

Der Einsatz von MeltDose® Tacrolimus (LCPT) nach Lebertransplantation kann die Calcineurin-Inhibitor-induzierte Nephrotoxizität reduzieren

Johannes von Einsiedel¹, Gerold Thölking², Christian Wilms¹, Elena Vorona¹, Arne Bokemeyer¹, Hartmut H. Schmidt¹, Iyad Kabar¹, Anna Hüsing-Kabar¹

¹Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Klinische Infektiologie), Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Marienhospital Steinfurt, Klinik für Innere Medizin, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Steinfurt, Deutschland

E-Mail: johannes.voneinsiedel@ukmuenster.de

Einleitung

Bei der leitliniengerechten Immunsuppression lebertransplanzierter Patienten mit Tacrolimus ist die Verschlechterung der Nierenfunktion eine häufige Komplikation. Das Risiko für diese Calcineurin-Inhibitor-induzierte Nephrotoxizität (CNIT) ist assoziiert mit der Höhe der täglichen Tacrolimusdosis. Durch Verbesserung der Bioverfügbarkeit, ausgedrückt als Quotient aus Konzentration und Dosis (C/D Ratio), lässt sich das Risiko bei sinkenden Tagesdosen möglicherweise senken. Mit einer reduzierten Partikelgröße und verbesserten Kinetik weist MeltDose® Tacrolimus (LCPT) eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf und führt dadurch zu einer Reduktion der Tagesdosis.

Diese Studie beschreibt die Veränderung der Nierenfunktion lebertransplanzierter Patienten, ausgedrückt als glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), nach Umstellung auf LCPT.

Methoden

Wir führten zwischen März 2017 und August 2019 eine Beobachtungsstudie mit 121 lebertransplantierten Patienten durch, die vor Studienbeginn mit einem herkömmlichen Tacrolimuspräparat behandelt wurden (vgl. Abb. 1). 61 Patienten wurden in der initialen Phase auf LCPT umgestellt (Interventionsgruppe), 60 Patienten verblieben bei der ursprünglichen Therapie (Vergleichsgruppe). Die klinischen Daten wurden zu Studienbeginn sowie in der zwölfmonatigen Nachbeobachtungsphase erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS® Statistics Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

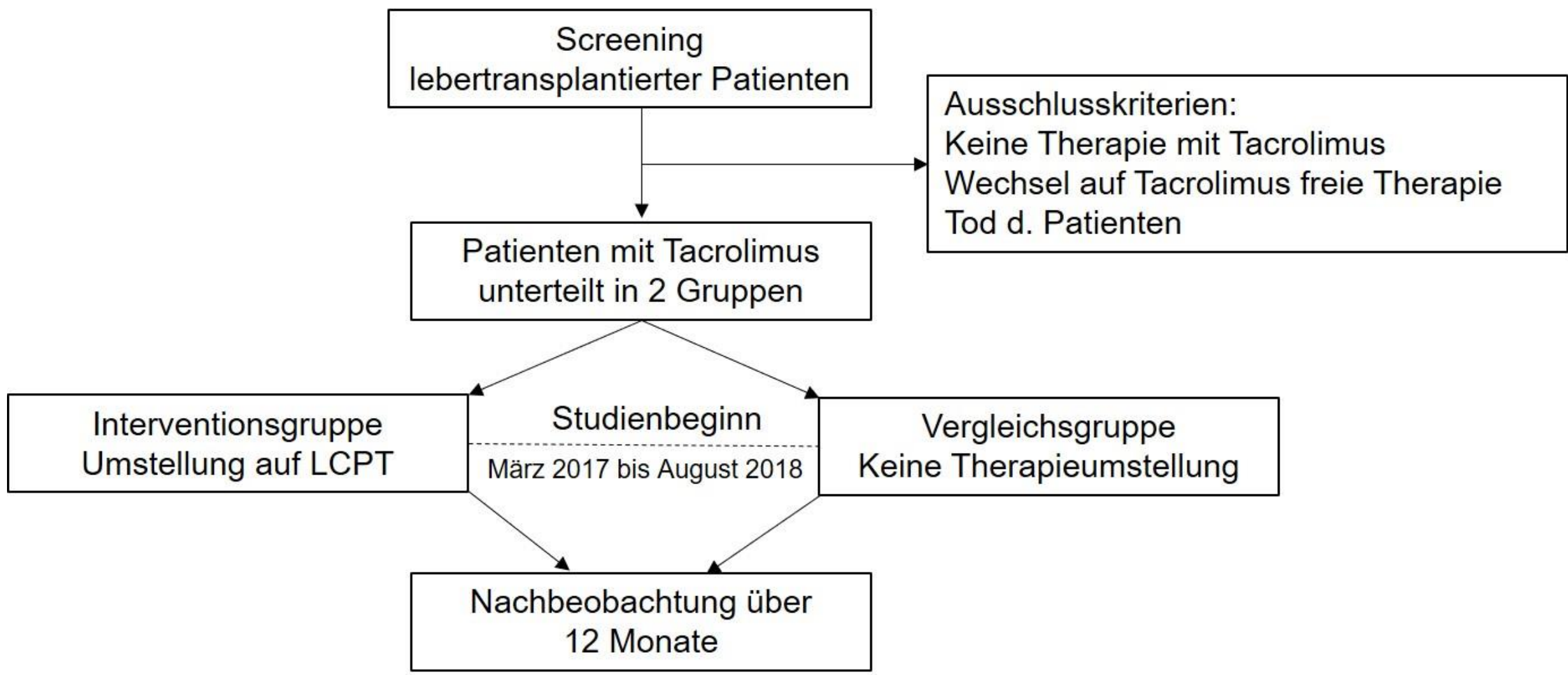


Abb. 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns

Tab. 1: Demographische und klinische Daten zu Studienbeginn. Ergebnisse angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

	Interventionsgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
N	61	60	-
Alter	51,1 $\pm$ 15,9	56,1 $\pm$ 12,7	0,054
Geschlecht (m/w)	29 / 32	38 / 22	0,101
BMI (kg/m ²)	26,7 $\pm$ 6,1	25,6 $\pm$ 5,0	0,310
Arterielle Hypertonie	36 (59,0 %)	37 (61,7 %)	0,853
Diabetes mellitus	18 (29,5 %)	17 (28,3 %)	1,000
Hyperlipidämie	19 (31,1 %)	14 (23,3 %)	0,415

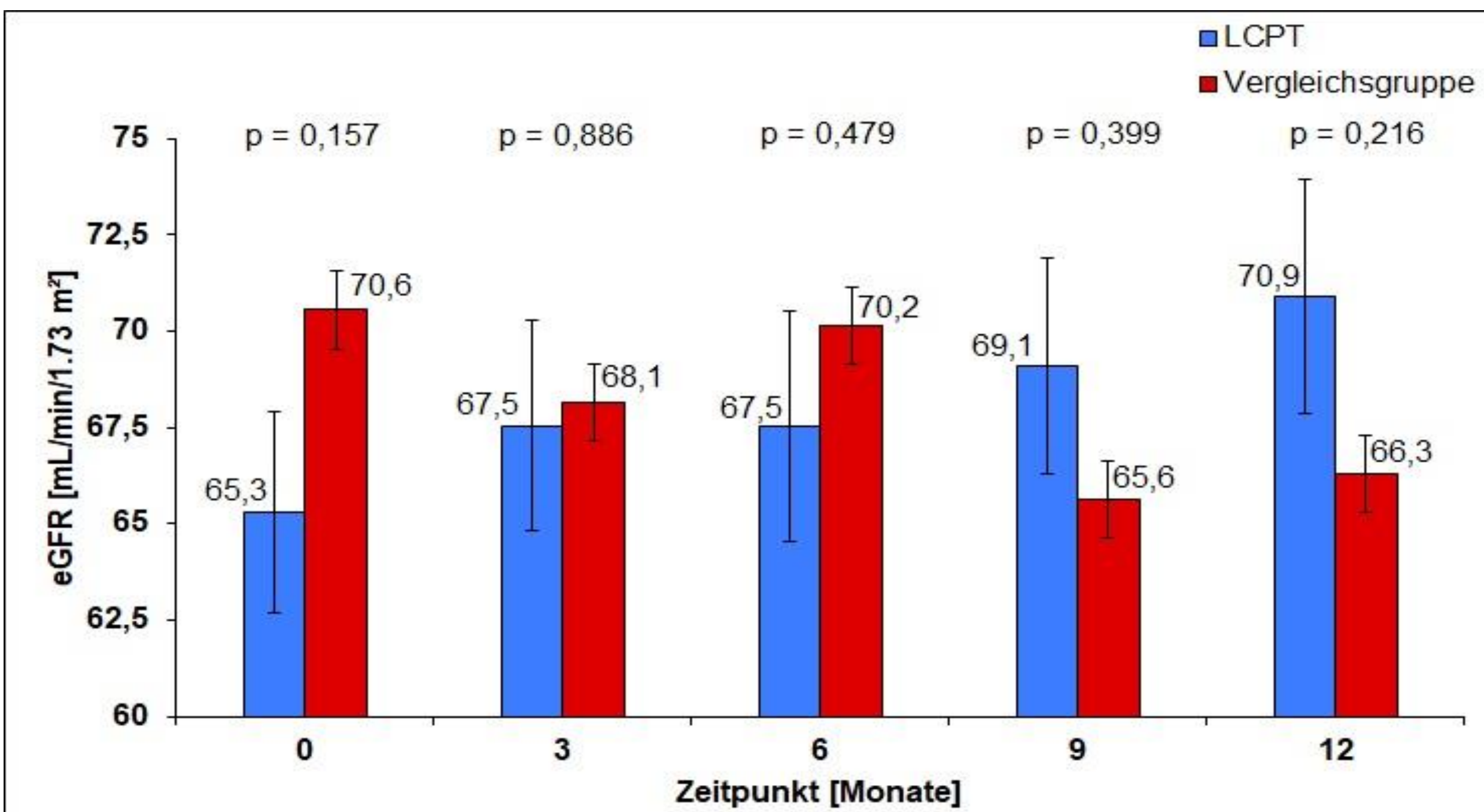


Abb. 2: Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beider Studiengruppen im zwölfmonatigen Verlauf. Verbesserung der durchschnittlichen eGFR unter LCPT und Verschlechterung unter herkömmlichem Tacrolimus. Darstellung des Standardfehlers durch die Fehlerbalken.

Table 2: Konzentrations-Dosis-Quotient (C/D Ratio), tägliche Tacrolimusdosis und Blutkonzentration im zeitlichen Verlauf. Angabe als Median (Minimum-Maximum).

	Zeitpunkt	Interventionsgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
C/D Ratio [ng/mL*1/mg]	t ₀	1,68 (0,30-13,45)	1,76 (0,38-7,40)	0,362
	t ₃	2,03 (0,33-13,60)	1,83 (0,41-7,00)	0,735
	t ₆	2,33 (0,77-8,47)	1,63 (0,68-7,40)	0,011
	t ₉	2,13 (0,60-9,33)	1,70 (0,54-7,20)	0,136
	t ₁₂	2,52 (0,58-6,40)	1,75 (0,49-6,40)	0,009
Tagesdosis [mg]	t ₀	3,0 (1,0-22,0)	2,8 (0,5-10,0)	0,044
	t ₃	2,0 (0,8-8,0)	2,5 (0,5-9,0)	0,330
	t ₆	2,0 (0,8-5,0)	2,5 (0,5-7,0)	0,248
	t ₉	2,0 (0,4-6,0)	2,5 (0,5-9,0)	0,060
	t ₁₂	2,0 (0,4-7,8)	2,5 (0,5-10,0)	0,047
Blutkonzentration [ng/mL]	t ₀	6,0 (1,5-26,9)	4,7 (1,5-14,3)	0,005
	t ₃	4,6 (0,5-13,1)	4,4 (2,2-10,4)	0,863
	t ₆	4,7 (1,5-12,7)	4,1 (2,0-10,9)	0,022
	t ₉	4,3 (1,5-15,1)	4,0 (1,9-10,1)	0,867
	t ₁₂	4,4 (2,2-11,8)	4,1 (1,6-15,6)	0,283

Ergebnisse

Hinsichtlich der demographischen und klinischen Daten (vgl. Tab. 1) konnten zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Umstellung auf LCPT führte zu einer Reduktion der Tacrolimusdosis um 30 % und einer Steigerung der medianen C/D Ratio im zwölfmonatigen Verlauf (vgl. Tab. 2). Patienten unter LCPT hatten am Ende der Studie eine signifikant höhere C/D Ratio als Patienten der Vergleichsgruppe bei vergleichbaren Blutkonzentrationen.

Die Nierenfunktion, ausgedrückt als mittlere glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), war in der Vergleichsgruppe vor Studienbeginn gegenüber der Interventionsgruppe erhöht (vgl. Abb. 2). Im weiteren Studienverlauf kam es zu einer Verschlechterung der Nierenleistung unter herkömmlich freisetzendem Tacrolimus und einer Verbesserung unter LCPT. Die individuelle Veränderung der Nierenfunktion der Patienten, ausgedrückt als Differenz zum Ausgangswert (Δ eGFR), wies unter LCPT bereits 3 Monate nach der Umstellung eine Verbesserung auf und steigerte sich bis zum Studienende um 4,7 mL/min/1,73 m² (vgl. Abb. 3). Unter herkömmlich freisetzendem Tacrolimus verschlechterte sich die Nierenfunktion kontinuierlich und wies am Ende der Studie eine Reduktion um -4,3 mL/min/1,73 m² gegenüber dem Ausgangswert auf. Patienten mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus profitierten gleichermaßen von einer Umstellung auf LCPT. In der univariaten, multivariablen Analyse konnte als unabhängige Einflussgröße ausschließlich die Umstellung auf LCPT identifiziert werden.

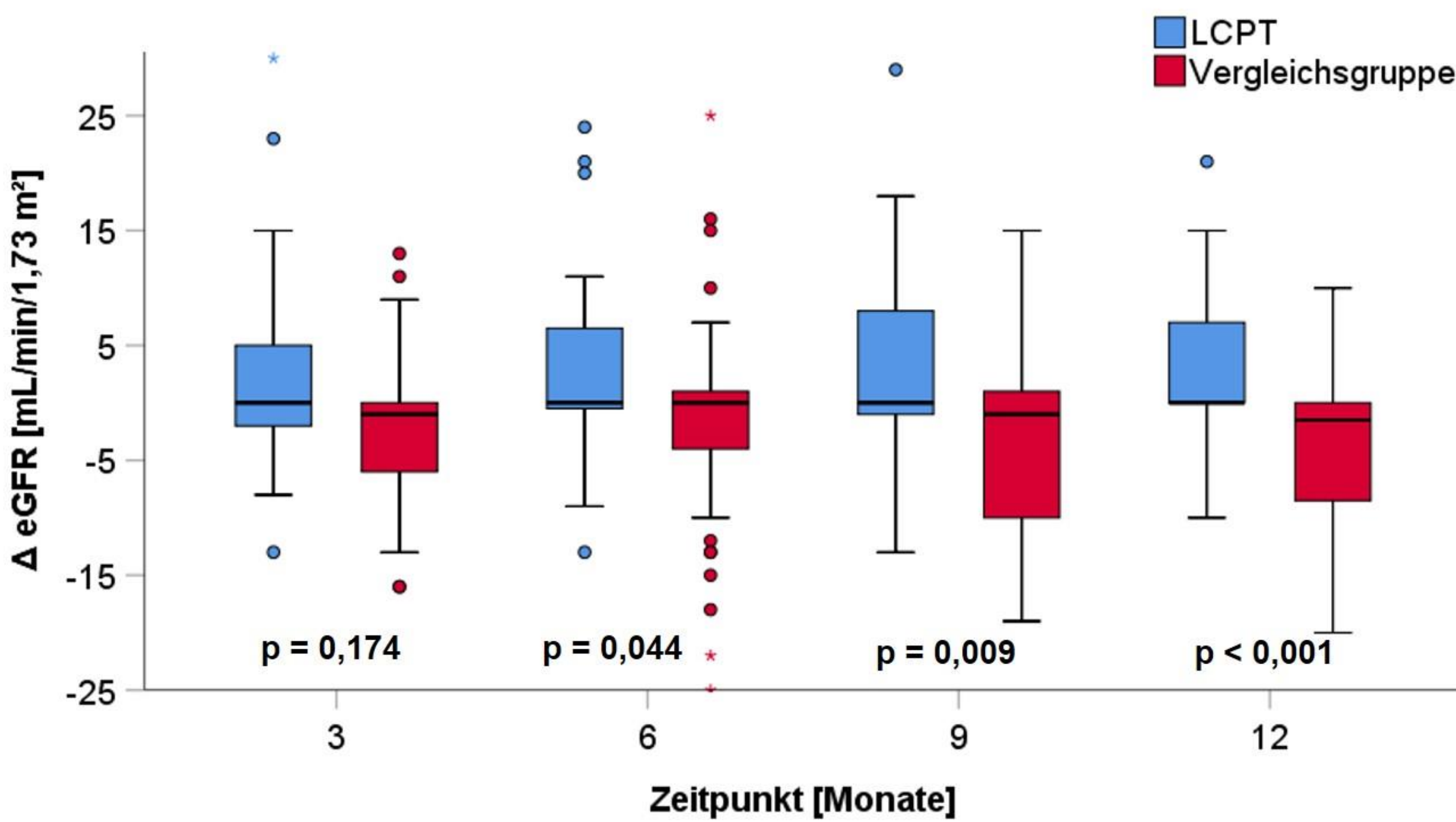


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Veränderung der Nierenfunktion über 12 Monate, dargestellt als Differenzwerte (Δ eGFR) zum jeweiligen Zeitpunkt bezogen auf den Ausgangswert. Verbesserung der individuellen Nierenfunktion unter LCPT und Verschlechterung unter herkömmlich freisetzendem Tacrolimus.

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Umstellung lebertransplanzierter Patienten von herkömmlich freisetzendem Tacrolimus auf LCPT zu einer signifikanten Steigerung der C/D Ratio bei gleichbleibenden Blutkonzentrationen führt. Patienten unter LCPT profitierten von einer Verbesserung der Nierenfunktion im zwölfmonatigen Studienverlauf.