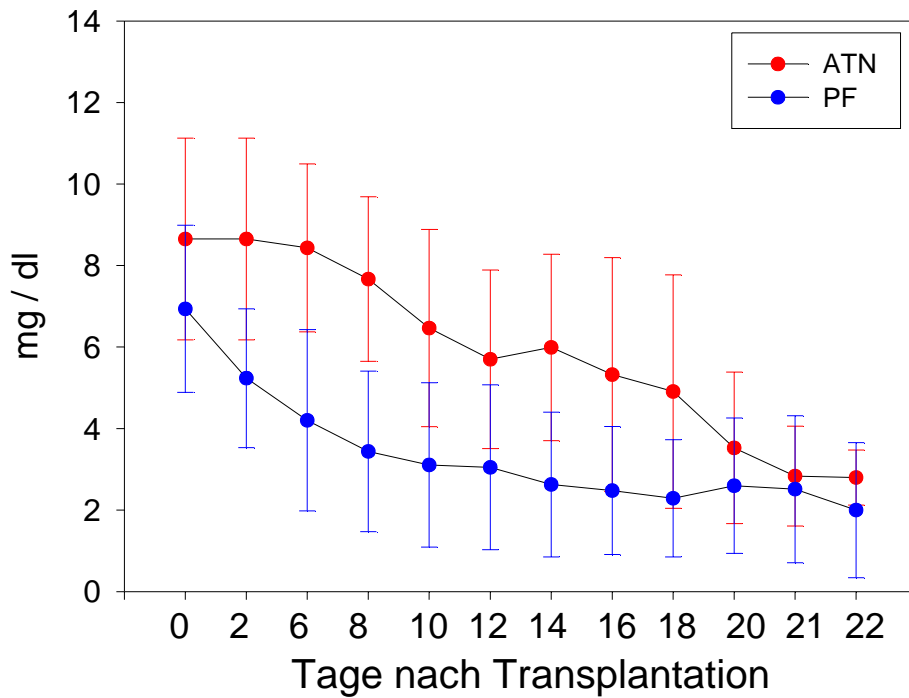


Abb. 4: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten mit ATN [rot] und primärer Transplantatfunktion [blau])

Dabei ergaben sich die in den Tabellen 10 und 11 dargestellten Einzelwerte.

Tag	präOP	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Kreatinin [mg/dl]	8,7	8,8	8,4	7,7	6,5	5,7	6,0	5,3	4,9	3,5	2,8	2,8

Tab. 10: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten mit ATN)

Tag	präOP	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
Kreatinin [mg/dl]	7,0	5,3	4,5	3,7	3,6	3,4	3,1	3,0	2,7	2,8	2,6	2,4

Tab. 11: Kreatinin in mg/dl als Mittelwert im Verlauf über 21 Tage (Patienten mit primärer Transplantatfunktion)

## 3.2 Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität

### 3.2.1 Ergebnisse GIQLI

Die in Tabelle 12 aufgezeigten Werte konnten nach der vollständigen Auswertung von 45 Patienten erhoben werden.

	Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Std.	Minimum	Maximum
GIQLI	T0	99,57	101,5	19,32	52	130
GIQLI	T2	87,21	88	19,69	48	123
GIQLI	T3	100,08	102	14,89	55	119

Tab. 12: Verteilung der Punktescores des GIQLI (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range)

Zum Zeitpunkt T2 lag mit 87 Scorepunkten, bei einer Range von 48 bis 123 Punkten, einem Median von 88 Punkten und einer Standardabweichung von 19,686% der geringste Summenwert vor. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen T0 und T3. Der Summenwert vor Transplantation betrug 99,57 im Mittel, der Median 102 Punkte bei einer Range von 52 bis 130 Scorepunkten, die Standardabweichung wurde mit 19,318% ermittelt. 3 Monate nach Transplantation lag der Score bei 100 Punkten (Median 102, Range 55-119, Standardabweichung 14,885%), was einem Unterschied von 0,51 Punkte vor und nach Transplantation entspricht.

Abbildung 5 zeigt die Punkteverteilung zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten:



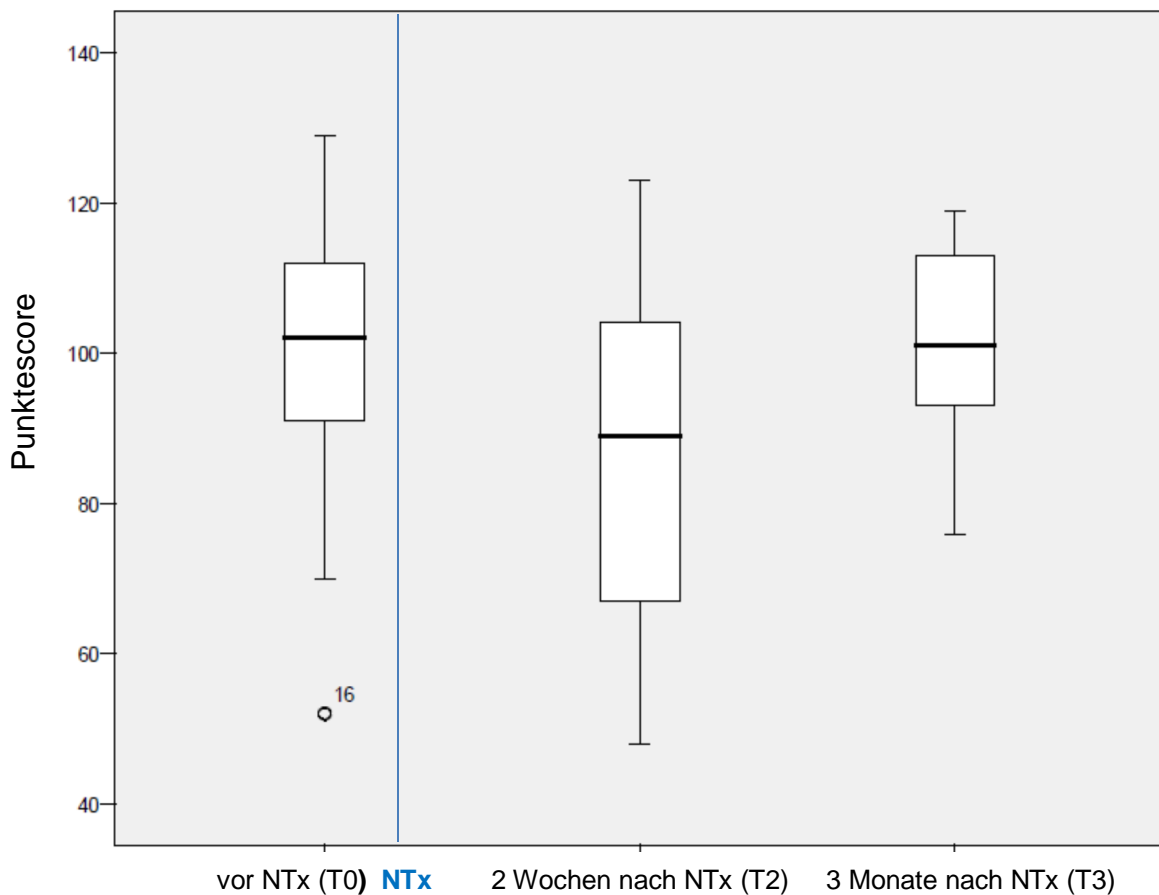


Abb. 5: Verteilung der GIGLI-Punktescores zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3

Die Änderungen der Punktescores zwischen T0 und T2 sowie zwischen T2 und T3 sind bei einem Signifikanzniveau von 0,05 mit einem p-Wert von 0,001 bzw. 0,000 als signifikant zu werten, jedoch ist beim Vergleich der Scores zwischen T0 und T3 kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar ( $p=0,707$ ).

### 3.2.2 Ergebnisse GSRS

Die Auswertung der GSRS konnte die Tendenz, die mittels GIQLI ermittelt wurde, bestätigen. Vor Transplantation lag der Mittelwert bei 30 Punkten, der Median bei 26,5 Punkten mit einem Minimum von 15 und einem Maximum von 76 Punkten sowie einer Standardabweichung von 14,097%. Nach 2 Wochen betrug der Mittelwert 37

Scorepunkte, der Median 33,5 bei einer Range von 18 bis 76 Punkten und einer Standardabweichung von 14,972%. Drei Monate nach Transplantation wurden mit 32 Punkten im Mittel, einem Median von 27 (Minimum 16 und Maximum 65 Punkte) und einer Standardabweichung von 13,362% wieder ähnliche Werte wie zu Zeitpunkt T0 erreicht. Statistisch signifikant war lediglich der Punkteunterschied zwischen T0 und T2 ( $p=0,005$ ), die Änderungen zwischen T0 und T3 sowie zwischen T2 und T3 waren mit p-Werten von 0,344 beziehungsweise 0,100 nicht signifikant (siehe Tabelle 13).

	Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Std.	Minimum	Maximum
GSRS	T0	30,08	26,5	14,1	15	76
GSRS	T2	36,58	33,5	14,97	18	76
GSRS	T3	32,09	27	13,36	16	65

*Tab. 13: Verteilung der Punktescores der GSRS (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range)*

Graphisch lässt sich die Verteilung der GSRS-Scores, zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3, wie folgt darstellen:

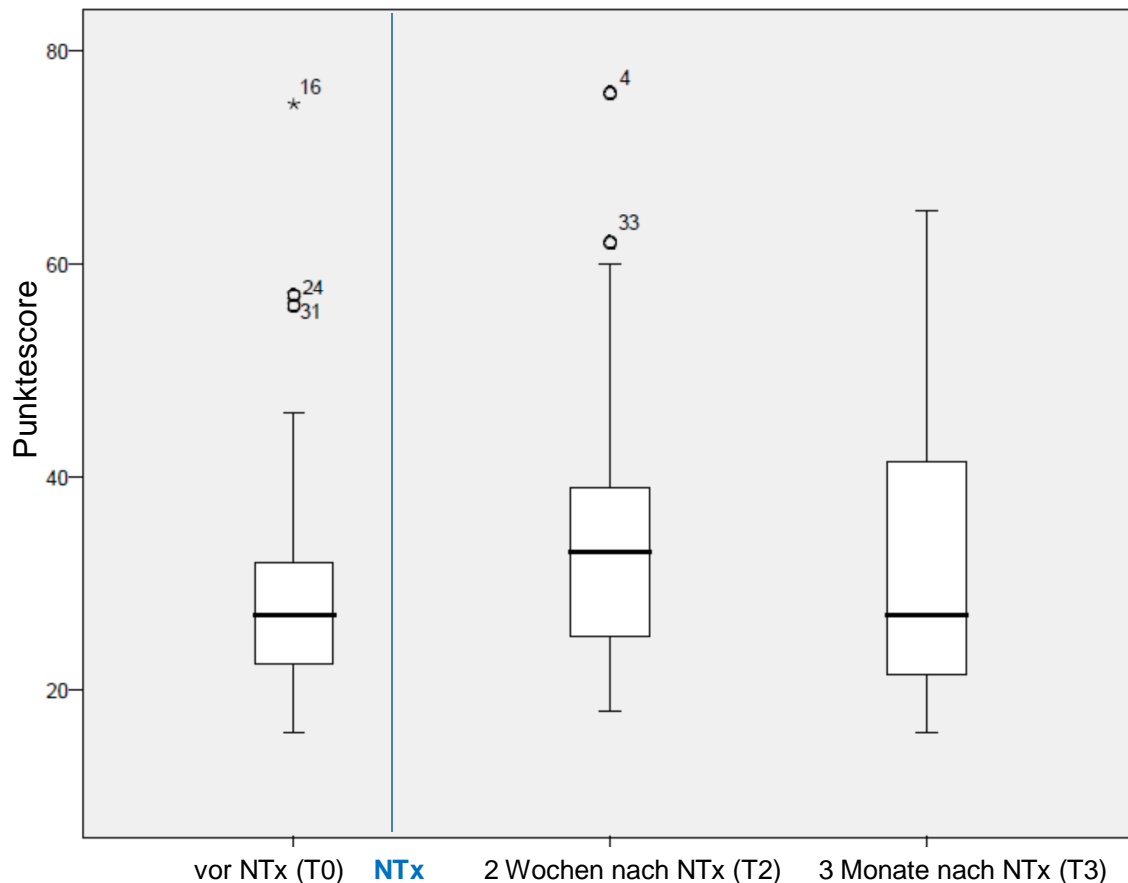


Abb. 6: Verteilung der GSRS-Punktescores zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3

### 3.2.3 Ergebnisse FBL-R

Die Auswertung der Freiburger Beschwerden Liste zeigt zu Zeitpunkt 2 den höchsten Zufriedenheitswert mit 174 Punkten im Mittel, einem Median von 154,5 Punkten bei einem Minimum von 99, einem Maximum von 336 Punkten und einer Standardabweichung von 60,249%. Der Unterschied zu Zeitpunkt T0 (Mittelwert 161 Punkte, Median 154,5 Punkte, Range 102 – 279 Punkte, Standardabweichung 39,482%) war mit einem p-Wert von 0,145 jedoch nicht signifikant, ebenso wenig zwischen T2 und T3 (Mittelwert 166 Punkte, Median 150,5 Punkte, Range 107-343 Punkte, Standardabweichung 47,770%) mit einem p-Wert von 0,249. Der Unterschied in den erzielten Scorepunkten zwischen Zeitpunkt T0 und T3 war mit  $p=0,516$  ebenfalls nicht signifikant (siehe Tabelle 14).

	Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Std.	Minimum	Maximum
FBL-R	T0	161	153,5	39,48	102	279
FBL-R	T2	173,91	154,5	60,25	99	336
FBL-R	T3	165,94	150,5	47,77	107	343

Tab. 14: Verteilung der Punktescores der FBL-R (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range)

Abbildung 7 zeigt die graphische Verteilung der ermittelten Scorepunkte:

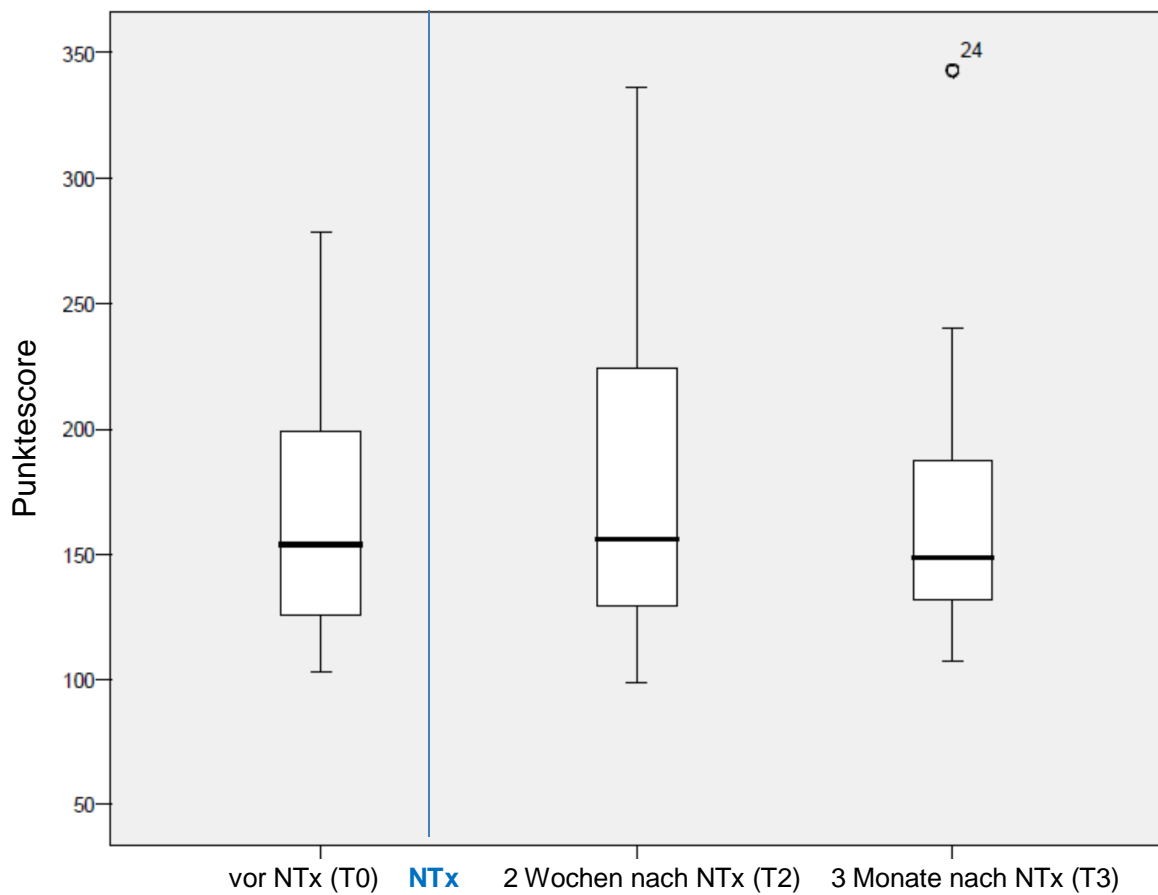


Abb. 7: Verteilung der FBL-R-Punktescores zu den Zeitpunkten T0, T2 und T3

### 3.2.4 Ergebnisse FLZ

Die Auswertung der FLZ erfolgte durch Berechnung der gewichteten Zufriedenheit, die aus den erhobenen Zufriedenheits- und Wichtigkeitswerten gemäß folgender Formel bestimmt wird:

$$\text{Gewichtete Zufriedenheit} = \text{Wichtigkeit} \times [(\text{Zufriedenheit} \times 2) - 3]$$

Hieraus ergeben sich Werte zwischen -12 und +20. Die Gesamtzufriedenheit der beiden Bereiche ergibt sich jeweils aus der Summe der 8 Unterpunkte.

Folgende Einzel- sowie Gesamtwerte ergaben sich nach der Auswertung von 45 Patienten (Tabellen 15 und 16):

Allgemeine Lebenszufriedenheit:

	Mittelwert	Median	Std.	Minimum	Maximum
Freunde/Bekante	8,19	9	5,61	-1	20
Freizeit/Hobbies	5,29	4	4,87	-6	20
Gesundheit	8,33	9	7,21	-9	20
Einkommen/Fin.Sicherheit	5,29	6	6,1	-12	20
Beruf/Arbeit	4,29	3	6,3	-9	20
Wohnsituation	9,53	9	5,61	-3	20
Familie/Kinder	11,64	12	6,13	-1	20
Partnerschaft/Sexualität	9,7	9	7,2	-4	20
FLZ-A Summenwert	62,44	61	32,84	-3	160

Tab. 15: Verteilung der Punktescores der FLZ-A (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

	Mittelwert	Median	Std.	Minimum	Maximum
Körperliche Leistungsfähigkeit	3,59	3	5,87	-9	20
Entspannungsfähigkeit	5,78	6	5,24	-9	15
Energie/Lebensfreude	7,98	9	6,69	-9	20
Fortbewegungsfähigkeit	8,56	9	6,41	-3	20
Seh-/Hörvermögen	8,67	9	8,11	-12	20
Angstfreiheit	5,64	7,5	6,08	-12	20
Beschwerde-/Schmerzfreiheit	7,45	7,5	6,87	-3	20
Unabhängigkeit von Hilfe	11,91	1,2	6,21	-1	20
FLZ-B Summenwert	59,93	63	37,24	-35	141

Tab. 16: Verteilung der Punktescores der FLZ-G (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range)

### 3.3 Auswertung der MPA-Messungen und ihrer Metabolite

#### 3.3.1 Ergebnisse MPA

Die Korrelation zwischen den MPA-Werten und der GSRS wurde anhand eines Hypothesen-Tests durch das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) durchgeführt. Die GSRS wurde hierfür anhand der maximal erreichbaren Punktzahl pro Frage in zwei Gruppen aufgeteilt: weniger als 4 Punkte war gleichbedeutend mit „keine Nebenwirkungen“, 4 Punkte und mehr wurden zu der Gruppe „Nebenwirkungen“ zusammengefasst. Auf diese Weise konnten die Ergebnisse übersichtlicher dargestellt werden (Abbildung 8).

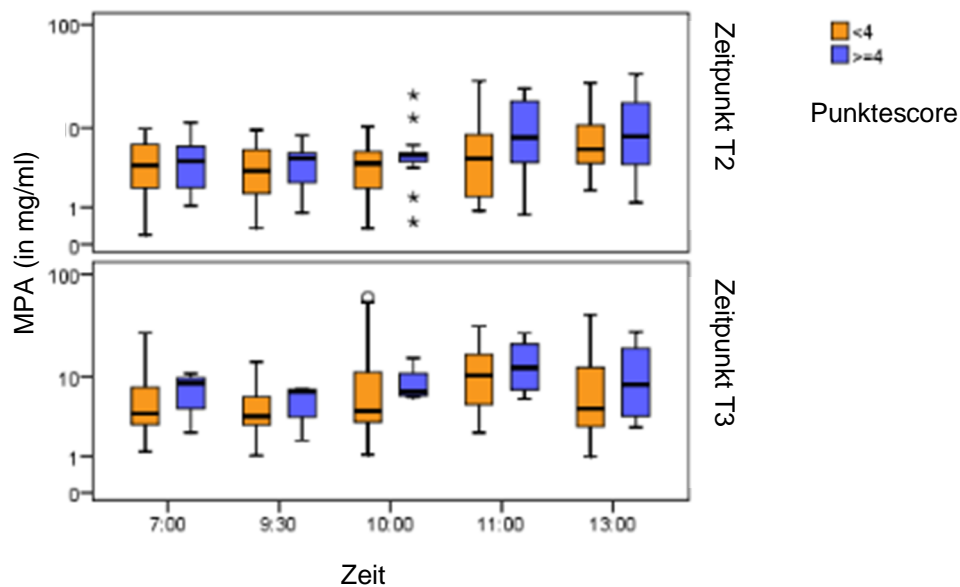


Abb. 8: Korrelation zwischen MPA-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Nebenwirkungen zu den Zeitpunkten T2 und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

Bei einem Signifikanzniveau von  $<0,01$  und einem p-Wert von  $0,264$  zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen MPA-Werten und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Vergleicht man nun die Unterschiede in den MPA-Spiegeln zwischen beiden Gruppen zu T2 und T3, zeigt sich nur zu T2 ein signifikanter

Unterschied ( $p=0,000$ ), nicht aber zu T3 ( $p=0,312$ ). Bezüglich der zeitlichen Trends innerhalb der Zeitpunkte T2 und T3, also der Niveauänderung zwischen 7:00 und 13:00 eines jeden Abnahmetages, zeigte sich zu keinem der beiden Tage ein signifikanter Unterschied ( $p=0,128$  zu T2 und  $0,722$  zu T3).

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen MPA und Abstoßung, zeigt sich folgendes, in Abbildung 9 dargestelltes, Verteilungsmuster:

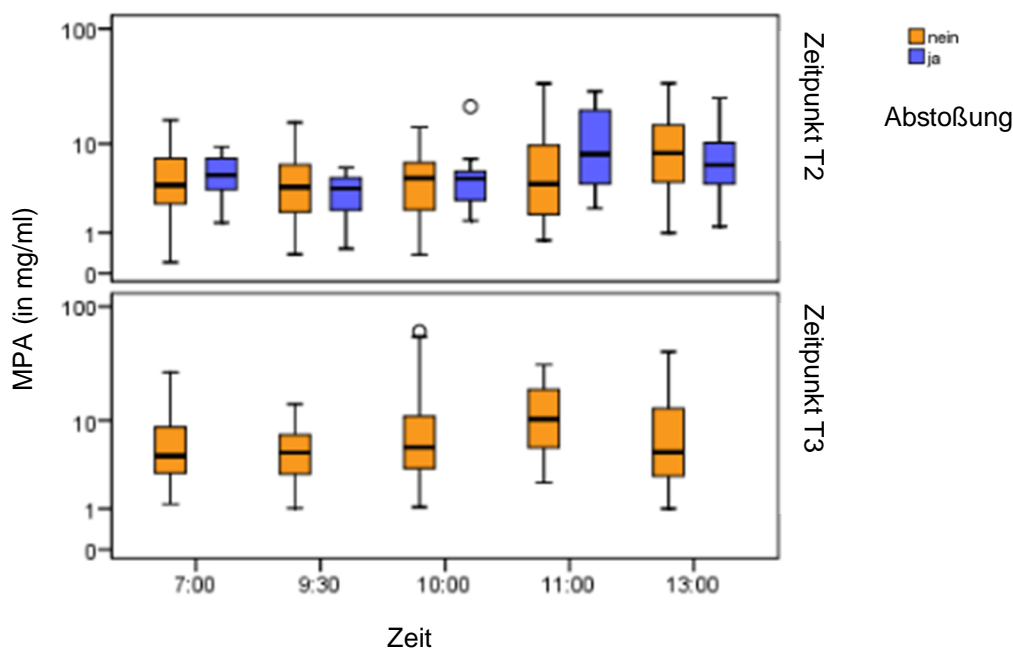


Abb. 9: Korrelation zwischen MPA-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Abstoßungsreaktion zu den Zeitpunkten T und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

Es zeigt sich bezüglich des Zusammenhangs zwischen MPA-Werten und dem Auftreten einer Abstoßungsreaktion mit einem  $p$ -Wert von  $0,855$  kein signifikanter Zusammenhang. In der detaillierten Betrachtung findet man zu Zeitpunkt T2 keinen signifikanten Unterschied zwischen den MPA-Werten bei Patienten mit und ohne Abstoßung ( $p=0,802$ ), auch bezüglich der zeitlichen Trends innerhalb des Zeitpunktes T2 kann kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden ( $p=0,338$ ).

### 3.3.2 Ergebnisse MPAG

Nach dem gleichen Prinzip erfolgte die statistische Testung der Korrelation zwischen MPAG-Werten und GSRS-Punktescores. Auch hierfür wurde das Patientenkollektiv wieder in zwei Gruppen (mit und ohne Nebenwirkungen) aufgeteilt (siehe Abbildung 10).

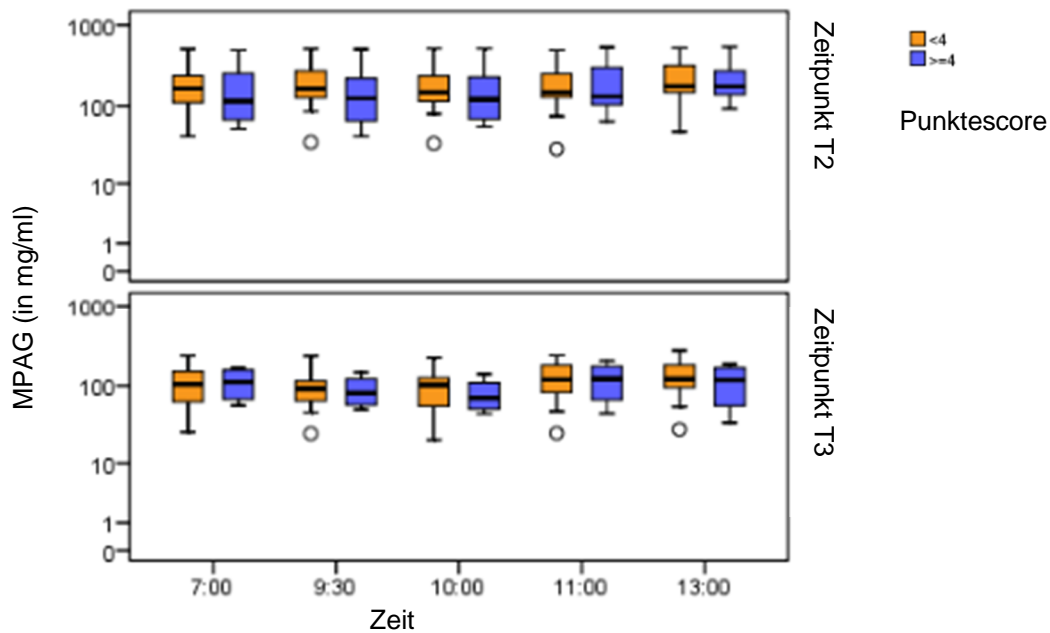


Abb. 10: Korrelation zwischen MPAG-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Nebenwirkungen zu den Zeitpunkten T2 und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

Der p-Wert wurde mit 0,163 berechnet und zeigte damit keine Signifikanz an. Vergleicht man nun die Unterschiede in den MPAG-Spiegeln zwischen beiden Gruppen zu T2 und T3, zeigt sich ebenfalls nur zu T2 ein signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ), zu Zeitpunkt T3 beträgt der p-Wert 0,825.

Bezüglich der zeitlichen Trends innerhalb der Zeitpunkte T2 und T3 ergibt sich im Verlauf zu keinem der beiden Tage ein signifikanter Unterschied ( $p=0,508$  zu T2 und 0,546 zu T3).



Die Korrelation zwischen MPAG und Abstoßung ist mit einem p-Wert von 0,299 nicht signifikant. Genauer betrachtet findet sich auch zu Zeitpunkt T2 kein signifikanter Unterschied zwischen den MPAG-Werten bei Patienten mit und ohne Abstoßung ( $p=0,156$ ), auch bezüglich der zeitlichen Trends innerhalb des Zeitpunktes T2 kann kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden ( $p=0,538$ ) (Abbildung 11).

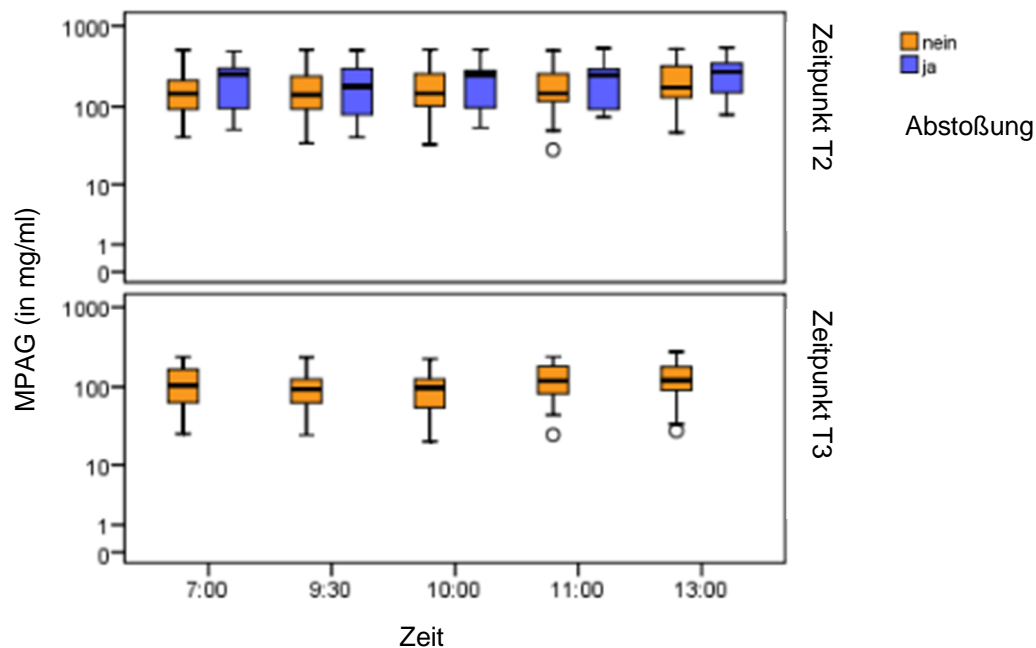


Abb. 11: Korrelation zwischen MPAG-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Abstoßungsreaktion zu den Zeitpunkten T2 und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

### 3.3.3 Ergebnisse AcMPAG

Zunächst wurde analog zu MPA und MPAG die Korrelation zwischen den AcMPAG-Werten und den beiden Gruppen mit und ohne Nebenwirkungen ermittelt (Abbildung 12).

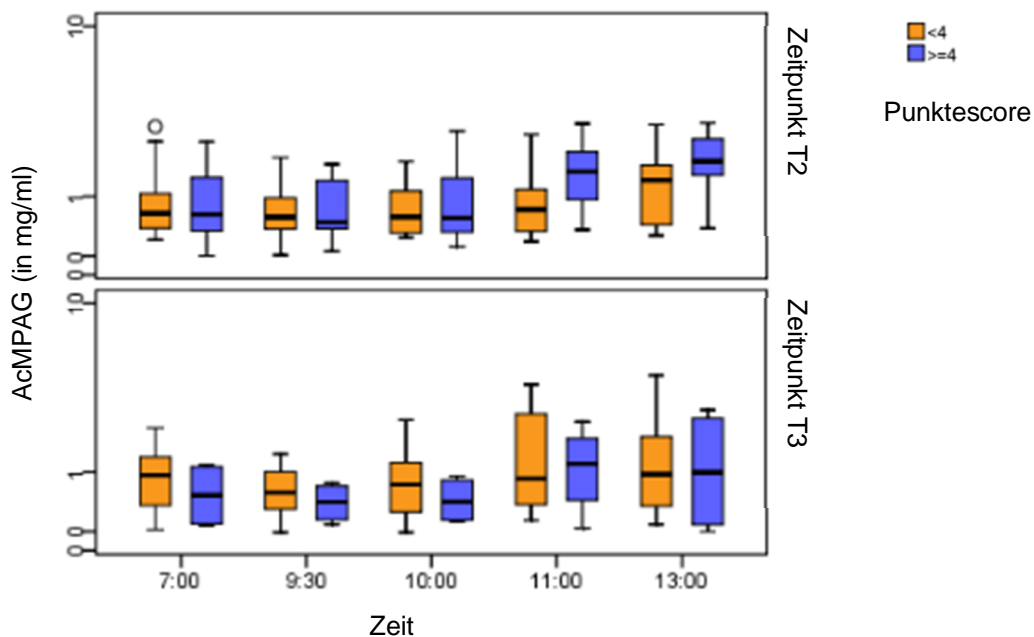


Abb. 12: Korrelation zwischen AcMPAG-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Nebenwirkungen zu den Zeitpunkt T2 und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

Der errechnete p-Wert betrug 0,385 und war damit nicht signifikant. Zum Zeitpunkt T2 konnte jedoch ein signifikanter Unterschied in den AcMPAG-Werten zwischen beiden Gruppen gefunden werden ( $p=0,010$ ). Zu Zeitpunkt T3 war dieser nicht mehr vorhanden ( $p=0,500$ ). Im zeitlichen Trend der Zeitpunkte T2 und T3 konnte zwischen Patienten mit und ohne Abstoßung jeweils kein signifikanter Unterschied in den AcMPAG-Spiegeln gezeigt werden ( $p=0,112$  zu Zeitpunkt T2 und  $0,487$  zu Zeitpunkt T3).

Im Vergleich zwischen AcMPAG-Werten und Abstoßung lag der p-Wert bei 0,070 und war damit nicht signifikant. Zu Zeitpunkt T2 zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied in den AcMPAG-Werten bei Patienten mit und ohne Abstoßungsreaktion. Ein zeitlicher Trend im Verlauf der Kinetik zwischen beiden Gruppen ist nicht nachweisbar ( $p=0,677$ ) (Abbildung 13).

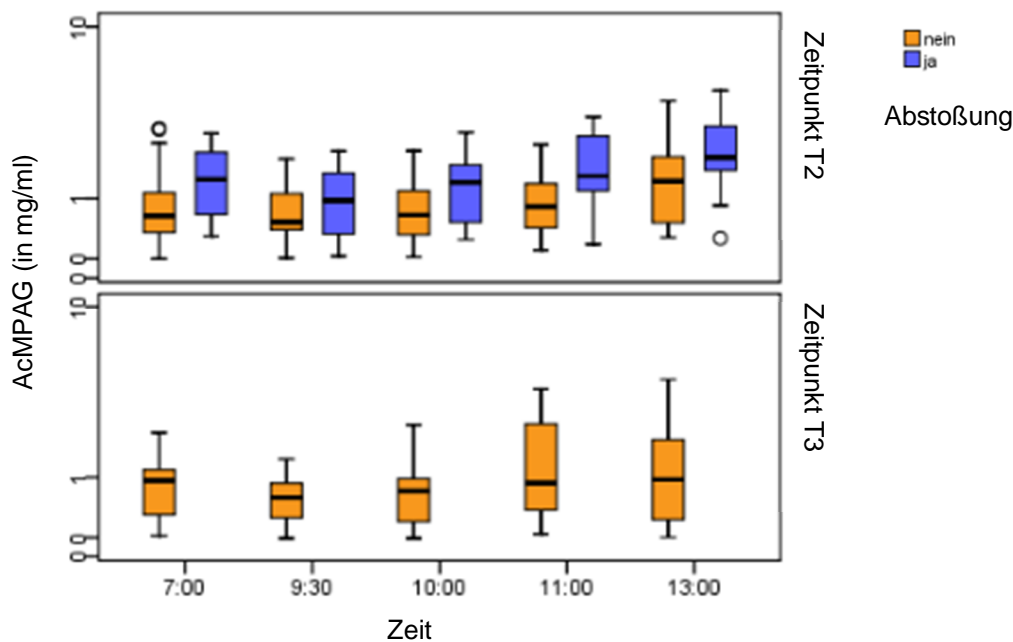


Abb. 13: Korrelation zwischen AcMPAG-Werten und Patienten mit (blau) und ohne (orange) Abstoßungsreaktion zu den Zeitpunkten T2 und T3, jeweils um 07:00, 09:30, 10:00, 11:00, 13:00 Uhr

Der nächste Schritt bestand in der Berechnung des Zusammenhangs zwischen der AcMPAG-AUC sowie AcMPAG-Spitzenpegeln und den Nebenwirkungen.

Wenn man nun den Zusammenhang zwischen AcMPAG-Spitzenpegeln (also dem höchsten, zu einem Zeitpunkt vorliegenden AcMPAG-Wert) und den an diesem Tag erhobenen Nebenwirkungsprofil vergleicht, zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation ( $p=0,263$  zu T2 und  $1,000$  zu T3). Ebenso verhält sich die Berechnung des Zusammenhangs zwischen der AcMPAG-AUC und den mittels der GSRS erhobenen Nebenwirkungen ( $p=0,501$  zu T2 und  $0,693$  zu T3).

### 3.3.4 Ergebnisse IMPDH

Die Messung der IMPDH-Aktivität erfolgte randomisiert und geblindet in  $-80^{\circ}\text{C}$  gefrorenen Plasmaproben durch Prof. Abendroth in Ulm.

Von den eingeschlossenen Patienten konnten 52 in die Analyse aufgenommen werden. Ausschlusskriterien waren organisatorische Probleme bei der Blutabnahme, hämolytische Blutproben oder ein zu geringer Zellgehalt im Aliquot.

Die Auswertung der Proben ergab, dass die Hemmung der IMPDH bei allen Patienten (n= 52) bei 46,6% in der ersten, 44,6% in der zweiten Woche und 49,8% nach 3 Monaten lag. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Werten konnte nicht berechnet werden. Wenn man das Patientenkollektiv nun in 2 Gruppen aufteilt, mit (Gruppe I) und ohne (Gruppe II) Abstoßungsreaktion, zeigt sich eine signifikant geringere Enzymhemmung in Gruppe I im Vergleich zu Gruppe II (26,5%±11% vs. 56,7±18%) (Abbildung 14).

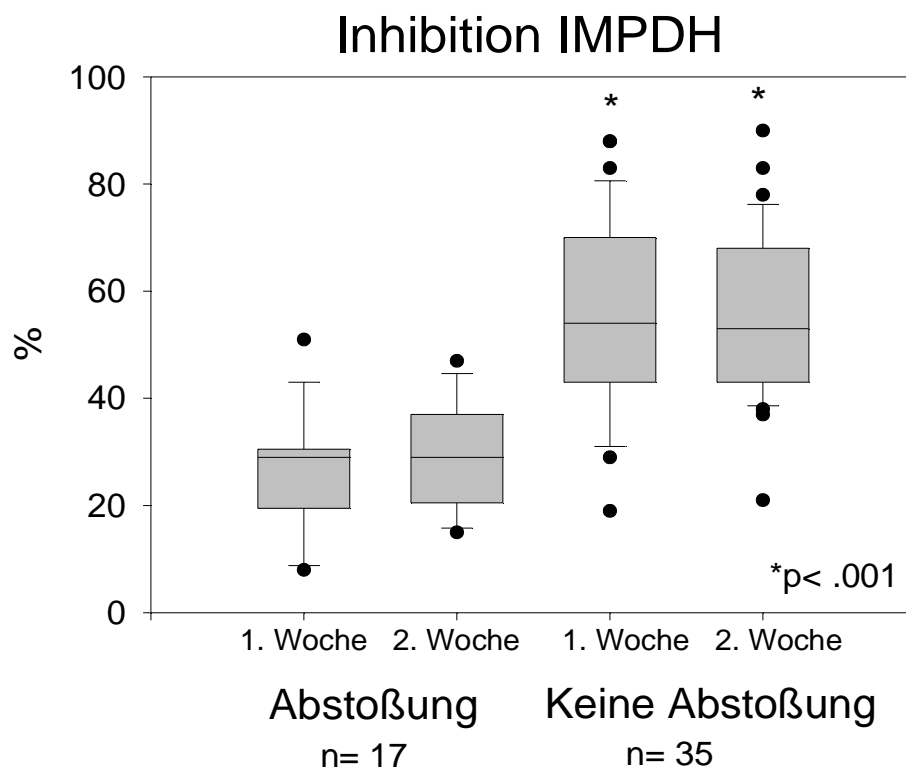


Abb. 14: IMPDH-Hemmung im Vergleich zwischen Gruppe I mit und Gruppe II ohne Abstoßung

Die IMPDH-Aktivität (in mmol/mg Protein) vor Transplantation (= IMPDH 0) zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. In Gruppe I war die Aktivität deutlich höher als in Gruppe II (10-20 vs. 5-10 mmol/mg Protein) (Abbildung 15).

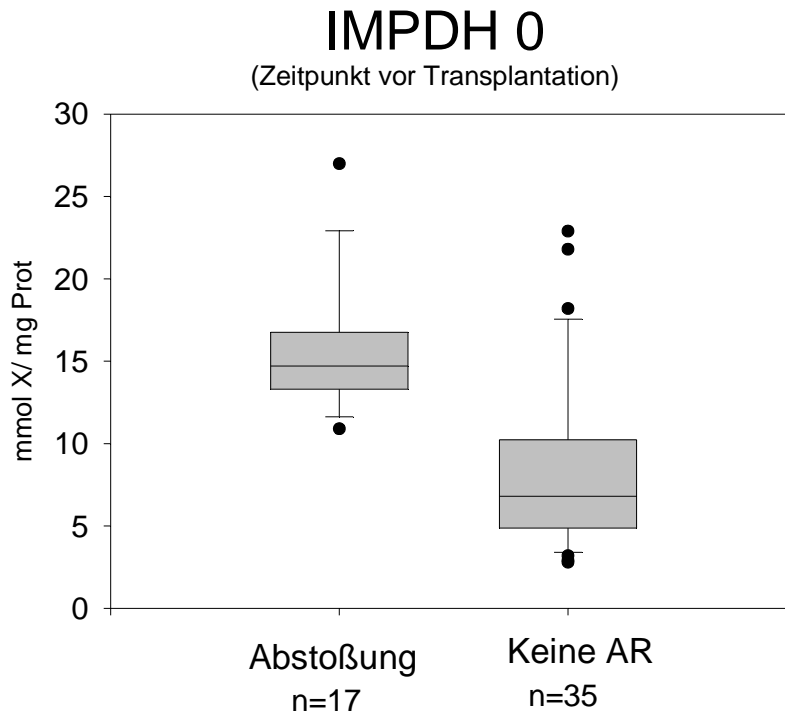


Abb. 15: IMPDH-Aktivität vor Transplantation für beide Gruppen; AR=Acute Rejection

Obwohl die IMPDH-Aktivität zwischen erster und zweiter Woche abfällt, zeigt sich eine höhere Aktivität in der Abstoßungsgruppe im Vergleich zu den Patienten ohne Abstoßung. Auch nach 3 Monaten ist die IMPDH-Aktivität in Gruppe I immer noch deutlich höher als in Gruppe II. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die Hemmung der IMPDH (in %) im Allgemeinen nach 12 Wochen ansteigt.

Ein Zusammenhang zwischen IMPDH-Aktivität und MPA-Werten ( $6,85 \pm 4$  vs.  $4,1 \pm 3$  mg/l in der ersten Woche,  $4,79$  vs.  $5,73$  in der zweiten Woche) konnte nicht gezeigt werden.

Die MPA-Talspiegel zeigten in den ersten zwei Wochen keinen Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II und konnten das Abstoßungsrisiko nicht anzeigen (Abbildung 16).

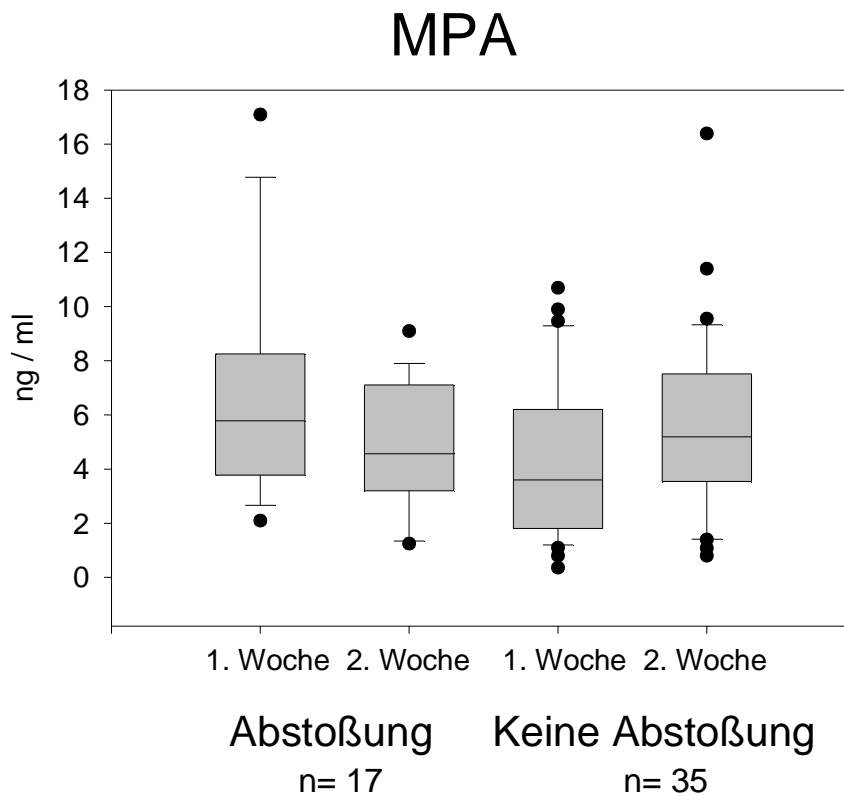


Abb. 16: MPA-Talspiegel in Gruppe I und II zu den Zeitpunkten T1 und T2

Auch zwischen IMPDH-Aktivität und den Calcineurininhibitorenspiegeln war kein Zusammenhang erkennbar (CsA:  $144 \pm 39$  vs.  $168 \pm 52$  ng/ml, Tac:  $7,5 \pm 3$  vs.  $7,8 \pm 3$  ng/ml). Weiterhin zeigte sich zwischen erster und zweiter Woche kein signifikanter Unterschied in den CNI-Blutspiegeln, die Werte für beide Medikamente lagen im therapeutischen Bereich (Abbildungen 17 und 18).

## Ciclosporin-Spiegel

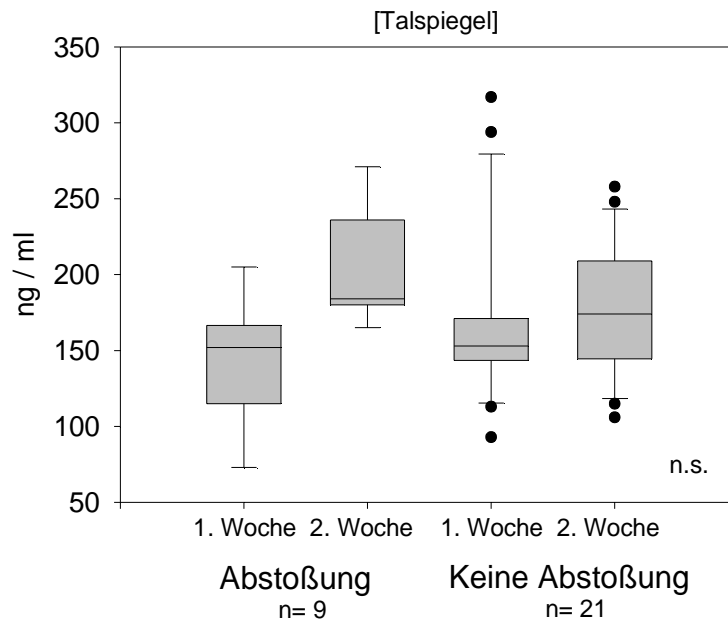


Abb. 17: Talspiegel von Ciclosporin A in den Gruppen I und II zu den Zeitpunkten T1 und T2

## Tacrolimus-Spiegel

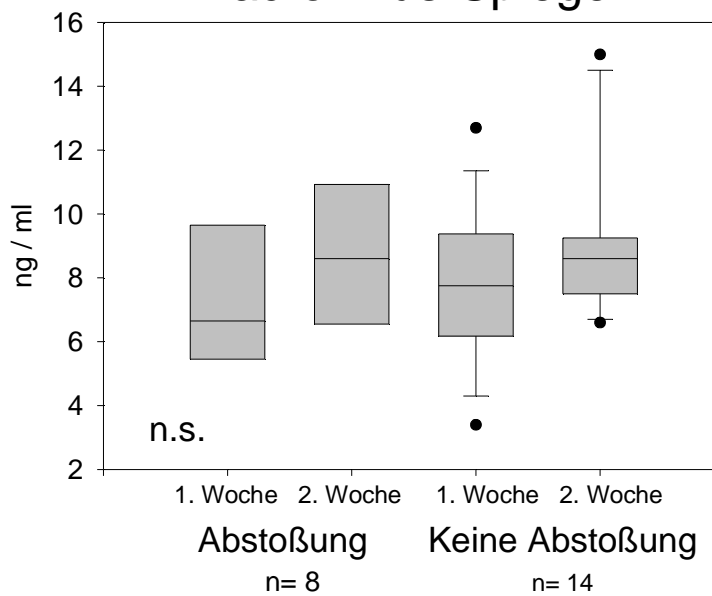


Abb. 18: Talspiegel von Tacrolimus in den Gruppen I und II zu den Zeitpunkten T1 und T2

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse einer prospektiven Studie zur Erfassung der Lebensqualität nach Nierentransplantation sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Immunsuppression.

In allen Fragebögen zur Lebensqualität (GIQLI, GSRS, FBL-R) zeigte sich ein ähnliches Punkteverteilungsmuster. Im Vergleich zum Ausgangswert vor Transplantation, der gleichzusetzen ist mit der „Zeit an der Dialyse“, ist die Lebensqualität gegen Ende des Krankenhausaufenthaltes am schlechtesten. Diese Beobachtung ist am ehesten durch die transplantationsbedingten, postoperativen Beschwerden zu erklären. Risaliti et al. konnten zeigen, dass sich die Transplantation selbst negativ auf den Magen-Darm-Trakt auswirken kann, zudem führen vaskuläre und urologische Komplikationen sowie Lymphozelen zu einem Abfall der Zufriedenheit (Risaliti 2004, S. 43ff). Auch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Co-Medikationen wie zum Beispiel Antibiotika sowie Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren und Pilze, können Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen, die oft als Nebenwirkungen der Immunsuppression fehlinterpretiert werden (Davies 2007, S. 2441ff). So stellt das Auftreten von Diarrhoe nach Transplantation ein multifaktorielles Geschehen dar, das auf verschiedenen pathophysiologischen Vorgängen beruht. Es kann neben den durch MPA bedingten Ursachen zu sekretorischen und osmotischen Veränderungen, Veränderungen der Permeabilität, der Motilität sowie zu Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, zum Beispiel durch *Clostridium difficile* kommen. Die Symptome einer Infektion werden dabei oft durch die Gabe von Immunsuppressiva verschleiert. Weiterhin könnten durch eine adäquate Prophylaxe mit Antazida bereits einige Ursachen für Magen-Darm-Beschwerden beseitigt werden (Sellin 2001, S. 2ff; Rubin 2001, S. 20; Helderman 2001, S. 29).

Drei Monate nach Transplantation kann in den Fragebögen, die auf die gastrointestinale Zufriedenheit abzielen, ein ähnlich hoher Wert wie zum Zeitpunkt vor Transplantation, also unter Dialyse, festgestellt werden. Dazu ist zunächst festzuhalten, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zur



Normalbevölkerung eine signifikant höhere Rate an gastrointestinalen Beschwerden aufweisen (Strid 2002, S. 1438). Diese von Strid et al. erhobenen Daten wurden ebenfalls mittels GSRS erfasst und sind somit mit unseren Erhebungen vergleichbar. Der Wert vor Transplantation in unserer Studie ist nicht mit dem eines gesunden Menschen gleichzusetzen, sondern ist schlechter. Weiterhin spielen die oben genannten Gründe für das Auftreten von Nebenwirkungen nicht nur kurz nach Transplantation, sondern noch über viele Jahre eine Rolle, wodurch unter anderem das Fehlen eines deutlichen Anstiegs der gastrointestinalen Lebensqualität auf ein Niveau über dem Ausgangswert erklärt werden kann. Eine von Rubin veröffentlichte Studie besagt, dass es für Infektionen, die besonders bei Nierentransplantierten eine Rolle spielen, spezielle Zeitfenster gibt, in denen ein gehäuftes Auftreten zu beobachten ist. So manifestieren sich mit dem Spenderorgan übertragene Infektionen, vorbestehende Infektionen des Empfängers sowie Wundinfektionen und Infektionen von Gefäßzugängen und Kathetern vor allem im ersten Monat nach Transplantation. Opportunistische Infektionen und immunmodulierende Viren treten zwei bis sechs Monate später auf, ambulant erworbene sowie chronische Infektionen auch noch nach vielen Jahren. Weiterhin können sich vorbestehende gastrointestinale Erkrankungen wie zum Beispiel chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder eine diabetische Neuropathie mit Motilitätsstörungen nach Transplantation verschlechtern (Rubin 2001, S. 13ff). Winsett et al. entwickelten daher einen neuen Fragebogen, um konkret den Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Lebensqualität zu evaluieren und fanden, dass gastrointestinale Beschwerden nach Transplantation mit der Zeit abnehmen und erst mehr als ein Jahr später keinen Einfluss mehr auf die Lebensqualität haben (Winsett 2004, S. 110ff). Unsere Befragung war jedoch bereits drei Monate nach Transplantation durchgeführt worden. Malinowski et al., die den Einfluss verschiedener Immunsuppressiva, darunter Ciclosporin A, Tacrolimus, MMF und EC-MPA, auf den Dünndarm von Ratten untersuchten, konnten in therapeutischen Dosen für keines der genannten Medikamente einen Effekt feststellen. Jedoch konnte unter toxischen Dosen von MMF und EC-MPA ein Einfluss auf die Barrierefunktion des Dünndarms sowie die Chloridsekretion beobachtet werden. Diese Ergebnisse sind in Langzeitstudien weiter abzuklären (Malinowski 2009, S. 42).

Bezüglich des Zustandekommens der Nebenwirkungen unter MPA-Therapie wird bis heute auch das AcMPAG als Abfallprodukt der MPA als eine mögliche Ursache diskutiert. Dies nahmen wir als Anlass, eine Korrelation zwischen AcMPAG-Werten und gastrointestinalen Nebenwirkungen aufzustellen. In *in vitro* Experimenten, in denen Zellen mit AcMPAG inkubiert wurden, konnte eine erhöhte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren festgestellt werden (Wieland 2000, S. 109ff). Auch Tedesco-Silva et al. vermuteten, dass das AcMPAG, das in hohen Konzentrationen beim Abbau von MPA anfällt, sowohl Effekte auf die Immunsuppression selbst hat, als auch eine Rolle bei der Entstehung der Toxizität unter MPA-Therapie spielt. Die Arbeitsgruppe vermutete, dass AcMPAG entweder direkt die Funktion von Proteinen unterbricht oder durch Antikörperbildung Immunreaktionen hervorruft. Zudem sei die Toxizität am stärksten, wenn das Verhältnis von AcMPAG zu MPA hoch ist (Tedesco-Silva 2005, S. 855).

Die vorliegende Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Patienten mit hohen AcMPAG-Spiegeln zeigten in Bezug auf die gastrointestinale Lebensqualität keine schlechteren Ergebnisse als Patienten mit niedrigen Werten. Lediglich zwei Wochen nach Transplantation konnte ein Unterschied in den AcMPAG-Spiegeln bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen gesehen werden, dieser war jedoch in der Gesamtbewertung ohne Auswirkung. Das gleiche gilt für die Korrelation zwischen MPA beziehungsweise MPAG und den Nebenwirkungen. Hier konnte außer zu Zeitpunkt T2 kein Hinweis darauf gefunden werden, dass einer der beiden Stoffe für das Auftreten gastrointestinaler Probleme verantwortlich ist.

Heller et al. evaluierten in ihrer Studie ebenfalls Patienten unter MMF-Medikation, die unter Diarrhoe litten. Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Beschwerden und hohen AcMPAG-Spiegeln festgestellt werden (Heller 2007, S. 1830).

Es sollte daher auf das Absetzen oder Ändern der Medikation aufgrund von hohen AcMPAG-Spiegeln verzichtet werden, da Änderungen in der Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßung einhergehen und das Risiko dafür mit jeder Woche ohne EC-MPA stark ansteigt (Davies 2007, S. 2441). Hardinger et al. konnten zeigen, dass bei etwa einem Drittel der Patienten unter MMF-Therapie

gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten und dass es bei diesem Patientenkollektiv häufiger zum Absetzen von MMF oder zur Dosisreduktion kommt. Die Kombination aus dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem daraus folgenden Absetzen des MPA-Präparates erwies sich als positiver prädiktiver Marker für eine Abstoßungsreaktion (Hardinger 2004, S. 614).

Aufgrund der raren Daten zu in vivo Versuchen, die den Zusammenhang der Abbauprodukte und den gastrointestinalen Nebenwirkungen untersuchen, sind weitere Studien nötig, um diese Hypothese erneut an einem größeren Kollektiv zu überprüfen.

Zudem sollten weitere Faktoren, die für das Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich sein können, in die Betrachtungen miteinbezogen werden. Dazu sind neben den oben bereits erwähnten Ursachen wie Infektionen oder sekretorischen Vorgängen auch Genmutationen zu nennen. Ein Beispiel hierfür ist das Gen, das für das Enzym Uridin-Diphosphat-Glucuronyltransferase (UGT) codiert, und vor gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Therapie mit MPA schützen kann (Yang 2009, S. 542ff).

Um den Ergebnissen unserer Studie noch mehr Gewicht zu verleihen, sind Langzeitstudien mit dieser Fragestellung über mindestens ein Jahr mit einer großen Fallzahl wünschenswert.

Zusammengefasst sollte beim Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden eine gründliche Ursachenforschung betrieben werden, bevor EC-MPA pausiert oder die Dosis vermindert wird.

Deutlich bessere Ergebnisse als die der gastrointestinalen Zufriedenheit konnten bei der Evaluation der allgemeinen und gesundheitsspezifischen Lebensqualität erzielt werden. Die Auswertung der FLZ drei Monate nach Transplantation zeigt, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv im allgemeinen Teil (FLZ-A) eine hohe Lebenszufriedenheit vorliegt. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der gesamtdeutschen Normalbevölkerung, so zeigt sich bei beiden Kollektiven ein fast

identischer Summenscore. Mit 62,5 Punkten liegt das Normkollektiv nur 0,06 Punkte vor dem Studienkollektiv (Institut für Psychosomatik des Klinikums rechts der Isar, FLZ Normdaten 2006). Dialysepatienten hingegen liegen mit 37,5 Punkten weit unter diesen Werten. Vergleicht man nun die gesundheitspezifische Lebensqualität (FLZ-G) von Dialysepatienten mit der Transplantierten, so zeigt sich bei den Transplantierten ein fast doppelt so hoher Wert als bei Patienten an der Dialyse (Henrich 2006).

Diese Daten zeigen den deutlichen Vorteil der Transplantation gegenüber der Dialysebehandlung hinsichtlich der allgemeinen als auch der gesundheitspezifischen Lebensqualität. Trotz der Medikamentennebenwirkungen, die sich nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt beziehen, sondern auch unter anderem zu Veränderungen der Körperfettverteilung und dem Entstehen eines Diabetes mellitus führen, sind die Patienten genauso zufrieden wie ein gesundes Vergleichskollektiv und deutlich zufriedener als Dialysepatienten (Rockall 2003, S. 567; Kasiske 2003, S. 181). Ein wesentlicher Grund dafür kann in dem unabhängigeren Lebenswandel, der Möglichkeit, einer geregelten Arbeit nachzugehen sowie einer größeren Auswahl an Freizeitaktivitäten gesehen werden.

Limitationen unserer Ergebnisse sind in der geringen Fallzahl zu sehen, zudem konnte der Vergleich zwischen Dialyse und Transplantation nicht am gleichen Kollektiv durchgeführt werden.

Als letzter Punkt wird die Rolle der IMPDH und MPA im Hinblick auf das frühe Erkennen von Abstoßungsreaktionen sowie das therapeutic drug monitoring evaluiert.

Die Auswertung der Pharmakodynamik der IMPDH-Aktivität zeigt eine hochsignifikante Korrelation zwischen IMPDH-Hemmung und Entwicklung einer akuten Abstoßung. Diejenigen Patienten, die im Verlauf eine Abstoßungsreaktion entwickelt hatten, zeigten kurz nach Transplantation eine signifikant höhere IMPDH-Aktivität als diejenigen Patienten ohne Abstoßung. Auch wenn die IMPDH-Aktivität zwischen Zeitpunkt T1 und T2 abnimmt, ist auch zu Zeitpunkt T2 in der Gruppe mit

Abstoßung noch immer eine signifikant höhere Aktivität als in der Vergleichsgruppe zu verzeichnen, ebenso nach drei Monaten.

Vergleicht man die IMPDH-Aktivität vor Transplantation zwischen beiden Gruppen, zeigt sich, dass die IMPDH-Aktivität bei denjenigen Patienten, die im Verlauf ihre Niere abgestoßen haben, signifikant höher als bei den Patienten ohne Abstoßung war.

Dies bestätigen die Ergebnisse von Glander und Budde bezüglich der hohen interindividuellen Schwankungen der IMPDH-Aktivität bereits vor der Transplantation und der damit verbundenen späteren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und Abstoßungsreaktionen (Glander 2004, S. 2049; Budde 2007, S. 897). Auch Chiarelli et al. beobachteten starke interindividuelle Schwankungen der IMPDH-Aktivität, auch bei Patienten, die bereits über Jahre mit MMF behandelt wurden. Sie vermuten als Ursache genetische Faktoren, Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Infektionen sowie in vivo Faktoren wie Hämatokrit und Albumin (Chiarelli 2010, S. 46ff). Sombogaard et al. zeigten, dass ein genetischer Polymorphismus im IMPDH II Gen eine mögliche Ursache für eine erhöhte IMPDH-Aktivität darstellt (Sombogaard 2009, S. 626ff).

Im Gegensatz zu Budde et al. konnten wir zeigen, dass die MPA-Therapie zu einer Induktion der IMPDH führt (Budde 2007, S. 897). Auch Chiarelli et al. bestätigten diese Ergebnisse (Chiarelli 2010, S. 48).

Bezüglich des Calcineurininhibitors als Co-Medikation konnte kein statistischer Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Abstoßung beobachtet werden. Sowohl Ciclosporin A als auch Tacrolimus zeigten keine signifikanten Spiegelunterschiede zu beiden Zeitpunkten T1 und T2. Zudem ist in der Frühphase nach Nierentransplantation kein Einfluss des Calcineurininhibitors auf MPA-Talspiegel feststellbar, jedoch in beiden Gruppen ein hoch signifikanter Unterschied die IMPDH-Inhibition betreffend.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zur SYMPHONY-Studie, die 2007 von Ekberg veröffentlicht wurde. In dieser multizentrischen Studie an über 1600 Patienten wurden drei verschiedene, Calcineurininhibitor-reduzierte Behandlungsschemata mit

der Standardtherapie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass unter niedrig dosiertem Tacrolimus weniger durch Biopsie gesicherte Abstoßungen auftraten, jedoch im Vergleich zu den anderen Schemata (low dose Ciclosporin A, Standarddosierung von Ciclosporin A, sowie low dose Sirolimus) eine erhöhte Rate an neu aufgetretenem Diabetes mellitus in Kauf genommen werden musste (Ekberg 2007, S. 2571ff).

Auch sollten die Parameter „Abstoßung“ und „Nierenfunktion“ als Maßstab für die Effizienz eines Calcineurininhibitors überdacht werden, da zwar unter Tacrolimus weniger akute Abstoßungen zu verzeichnen sind, jedoch im Langzeit-Transplantat- und Patientenüberleben in keiner Studie ein Unterschied zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus beobachtet werden kann (Nashan 2009, S. 51). Auch Opelz et al., die in einer retrospektiven Studie 51.303 Patienten, die zwischen 1998 und 2007 transplantiert wurden, bezüglich des Fünf-Jahres-Transplantatüberlebens auswerteten, fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus (Opelz 2009, S795ff).

Zur Klärung der Frage sind weitere prospektive Studien mit hoher Fallzahl nötig, um den Einfluss der Calcineurininhibitoren auf die Entstehung von Abstoßungsreaktionen zu untersuchen.

Die Evaluation der MPA-Talspiegel als Marker für eine frühe Abstoßung zeigte im Gegensatz zur IMPDH keine Vorhersagekraft bezüglich einer Abstoßungsreaktion. Auch die Fünf-Punkt-AUCs zeigten keinen Zusammenhang bezüglich des Auftretens von Abstoßungen.

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit denjenigen von Shaw et al., die zwar gute Resultate bei der Anwendung der 12h-AUCs erzielten, jedoch nur eine schlechte Korrelation zwischen den AUCs und den Talspiegeln feststellten und somit die Aussagekraft der Talspiegel als gering betrachteten (Shaw 2001, S. 19ff). Auch Barraclough et al. konnten diese Daten reproduzieren (Barraclough 2010, S. 44ff). Borrows et al. hingegen zeigten bei Patienten unter Tacrolimus eine positive Korrelation zwischen MPA-Talspiegeln und 12h-AUCs (Borrows 2006, S. 126).

Drei weitere Studien mit großer Fallzahl wurden zum Thema MPA-basierte Dosierung durchgeführt. Die APOMYGRE-Studie ergab, dass Patienten, deren MPA-Dosierung auf Werten basierten, die mittels einer Drei-Punkt-MPA-AUC erhoben wurden, eine niedrigere Rate an Abstoßungsreaktionen zeigten als solche Patienten, die die Standarddosis MMF erhalten hatten (Le Meur 2007, S. 2502). Die FDCC-Studie zeigte, dass Patienten mit einer niedrigen MPA-Exposition drei Tage nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für eine akute Abstoßung aufwiesen. Zu späteren Zeitpunkten bestand diese Korrelation jedoch nicht mehr (van Gelder 2008, S. 1045ff). Die OPTICEPT-Studie verglich drei verschiedene Immunsuppressiva-Konstellationen miteinander: MMF (Dosierung anhand Talspiegeln) und niedrig dosierter Calcineurininhibitor (Gruppe A), MMF (Dosierung gemäß Talspiegel) und Calcineurininhibitor in Standarddosierung (Gruppe B) sowie MMF und Calcineurininhibitor in der Standarddosierung (Gruppe C). Es zeigte sich, dass die Ergebnisse in Gruppe A nicht schlechter waren als in Gruppe B und C und dass bei den Patienten in Gruppe A, die mit Tacrolimus therapiert wurden und hohe MPA-Spiegel aufwiesen, die Abstoßungsrate am niedrigsten war (Gaston 2009, S. 1616ff).

Der Unterschied zwischen der vorliegenden und den oben genannten Studien ist die Verwendung des magensaftresistenten Präparates EC-MPA in unserer Studie. Dieses besitzt im Vergleich zu MMF eine veränderte Wirkkinetik. Budde et al. fanden, dass TDM bei Patienten unter EC-MPA-Therapie schwerer durchführbar ist als unter MMF, da aufgrund der magensaftresistenten Formel sehr variable pharmakokinetische Profile entstehen, die weniger verlässlich sind als solche unter MMF (Budde 2007, S. 849). Die erste Arbeitsgruppe, die einen Zusammenhang zwischen MPA-AUCs und Abstoßung unter EC-MPA-Therapie herstellen konnte, waren Sommerer et al. Sie zeigte, dass alle Patienten mit Abstoßungsreaktionen eine MPA-Exposition unter dem geforderten Bereich aufwiesen, zusätzlich zeigte eine MPA-Exposition über dem Normbereich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen an. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurden hier nur Patienten eingeschlossen, denen Ciclosporin A als begleitende Immunsuppression verabreicht wurde. Ciclosporin A hemmt den enterohepatischen Kreislauf von MPA, so dass es zu keinem zweiten Peak in der MPA-Kinetik kommt. In der gleichen

Studie wurde zudem über den Zusammenhang zwischen IMPDH-Aktivität und Abstoßung beziehungsweise das Auftreten von Nebenwirkungen berichtet. Hierbei zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie. Der Zusammenhang zwischen MPA-Talspiegeln und IMPDH-Aktivität vor Medikamenteneinnahme war nur schwach ausgeprägt. Trotz adäquater MPA-Exposition bestand für Patienten mit niedriger IMPDH-Aktivität ein erhöhtes Infektionsrisiko. Unabhängig von der MPA-Exposition war die Tatsache, dass Patienten mit niedriger IMPDH-Aktivität ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von gastrointestinalen Nebenwirkungen hatten (Sommerer 2010, S. 351ff).

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die MPA ein sehr störanfälliger Marker ist um diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine Abstoßungsreaktion haben. Zwar konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen MPA-AUC basierter Medikamentendosierung und der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion herstellen, jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich und basieren nahezu ausschließlich auf der Verwendung von MMF. Die Wahl des Calcineurininhibitors sowie des MPA-Präparates (MMF vs. EC-MPA) haben einen bedeutenden Einfluss auf die MPA-Spiegel, so dass diese im therapeutic drug monitoring aktuell nicht verlässlich eingesetzt werden können.

Die IMPDH-Aktivität hingegen ist ein Marker, der unabhängig von MPA-Spiegeln sowie der Wahl des Calcineurininhibitors eine frühe Erkennung des Risikos für eine Abstoßungsreaktion ermöglicht. Auch eine Über- und Unterimmunsuppression kann durch Bestimmung der IMPDH-Aktivität angezeigt werden. So kann vor dem Auftreten klinischer Zeichen eine akute Abstoßung verhindert werden beziehungsweise eine zeitgerechte Intervention erfolgen.



## 5. Literaturverzeichnis

Albrecht W, Storck M, Pfetsch E, Martin W, Abendroth D: Development and application of a high-performance liquid chromatography-based assay for determination of the activity of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase in whole blood and isolated mononuclear cells. *Ther Drug Monit.* 22 (2000) 283-94.

Allison AC, Eugui EM: Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant.* 10(1 Pt 2) (1996) 77-84.

Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Transplantation* 80 2 Suppl (2005) 181-90.

Allison AC, Eugui EM: Mechanisms of action of Mycophenolate Mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 80 (2005) S181-S190

Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, Roettele J, Schmouder R: Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 19 (2005) 199-206

Arns W, Cibrik DM, Walker RG, Mourad G, Budde K, Mueller EA, Vincenti F: Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation* 82 (2006) 1004-12

Bargiel-Matusiewicz K: Psychological influence on the psychical state of hemodialysis patients. *J Physiol Pharmacol.* 57 (2006) Suppl. 4 33-8

Barnard, CN: Human heart transplantation. *100* (1969) 91-104

Barracough KA, Isbel NM, Staats CE: Evaluation of the mycophenolic acid exposure estimation methods used in the APOMYGERE, FDCC, and Optcept trials. *Transplantation* 90 (2010) 44-51

Blake PG: Integrated end-stage renal disease care: the role of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001) Suppl 5 61-6

Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, Owen J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D: Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant.* 6 (2006) 121-8

Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M, ERL B302 Study Group: Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant.* 4 (2004) 237-43

Budde K, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Waiser J, Fritsche L, Neumayer HH.: Enteric-coated mycophenolate sodium: safe conversion from mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant recipients. *Transplant Proc* 36 (2004) 524S-527S

Budde K, Knoll G, Curtis J, Kahana L, Pohanka E, Seifu Y, Neumayer HH: Safety and efficacy after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium: results of a 1-year extension study. *Transplant Proc.* 37 (2005) 912-5

Budde K, Bauer S, Hambach P, Hahn U, Röblitz H, Mai I, Diekmann F, Neumayer HH; Glander P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients. *Am J Transplant.* 7 (2007) 888-98.

Campos RP, Do Nascimento MM, Chula DC, Do Nascimento DE, Riella MC: Stenosis in hemodialysis arteriovenous fistula: evaluation and treatment. *Hemodial Int.* 10 (2006) 152-61

CellCept [Packungsbeilage]. Nutley NJ: Roche Laboratories, Inc. 2005

Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R: Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation* 15 (2006) 1290-7

Chiarelli LR, Molinaro M, Libetta C, Tinelli C, Cosmai L, Valentini G, Dal Canton A, Regazzi M: Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 69 (2010) 38-50.

Ciancio G, Miller J, Gonwa TA: Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 80 (2005) S191-S200

Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M: Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 22 (2007) 2440-8

Derom, F, Barbier F, Ringoir S, Versieck J, Raemdonck R: Human lung transplantation. *Br J Surg.* 56 (1969) 707

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítka S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Venreterghem Y, Daloze P, Halloran PF, ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Eng J Med* 357 (2007) 2562-75

European Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61 (1996) 1029-37.

Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmülling C, Neugebauer E, Troidl H: Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 82 (1995) 216-22

Fahrenberg J: Somatic complaints in the German population. *J Psychosom Res.* 39 (1995) 809-17

Finkelstein FO, Finkelstein SH: Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 15 (2000) 1911-13

Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, Hammind JA, Whisenant T, Lanigan CM, Head SR, Salomon DR: De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Transplantation* 4 (2004) 2562-75

Frei, U, Schober-Halstenberg, H.-J.: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. *Quasi Niere gGmbH* (2008) 1-54

Gaston RS, Kaplan B, Shan T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, Mulgaonkar S, Meier-Kriesche HU, Patel D, Bloom RD: Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant.* 9 (2009) 1607-19

Glander P, Hambach P, Braun KP, Fritsche L, Giessing M, Mai I, Einecke G, Waiser J, Neumayer HH, Budde K: Pre-transplant inosine monophosphate dehydrogenase activity is associated with clinical outcome after renal transplantation. *Am J Transplant* 4 (2004) 2045-51

Gütgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Käufer C: Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. *Dtsch Med Wochenschr.* 94 (1969) 1713-7

Hardinger KL; Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA: Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Int.* 17 (2004) 609-16

Helderman JH: Prophylaxis and treatment of gastrointestinal complications following transplantation. *Clin Transplant* 15 Suppl 4 (2001) 29-35

Heller T, van Gelder T, Budde K, de Fijter JW, Kuypers D, Arns W, Schmidt J, Rostaing L, Powis SH; Claesson K, Macphee IA, Pohanka E, Engelmayer J, Brandhorst G, Oellerich M, Armstrong VW: Plasma concentrations of mycophenolic acid acyl glucuronide are not associated with diarrhea in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 7 (2007) 1822-31

Henrich G, Herschbach P: Questions on life satisfaction (FLZ) – A short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess* 16 (2000) 150-9

Henrich G: Grundausswertung des Pilotprojekts „Besser leben an der Dialyse“. 08.12.2006, Institut für Psychosomatik des Klinikums rechts der Isar

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3 (2003) 178-85

Kimura H, Ozaki N: Diagnosis and treatment of depression in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 10 (2006) 328-32

Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C: Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 14 (2003) 2381-6

Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N: A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 50 (1996) 235-42

Lee WC, Lian JD, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH: Long-term beneficial effect of tacrolimus conversion on renal transplant recipients. *Ren Fail.* 27 (2005) 501-6

Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, Hurault de Ligny B, Rostaing L, Thervet E, Szlag JC, Rérolle JP, Rousseau A, Touchard G, Marquet P: Individualised mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 7 (2007) 2496–503.

Loubeau PR, Loubeau JM, Jantzen R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Prog Transplant.* 11 (2001) 291-7.

Malinowski M, Martus P, Neuhaus P, Stockmann M: The influence of commonly used immunosuppressive drugs on the small bowel functions - a comparative experimental study. *Ann Transplant.* 14 (2009) 38-44

Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, De Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT: Quality of life over time in dialysis: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int.* 56 (1999) 720-8

Muller H, Solari S, Zuniga C, Guerra I, Troncoso J, Ovalle R, Morente J, Pedreros C: Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in kidney transplant patients: a abbreviated sampling strategy. *Transplant Proc.* 39 (2007) 596-9.

Murray JE, Tilney NL, Wilson RE: Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg.* 184 (1976) 565-73

Murray, JE: Reflections on the first successful kidney transplantation. *World J Surg* 6 (1982) 372-6

Nashan B: Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplant Rev* 23 (2009) 47-52

Niechzial, M.: Lebensqualität unter Dialyse und nach Nierentransplantation. Bundesgesundhbl.Gesundheitsforsch.Gesundheitsschutz 43 (2000) 285-289

Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Rajab A, Ferguson RM: The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. Clin Transplant 17 (2003) 200-5

Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study: Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. Transplantation 87 (2009) 795-802

Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA 270 (1993) 1339-43.

Reimer J, Franke GH, Lütker P, Kohnle M, Gerken G, Philipp T, Heemann U.: Quality of life in patients before and after kidney transplantation. Psychother Psychosom Med Psychol. 52 (2002) 16-23.

Ransom JT: Mechanism of action of mycophenolate mofetil. Ther Drug Monit. 17 (1995) 681-4

Risaliti A, Sainz-Barriga M, Baccarani U, Adani GL, Montanaro D, Gropuzzo M, Tullissi P, Boscutti G, Lorenzin D, Mioni G, Bresadola F: Surgical complications after kidney transplantation. G Ital Nephrol 21 (2004) 43-7

Rockall AG; Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Reznick RH: Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 149 (2003) 561-7

Rubin RH: Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. Clin Transplant 15 Suppl 4 (2001) 11-22

Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M; ERL B301 Study Groups: Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 4 (2003) 231-6

Salvadori M; ERL 8301 Study Group: Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant patients. Transplant Proc. 37 (2005) 909-11.

Schippers HM, Kalff MW.:Cost comparison haemodialysis and renal transplantation. Tissue Antigens. 7 (1976) 86-90.

Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M: Identification of a pharmacologically active metabolite of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Clin Chem. 45 (1999) 419-22

Sellin JH: The pathophysiology of diarrhea: Clin Transplant 15 Suppl 4 (2001) 2-10

Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal and heart transplant patients. Clin Biochem. 34 (2001) 17-22

Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL: Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. Am J Transplant 3 (2003) 534-42

Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 60 (1995) 225-32

Sollinger HW: A Few memories from the beginning... . Transplantation 80 (2005) S178-S180

Sombogaard F, van Schaik RH, Mathot RA, Budde K, van der Werf M, Vulto AG, Weimar W, Glander P, Essieux L, van Gelder T: Interpatient variability in IMPDH activity in MMF-treated renal transplant patients is correlated with IMPDH type II 3757T > C polymorphism. Pharmacogenet Genomics. 19 (2009) 626-34.

Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M, Glander P, Budde K, Schwenger V, Mikus G, Zeier M: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. Br J Clin Pharmacol 69 (2010) 346-57

Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Bjornsson ES: The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. Nephrol Dial Transplant 17 (2002) 1434-9

Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G: GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci. 33 (1988) 129-34

Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R: Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. Transplant Proc. 37 (2005) 852-5

The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 61 (1996) 1029-37

van Gelder T, Shaw LM: The rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. Transplantation. 80 (2005) S244-S253

van Gelder, T: Mycophenolate mofetil: how to further improve using an already successful drug? *Am J Transplant.* 5 (2005) 199-200

van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Marmelok RD: Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 86 (2008) 1043-51

Wieland E, Shipkova M, Schellhaas U, Schütz E, Niedmann PD, Armstrong VW, Oellerich M: Induction of cytokine release by the acyl glucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects? *Clin Biochem.* 33 (2000) 107-13

Winsett RP, Arheart K, Stratta RJ, Alloway R, Wicks MN, Gaber AO, Hathaway DK: Evaluation of an immunosuppressant side effect instrument. *Prog Transplant.* 14 (2004) 210-6

Vasquez EM, Sifontis NM, Pollak R, Benedetti E: Impact of mycophenolate mofetil on recurrent rejection in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 25 (2001) 253-7

Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, Powe NR: Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol.* 15 (2004) 743-53

Yang JW, Lee PH, Hutchinson IV, Pravica V, Shah T, Min DI: Genetic polymorphisms of MRP2 and UGT2B7 and gastrointestinal symptoms in renal transplant recipients taking mycophenolic acid. *Ther Drug Monit.* 31 (2009) 542-8

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Nierentransplantation ist ein etabliertes Verfahren in der Therapie von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion ist eine große Auswahl an Immunsuppressiva verfügbar, die jedoch alle mit Nebenwirkungen behaftet sind. Unter der Therapie mit enteric-coated mycophenolic acid (EC-MPA), die als Inhibitor des Enzyms Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) die Proliferation von B- und T-Zellen hemmt und trotz hoher interindividueller Schwankungen der IMPDH-Aktivität in einer Standarddosis verabreicht wird, können diese überwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen auch durch eine Überdosierung des Medikaments zu Stande kommen. Gleichzeitig erhöht eine zu geringe Medikamentendosis das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Auch die Abbauprodukte der MPA werden als Ursache für die gastrointestinalen Beschwerden diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten nach Nierentransplantation hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie die Evaluation des Stellenwertes der IMPDH-Enzymaktivitätsmessung zur Vermeidung einer Abstoßung und einer individuellen Dosisfindung.

**Methoden:** Nach Zustimmung durch die Ethikkommission wurden insgesamt 63 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte die Evaluation der gastrointestinalen Nebenwirkungen mittels verschiedener standardisierter Fragebögen (Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), Freiburger Beschwerdenliste revidierte Form (FBL-R) sowie die Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)) zu drei definierten Zeitpunkten (vor Transplantation, 2 Wochen sowie 3 Monate später). Die IMPDH-Aktivitätsmessung wurde anhand einer 5-Punkt-Kinetik bestimmt, um die area under curve (AUC) über einen Zeitraum von 4 Stunden ermitteln zu können. Die Medikamentenkinetiken wurden ebenfalls zu drei festgelegten Zeitpunkten durchgeführt (zwischen Tag 3-5, Tag 11-14 sowie 3 Monate postoperativ). Anhand des gleichen Schemas erfolgte die Messung der Abfallprodukte der EC-MPA, Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) und acetyliertes Mycophenolsäureglucuronid (AcMPAG).



**Ergebnisse:** Patienten nach Nierentransplantation zeigten drei Monate postoperativ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert eine ähnlich hohe gastrointestinale Zufriedenheit. Dieses Ergebnis konnte in allen drei Fragebögen reproduziert werden. In den Fragen zur Lebenszufriedenheit, die nur drei Monate postoperativ erhoben wurden, zeigte sich ein mit der gesamtdeutschen Lebensqualität vergleichbarer Wert. Bezüglich der IMPDH-Messung fiel ein erhöhtes Abstoßungsrisiko bei Patienten mit geringer Enzym-Hemmung und damit hoher Aktivität auf. Ein Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und erhöhten MPAG- sowie AcMPAG-Werten konnte nicht beobachtet werden.

**Schlussfolgerung:** Die gastrointestinale Lebenszufriedenheit ist unter EC-MPA Therapie nicht schlechter als unter Dialyse. Insgesamt ist die Lebenszufriedenheit nierentransplantierte Patienten vergleichbar mit dem bundesdeutschen Durchschnitt und deutlich höher als bei Dialysepatienten. Die Abfallprodukte der MPA scheinen insgesamt keine Rolle in der Entstehung der Nebenwirkungen zu spielen. Jedoch konnte ein positiver Effekt der IMPDH-Aktivitätsmessung gezeigt werden, da die IMPDH-Aktivität als unabhängiger Marker eine frühe Erkennung des Abstoßungsrisikos ermöglicht. Auch eine Über- und Unterimmunsuppression, die durch interindividuelle Schwankung der IMPDH-Aktivität zustande kommt, kann angezeigt werden. So kann vor dem Auftreten klinischer Zeichen eine akute Abstoßung verhindert werden beziehungsweise eine zeitgerechte Intervention erfolgen.

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Thorban für die Übernahme meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit der Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit an der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Matthias Raggi, der meine Doktorarbeit intensiv betreut hat und immer für Rat und Tag bereit stand.

Mein Dank gilt weiter allen Mitarbeitern der „Arbeitsgruppe Sepsis“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Holzmann, allen voran Felicitas Altmayr, die mir den Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt und mich geduldig in die Methodik eingearbeitet hat. Es war eine stets angenehme und entspannte Zusammenarbeit.

Zu allerletzt möchte ich meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums sowie der Dissertation danken, sie haben mich stets ermutigt und unterstützt.

## 8. Lebenslauf

### Barbara Stephanie Siebert

#### Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 08.11.1984  
Geburtsort: Isny im Allgäu  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

#### Schulbildung:

09/1991- 08/1994: Besuch der Grundschule in Kirchdorf am Inn  
09/1994- 05/2003: Besuch des Finsterwalder Gymnasiums in Rosenheim  
27.06.2003: Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife mit der Gesamtnote  
„sehr gut“ (1,3)  
Leistungskurse: Englisch, Biologie

#### Studium:

10/2003: Beginn des Studiums der Humanmedizin (Vorklinik) an der  
Ludwig- Maximilians- Universität München  
25.08. 2005: Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der  
Gesamtnote „gut“ (2,5)  
10/2005-06/2010: Studium der Humanmedizin (Klinik und Praktisches Jahr) an der  
Technischen Universität München  
01.06.2010: Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der  
Gesamtnote „sehr gut“ (1,5)  
07/2010: Approbation als Ärztin