

Aus der Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten
Nieren- und Hochdruckkrankheiten
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die C/D Ratio von Tacrolimus bei nierentransplantierten Patienten

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von
Tobias Schulze Dieckhoff
aus Münster

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Rouven Berndt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.10.2021

gez.: Prof. Dr. rer. nat. Stefan Krautwald

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Terminale Nierenerkrankung.....	1
1.2 Nierentransplantation	3
1.3 Klinische Erfolge einer Transplantation.....	4
1.4 Immunsuppression.....	5
1.4.1 Induktionstherapie	5
1.4.2 Erhaltungstherapie	6
1.4.3 Pharmakokinetik und Pharmakogenetik von Tacrolimus	8
1.4.4 Unerwünschte Wirkungen.....	9
1.5 Fragestellung	12
2. Methoden	14
2.1 Studienübersicht	14
2.2 Patientenauswahl.....	15
2.3 Immunsuppression.....	15
2.4 Datenerhebung	16
2.5 Dokumentation.....	16
2.6 Messmethoden, Definitionen und Studienbestimmungen	16
2.6.1 Messmethoden	16
2.6.2 C/D-Ratio von Tacrolimus.....	17
2.6.3 Messzeitpunkte.....	18
2.6.4 Metabolisierungsstatus.....	18
2.6.5 Virämie und Virusinfektion	18
2.6.6 Biopsien.....	19
2.6.7 Rejektionen.....	19
2.7 Statistik	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Studienteilnehmer und Patientencharakteristika	20
3.2 Dynamik des Tacrolimus-Metabolisierungsstatus	23
3.3 Immunsuppression.....	26
3.4 Klinische Endpunkte.....	30
4. Diskussion	36

5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	53
7. Danksagung	VI
8. Veröffentlichung und Poster	VII

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BKV	BK-Virus
BKVAN	BKV-assoziierte Nephropathie
C/D-Ratio	Konzentration/Dosis-Ratio
CKD	Chronic kidney disease
CMV	Zytomegalievirus
CNI-Toxizität	Calcineurininhibitortoxizität
CYP	Cytochrom P450 System
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FKBP-12	FK Bindungs Protein 12
MDRD	Modification of diet in renal disease
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MW	Mittelwert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTDM	Post transplant diabetes mellitus
SD	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienübersicht	18
Abbildung 2: Patientenübersicht.	21
Abbildung 3: Tacrolimus-Metabolisierungsstatus nierentransplantierte Patientinnen und Patienten im 1. Jahr nach Transplantation.	24
Abbildung 4: Histogramme der Tacrolimus-C/D-Ratio zum Monat 1, 3, 6 und 12. ...	25
Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven der rejektionsfreien Zeit in Abhängigkeit des Metabolisierungsstatus. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1.	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen der Immunsuppressiva.....	11
Tabelle 2: Patientencharakteristika. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1.....	22
Tabelle 3: Immunsuppression.....	26
Tabelle 4: Medikamentendosen, Blutspiegel und C/D-Ratio im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1.....	27
Tabelle 5: Medikamentendosen, Blutspiegel und C/D-Ratio im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats.	29
Tabelle 6: Klinisches Outcome im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1.....	31
Tabelle 7: Virusinfektionen im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats.	32
Tabelle 8: Klinisches Outcome im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats.	33
Tabelle 9: Rejektionen in Abhängigkeit des Tacrolimus-Talspiegels.	34

1. Einleitung

Eine Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl im Rahmen einer terminalen Nierenerkrankung, da hierdurch sowohl die Lebensqualität als auch das Langzeitüberleben verbessert werden können. Mithilfe von Forschung und Innovationen konnten die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben kurzfristig gesteigert werden, eine weitere Steigerung des Langzeitüberlebens konnte allerdings aufgrund medikamentöser Nebenwirkungen wie z. B. einer Calcineurininhibitortoxizität in den letzten Jahren nur unzureichend erreicht werden (1).

1.1 Terminale Nierenerkrankung

Die terminale Nierenerkrankung beschreibt das dauerhafte Versagen der Nierenfunktion und entsteht in den meisten Fällen als Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ CKD), seltener ist ein akuter Nierenfunktionsverlust z. B. im Rahmen eines toxischen Nierenversagens Ursache der terminalen Nierenerkrankung.

Die häufigsten Ursachen der chronischen bzw. terminalen Niereninsuffizienz sind der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie, welche zusammen für über 50 % der terminalen Nierenfunktionseinschränkungen verantwortlich sind (2). Die zugrundeliegenden Ursachen einer Niereninsuffizienz variieren allerdings in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status und von regionalen Unterschieden. In Ländern und Bevölkerungsgruppen mit hohem Einkommen führt die steigende Inzidenz von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Adipositas, zusammengefasst unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“, sowie eine alternde Bevölkerungsstruktur zu einer Zunahme der chronischen Niereninsuffizienz. In Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Status bzw. einem niedrigen Einkommen führen relativ gesehen häufiger Glomerulonephritiden oder unklare Nierenerkrankungen zu einer chronischen Niereninsuffizienz, während in Afrika und Asien oft auch toxische Substanzen als Ursache einer Nierenschädigung vorkommen (2).

Neben einem deutlich erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden chronisch niereninsuffiziente Personen häufig an renaler Anämie und weisen einen gestörten Knochenstoffwechsel und Mineralienhaushalt auf.

Aufgrund einer zunehmenden Inzidenz, dem deutlich erhöhten Risiko für Komorbiditäten sowie den hohen Kosten für das Gesundheitssystem hat die terminale Niereninsuffizienz sowohl aus medizinischen als auch aus sozioökonomischen Gesichtspunkten eine große Relevanz (3).

In industrialisierten Ländern wie den USA oder Australien wird die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz mit bis zu 11% angegeben. Eine Studie aus Deutschland zeigte eine verringerte Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) als Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz bei ca. 2,3% der Bevölkerung im Alter von 18 – 79 Jahren. Eine Albuminurie von $\geq 30 \text{ mg/l}$ als mögliches Zeichen einer chronischen Nierenschädigung lag bei 11,5% der Bevölkerung vor (4). Die Anzahl an Todesfällen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz steigt seit 1990 an und die Weltgesundheitsorganisation geht bis zum Jahr 2030 von einer weiteren Zunahme der CKD-assoziierten Todesfälle auf 14 von 100.000 Personen aus (2). In einer großen amerikanischen Studie mit 27.998 chronisch nierenkranken Personen konnte gezeigt werden, dass in den Stadien 2, 3, und 4 der chronischen Niereninsuffizienz eine Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5) in 1,1%, 1,3% und 19,9% eintrat. Die Sterblichkeit lag bei 19,5%, 24,3% und 45,7% (5).

Nach Eintritt einer terminalen Nierenfunktionseinschränkung wird ein Nierenersatzverfahren notwendig, falls kein palliatives Versorgungskonzept eingeleitet wird. Zu den Nierenersatzverfahren gehören die Hämodialyse, Peritonealdialyse sowie die Nierentransplantation. Im Jahr 2018 erhielten nach Angaben der kassenärztlichen Vereinigung in Deutschland 91.914 Personen eine Dialysetherapie. Neu begonnen wurde eine Dialyse bei 12.426 Personen. In über 93 % der Fälle wurde eine Hämodialyse durchgeführt, bei 5,85 % eine Peritonealdialyse (6). Im Jahr 2018 und 2019 befanden sich 7.526 bzw. 7.148 Personen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (7), 2.291 bzw. 2.132 Personen erhielten in diesen Jahren ein Transplantat (8,9).

1.2 Nierentransplantation

Als einzige kurative Therapieoption einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl. Die Geschichte der Nierentransplantation reicht zurück bis in die Anfänge des 20. Jahrhunderts, als Emerich Ullmann im Jahr 1902 erstmalig eine Nierentransplantation an einem Hund vornahm. In den Folgejahren wurden Versuche mit Xenotransplantationen zwischen Affen, Hunden, Lämmern, Ziegen und Menschen durchgeführt, allerdings ohne Erfolg. Die erste Transplantation von Mensch zu Mensch wurde im Jahr 1911 durch Levi Hammond und Howard Sutton in den USA durchgeführt, jedoch ebenfalls ohne Erfolg. Im Jahr 1933 wurde ein erneuter Transplantationsversuch von Mensch zu Mensch als Leichennierentransplantation durch Yuri Voronoy vollführt. Zu einer Organfunktion kam es nicht und die Patientin verstarb nach wenigen Tagen. Den erstmaligen temporären Erfolg mit einer Nierentransplantation erzielte Richard H. Lawler im Jahr 1950 in den USA. Die transplantierte Leichenniere funktionierte für 53 Tage. Eine Lebendverwandtenspende wurde erstmalig 1952 durch Louis Michon in Frankreich durchgeführt und es konnte eine Transplantatfunktion für 23 Tage erreicht werden. Auch eine weitere Lebendtransplantation im Jahr 1953 in Frankreich durch Jean Hamburger führte zu einem kurzfristigen Erfolg. Der erste langfristige Erfolg mit einer Nierentransplantation gelang Joseph Murray 1954 in Boston, als dieser an eineiigen Zwillingen eine Transplantation vornahm. Das Transplantat überlebte 8 Jahre. Hierfür wurde im Jahr 1990 der Medizinnobelpreis vergeben. Bei zweieiigen Zwillingen wurde 1959 unter Einsatz einer Ganz-Körper-Bestrahlung und Steroidtherapie erstmalig eine langfristig erfolgreiche Nierentransplantation durchgeführt (10,11). Im Jahr 1962 konnte durch Einsatz einer Immunsuppression erstmalig eine erfolgreiche Transplantation bei Patienten ohne genetische Verwandtschaft vorgenommen werden. 1963 erfolgte erstmalig eine Nierentransplantation in Deutschland durch Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel (11).

Allerdings kann nicht jede Patientin bzw. jeder Patient ein Nierentransplantat erhalten. Im Falle einer malignen Grunderkrankung oder eines nicht sanierbaren Infektionsgeschehens verbietet sich die für das Transplantatüberleben notwendige Immunsuppression. Auch schwerwiegende Begleiterkrankungen, welche die Operabilität einschränken, können eine Nierentransplantation verhindern. Zusätzlich

können psychische Gründe und eine mangelnde Compliance eine Kontraindikation darstellen. Des Weiteren besteht in Deutschland ein Mangel an Spenderorganen, sodass eine Transplantation in vielen Fällen nicht oder nur verzögert stattfinden kann (12).

1.3 Klinische Erfolge einer Transplantation

Besteht die Möglichkeit einer Nierentransplantation, kann hierdurch die Lebensqualität der meisten Transplantatempfängerinnen und -empfänger deutlich verbessert werden (13). Zusätzlich kann das Langzeit-Überleben angehoben werden (14). Während die Mortalität in den ersten Wochen nach Nierentransplantation höher ist, als bei fortgeführter Dialysetherapie, sinkt die Mortalität im Verlauf deutlich ab. Eine Studie konnte zeigen, dass das relative Risiko zu versterben 2 Wochen nach Nierentransplantation 2,8-mal höher lag, als bei Dialysepatienten und nach 18 Monaten auf das 0,32-fache sank (14). Auch im Langzeitverlauf konnte eine 48-82% niedrigere Mortalität durch eine Nierentransplantation erreicht werden. Besonders profitierten jüngere Patienten im Alter von 20-39 Jahren von den Überlebensvorteilen (14).

Großen Anteil an dem verlängerten Transplantat- und Patientinnen- und Patientenüberleben hat die Entwicklung immunsuppressiver Medikamente. Während die ersten Transplantationserfolge in den Fünfzigerjahren und Anfang der Sechzigerjahre hauptsächlich durch genetisch verwandte Transplantationen sowie Einsatz von Steroiden und Bestrahlungen erreicht wurden, konnte das Transplantatüberleben ab 1962 durch den Einsatz von Antimetaboliten wie 6-Mercaptopurin oder Azathioprin deutlich verbessert werden. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben konnte hierdurch von unter 50% auf ca. 60% angehoben werden (15). In den Achtzigerjahren konnte durch den Calcineurininhibitor Ciclosporin eine neue Ära eingeleitet werden. Rejektionsraten von unter 50% und ein Transplantatüberleben von 85% konnten erreicht werden (15). In den Neunzigerjahren konnte eine weitere Verbesserung der Rejektionsraten und des Transplantatüberlebens mittels Kombinationen aus Tacrolimus, Mycophenolat, Antithymozytenglobulin bzw. Interleukin-2-Antagonisten wie Basiliximab und Daclizumab erzielt werden. Hierdurch sank die Rejektionsrate auf 10-15% und das 1-

Jahres-Transplantatüberleben stieg auf 95% (15). Im 21. Jahrhundert erweiterten mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus sowie Belatacept das Repertoire an immunsuppressiven Medikamenten der Transplantationsmedizin.

1.4 Immunsuppression

Wie bereits beschrieben, konnten erst durch immunsupprimierende Medikamente langfristige Transplantationserfolge erzielt werden. Aktuell werden zwei Kategorien unterschieden. Hierzu zählen die Induktionstherapie, welche in der Regel perioperativ im Rahmen einer Transplantation verabreicht wird, sowie die Erhaltungstherapie.

1.4.1 Induktionstherapie

Eine Induktionstherapie mit einem Biologikum wird vor Transplantation oder perioperativ empfohlen. Als Erstlinientherapie wird ein Interleukin-2-Rezeptor Antikörper eingesetzt. Bei hohem immunologischem Risiko (z. B. HLA-mismatch, donorspezifische Antikörper, Blutgruppeninkompatibilität) wird eine lymphozytendepletierende Therapie empfohlen, womit das Rejektionsrisiko gesenkt werden kann. Allerdings ist gleichzeitig das Infektionsrisiko deutlich erhöht, sodass eine Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden muss. Ziel der Induktionstherapie ist es, die T-Zell-vermittelte Immunantwort zum Zeitpunkt der Antigenpräsentation zu minimieren und langfristig das Rejektionsrisiko sowie die notwendige immunsuppressive Erhaltungstherapie zu reduzieren (16). Die bei der Induktion am häufigsten eingesetzten Medikamente werden im Folgenden kurz beschrieben.

1.4.1.1 Basiliximab

Basiliximab zählt zu den chimären (Maus/Mensch) monoklonalen IgG Antikörpern und bindet an die Alpha-Untereinheit von Interleukin-2-Rezeptoren (CD25) auf aktivierten T-Lymphozyten. Hierdurch wird die Interaktion mit Interleukin-2 verhindert, welches im Falle einer Antigenexpression zu einer ausgeprägten Immunantwort führen kann und somit eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Transplantatrejektionen spielt (17).

1.4.1.2 Antithymozytenglobulin

Antithymozytenglobulin wird aus dem Serum von Kaninchen oder Pferden gewonnen, nachdem eine Immunisierung gegen humane Thymozyten stattgefunden hat. In der Nierentransplantation in Deutschland wird regelhaft Kaninchen-Antithymozytenglobulin eingesetzt. Die so erhaltenen polyklonalen Antikörper führen nach intravenöser Verabreichung zu einer Lymphozytendepletion und zu weiteren immunmodulatorischen Effekten an natürlichen Killerzellen, dendritischen Zellen sowie weiteren Effektoren des Abwehrsystems (18).

1.4.2 Erhaltungstherapie

Seit der Elite-Symphony-Studie zählt eine Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolsäure, und Prednisolon als Goldstandard der Erhaltungstherapie nach einer Nierentransplantation. Im Vergleich zu Ciclosporin konnten mit Tacrolimus weniger Rejektionen und eine bessere Transplantatfunktion bzw. ein längeres Transplantatüberleben erzielt werden (19). Im Vergleich zu Azathioprin konnte mit Mycophenolsäure ebenfalls die Rejektionsrate reduziert werden (15).

1.4.2.1 Prednisolon

Prednisolon, welches zu den Glukokortikoiden zählt, bindet nach systemischer Applikation an zytosolische Glykokortikoidrezeptoren von Leukozyten und wirkt hauptsächlich über Hoch- und Herabregulation der Transkription verschiedenster Gene. Somit wird eine Vielzahl von Effektoren, welche an einer Inflammationsreaktion beteiligt sind, beeinflusst. Letztlich entstehen viele immunmodulatorische Effekte, welche in ihrer Komplexität auch heute noch nicht ganz verstanden sind (20). Trotzdem zählt das Prednisolon auch heute noch zur Basis der Immunsuppression, auch wenn aufgrund der Nebenwirkungen die Dosis möglichst gering gehalten werden sollte und steroidfreie immunsuppressive Regime Gegenstand intensiver Forschung sind (21).

1.4.2.2 Tacrolimus

Tacrolimus gehört zu der Gruppe der Calcineurininhibitoren. Über eine zytosolische Bindung an das Immunophilin FK Bindungs Protein 12 (FKBP-12) innerhalb der Zielzelle wird die Serin-Threonin-Phosphatase Calcineurin inhibiert. Hierdurch werden

Transkriptionsprozesse unterbunden, sodass die Expression verschiedener Zytokine wie Interleukine, TNF α und IFN γ verhindert wird. Dieses führt insbesondere zu einer Blockierung der T-Zell-Aktivierung, aber in geringerem AusmaÙe auch zu Effekten auf die humorale Immunantwort (22).

1.4.2.3 Mycophenolat

Mycophenolat wird im Körper in Mycophenolsäure umgewandelt, welche vor allem über die Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase von B- und T-Zellen wirkt. Dadurch wird die Guanosin-Synthese gestört, sodass ein zytostatischer Effekt entsteht. Als weitere Wirkmechanismen kann Mycophenolsäure eine Apoptose aktivierter T-Lymphozyten induzieren, die Rekrutierung weiterer Lymphozyten und Monozyten schwächen und die NO-Synthese vermindern (23).

1.4.2.4 Everolimus/Sirolimus (mTOR Inhibitoren)

Everolimus bzw. Sirolimus bindet, wie auch Tacrolimus, an FKBP-12. Dieser Komplex bindet wiederum an das Protein mammalian target of rapamycin (mTOR), eine Serin-Threonin-Kinase, welche eine zentrale Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion spielt. Durch Inhibition der Signaltransduktion werden verschiedenste Prozesse wie Wachstum, Proliferation, Metabolisierungsprozesse, Autophagie und Angiogenese beeinflusst. Die immunsuppressiven Effekte entstehen durch eine Inhibition der Proliferation und Reifung von T-Zellen, aber auch von B-Zellen. Zusätzlich werden andere Zellen wie Endothelzellen, Fibroblasten, Hepatozyten und glatte Muskelzellen beeinflusst (24).

1.4.2.5 Azathioprin

Azathioprin gehört zu der Klasse der Purin-Analoga. Durch die Glutathion-S-Transferase wird Azathioprin metabolisiert und es entstehen die Metaboliten 6-Mercaptopurin und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-Mercaptopurin wird intrazellulär unter anderem durch die Thiopurinmethyltransferase zu aktiven und inaktiven Metaboliten weiter verstoffwechselt. Die Purinsynthese sowie letztlich auch die DNA-, RNA- und Proteinbiosynthese werden behindert. Insbesondere wirkt Azathioprin

inhibierend auf die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten, aber auch auf B-Lymphozyten und weitere Effektorzellen des Immunsystems (25).

1.4.3 Pharmakokinetik und Pharmakogenetik von Tacrolimus

Nach oraler Einnahme von Tacrolimus wird dieses gastrointestinal resorbiert. Der Hauptresorptionsort liegt im Dünndarm. Die hauptsächliche Metabolisierung findet anschließend durch das Cytochrom P450 System (CYP) in Hepatozyten und im Dünndarm statt. Weitere Enzyme sowie Transportproteine sind an der Pharmakokinetik von Tacrolimus beteiligt. Aufgrund seines geringen therapeutischen Index und seinen sowohl intra- als auch interindividuell stark schwankenden Dosisanforderungen ist es nicht ganz einfach die feine Balance zwischen Vermeidung einer Rejektion auf der einen Seite und toxischen Effekten auf der anderen Seite zu gewährleisten. Die Einflüsse auf den Dosisbedarf sind vielfältig und komplex. Bis zu 50 % der variablen Tacrolimus-Pharmakokinetik werden genetischen CYP-Varianten und klinischen Einflüssen zugeschrieben (26). Einerseits kann die Resorption von Tacrolimus durch funktionelle Störungen im Gastrointestinaltrakt beeinflusst werden, des Weiteren steht die Metabolisierung durch das CYP-System unter dem wechselwirkenden Einfluss anderer Substanzen und Medikamente im Sinne einer Enzyminduktion und -inhibition. Genetische Polymorphismen sowie die organbezogene Verteilung und Expression von Enzymen und Transportproteinen führt zu individuell unterschiedlichen Konzentrationen von Tacrolimus und dessen Metaboliten.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 25%. Interindividuell variiert diese allerdings zwischen 5 und 90% (27). Insbesondere durch Efflux-Pumpvorgänge im Darm, sowie einen hohen first pass Effekt in Enterozyten und Hepatozyten entsteht die geringe Bioverfügbarkeit. Nach systemischer Aufnahme liegt etwa 99% von Tacrolimus an Erythrozyten gebunden vor. Nur der dissoziierte Anteil führt letztlich zu der immunsupprimierenden Wirkung (27). Die Aufnahme von Tacrolimus in einzelne Organe und Körperkompartimente wird auch weiterhin durch Transportvorgänge wie durch die Efflux-Pumpe P-Glykoprotein beeinflusst.

Metabolisierungsvorgänge finden je nach individueller Verteilung und Expression von CYP-Enzymen in Dünndarm, Leber und Nieren statt. Insbesondere sind hieran CYP3A5 und CYP3A4 beteiligt (27). Interindividuell besteht diesbezüglich eine hohe

Variabilität. Der vermutlich wichtigste Polymorphismus, welcher für die Variabilität zwischen Individuen verantwortlich ist, liegt im CYP3A5-Gen. Das Polymorphismusbedingte Vorhandensein des CYP3A5*3 Allels führt zu einer verminderten Enzymexpression. Patientinnen und Patienten, welche zumindest ein CYP3A5*1 Allel tragen, weisen eine höhere Enzymaktivität auf (CYP3A5*1/*1 > *1/*3 > *3/*3) und benötigen somit höhere Tacrolimus-Dosen zum Erreichen des Tacrolimus-Zielspiegels (28). Eine vermehrte CYP3A5 Expression wird für eine 25-40 % erhöhte Clearance sowie für 2-3-fach verminderte Dosis-korrigierte Tacrolimus-Talspiegel verantwortlich gemacht (29).

Bezüglich der genetischen Expression bestehen ethnologische Unterschiede. Das funktionelle CYP3A5*1 Allel weisen 5-15% der kaukasischen Bevölkerung, 15-35 % der Asiaten, 25 % der Mexikaner und 45-73% der Afroamerikaner auf, wohingegen das CYP3A5*3 Allel gehäuft in allen Bevölkerungsgruppen vorkommt und zwischen etwa 50% bei den Afroamerikanern und bis zu 90% in der kaukasischen Bevölkerung variiert (30). Eine weitere Allel-Frequenz-Analyse konnte das CYP3A5*3 Allel bei 30 % der afro-amerikanischen-, 72 % der asiatisch-amerikanischen, 84% der nativ-amerikanischen und 93% der europäisch-amerikanischen Bevölkerung nachweisen. Auch hier zeigten sich signifikante ethnische Unterschiede hinsichtlich der dosiskorrigierten Tacrolimus-Talspiegel, wobei die afroamerikanische Bevölkerung die niedrigsten Talspiegel aufwies (26).

Die Clearance von Tacrolimus ist relative gering und die Halbwertszeit liegt im Mittel bei ca. 12 Stunden, wobei auch hier eine hohe Variabilität zwischen 4 und 41 Stunden beschrieben wird (27). Die Hauptexkretion der Tacrolimusmetabolite erfolgt biliär (ca. 95%) sowie renal (2 %). Nur 0,5% wird unverändert über den Urin und Stuhl ausgeschieden (27).

1.4.4 Unerwünschte Wirkungen

Neben den Vorteilen einer Immunsuppression können auch unerwünschte Effekte auftreten und die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität nach einer Nierentransplantation beeinflussen. Zum Teil schon vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie können durch die Immunsuppression noch zusätzlich verstärkt werden. Nach einer Nierentransplantation wird ein arterieller Hypertonus bei 55-85% der Patientinnen und

Patienten beschrieben (31) und ein Diabetes mellitus tritt in 2-53% neu auf (32). Die Prävalenz von Hypercholesterinämien und Dyslipoproteinämien liegt bei bis zu 60% (33). Eine weitere Steigerung des kardiovaskulären Risikos kann durch chronisch entzündliche Reaktionen, Hyperhomozysteinämie oder eine chronische Transplantatdysfunktion entstehen (34). In einer großen amerikanischen Registerstudie an 86.502 Patientinnen und Patienten, welche zwischen 1988 und 1997 nierentransplantiert wurden, konnte gezeigt werden, dass 38% der Patientinnen und Patienten mit einer vorhandenen Nierentransplantatfunktion versterben. Die häufigste Todesursache war somit nicht renaler Genese, sondern kardiovaskulärer Genese, gefolgt von Infektionen und Malignomen (35).

Der Übersicht halber werden die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der einzelnen Immunsuppressiva in Tabelle 1 tabellarisch aufgeführt.

Präparat	Unerwünschte Wirkungen/Risiken
Basiliximab	Überempfindlichkeitsreaktionen, Neoplasien
Antithymozyten-globulin	Überempfindlichkeitsreaktionen, Neoplasien, Blutbildveränderungen, Infektionen
Prednisolon	Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, gastrointestinale Ulcera, Wundheilungsstörungen, Osteoporose, Muskelschwund, Glaukom, Katarakt, Infektionen
Tacrolimus	Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, kardiovaskuläres Risikoprofil, Infektionen, Neoplasien
Mycophenolat	Gastrointestinale Beschwerden (Diarrhöen, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen), Blutbildveränderungen, Neoplasien, Infektionen
Everolimus	Blutbildveränderungen, Pneumonitis, Infektionen, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Wundheilungsstörungen
Azathioprin	Blutbildveränderungen, Infektionen, Hepatotoxizität, gastrointestinale Beschwerden, Neoplasien

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen der Immunsuppressiva.

Genauer soll nun noch einmal auf die unerwünschten Effekte von Tacrolimus eingegangen werden. Die bereits aufgeführte Nephrotoxizität kann im Sinne einer Calcineurininhibitor-Toxizität (CNI-Toxizität) durch die intrarenale Konzentration von Calcineurininhibitoren bzw. deren Metabolite auftreten. Zum einen kommt es zu einer Calcineurininhibitor-assoziierten arteriolären Vasokonstriktion, welche bedingt durch die Ischämie und reaktiv folgende tubulointerstitielle Vorgänge zu sekundären Schäden der Nieren führen kann. Andererseits spielen endogene Mediatoren wie z. B. NO eine Rolle in der Entstehung einer endothelialen Dysfunktion, die letztendlich eine CNI-Toxizität wiederum begünstigen kann. Zusätzlich können toxische Metaboliten auch unmittelbar in den renalen Tubuluszellen zu Schädigungen führen. Anfänglich handelt es sich hierbei um eine akute und reversible CNI-Toxizität. Bei fortbestehendem schädigendem Einfluss kommt es zu einer arteriolären hyalinen Verdickung, glomerulären Sklerose und Fibrose, tubulärer Fibrose und Atrophie sowie einer interstitiellen Fibrose (36). Neurotoxische Effekte entstehen vermutlich durch zentrale Wirkungen von Tacrolimus oder dessen Metaboliten und können sich durch Tremor, Kopfschmerzen, Schlafstörungen oder periphere Neuropathien äußern (27). Eine weitere unerwünschte Wirkung ist das Auftreten eines Post Transplant Diabetes

Mellitus (PTDM). Vermittelt wird dieses sowohl durch eine gestörte Insulin-Gen-Expression als auch durch eine gestörte Insulinsekretion. Weiterhin kann Tacrolimus toxische Effekte direkt an den Langerhans-Inseln des Pankreas vermitteln. Verstärkt werden kann eine hyperglykämie Stoffwechsellage noch durch den begleitenden Einsatz von Steroiden und/oder mTOR-Inhibitoren (27). Eine Tacrolimus-vermittelte arterielle Hypertonie kann durch eine Überaktivierung des renalen Natrium-Chlorid-Ko-Transporters entstehen (37). Des Weiteren wurden Tacrolimus noch nicht zur Gänze verstandene Effekte zugeschrieben, welche eine Dyslipidämie begünstigen können (38). Die zuletzt genannten unerwünschten Wirkungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie) erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ergänzend wird durch verschiedene Immunsuppressiva und möglicherweise auch durch Tacrolimus das Risiko für Krebserkrankungen, wie z. B. lymphoproliferative Erkrankungen erhöht (39). Auch das Risiko für Virusinfektionen mit Zytomegalieviren (CMV) und BK-Viren (BKV) steigt (39,40).

1.5 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der hohen Variabilität der Pharmakokinetik sowie den möglicherweise weitreichenden Folgen einer unzureichenden Dosisfindung (Rejektion vs. toxische/unerwünschte Wirkungen) stellt sich die Frage nach einer einfachen und kostengünstigen Methode, den Dosisbedarf von Tacrolimus abzuschätzen, um ggf. unerwünschte klinische Folgen vermeiden zu können. Hierzu bietet sich laut *Stratta et al.* (41) und *Thölking et al.* (42) der dosiskorrigierte Tacrolimus-Talspiegel an, welcher auch als C/D-Ratio (Konzentration/Dosis-Ratio) bezeichnet wird. *Thölking et al.* (42) unterteilten ihre Studienpopulation anhand der C/D-Ratio in verschiedene Metabolisierungsgruppen. Zu erwähnen wäre hier allerdings, dass die verwendete Gruppenbezeichnung „fast-“, „intermediate-“ und „slow metabolizer“ unter Umständen irreführend sein kann. Die C/D-Ratio bildet nämlich neben der CYP-abhängigen Metabolisierung viele weitere Faktoren wie z. B. die Resorption, Verteilungsvolumen, CYP-unabhängige Metabolisierung/Elimination oder laborchemische Einflüsse ab. Da der Begriff jedoch in der aktuellen Literatur so verwendet wird, haben wir diesen zur besseren Vergleichbarkeit übernommen. Die C/D-Ratio könnte als einfach zu erhebender Parameter die Bioverfügbarkeit und den Metabolisierungsstatus einer

Person abbilden und somit Rückschlüsse auf den Dosisbedarf von Tacrolimus und auf klinische Ergebnisse nach einer Nierentransplantation zulassen. So könnten z. B. Patienten, die Tacrolimus besonders schnell metabolisieren eine hohe Tacrolimus-Dosis zum Erreichen der angestrebten Talspiegel benötigen und damit auch höhere Spitzenspiegel und konsekutiv verstärkt Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität oder Infektionen aufweisen. Für diese Patienten könnte dann der Einsatz eines Tacrolimus-Präparats mit veränderter Galenik sinnvoll sein (z. B. retardierte Form).

Fragestellungen dieser Studie waren deshalb:

- Verändert sich die C/D-Ratio von Tacrolimus im zeitlichen Verlauf z. B. durch Änderung der Ko-Medikation.
- Lassen sich anhand der C/D-Ratio von Tacrolimus klinische Endpunkte wie Rejektionshäufigkeit und die Nierenfunktion abschätzen?
- Kann mit Hilfe der C/D-Ratio von Tacrolimus das Risiko für Virusinfektionen (Zytomegalieviren (CMV) und BK-Viren (BKV)) vorhergesagt werden?

2. Methoden

2.1 Studienübersicht

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie. Es wurden Falldaten von 300 Patientinnen und Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von 2011 bis 2017 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, sowie am Universitätsklinikum Essen nierentransplantiert wurden. Anhand bestehender Falldaten wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Nierentransplantation die C/D-Ratio von Tacrolimus bestimmt. Mit Hilfe dessen, erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen. *Fast metabolizer*, welche hohe Tacrolimus-Dosierungen benötigen, um adäquate Talspiegel zu erreichen (niedrige C/D-Ratio) und *slow metabolizer*, welche für vergleichbare Talspiegel niedrige Tacrolimus-Dosierungen benötigen (hohe C/D-Ratio). Zwischen diesen beiden gibt es noch die Gruppe der *intermediate metabolizer*. Die Ermittlung der C/D-Ratio, erfolgte nach 1, 3, 6 und 12 Monat(en).

Die Erhebung und Dokumentation von Transplantationsdaten, Krankheitsverlauf, demographischen Daten, Routinelaborparametern, Medikation und Therapie erfolgte für jede Patientin und jeden Patienten pseudonymisiert. Im Rahmen der Transplantationsvorbereitung wurden die Patientinnen und Patienten durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte darüber aufgeklärt, dass pseudonymisierte Daten zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden könnten. Eine explizite Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie war von daher nicht erforderlich. Eine explizite Einwilligung kann nach §14 (2a) Transplantationsgesetz (TPG) entfallen, da

- die pseudonymisierten Daten nur durch Mitarbeiter der behandelnden Transplantationszentren den betroffenen Patienten zugeordnet werden können,
- die benötigten Daten aus bereits vorhandenen Datenbanken entnommen werden konnten
- und durch die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse langfristig eine sicherere medikamentöse Therapie gewährleistet werden könnte, was damit das Transplantatüberleben verbessern könnte und somit im öffentlichen Interesse liegt.

Die Durchführung der Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki (1964) und ihren späteren Amendements (zuletzt 2013, Fortaleza).

Genehmigt wurde die Studie von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am 26.03.2018 sowie durch ein Amendement am 18.11.2019 (Vorgangsnummer: D 429/18).

2.2 Patientenauswahl

Nierentransplantierte Patientinnen und Patienten im Alter von über 18 Jahren, welche Tacrolimus über 12 Monate erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Eine informierte Einwilligung erfolgte auf oben beschriebene Weise. Die Auswahl der Patientinnen und Patienten erfolgte anhand der vorliegenden Datenlage. Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund fehlender Daten an weniger als zwei Zeitpunkten die C/D-Ratio berechnet werden konnte. Patientinnen und Patienten, welche im angegebenen Zeitraum zweimalig ein Nierentransplantat erhielten, wurden lediglich einmalig eingeschlossen.

2.3 Immunsuppression

Das primäre Immunsuppressionsprotokoll beinhaltete eine vierfach-immunsuppressive Therapie. Die Induktionstherapie erfolgte mit Basiliximab oder Antithymozytenglobulin. Die Auswahl erfolgte durch das jeweilige Zentrum anhand des immunologischen Risikos. Die Erhaltungstherapie bestand aus dem Calcineurininhibitor Tacrolimus, kombiniert mit Mycophenolat und Prednisolon. Die intravenöse Gabe von Basiliximab erfolgte an Tag 0 (präoperativ) und an Tag 4. Bei Auswahl von Antithymozytenglobulin wurde dieses intraoperativ vor Reperfusion sowie an Tag 1 und 2 intravenös verabreicht. Die Medikation mit Tacrolimus wurde präoperativ begonnen und initial mit ca. 0,07 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich per os dosiert. Die Talspiegel-Bestimmung erfolgte 12 Stunden nach der Einnahme. Ziel-Talspiegel von 8-12 ng/ml wurden im 1. Monat angestrebt, anschließend 5-8 ng/ml. Mycophenolat wurde präoperativ mit 720 mg Myfortic® oder 1.000 mg Cellcept® per os verabreicht, postoperativ je 2-mal täglich 720 mg Myfortic® oder 1.000 mg Cellcept®. Prednisolon wurde intraoperativ vor Reperfusion in einer Höhe von 500 mg intravenös verabreicht. An Tag 1 nach Transplantation erfolgte die Gabe von 250 mg intravenös, an Tag 2 - 7 30 mg per os, in der Folgeweche 20 mg, in der 3. und 4. Woche 15 mg, im 2. Monat

10 mg, im 3. - 6. Monat 7,5 mg und ab dem 6. Monat 5 mg pro Tag per os. In wenigen Fällen wurde im zeitlichen Verlauf Mycophenolat durch Everolimus oder Azathioprin ersetzt.

2.4 Datenerhebung

Die Daten über die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer stammen aus hausinternen Datenbanken, Patientenakten und Arztbriefen. Durch Eurotransplant zur Verfügung gestellte Spenderdaten wurden ebenfalls hausinternen Datenbanken entnommen. Eine strukturierte elektronische Datenerhebung wurde vor Studienbeginn geplant und erfolgte anhand systematischer Regeln. Die Datenerhebung und Auswertung fand im Zeitraum von März 2018 bis Februar 2020 statt.

2.5 Dokumentation

Elektronisch dokumentiert wurden folgende Daten, sofern diese vorhanden und abrufbar waren: demographische Daten wie Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Blutgruppe, Informationen über Vorerkrankungen, vorausgegangene Transplantationen, Transplantationsdaten wie Spenderalter und Spenderblutgruppe, der Krankheitsverlauf, Organbiopsien und deren histopathologischen Ergebnisse, Rejektionen, Medikamenteneinnahmen, klinische Routinelaborparameter, Viruslast und Virusinfektionen (BKV, CMV und Epstein-Barr-Virus (EBV)).

2.6 Messmethoden, Definitionen und Studienbestimmungen

2.6.1 Messmethoden

Die Messung des Tacrolimus-Talspiegels erfolgte am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel im Jahr 2011 mittels Immunoassay (TACR, Dimension Clinical Chemistry System, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., IL 60015, USA). Ab 2012 erfolgte die Spiegelbestimmung mittels Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) (Xevo TQ MS with Acquity

UPLC, Waters Corporation, MA 01757, USA). Am Universitätsklinikum Essen erfolgte die Bestimmung mittels Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) (ARCHITECT Tacrolimus, Abbott Laboratories Diagnostics Division, Abbott Park, IL 60064 USA).

Die Kreatininbestimmung erfolgte am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel mittels CREP2 (Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Deutschland) an einem Cobas 8000 c702 Modul (Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, Deutschland). In Essen wurde für die Kreatininbestimmung die Farbstoffbindungsmethode nach Jaffé eingesetzt.

Die eGFR wurde mittels MDRD-Formel (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease) berechnet.

2.6.2 C/D-Ratio von Tacrolimus

Die Konzentration/Dosis-Ratio wurde anhand des Quotienten aus Tacrolimus-Talspiegel [ng/ml] und am Vortag eingenommener Tacrolimus-Tagesdosis [mg] ermittelt.

$$\text{C/D Ratio} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \times \frac{1}{\text{mg}} \right] = \frac{\text{Tacrolimus Talspiegel} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \right]}{\text{Tacrolimus Tagesdosis} [\text{mg}]}$$

2.6.3 Messzeitpunkte

Die Bestimmung der C/D-Ratio sollte zu 4 Zeitpunkten (Monat 1, 3, 6 und 12) erfolgen. Im Idealfall 1, 3, 6 und 12 Monate nach Transplantation (Abbildung 1). Die Bestimmung von Serumkreatinin und die Berechnung der eGFR erfolgten zum selbigen Zeitpunkt. In vereinzelt Ausnahmefällen wurden Serumkreatinin und eGFR wenige Tage vor oder nach Bestimmung der C/D-Ratio dokumentiert. Dieses erfolgte nur dann, wenn zum gewünschten Zeitpunkt keine Werte vorlagen und davon ausgegangen werden konnte, dass keine relevante Abweichung der Werte zu erwarten war.

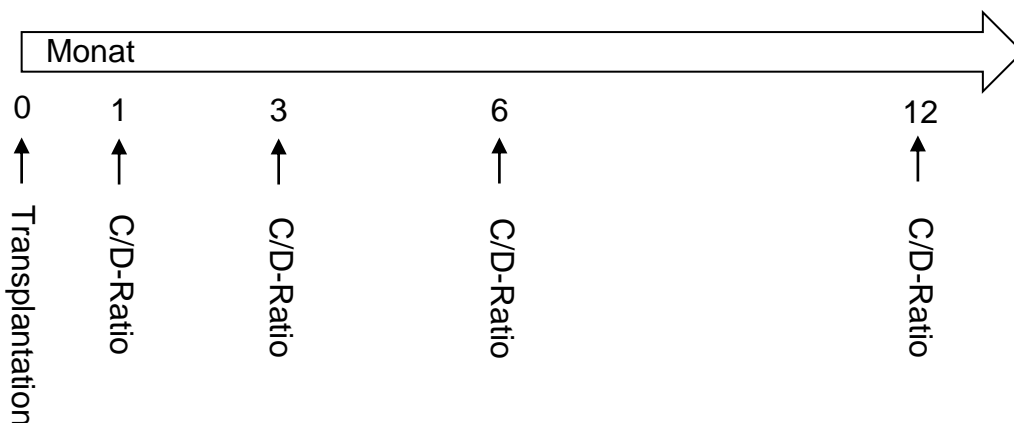


Abbildung 1: Studienübersicht

2.6.4 Metabolisierungsstatus

Per definitionem wurden Patientinnen und Patienten mit einer C/D-Ratio $< 1,05$ ng/ml*1/mg als *fast metabolizer*, die mit einer C/D-Ratio $\geq 1,55$ ng/ml*1/mg als *slow metabolizer* klassifiziert. Patientinnen und Patienten mit einer C/D-Ratio $\geq 1,05$ und $< 1,55$ ng/ml*1/mg wurden als *intermediate metabolizer* bezeichnet. Dieses Vorgehen erfolgte in Analogie zu einer Studie der Universitätsklinik Münster (43).

2.6.5 Virämie und Virusinfektion

Sobald Cytomegalie-Viren oder BK-Viren mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden konnten, wurde eine Virämie diagnostiziert. Bei nachgewiesener CMV-Viruslast ≥ 1.000 Kopien/ml wurde eine relevante CMV-Infektion angenommen. Eine manifeste Organinfektion mit CMV wurde bei histopathologischem CMV-Nachweis mittels Biopsie diagnostiziert. Bei einer BKV-Viruslast von ≥ 10.000 Kopien/ml wurde eine BKV-assoziierte Nephropathie (BKVAN)

angenommen. Eine gesicherte BKVAN wurde anhand eines histopathologischen Befundes nach Organbiopsie diagnostiziert.

2.6.6 Biopsien

Alle Biopsien erfolgten lediglich als Indikationsbiopsien nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung durch den Patienten, beziehungsweise durch einen gesetzlichen Vertreter. Protokollbiopsien wurden nicht durchgeführt.

2.6.7 Rejektionen

Das Vorhandensein einer Rejektion wurde dann dokumentiert, wenn ein histologischer Befund vorhanden war, welcher mit einer Rejektion vereinbar war und zusätzlich eine medikamentöse Therapie und/oder eine Plasmapherese eingeleitet wurden.

2.7 Statistik

Die statistische Testung erfolgte mittels PASW Statistics. Abbildungen und Tabellen wurden ebenfalls mittels PASW Statistics (44) und mit Microsoft Excel 2013 für Windows erstellt.

Stetige Variablen wurden in der Regel mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), kategoriale Variablen mit Anzahl und Prozent angegeben. Nicht alle Parameter entsprachen einer Normalverteilung, aber aus Gründen der Einheitlichkeit wurden diese Angaben gewählt.

Die statistische Testung zweier unabhängiger Gruppen erfolgte für dichotome Variablen mittels Exakter Test nach Fisher und Chi-Quadrat Test. Insbesondere bei einer Stichprobengröße von $n \leq 20$ oder erwarteten kleinen Fallzahlen ($n \leq 5$) in einem Feld der Vierfeldertafel wurde der Fisher-Test verwendet, während bei größeren Fallzahlen überwiegend der Chi-Quadrat-Test eingesetzt wurde. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Vergleich von drei unabhängigen Gruppen wurde für dichotome Variablen immer mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt, da bei Berechnungen mit dem Fisher-Test keine „geschlossene Form“ verwendet wird, sodass die Berechnung numerisch sehr aufwendig wäre. Für kontinuierliche Variablen wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Für alle Tests wurde ein P-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Die zeitliche

Veränderung der C/D-Ratio wurde mit Hilfe von Box-Plots und Histogrammen abgebildet. Zur Darstellung des rezeptionsfreien Überlebens wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer und Patientencharakteristika

Ein Datensatz mit 457 Patientinnen und Patienten als potenzielle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurde generiert. Hiervon stammten 244 Patientinnen und Patienten aus Kiel und 213 Patientinnen und Patienten aus Essen. Nach Überprüfung der Einschlusskriterien mussten 157 Patientinnen und Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. In 124 Fällen war eine zu kurze oder fehlende Tacrolimus-Einnahme ursächlich, sodass keine zwölfmonatige Immunsuppression mit Tacrolimus erreicht wurde. Bei 25 Patientinnen und Patienten waren nur unzureichende Daten vorhanden. Drei Patientinnen und Patienten waren im Datensatz aufgrund einer zweimaligen Transplantation doppelt vorhanden, sodass diese nur einmalig eingeschlossen wurden. Vier Patientinnen und Patienten erhielten lediglich ein Pankreastransplantat ohne Nierentransplantation und eine Patientin erreichte bei Studieneinschluss nicht das Mindestalter von 18 Jahren.

Zum Zeitpunkt 1 konnte für 293 Patientinnen und Patienten eine C/D-Ratio berechnet werden. Bei 7 Patientinnen und Patienten lagen zum Zeitpunkt 1 keine ausreichenden Daten vor. Nach Berechnung des Metabolisierungsstatus wurden 144 Patientinnen und Patienten als *fast metabolizer*, 69 Patienten als *intermediate metabolizer* und 80 Patienten als *slow metabolizer* klassifiziert (Abbildung 2).

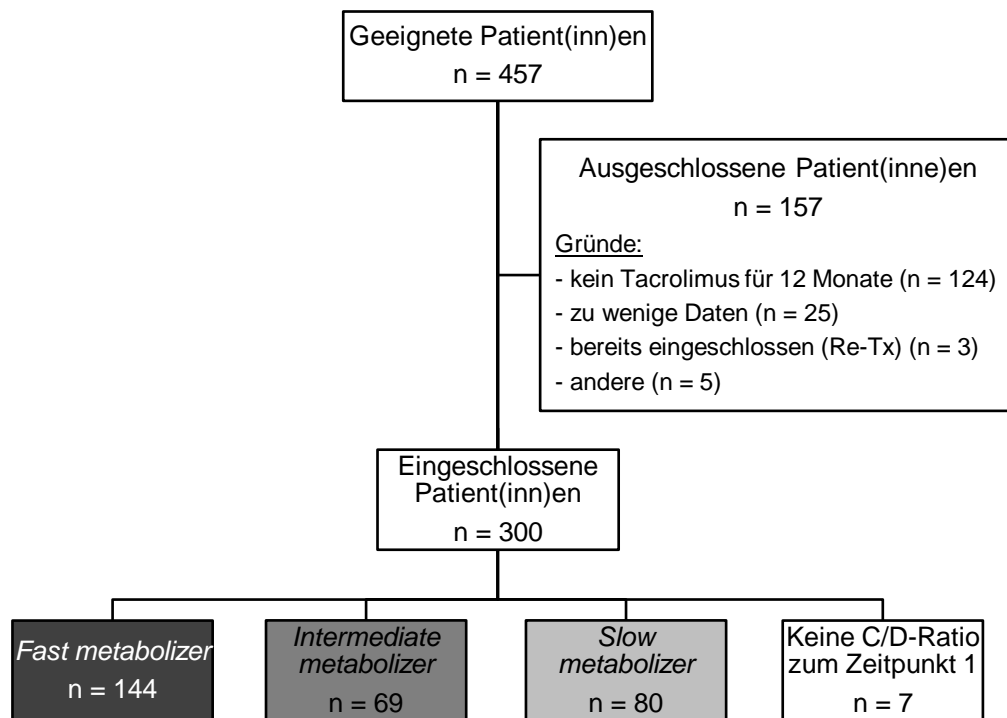


Abbildung 2: Patientenübersicht. Die Einteilung des Metabolisierungsstatus erfolgte anhand der C/D-Ratio zum Zeitpunkt 1.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika, die immunsuppressive Therapie sowie den CMV-Status. Eine statistische Untersuchung hinsichtlich einer Gruppenvariabilität wurde durchgeführt. Das Durchschnittsalter aller Patientinnen und Patienten lag bei 51 Jahren. Männlichen Geschlechts waren 58,7%. Der BMI lag gemittelt bei 25,6 kg/m². Hinsichtlich Alter, Geschlecht und body mass index gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen (P-Wert > 0,05).

In 74% der Fälle wurde eine Verstorbenen spende durchgeführt, 26% der Patientinnen und Patienten erhielten ein Nierentransplantat einer Lebendspenderin bzw. eines Lebendspenders. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Metabolisierungsgruppen gab es auch hierbei nicht (P-Wert > 0,05).

Zur Induktionstherapie bekamen 85,7 % der Patientinnen und Patienten Basiliximab verabreicht, 14,3 % erhielten Antithymozytenglobulin. Die Erhaltungstherapie wurde mit Tacrolimus und Prednisolon, sowie in 92,7 % mit Mycophenolat, in 6,3 % mit

Everolimus und in 1 % mit Azathioprin durchgeführt. Signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht nachgewiesen werden (P-Wert > 0,05).

Bei dem CMV-Status wurde zwischen Seropositivität der Transplantatspenderin bzw. des Transplantatspenders sowie der Empfängerin bzw. des Empfängers unterschieden. Auch hinsichtlich des CMV-Status zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (P-Wert > 0,05).

	<i>Fast metabolizer (n = 144)</i>	<i>Intermediate metabolizer (n = 69)</i>	<i>Slow metabolizer (n = 80)</i>	Gesamt (N = 300)	P-Wert	P-Wert	P-Wert
					<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
Alter [Jr], MW ± SD	49,02 ± 14,78	52,88 ± 13,25	52,75 ± 12,73	51 ± 13	0,071 ^d	0,062 ^b	0,058 ^b
Männlich, n (%)	74 (51,4 %)	45 (65,2 %)	52 (65 %)	176 (58,7 %)	0,059 ^c	0,051 ^a	0,076 ^a
BMI [kg/m²], MW ± SD	25,26 ± 4,73	25,56 ± 4,67	26,49 ± 4,97	25,6 ± 4,8	0,199 ^d	0,080 ^b	0,469 ^b
Verstorbenen- /Lebenspende, n (%)					0,849 ^c	0,755 ^a	0,868 ^a
Verstorbenen spende	106 (73,6 %)	52 (75,4 %)	57 (71,3 %)	222 (74 %)			
Lebenspende	38 (26,4 %)	17 (24,6 %)	23 (28,8 %)	78 (26 %)			
Induktionstherapie, n (%)					0,122 ^c	0,065 ^a	1,000 ^a
Basiliximab	120 (83,3 %)	57 (82,6 %)	74 (92,5 %)	257 (85,7 %)			
ATG	24 (16,7 %)	12 (17,4 %)	6 (7,5 %)	43 (14,3 %)			
Erhaltungstherapie, n (%)					0,242 ^c	0,293 ^c	0,325 ^c
Mycophenolat	133 (92,4 %)	67 (97,1 %)	73 (91,3 %)	278 (92,7 %)			
Everolimus	8 (5,6 %)	2 (2,9 %)	7 (8,8 %)	19 (6,3 %)			
Azathioprin	3 (2,1 %)	0 (0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,0 %)			
CMV-Status, n (%)					0,444 ^c	0,355 ^c	0,760 ^c
D+/R-	32 (22,2 %)	11 (15,9 %)	21 (26,3 %)	64 (21,3 %)			
D-/R+	39 (27,1 %)	20 (29,0 %)	17 (21,3 %)	78 (26,0 %)			
D+/R+	39 (27,1 %)	19 (27,5 %)	28 (35,0 %)	89 (29,7 %)			
D-/R-	33 (22,9 %)	18 (26,1 %)	13 (16,3 %)	66 (22,0 %)			
Fehlende Daten	1 (0,7 %)	1 (1,4 %)	1 (1,3 %)	3 (1,0 %)			

Tabelle 2: Patientencharakteristika. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1. Die C/D-Ratio zu Monat 1 fehlte bei 7 Patientinnen und Patienten, sodass diese von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, body mass index; ATG, Antithymozytenglobulin; D, Spender; R, Empfänger; +, seropositiv; -, seronegativ. ^a Exakter Test nach Fisher; ^b Mann-Whitney-U Test; ^c Chi-Quadrat Test; ^d Kruskal-Wallis Test.

3.2 Dynamik des Tacrolimus-Metabolisierungsstatus

Die Bestimmung des jeweiligen Tacrolimus-Metabolisierungsstatus erfolgte anhand der berechneten C/D-Ratio nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Wie in Panel A von Abbildung 3 zu sehen ist, steigt die C/D-Ratio von Monat 1 zu Monat 12 hin kontinuierlich an. Im Median lag die C/D-Ratio zu Monat 1 bei 1,06 ng/ml*1/mg, zu Monat 3 bei 1,38 ng/ml*1/mg, zu Monat 6 bei 1,45 ng/ml*1/mg und zu Monat 12 bei 1,70 ng/ml*1/mg.

In Panel B - D wird die individuelle Dynamik des Metabolisierungsstatus abgebildet. Es wird deutlich, dass zu Monat 1 ein Großteil der Patientinnen und Patienten (n = 144; 49%) als *fast metabolizer* eingestuft wird. Im zeitlichen Verlauf nimmt der Anteil der *fast metabolizer* zu Gunsten der *intermediate* - und *slow metabolizer* deutlich ab, sodass zu Monat 12 nur noch 38% (n = 54) Patientinnen und Patienten in der initialen Gruppe der *fast metabolizer* verbleiben. Auch in den Gruppen der *intermediate*- und *slow metabolizer* zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten den initialen Metabolisierungsstatus behalten oder zu einem niedrigeren Metabolisierungsstatus wechseln. Von 69 Patientinnen und Patienten, die initial als *intermediate metabolizer* gekennzeichnet wurden, sind zum letzten Messzeitpunkt 42 (60,9%) Patientinnen und Patienten als *slow metabolizer klassifiziert*. In der Gruppe der anfänglichen *slow metabolizer* sind zu Monat 12 weiterhin 75% (n = 60) *slow metabolizer*.

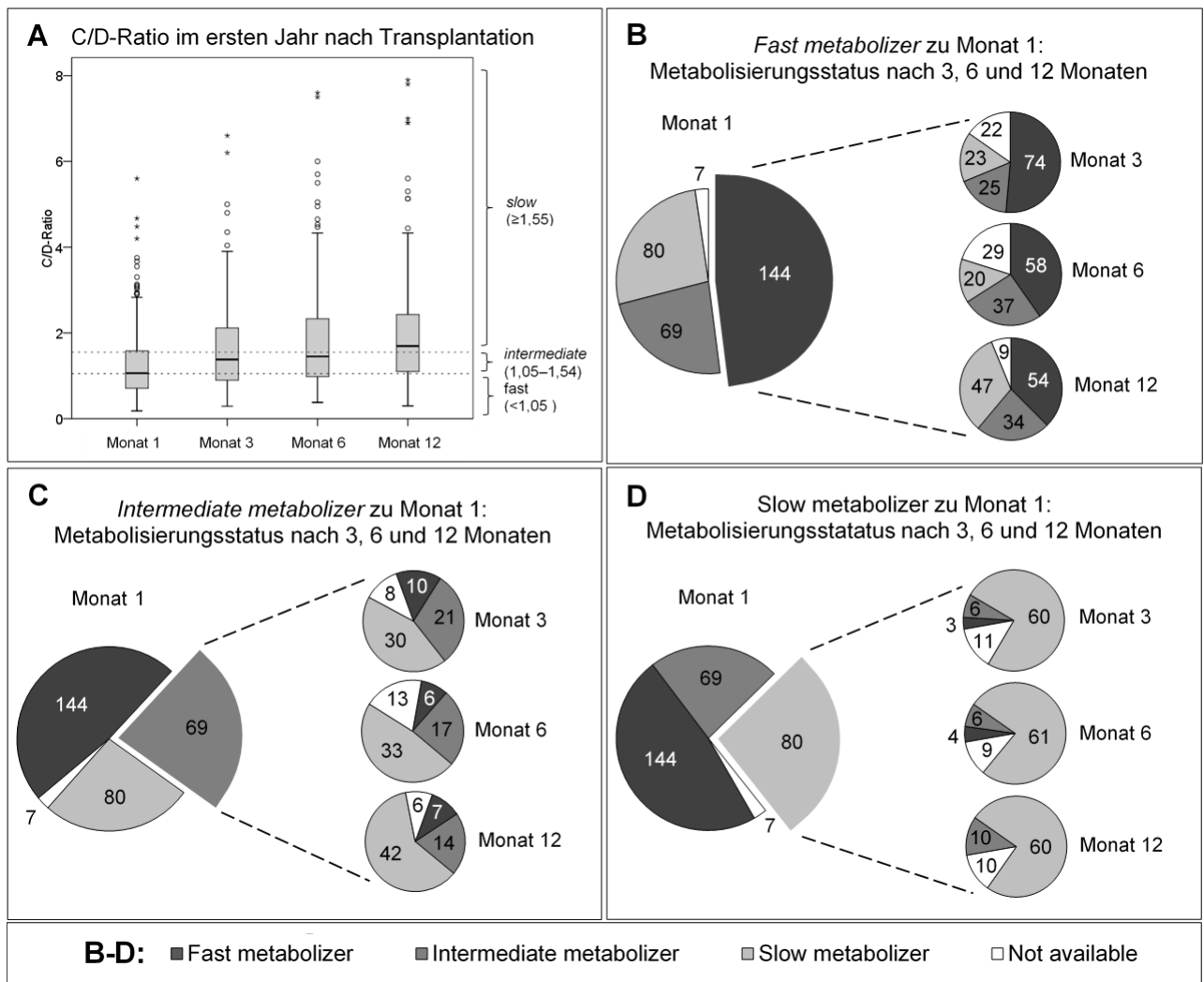


Abbildung 3: Tacrolimus-Metabolisierungsstatus nierentransplanteder Patientinnen und Patienten im 1. Jahr nach Transplantation. A) Dynamik des Metabolisierungsstatus nach 1 (n = 293), 3 (n = 252), 6 (n = 242) und 12 (n = 268) Monaten nach Nierentransplantation. B-D) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Monat 1 als (A) *fast*-, (B) *intermediate*- oder (D) *slow metabolizer* charakterisiert wurden und deren Gruppenwechsel nach 3, 6 und 12 Monaten.

Auch in Abbildung 4 wird mittels Histogrammen ein zeitlicher Trend zu einer höheren C/D-Ratio und damit zu einem langsameren Metabolisierungsgrad veranschaulicht. Anhand der abgebildeten Verteilungskurve wird deutlich, dass keine Normalverteilung angenommen werden kann.

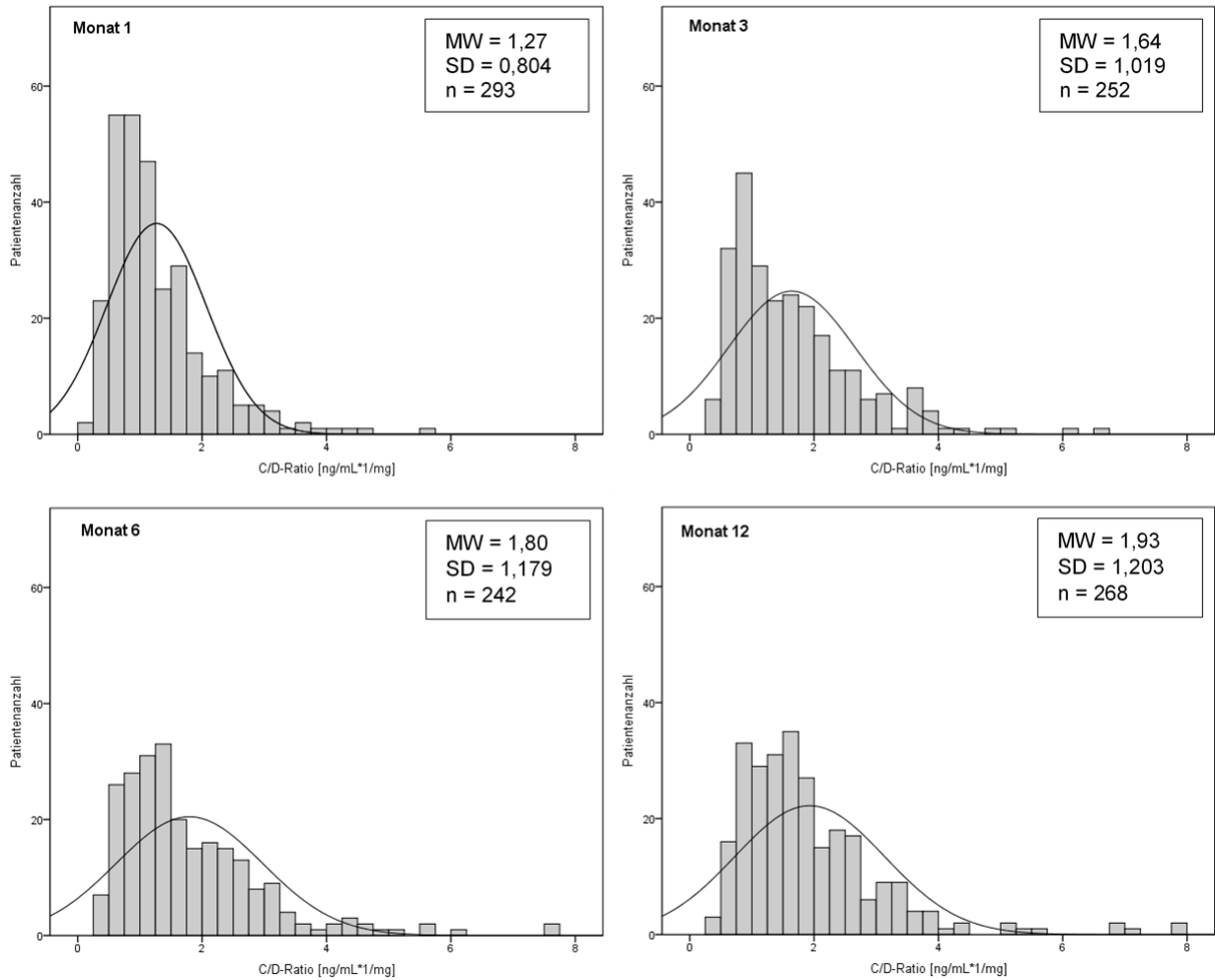


Abbildung 4: Histogramme der Tacrolimus-C/D-Ratio zum Monat 1, 3, 6 und 12. Zu jedem Histogramm wird die Normalverteilungskurve gezeigt. MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

3.3 Immunsuppression

Die Dosis der immunsuppressiven Therapie aller eingeschlossenen Patienten wird in Tabelle 3 dargestellt.

	Prednisolon-Dosis [mg] (MW ± SD)	Tacrolimus-Dosis [mg] (MW ± SD)	Tacrolimus-Talspiegel [ng/ml] (MW ± SD)
Monat 1 (n = 293)	16,66 ± 7,86	9,53 ± 5,47	9,07 ± 2,55
Monat 3 (n = 252)	8,94 ± 4,48	6,34 ± 3,63	7,80 ± 2,74
Monat 6 (n = 242)	6,52 ± 3,38	5,28 ± 3,20	6,86 ± 1,88
Monat 12 (n = 268)	5,51 ± 2,14	4,62 ± 2,78	6,68 ± 1,65

Tabelle 3: Immunsuppression. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

Gruppenunterschiede hinsichtlich der Immunsuppression und der C/D-Ratio werden in Tabelle 4 aufgezeigt. Die Einteilung in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* erfolgte anhand der C/D-Ratio zu Monat 1. Signifikante Unterschiede in Bezug auf die Prednisolon-Dosis gab es lediglich zu Monat 6. Hier erhielten Patientinnen und Patienten, welche zu Monat 1 als *fast metabolizer* klassifiziert wurden, signifikant weniger Prednisolon als *slow metabolizer* (P-Wert = 0,01). Zwischen *fast*- und *intermediate metabolizern* zeigten sich keine Unterschiede (P-Wert > 0,05). *Fast metabolizer* erhielten zu allen Zeitpunkten höhere Tacrolimus-Dosen (P-Wert <0,001), signifikant unterschiedliche Tacrolimus-Talspiegel wurden jedoch nur in Monat 1 und 3 festgestellt (P-Wert < 0,05). Zu Monat 1 konnte bei *fast metabolizern* im Vergleich zu *slow metabolizern* ein niedrigerer Tacrolimus-Talspiegel gemessen werden (P-Wert = 0,002). Die angestrebten Zielspiegel von 8-12 ng/ml wurden im Mittel in beiden Gruppen erreicht. Auch zu Monat 3-12 wurden angestrebte Mittelwerte von über 5 ng/ml erzielt. Zu Monat 3 lag der Mittelwert der *fast metabolizer* jedoch mit 8,1 ng/ml leicht oberhalb des Zielspiegels von 8 ng/ml. Im Mittel hatten *fast metabolizer* (Monat 1) auch zu Monat 3 - 12 eine signifikant niedrigere C/D-Ratio als *intermediate*- und *slow metabolizer* (P-Wert < 0,001).

	<i>Fast metabolizer (n = 144)</i>	<i>Intermediate metabolizer (n = 69)</i>	<i>Slow metabolizer (n = 80)</i>	P-Wert	P-Wert	P-Wert
				<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
Prednisolon-Dosis						
[mg], MW±SD						
Monat 1	18,0 ± 9,8	15,6 ± 5,5	15,3 ± 4,9	0,146 ^a	0,088 ^b	0,137 ^b
Monat 3	9,0 ± 4,4	9,5 ± 6,3	8,3 ± 1,9	0,708 ^a	0,509 ^b	0,806 ^b
Monat 6	6,1 ± 2,0	6,4 ± 2,0	7,3 ± 5,3	0,033^a	0,010^b	0,454 ^b
Monat 12	5,4 ± 2,1	5,4 ± 1,3	5,8 ± 2,8	0,880 ^a	0,632 ^b	0,773 ^b
MW	10,0 ± 3,3	9,6 ± 3,6	9,4 ± 2,5	0,236 ^a	0,229 ^b	0,130 ^b
Tacrolimus-Dosis						
[mg], MW±SD						
Monat 1	13,2 ± 5,3	7,6 ± 2,3	4,6 ± 1,6	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 3	8,7 ± 3,6	5,0 ± 1,8	3,4 ± 1,5	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 6	7,2 ± 3,4	4,3 ± 1,5	3,0 ± 1,5	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 12	6,0 ± 3,1	3,8 ± 1,4	2,7 ± 1,3	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
MW	8,9 ± 3,3	5,3 ± 1,5	3,5 ± 1,1	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Tacrolimus-Talspiegel [ng/ml], MW±SD						
Monat 1	8,6 ± 2,4	9,4 ± 2,5	9,7 ± 2,7	0,005^a	0,002^b	0,043^b
Monat 3	8,1 ± 2,3	7,6 ± 4,0	7,5 ± 2,0	0,040^a	0,110 ^b	0,016^b
Monat 6	6,9 ± 2,1	6,8 ± 1,6	6,8 ± 1,8	0,974 ^a	0,901 ^b	0,986 ^b
Monat 12	6,8 ± 1,6	6,7 ± 1,5	6,5 ± 1,9	0,482 ^a	0,251 ^b	0,842 ^b
MW	7,6 ± 1,2	7,8 ± 1,6	7,7 ± 1,2	0,730 ^a	0,449 ^b	0,662 ^b
C/D-Ratio [ng/ml*1/mg], MW±SD						
Monat 1	0,70 ± 0,20	1,25 ± 0,15	2,30 ± 0,79	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 3	1,13 ± 0,66	1,68 ± 0,79	2,51 ± 1,13	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 6	1,23 ± 0,84	1,77 ± 0,75	2,73 ± 1,33	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 12	1,44 ± 0,95	2,02 ± 1,05	2,78 ± 1,27	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
MW	1,12 ± 0,54	1,67 ± 0,55	2,58 ± 0,80	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b

Tabelle 4: Medikamentendosen, Blutspiegel und C/D-Ratio im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. Daten sind vorhanden zu Monat 3 für n = 122 *fast metabolizer*, n = 61 *intermediate metabolizer* und n = 69 *slow metabolizer*. Zu Monat 6 für n = 115 *fast metabolizer*, n = 56 *intermediate metabolizer* und n = 71 *slow metabolizer*. Und zu Monat 12 für n = 135 *fast metabolizer*, n = 63 *intermediate metabolizer* und n = 70 *slow metabolizer*.
^a Kruskal-Wallis Test; ^b Mann-Whitney-U Test; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; C/D-Ratio, Konzentration/Dosis-Ratio.

Tabelle 5 bildet ebenfalls Gruppenunterschiede hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie ab. Hier erfolgte die Gruppeneinteilung in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* allerdings zu jedem Monat erneut anhand der aktuellen C/D-Ratio des jeweiligen Monats. Die Prednisolon-Dosis der *fast*- und *slow metabolizer* unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant (P-Wert > 0,05). Auch zwischen *fast*- und *intermediate metabolizern* zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede (P-Wert > 0,05). *Fast metabolizer* erhielten zu jedem Zeitpunkt signifikant höhere Tacrolimus-Dosen (P-Wert < 0,001) und wiesen dennoch in Monat 1 - 6 signifikant niedrigere Talspiegel auf als die *slow metabolizer* (P-Wert < 0,05). Auch der Vergleich von den *fast*- und *intermediate metabolizern* zeigte zu jedem Zeitpunkt signifikant höhere Tacrolimus-Dosen bei den *fast metabolizern* (P-Wert < 0,001). Zwischen den *fast*- und *intermediate metabolizern* bestanden, abgesehen von Monat 1, wo die *fast metabolizer* etwas niedrigere Talspiegel aufwiesen (P-Werte = 0,043), keine Unterschiede (P-Wert > 0,05). Die angestrebten Zielspiegel wurden im Mittel erreicht. Lediglich zu Monat 3 zeigte sich in der Gruppe der *slow metabolizer* ein erhöhter Mittelwert von 8,4 ng/ml.

	<i>Fast metabolizer</i>	<i>Intermediate metabolizer</i>	<i>Slow metabolizer</i>	P-Wert	P-Wert	P-Wert
				<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
Prednisolon-Dosis						
[mg], MW±SD						
Monat 1	18,0 ± 9,8	15,6 ± 5,5	15,3 ± 4,9	0,146 ^a	0,088 ^b	0,137 ^b
Monat 3	9,1 ± 4,9	9,9 ± 6,9	8,4 ± 2,1	0,581 ^a	0,422 ^b	0,816 ^b
Monat 6	6,3 ± 1,8	6,0 ± 2,1	6,9 ± 4,5	0,043^a	0,320 ^b	0,157 ^b
Monat 12	5,5 ± 2,4	5,2 ± 1,3	5,6 ± 2,3	0,662 ^a	0,984 ^b	0,448 ^b
MW	10,2 ± 3,5	9,7 ± 3,6	9,5 ± 3,6	0,189 ^a	0,174 ^b	0,077 ^b
Tacrolimus-Dosis						
[mg], MW±SD						
Monat 1	13,2 ± 5,3	7,6 ± 2,3	4,6 ± 1,6	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 3	10,0 ± 3,3	6,2 ± 1,6	3,6 ± 1,5	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 6	9,0 ± 3,0	5,4 ± 1,7	3,0 ± 1,1	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 12	8,4 ± 2,9	4,9 ± 1,2	3,0 ± 1,1	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
MW	10,5 ± 3,1	6,5 ± 1,6	3,9 ± 1,4	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Tacrolimus-Talspiegel [ng/ml], MW±SD						
Monat 1	8,6 ± 2,4	9,4 ± 2,5	9,7 ± 2,7	0,005^a	0,002^b	0,043^b
Monat 3	7,0 ± 1,8	7,8 ± 2,0	8,4 ± 3,4	0,002^a	<0,001^b	0,051 ^b
Monat 6	6,3 ± 1,6	6,9 ± 2,3	7,2 ± 1,7	0,004^a	0,001^b	0,456 ^b
Monat 12	6,4 ± 1,4	6,4 ± 1,5	6,9 ± 1,7	0,108 ^a	0,106 ^b	0,903 ^b
MW	7,6 ± 1,2	7,6 ± 1,1	7,8 ± 1,5	0,384 ^a	0,235 ^b	0,855 ^b
C/D-Ratio [ng/ml*1/mg], MW±SD						
Monat 1	0,70 ± 0,20	1,25 ± 0,15	2,30 ± 0,79	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 3	0,75 ± 0,18	1,27 ± 0,14	2,50 ± 0,93	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 6	0,75 ± 0,19	1,28 ± 0,13	2,69 ± 1,15	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
Monat 12	0,81 ± 0,17	1,32 ± 0,14	2,63 ± 1,20	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b
MW	0,81 ± 0,17	1,31 ± 0,14	2,44 ± 0,74	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^b

Tabelle 5: Medikamentendosen, Blutspiegel und C/D-Ratio im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. Daten sind vorhanden zu Monat 1 für n = 144 *fast metabolizer*, n = 69 *intermediate metabolizer* und n = 80 *slow metabolizer*. Daten sind vorhanden zu Monat 3 für n = 87 *fast metabolizer*, n = 52 *intermediate metabolizer* und n = 113 *slow metabolizer*. Zu Monat 6 für n = 68 *fast metabolizer*, n = 60 *intermediate metabolizer* und n = 114 *slow metabolizer*. Und zu Monat 12 für n = 61 *fast metabolizer*, n = 58 *intermediate metabolizer* und n = 149 *slow metabolizer*. Anhand der gemittelten C/D-Ratio wurden n = 86 als *fast metabolizer*, n = 81 als *intermediate metabolizer* und n = 126 als *slow metabolizer* klassifiziert. ^a Kruskal-Wallis Test; ^b Mann-Whitney-U Test; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; C/D-Ratio, Konzentration/Dosis-Ratio.

3.4 Klinische Endpunkte

Die Gruppe der *fast metabolizer* wies im Vergleich zu den *slow metabolizern* in den Monaten 1 - 6 eine signifikant niedrigere eGFR auf (P-Wert < 0,05). Zu Monat 12 zeigten Erstere ebenfalls eine niedrigere eGFR, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zwischen den *fast-* und *intermediate metabolizern* zeigten sich hierfür keine statistisch signifikanten Unterschiede (P-Wert > 0,05). Die Differenz der eGFR (Δ eGFR) zwischen Monat 1 und 12 unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Tabelle 6). Auch wenn die Einteilung in *fast-*, *intermediate* und *slow metabolizer* zu jedem Monat anhand der jeweiligen C/D-Ratio neu erfolgte, wiesen die *fast metabolizer* in den ersten 6 Monaten eine signifikant niedrigere eGFR auf, als die *slow metabolizer* (P-Wert < 0,05). Zwischen *fast-* und *intermediate metabolizern* zeigte sich lediglich zu Monat 6 ein signifikanter Unterschied mit einer niedrigeren eGFR in der Gruppe der *fast metabolizer* (P-Wert < 0,05) (Tabelle 8).

Virämien und virusbedingte Organinfektionen traten in allen Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf (P-Wert > 0,05) (Tabelle 6). Wenn man hingegen die Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio jedes einzelnen Monats vornahm, zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Zu Monat 3 und 6 zeigten *intermediate metabolizer* verglichen mit *fast metabolizern* häufiger BKV-Virämien (P-Wert = 0,026 und 0,037). BKVAN waren ebenfalls am häufigsten in der Gruppe der *intermediate metabolizer* nachweisbar, wenn die Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio zu Monat 6 erfolgte (Vergleich *fast-* vs. *intermediate metabolizer*, P-Wert = 0,021). Relevante CMV-Infektionen waren nach Gruppeneinteilung im Monat 6 und 12 am häufigsten bei der Gruppe der *fast metabolizer* nachweisbar, verglichen mit *slow metabolizern* (P-Wert = 0,006 und 0,026) (Tabelle 7).

In der Gruppe der *fast metabolizer* wurden signifikant häufiger Rejektionen festgestellt, als in der Gruppe der *slow metabolizer* (P-Wert < 0,001). Zwischen den *fast-* und *intermediate metabolizern* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (P-Wert > 0,05) (Tabelle 6). Ähnliches zeigte sich auch hinsichtlich der Rejektionshäufigkeit, wenn die Gruppeneinteilung zu jedem Monat anhand der aktuellen C/D-Ratio neu erfolgte. Bei *fast metabolizern* konnten zu jedem Zeitpunkt signifikant häufiger Rejektionen nachgewiesen werden, verglichen mit *slow metabolizern* (P-Wert < 0,05). Zwischen den Gruppen der *fast-* und *intermediate*

metabolizer zeigten sich nur geringe Unterschiede. Lediglich im Vergleich *fast*- vs. *intermediate metabolizer* zu Monat 3 zeigten *fast metabolizer* signifikant häufiger Rejektionen (P-Wert < 0,05) (Tabelle 8).

	<i>Fast metabolizer</i> (n = 144)	<i>Intermediate metabolizer</i> (n = 69)	<i>Slow metabolizer</i> (n = 80)	P-Wert	P-Wert	P-Wert
				<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
eGFR [ml/min], MW ± SD						
Monat 1	45,6 ± 17,6	44,1 ± 13,2	49,5 ± 13,8	0,073 ^a	0,036^c	0,908 ^c
Monat 3	45,7 ± 16,3	44,6 ± 13,2	50,5 ± 13,0	0,027^a	0,019^c	0,813 ^c
Monat 6	45,0 ± 14,7	45,3 ± 14,4	51,6 ± 14,3	0,007^a	0,004^c	0,850 ^c
Monat 12	47,5 ± 18,4	47,7 ± 14,1	49,9 ± 14,6	0,427 ^a	0,210 ^c	0,661 ^c
MW	46,2 ± 15,2	45,5 ± 12,4	50,4 ± 13,0	0,057 ^a	0,034^c	0,905 ^c
ΔeGFR Zeitpunkt 1-12 [ml/min], MW ± SD	2,0 ± 16,4	3,4 ± 11,8	0,76 ± 11,4	0,609 ^a	0,507 ^c	0,642 ^c
CMV Virämie, n (%)	51 (35,4 %)	22 (31,9 %)	25 (31,3 %)	0,779 ^b	0,559 ^d	0,646 ^d
Relevante CMV Virämie^e, n (%)	25 (17,4 %)	11 (15,9 %)	8 (10,0 %)	0,326 ^b	0,170 ^d	0,848 ^d
CMV Organinfektion, n (%)	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)	0,624 ^b	1,000 ^d	1,000 ^d
BKV Virämie, n (%)	33 (22,9 %)	18 (26,1 %)	18 (22,5 %)	0,846 ^b	1,000 ^d	0,611 ^d
Angenommene BKVAN^f, n (%)	8 (5,6 %)	9 (13 %)	9 (11,3 %)	0,135 ^b	0,186 ^d	0,101 ^d
BKVAN, n (%)	4 (2,8 %)	4 (5,8 %)	4 (5,0 %)	0,519 ^b	0,461 ^d	0,277 ^d
Erste Rejektion im 1. Jahr, n (%)	56 (38,9 %)	28 (40,6 %)	11 (13,8 %)	<0,001^b	<0,001^d	0,881 ^d
Rejektion vor Zeitpunkt 1	36 (25 %)	16 (23,2 %)	8 (10,0 %)	0,023^b	0,008^d	0,865 ^d
Rejektion nach Zeitpunkt 1	20 (13,9 %)	12 (17,4 %)	3 (3,8 %)	0,023^b	0,020^d	0,541 ^d

Tabelle 6: Klinisches Outcome im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. Daten sind vorhanden zu Monat 3 für n = 122 *fast metabolizer*, n = 61 *intermediate metabolizer* und n = 69 *slow metabolizer*. Zu Monat 6 für n = 115 *fast metabolizer*, n = 56 *intermediate metabolizer* und n = 71 *slow metabolizer*. Und zu Monat 12 für n = 135 *fast metabolizer*, n = 63 *intermediate metabolizer* und n = 70 *slow metabolizer*. ^a Kruskal-Wallis Test; ^b Chi-Quadrat Test; ^c Mann-Whitney-U Test; ^d Exakter Test nach Fisher; ^e Relevante CMV Virämie = CMV Virämie > 1000 Kopien/ml; ^f Angenommene BKVAN = BK Virämie > 10,000 Kopien/ml; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, body mass index; C/D-Ratio, Konzentration/Dosis-Ratio; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; BKVAN, BK-Virus assoziierte Nephropathie.

	<i>Fast metabolizer</i>	<i>Intermediate metabolizer</i>	<i>Slow metabolizer</i>	P-Wert	P-Wert	P-Wert
				<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
CMV Virämie, n (%)						
Monat 1	51 (35,4 %)	22 (31,9 %)	25 (31,3 %)	0,779 ^b	0,559 ^d	0,646 ^d
Monat 3	30 (34,5 %)	16 (30,8 %)	37 (32,7 %)	0,902 ^b	0,880 ^d	0,712 ^d
Monat 6	27 (39,7 %)	19 (31,7 %)	35 (30,7 %)	0,434 ^b	0,258 ^d	0,363 ^d
Monat 12	21 (34,4 %)	18 (31,0 %)	46 (30,9 %)	0,874 ^b	0,628 ^d	0,702 ^d
MW	29 (33,7 %)	28 (34,6 %)	41 (32,5 %)	0,954 ^b	0,883 ^d	1,000 ^d
Relevante CMV Virämie^e, n (%)						
Monat 1	25 (17,4 %)	11 (15,9 %)	8 (10,0 %)	0,326 ^b	0,170 ^d	0,848 ^d
Monat 3	18 (20,7 %)	6 (11,5 %)	14 (12,4 %)	0,193 ^b	0,123 ^d	0,246 ^d
Monat 6	18 (26,5 %)	10 (16,7 %)	11 (9,6 %)	0,011^b	0,006^d	0,204 ^d
Monat 12	14 (23 %)	9 (15,5 %)	15 (10,1 %)	0,049^b	0,026^d	0,358 ^d
MW	20 (23,3 %)	9 (11,1 %)	15 (11,9 %)	0,039^b	0,038^d	0,043^d
CMV Organinfektion, n (%)						
Monat 1	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)	0,624 ^b	1,000 ^d	1,000 ^d
Monat 3	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	0,622 ^b	1,000 ^d	1,000 ^d
Monat 6	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)	1 (0,9 %)	0,886 ^b	1,000 ^d	1,000 ^d
Monat 12	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	0,576 ^b	0,498 ^d	1,000 ^d
MW	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	0,536 ^b	1,000 ^d	1,000 ^d
BKV Virämie, n (%)						
Monat 1	33 (22,9 %)	18 (26,1 %)	18 (22,5 %)	0,846 ^b	1,000 ^d	0,611 ^d
Monat 3	13 (14,9 %)	18 (34,6 %)	25 (22,1 %)	0,026^b	0,210 ^d	0,011^d
Monat 6	13 (19,1 %)	22 (36,7 %)	24 (21,1 %)	0,037^b	0,850 ^d	0,030^d
Monat 12	11 (18,0 %)	16 (27,6 %)	30 (20,1 %)	0,391 ^b	0,849 ^d	0,275 ^d
MW	17 (19,8 %)	23 (28,4 %)	29 (23,0 %)	0,415 ^b	0,614 ^d	0,209 ^d
Angenommene BKVAN^f, n (%)						
Monat 1	8 (5,6 %)	9 (13 %)	9 (11,3 %)	0,135 ^b	0,186 ^d	0,101 ^d
Monat 3	5 (5,7 %)	5 (9,6 %)	14 (12,4 %)	0,284 ^b	0,146 ^d	0,501 ^d
Monat 6	3 (4,4 %)	8 (13,3 %)	10 (8,8 %)	0,202 ^b	0,377 ^d	0,112 ^d
Monat 12	2 (3,3 %)	5 (8,6 %)	14 (9,4 %)	0,316 ^b	0,160 ^d	0,264 ^d
MW	4 (4,7 %)	7 (8,6 %)	15 (11,9 %)	0,189 ^b	0,087 ^d	0,360 ^d
BKVAN, n (%)						
Monat 1	4 (2,8 %)	4 (5,8 %)	4 (5,0 %)	0,519 ^b	0,461 ^d	0,277 ^d
Monat 3	2 (2,3 %)	1 (1,9 %)	8 (7,1 %)	0,163 ^b	0,191 ^d	1,000 ^d
Monat 6	0 (0,0 %)	5 (8,3 %)	3 (2,6 %)	0,027^b	0,294 ^d	0,021^d
Monat 12	1 (1,6 %)	1 (1,7 %)	7 (4,7 %)	0,395 ^b	0,442 ^d	1,000 ^d
MW	1 (1,2 %)	5 (6,2 %)	6 (4,8 %)	0,233 ^b	0,245 ^d	0,109 ^d

Tabelle 7: Virusinfektionen im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. Daten sind vorhanden zu Monat 1 für n = 144 *fast metabolizer*, n = 69 *intermediate metabolizer* und n = 80 *slow metabolizer*. Zu Monat 3 für n = 87 *fast metabolizer*, n = 52 *intermediate metabolizer* und n = 113 *slow metabolizer*. Zu Monat 6 für n = 68 *fast metabolizer*, n = 60 *intermediate metabolizer* und n = 114 *slow metabolizer*. Und zu Monat 12 für n = 61 *fast metabolizer*, n = 58 *intermediate metabolizer* und n = 149 *slow metabolizer*. Anhand der gemittelten C/D-Ratio (MW Monat 1-12) wurden n = 86 als *fast metabolizer*, n = 81 als *intermediate metabolizer* und n = 126 als *slow metabolizer* eingeteilt. ^b Chi-Quadrat Test; ^d Exakter Test nach Fisher; ^e Relevante CMV Virämie = CMV Virämie > 1000 Kopien/ml; ^f Angenommene BKVAN = BK Virämie > 10,000 Kopien/ml; MW, Mittelwert; BKVAN, BK-Virus assoziierte Nephropathie.

	<i>Fast metabolizer</i>	<i>Intermediate metabolizer</i>	<i>Slow metabolizer</i>	P-Wert	P-Wert	P-Wert
				<i>Fast vs. int. vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. slow metabolizer</i>	<i>Fast vs. interm. metabolizer</i>
Aktuelle eGFR [ml/min], MW ± SD						
Monat 1	45,6 ± 17,6	44,1 ± 13,2	49,5 ± 13,8	0,073 ^a	0,036^c	0,908 ^c
Monat 3	42,9 ± 15,2	47,5 ± 14,7	49,3 ± 14,2	0,006^a	0,002^c	0,074 ^c
Monat 6	41,2 ± 12,0	46,1 ± 15,2	51,0 ± 14,8	<0,001^a	<0,001^c	0,037^c
Monat 12	45,9 ± 16,3	48,5 ± 17,1	48,9 ± 16,4	0,464 ^a	0,227 ^c	0,382 ^c
MW	43,6 ± 12,8	47,8 ± 15,6	49,2 ± 13,5	0,026^a	0,006^c	0,098 ^c
Erste Rejektion im 1. Jahr, n (%)						
Monat 1	56 (38,9 %)	28 (40,6 %)	11 (13,8 %)	<0,001^b	<0,001^d	0,881 ^d
Monat 3	43 (49,4 %)	15 (28,8 %)	28 (24,8 %)	0,001^b	<0,001^d	0,021^d
Monat 6	31 (45,6 %)	21 (35,0 %)	26 (22,8 %)	0,006^b	0,002^d	0,280 ^d
Monat 12	26 (42,6 %)	19 (32,8 %)	38 (25,5 %)	0,049^b	0,020^d	0,345 ^d
MW	36 (41,9 %)	32 (39,5 %)	27 (21,4 %)	0,002^b	0,002^d	0,875 ^d
Rejektion vor Zeitpunkt 1						
Monat 1	36 (25,0 %)	16 (23,2 %)	8 (10,0 %)	0,023^b	0,008^d	0,865 ^d
Monat 3	29 (33,3 %)	9 (17,3 %)	16 (14,2 %)	0,003^b	0,002^d	0,050 ^d
Monat 6	16 (23,5 %)	14 (23,3 %)	17 (14,9 %)	0,246 ^b	0,166 ^d	1,000 ^d
Monat 12	18 (29,5 %)	10 (17,2 %)	24 (16,1 %)	0,075	0,036^d	0,134 ^d
MW	21 (24,4 %)	22 (27,2 %)	17 (13,5 %)	0,033	0,047^d	0,726 ^d
Rejektion nach Zeitpunkt 1						
Monat 1	20 (13,9 %)	12 (17,4 %)	3 (3,8 %)	0,023^b	0,020^d	0,541 ^d
Monat 3	14 (16,1 %)	6 (11,5 %)	12 (10,6 %)	0,495 ^b	0,292 ^d	0,619 ^d
Monat 6	15 (22,1 %)	7 (11,7 %)	9 (7,9 %)	0,021^b	0,011^d	0,160 ^d
Monat 12	8 (13,1 %)	9 (15,5 %)	14 (9,4 %)	0,424 ^b	0,460 ^d	0,796 ^d
MW	15 (17,4 %)	10 (12,3 %)	10 (7,9 %)	0,110 ^b	0,050 ^d	0,392 ^d

Tabelle 8: Klinisches Outcome im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Gruppeneinteilung anhand der jeweiligen C/D-Ratio des einzelnen Monats. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. Daten sind vorhanden zu Monat 1 für n = 144 *fast metabolizer*, n = 69 *intermediate metabolizer* und n = 80 *slow metabolizer*. Zu Monat 3 für n = 87 *fast metabolizer*, n = 52 *intermediate metabolizer* und n = 113 *slow metabolizer*. Zu Monat 6 für n = 68 *fast metabolizer*, n = 60 *intermediate metabolizer* und n = 114 *slow metabolizer*. Und zu Monat 12 für n = 61 *fast metabolizer*, n = 58 *intermediate metabolizer* und n = 149 *slow metabolizer*. Anhand der gemittelten C/D-Ratio (MW Monat 1-12) wurden n = 86 als *fast metabolizer*, n = 81 als *intermediate metabolizer* und n = 126 als *slow metabolizer* eingeteilt. ^a Kruskal-Wallis Test; ^b Chi-Quadrat Test; ^c Mann-Whitney-U Test; ^d Exakter Test nach Fisher; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, body mass index; C/D-Ratio, Konzentration/Dosis-Ratio; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Um auszuschließen, dass niedrige Tacrolimus-Talspiegel möglicherweise eine Rejektion und damit unter Umständen eine schlechtere Nierenfunktion bedingt haben, erfolgte eine Analyse der Rejektionshäufigkeiten in Abhängigkeit von dem Tacrolimus-Talspiegel (Tabelle 9). Signifikante Unterschiede konnten hier nicht nachgewiesen werden (P-Wert > 0,05).

	1. Jahr nach Nierentransplantation		P-Wert
	Keine Rejektion	Rejektion	
Monat 1			0,439 ^a
Tacrolimus-Talspiegel ≥ 8 ng/ml	121 (65,8 %)	63 (34,2 %)	
Tacrolimus-Talspiegel < 8 ng/ml	77 (70,6 %)	32 (29,4 %)	
Monat 3			0,625 ^a
Tacrolimus-Talspiegel ≥ 5 ng/ml	154 (66,4 %)	78 (33,6 %)	
Tacrolimus-Talspiegel < 5 ng/ml	12 (60 %)	8 (40 %)	
Monat 6			0,156 ^a
Tacrolimus-Talspiegel ≥ 5 ng/ml	146 (69,5 %)	64 (30,5 %)	
Tacrolimus-Talspiegel < 5 ng/ml	18 (56,3 %)	14 (43,8 %)	
Monat 12			0,846 ^a
Tacrolimus-Talspiegel ≥ 5 ng/ml	160 (68,7 %)	73 (31,3 %)	
Tacrolimus-Talspiegel < 5 ng/ml	25 (71,4 %)	10 (28,6 %)	

Tabelle 9: Rejektionen in Abhängigkeit des Tacrolimus-Talspiegels. Sieben Patientinnen und Patienten wurden wegen fehlender Daten zu Monat 1 ausgeschlossen. ^a Exakter Test nach Fisher.

Abbildung 5 Panel A) zeigt die rejektionsfreie Zeit aller *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Akute Abstoßungsreaktionen können schon im 1. Monat nach einer Transplantation auftreten. Prednisolon, welches häufig hochdosiert zur Rejektionstherapie eingesetzt wird, könnte als potenzieller CYP-Induktor den Metabolisierungsstatus einer Patientin oder eines Patienten beeinflussen (41). Um dieses Bias zu vermeiden erfolgte in Panel B) die Analyse der rejektionsfreien Zeit aller Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit Ausschluss derjenigen, welche vor Monat 1 eine Rejektion hatten. In Panel B) werden somit nur Rejektion dargestellt, welche nach der Gruppeneinteilung in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* festgestellt wurden. In beiden Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den *fast*- und *slow*- bzw. *intermediate*- und *slow metabolizern*. Der Unterschied ist statistisch signifikant (P-Wert < 0,05). *Slow metabolizer* zeigten seltener Rejektionen. Die *fast*- und *intermediate metabolizer* unterschieden sich hingegen statistisch nicht (P > 0,05).

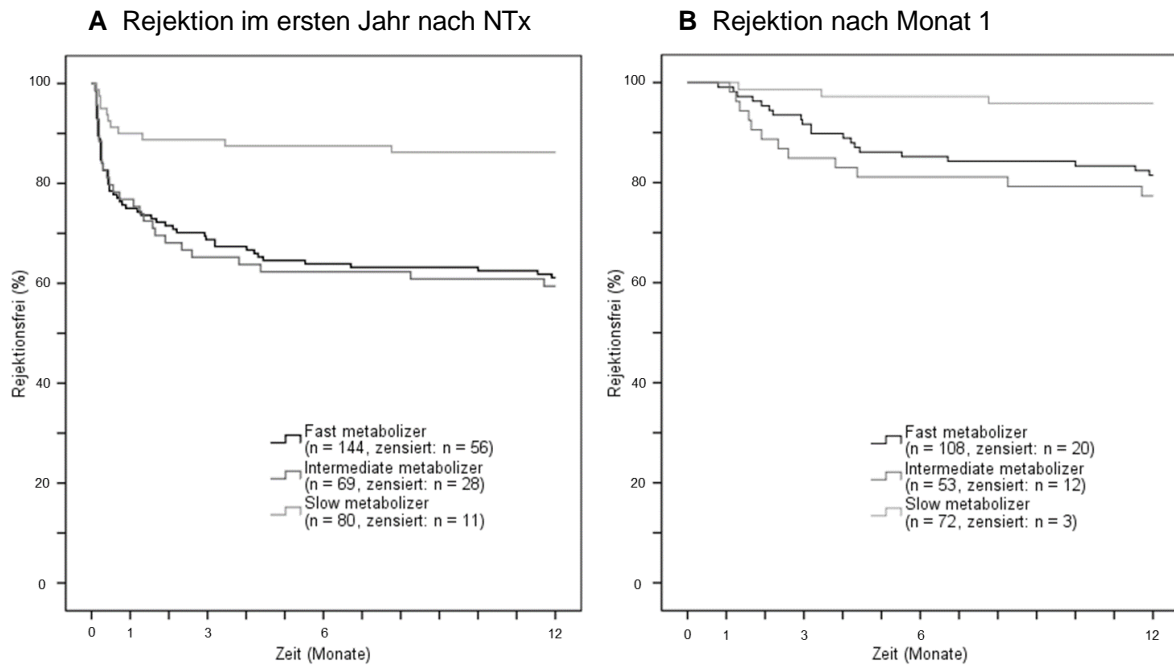


Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven der rejektionsfreien Zeit in Abhängigkeit des Metabolisierungsstatus. Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 1. A) Patientinnen und Patienten mit einer Rejektion im 1. Jahr nach Nierentransplantation. B) Patientinnen und Patienten mit einer Rejektion nach Monat 1. Patientinnen und Patienten, welche vor Monat 1 eine Rejektion hatten wurden aus der Auswertung entfernt.

4. Diskussion

Die durchgeführte Untersuchung hat gezeigt, dass sich die C/D-Ratio von Tacrolimus im zeitlichen Verlauf nach einer Nierentransplantation verändert und Einfluss auf klinische Endpunkte hat. Im Wesentlichen erbrachte die Arbeit folgende Ergebnisse. Wir konnten zeigen, dass es im ersten Jahr nach einer Transplantation zu einem kontinuierlichen Anstieg der C/D-Ratio und somit zu einem langsameren Metabolisierungsgrad kommt. Weiterhin konnten wir in der Gruppe der *fast metabolizer* eine signifikant schlechtere Nierenfunktion und ein gehäuftes Auftreten von Rejektionen feststellen. In der zweiten Jahreshälfte zeigte sich in der Gruppe der *fast-* und *intermediate metabolizer* eine Häufung viraler Infektionen, insbesondere CMV-Infektionen.

Tacrolimus, welches 1984 in Japan entdeckt wurde und in einer Studie von *Starzl et al.* erstmals an lebertransplantierten-, später auch an nieren- und pankreastransplantierten Personen getestet wurde (45), setzte einen großen Meilenstein in der Geschichte der Immunsuppression (46). Mit einer starken Immunsuppression sind allerdings auch Risiken verbunden (47). Neben Virusinfektionen kann es zu toxischen Effekten kommen, welche unter anderem zu einer verminderten Nierenfunktion beitragen können. Bei unzureichender Immunsuppression drohen Rejektionen. Somit ist es notwendig eine optimale Tacrolimus-Dosis zu finden. Die Bestimmung der AUC (*Area Under the concentration-time Curve*) von Tacrolimus zur Abbildung der Tacrolimus-Exposition gilt zwar als Goldstandard, ist allerdings im klinischen Alltag aufwendig zu erheben und wird somit nur in Einzelfällen durchgeführt (48). Auch die Bestimmung des CYP3A5-Genotyps oder anderer Genvarianten, welche den Tacrolimus-Bedarf beeinflussen können, gehört zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur standardmäßigen Diagnostik (48). Eine Dosisfindung erfolgt aktuell meist anhand der Tacrolimus-Konzentration im Vollblut. Der optimale Messzeitpunkt des Tacrolimus-Spiegels, mit dem die beste Vorhersage der AUC getroffen werden kann, wird kontrovers diskutiert. Laut einer Pharmakokinetik-Studie korreliert der Tacrolimus-Spiegel 6 Stunden nach Einnahme am besten mit der 12-Stunden-AUC (49). Zur einfacheren Integration in den klinischen Alltag wird in den meisten Fällen jedoch der 12-Stunden-Tacrolimus-Talspiegel gewählt, welcher eine Korrelation mit der AUC von $r^2 = 0,85 - 0,93$ zeigt (49–51). Dennoch treten toxische Reaktionen und Rejektionen auf. Um nun die

Immunsuppression besser steuern zu können, bietet sich die C/D-Ratio als kostengünstiger und einfach zu erhebender Parameter an.

Zunächst teilten wir die Studienpopulation in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* ein und führten einen Gruppenvergleich hinsichtlich der Patientencharakteristika durch. Obgleich die Gruppe der *slow metabolizer* (MW 53 Jahre) in unserer Studie im Mittel numerisch älter war als die der *fast metabolizer* (MW 49 Jahre), war der Gruppenunterschied nicht signifikant (P-Wert = 0,062). Potentiell relevant ist das Alter der Patientinnen und Patienten, da dieses Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus haben kann. Kinder benötigen beispielsweise 2-4-fach höhere Tacrolimus-Dosen als Erwachsene (51). Bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Pharmakokinetik gibt es teils widersprüchliche Daten in der Literatur. Es existieren sowohl Berichte darüber, dass das Geschlecht keinen Effekt hat, aber auch Studien, in welchen Männer einen niedrigeren Tacrolimus-Bedarf und höhere dosiskorrigierte Talspiegel aufwiesen (49,51). In unserer Studie enthielt die Gruppe der *slow metabolizer* häufiger männliche Patienten als die Gruppe der *fast metabolizer* (65% vs. 51%), allerdings knapp ohne statistische Signifikanz (P-Wert = 0,051). Eine Vergrößerung der Studienpopulation hätte hier möglicherweise einen signifikanten Unterschied zeigen können. Weitere bekannte Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus, wie die Albumin-Konzentration, der Hämatokrit, die Leberfunktion oder die Ko-Medikation, wurden in unserer Studie nicht analysiert (51).

Als nächstes wurde die zeitliche Veränderung der C/D-Ratio ausgewertet. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass nach Berechnung der C/D-Ratio zu Monat 1 fast die Hälfte der Personen (49,1 %) als *fast metabolizer*, 23,5 % als *intermediate metabolizer* und 27,3 % als *slow metabolizer* klassifiziert wurden. Im zeitlichen Verlauf veränderte sich die C/D-Ratio dann. Im Median stieg die C/D-Ration um 0,64 ng/ml*1/mg an, nämlich von 1,06 ng/ml*1/mg im 1. Monat auf 1,70 ng/ml*1/mg nach 12 Monaten (Abbildung 3). Auch bei isolierter Betrachtung der einzelnen Gruppen (Tabelle 4) fällt auf, dass die C/D-Ratio im Mittel kontinuierlich anstieg. Somit wurden fast 50% der Patientinnen und Patienten initial als *fast metabolizer* charakterisiert, während es zum Monat 12 grade mal noch 23% waren. Zu Monat 12 befanden sich 56% der Patientinnen und Patienten in der Gruppe der *slow metabolizer*.

Die Gruppeneinteilung erfolgte in unserer Studie zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien anhand der von *Thölking et al.* definierten C/D-Ratio Grenzwerte (<

1,05, $\geq 1,05$ und $< 1,55$ sowie $\geq 1,55$ ng/ml*1/mg) (43). Es fällt bei genauerer Betrachtung der vorhandenen Literatur allerdings auf, dass dieses Vorgehen nicht einheitlich ist. In weiteren Studien wurden teils unterschiedliche C/D-Ratio-Grenzwerte als auch unterschiedliche Zeitpunkte zur Berechnung der C/D-Ratio verwendet (42,43,52,53). *Bartlett et al.* unterteilten z. B. anhand einer Cluster-Analyse zwischen *fast-* und *slow metabolizern* und verwendeten einen C/D-Ratio Grenzwert von 2,04 ng/ml*1/mg (54). Als C/D-Ratio wurde pro Patientin/Patient der Mittelwert aller C/D-Ratio-Werte von Monat 1, 3, 6, 9 und 12 verwendet. *Kwiatkowska et al.* errechneten als optimalen Grenzwert 1,53 ng/ml*1/mg, um die Langzeitprognose der Nierenfunktion abzuschätzen (55). Es wurde die C/D-Ratio zu einem Zeitraum zwischen 12 und 288 Monaten nach Nierentransplantation (MW 84 Monate) berechnet. *Nowicka et al.* ermittelten 1,47 ng/ml*1/mg als optimalen Wert, um mithilfe der C/D-Ratio (6 Monate nach Nierentransplantation) die Transplantatfunktion nach 2 Jahren abzuschätzen (56). Die Arbeitsgruppe von *Thölking et al.* fasste teilweise die Gruppen der *intermediate-* und *slow metabolizer* zusammen und unterteilte nur anhand einer C/D-Ratio von 1,05 ng/ml*1/mg in *fast-* und *slow(er) metabolizer* (42,52,53). Hierdurch soll verdeutlicht werden, wie unterschiedlich die Methodik in verschiedenen Studien ist. Aufgrund der durch uns gezeigten zeitlichen Veränderung der C/D-Ratio ist die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen aus unserer Sicht somit unter diesen Gesichtspunkten zu betrachten.

Zur Interpretation der verschiedenen und häufig im zeitlichen Verlauf wechselnden C/D-Ratio-Werte soll im Folgenden näher auf pharmakologische Aspekte von Tacrolimus eingegangen werden. Für Tacrolimus konnte in der Vergangenheit eine hohe inter- als auch intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik gezeigt werden, welche mit einem erhöhten Risiko für Rejektionen und Transplantatdysfunktionen einhergeht (51,57,58). Interindividuell konnten deutliche zeitliche Unterschiede bis zum Erreichen der Tacrolimus-Zieldosis gezeigt werden (59). Neben demographischen Daten, laborchemischen Parametern, oder der Leberfunktion, können auch Veränderungen am Gastrointestinaltrakt hierfür verantwortlich sein. Genannt werden können hier z. B. funktionelle Veränderungen im Rahmen einer Diarrhoe oder eine gestörte Darmmotilität in Folge eines Diabetes mellitus (49,51,60). Auch die gastrale Entleerungsgeschwindigkeit und der Abstand der Tabletteneinnahme zu einer Mahlzeit haben Einfluss (61,62). Die Bioverfügbarkeit von

Tacrolimus kann von Patient zu Patient stark variieren und liegt im Mittel bei etwa 25%. Spitzenspiegel werden bei vielen Patienten nach ca. 0,5 bis 1 Stunde erreicht. Bei wenigen Patienten finden sich allerdings auch flache Absorptionsprofile mit einem späten Erreichen des Spitzenspiegels (63). Sowohl die Tacrolimus-Absorption als auch anschließende Metabolisierungs- und Transportvorgänge werden durch genetische Faktoren wie das CYP-System und das P-Glykoprotein beeinflusst (51). Medikamente wiederum können durch Induktion oder Inhibition dieser Systeme die Bioverfügbarkeit verändern (58). Bereits vor systemischer Aufnahme finden, betont im oberen Dünndarm, Metabolisierungsvorgänge durch CYP-Isoenzyme statt. Hinsichtlich der CYP3A Expression im Darm und in der Leber besteht allerdings eine hohe interindividuelle Variabilität (51). So konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer hohen C/D-Ratio (*slow metabolizer*) häufiger den Genotyp CYP3A5 *3/*3 aufweisen, während eine niedrige C/D-Ratio (*fast metabolizer*) gehäuft mit dem Genotyp CYP3A5 *1/*1 bzw. einem CYP3A5 *1 Allel assoziiert ist (64,65). Eine genetische Testung konnte zu einem früheren Erreichen des Tacrolimus-Zielspiegels führen (66). Jedoch konnte durch eine genetische Testung keinerlei Einfluss auf die eGFR, das Transplantatüberleben oder die Entstehung von Rejektionen nachgewiesen werden (65–67). Als weitere genetische Einflussfaktoren wurden Varianten des NR1I2-Gens beschrieben. Dieses Gen codiert für den Pregnane X Rezeptor, welcher z. B. über die Regulation von CYP-Enzymen und P-Glykoprotein Einfluss auf die Detoxifikation und Clearance von Medikamenten hat. Es konnte gezeigt werden, dass die NR1I2 8055T-Variante zu einer signifikant höheren dosiskorrigierten Tacrolimus-Exposition und gehäufte BK-Virämie führt (68). Ein genetischer Einfluss auf die C/D-Ratio ist somit anzunehmen. Allerdings erklärt der Einfluss von genetischen Faktoren nur einen kleinen Teil der interindividuellen Variabilität der Tacrolimus Pharmakokinetik, in einer Studie wurde dieser Anteil mit knapp 20 % berechnet (69). Somit müssen also noch weitere Einflussfaktoren wichtig sein. Gestützt wird dieses ebenfalls dadurch, dass wir zeigen konnten, dass sich die C/D-Ratio im zeitlichen Verlauf nach einer Transplantation verändert. Dies kann nicht auf die genetische Ausstattung zurück zu führen sein, da sich diese nicht ändert.

In unserer Studie sah man über alle Gruppen hinweg einen zeitlichen Trend zu einer höheren C/D-Ratio und damit einem langsameren Metabolisierungsgrad. Parallel zeigte sich in allen Gruppen ein kontinuierlicher Abfall der verabreichten Prednison-

Dosis. Im Mittel fiel die Prednisolon-Dosis von 16,7 mg zu Monat 1 auf 5,5 mg zu Monat 12 ab. Somit ist, auch in Anbetracht einer bereits beschriebenen CYP-induzierenden Wirkung von Prednisolon, eine Korrelation anzunehmen (70). Da sich in unserer Studie die Prednisolon-Dosis in den einzelnen Gruppen (*fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer*) zu Monat 1 nicht unterschied (P-Wert > 0,05), scheint die Prednisolon-Dosis nicht für die initiale Gruppeneinteilung verantwortlich gewesen zu sein. Und auch wenn die Einteilung in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* zu Monat 3, 6 und 12 anhand der jeweiligen C/D-Ratio neu durchgeführt wurde, zeigten sich bis auf Monat 6 keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 5). Wir denken daher, dass hier neben den genetischen Unterschieden und der Prednisolon-Dosis noch andere Faktoren maßgeblich für den Metabolisierungsgrad verantwortlich sind.

Unsere Ergebnisse werden durch weitere Studien untermauert. *Kuypers et al.* konnten zeigen, dass die Prednisolon-Dosis im 1. Jahr nach einer Nierentransplantation signifikant mit der benötigten Tacrolimus-Dosis korreliert (49). In genannter Studie korrelierte die Prednisolon-Dosis zu Monat 6 und 12 invers mit den Tacrolimus-Talspiegeln (P-Wert = 0,01 und 0,07). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation zu einem Anstieg der erwarteten Tacrolimus-Bioverfügbarkeit um 33% kommt, während die erwartete Clearance um fast 20% abfällt (49). Somit ist im zeitlichen Verlauf nach einer Nierentransplantation oft eine zunehmend geringere Tacrolimus-Dosis notwendig, um den gewünschten Talspiegel zu erreichen. Auch eine weitere Studie von *Stratta et al* bekräftigt unsere Vermutung, dass die Prednisolon-Dosis einen starken Einfluss auf die C/D-Ratio hat. In genannter Studie konnte gezeigt werden, dass es nach dem Erreichen der Prednisolon-Erhaltungsdosis zu keinen großen Veränderungen der C/D-Ratio mehr kommt. Der Metabolisierungsgrad veränderte sich bei > 85 % der *slow metabolizer* und \geq 80% der *fast metabolizer* nicht mehr zwischen Monat 6 und den kommenden 5 Jahren nach Nierentransplantation (41). Dass diese mehrfach aufgezeigte Korrelation gänzlich zufällig auftritt, erscheint unwahrscheinlich. Dennoch könnte auch eine Veränderung der Enzymexpression mitverantwortlich für die Veränderung der C/D-Ratio sein. Somit wäre interessant, wie sich die C/D-Ratio nach einer Nierentransplantation verändert, wenn ein Prednisolon-freies Immunsuppressions-Konzept verwendet wird. Unseres Wissens existieren hierzu bisher keine Studien.

Mit wenigen Worten zusammengefasst, kommt es im zeitlichen Verlauf zu einer relevanten Veränderung der C/D-Ratio und vermutlich ist die applizierte Prednisolon-Dosis hierfür mitverantwortlich. Aus unserer Sicht ist ein guter Vergleich von Studienergebnissen somit nur dann möglich, wenn die C/D-Ratio zu vergleichbaren Zeitpunkten bestimmt wird und eine Gruppeneinteilung anhand derselben C/D-Ratio-Grenzwerte erfolgt. Die Höhe der Prednisolon-Dosis sollte ebenfalls mit einbezogen werden.

Neben Prednisolon werden in der Transplantationsmedizin weitere Immunsuppressiva eingesetzt. Bei einigen dieser besteht die Vermutung, dass sich durch deren Einnahme das Risiko für Virusinfektionen erhöht. Studien konnten zeigen, dass symptomatische CMV-Infektionen ohne präemptive Maßnahmen bei 8-75% aller Transplantatempfängerinnen und -empfänger auftreten. Die Inzidenz bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten liegt bei etwa 8-32% (71). Das Risiko für CMV-Infektionen scheint nach Antithymozytenglobulin-Gabe erhöht zu sein, insbesondere wenn dieses im Rahmen von Rejektionstherapien eingesetzt wird (72). MTOR-Inhibitoren wie Everolimus reduzieren hingegen das Risiko von behandlungsbedürftigen CMV-Infektionen (72). Eine klinische Relevanz besteht, da sowohl asymptomatische als auch symptomatische CMV-Infektionen auf lange Sicht mit einer gehäuften Transplantatdysfunktion und erhöhten Mortalität assoziiert sind (73).

Im Folgenden soll nun auf die in unserer Studie eingesetzten Immunsuppressiva und eine Korrelation der C/D-Ratio von Tacrolimus mit Virusinfektionen eingegangen werden.

In unserer Studie unterschied sich die Induktionstherapie (Basiliximab oder Antithymozytenglobulin) aller drei Gruppen statistisch nicht (P-Wert > 0,05). Auch hinsichtlich der Erhaltungstherapie mit Mycophenolat, Azathioprin oder Everolimus waren keine Gruppenunterschiede feststellbar (P-Wert > 0,05). In über 90% wurde eine Kombination aus Tacrolimus und Mycophenolat eingesetzt. Die Prednisolon-Dosis unterschied sich lediglich zu Monat 6, wo *slow metabolizer* höhere Dosen erhielten als *fast metabolizer* ($6,1 \pm 2,0$ mg vs. $7,3 \pm 5,3$ mg; P-Wert = 0,010). Hinsichtlich der Basisimmunsuppression besteht somit eine gute Gruppenvergleichbarkeit. Daraus schlussfolgern wir, dass in unserer Studie

Gruppenunterschiede hinsichtlich Virusinfektionen nicht durch die Auswahl der Basisimmunsuppression zustande kamen.

In unserer Studie konnten wir zunächst keine erhöhte Inzidenz von CMV-Infektionen bei *fast metabolizern* nachweisen. Weder für CMV-Virämien noch für Organinfektionen konnten Gruppenunterschiede aufgezeigt werden. Hinsichtlich des CMV-Serostatus unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant (P-Wert > 0,05). Wenn die Gruppeneinteilung allerdings zu anderen Zeitpunkten als Monat 1 erfolgte, zeigten sich relevante Unterschiede. Nach Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio von Monat 6 und 12 konnten relevante CMV-Infektionen am häufigsten in der Gruppe der *fast metabolizer* nachgewiesen werden (Vergleich *fast-* vs. *slow metabolizer*, P-Wert 0,006 und 0,026). Prinzipiell wäre denkbar, dass erhöhte Tacrolimus-Spitzenpiegel bei *fast metabolizern* zu einem erhöhten Virusinfektionsrisiko beigetragen haben. Allerdings könnte auch ein Zusammenhang zu den gehäuften Rejektionen, welche wir in der Gruppe der *fast metabolizer* nachweisen konnten, bestehen.

Bekanntermaßen treten CMV-Infektionen gehäuft nach Rejektionen auf und können zu einer schlechteren Prognose für das Transplantat- und Patientenüberleben führen (72,74,75). Aufgrund einer fehlenden zeitlichen Korrelation zwischen dem Auftreten einer Rejektion und einer CMV-Infektion, wären diesbezüglich weitere Studien erforderlich.

Vergleichbares gilt für BKV-Viren. Serologische Hinweise für BKV-Infektionen gibt es weltweit bei über 70% der Bevölkerung (76). BKV assoziierte Nephropathien kommen jedoch gehäuft nach Nierentransplantationen vor. Prävalenzen BKV assoziierter Nephropathien von 1-10% werden in der Literatur angegeben und auch hier gibt es Hinweise für eine Assoziation zu Transplantatdysfunktionen und Transplantatverlusten (77). Als potenzielle Risikofaktoren kommen wieder hochpotente Immunsuppressiva in Frage. Bisherige Studien konnten zeigen, dass für die häufig eingesetzte Kombination von Tacrolimus und Mycophenolat ein erhöhtes Risiko besteht, an behandlungsbedürftigen BKV-Infektionen zu erkranken (40). mTOR-Inhibitoren wie Everolimus reduzieren das Risiko (40). Untermuert werden diese Ergebnisse durch eine experimentelle Studie von *Hirsch et al.*, in welcher ein förderlicher Einfluss von Tacrolimus auf die BKV-Replikation in renalen Tubulusepithelzellen gezeigt werden konnte. Ciclosporin als auch der mTOR-Inhibitor Sirolimus hatten einen inhibierenden Effekt (78). Beteiligt scheint an diesem Effekt FKBP-12 zu sein, da ein FKBP-12-

knockdown den inhibierenden Effekt von Sirolimus aufhob und die BK-Virus-Replikation in ähnlicher Weise wie Tacrolimus stimulierte (78). Für Basiliximab konnte, anders als für Antithymozytenglobulin, kein erhöhtes Risiko von BKV-Infektionen gezeigt werden (40).

Eine Untersuchung, ob die C/D-Ratio von Tacrolimus einen Einfluss auf BKV-Virämien oder BKV-assoziierten Organinfektionen hat, erbrachte in unserer Studie zunächst keine unterschiedlichen Infektionsinzidenzen in den verschiedenen Metabolisierungsgruppen. Wenn die Gruppeneinteilung allerdings wiederum nicht anhand der C/D-Ratio von Monat 1, sondern anhand der C/D-Ratio des jeweiligen späteren Monats vorgenommen wurde, zeigten sich zu allen Zeitpunkten häufiger BKV-Virämien in der Gruppe der *intermediate metabolizer*. Signifikant wurden die Gruppenunterschiede zu Monat 3 und 6 (Vergleich *fast-* vs. *intermediate metabolizer*; $P = 0,026$ und $0,037$). BKVAN waren ebenfalls signifikant am häufigsten in der Gruppe der *intermediate metabolizer* nachweisbar, wenn die Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio zu Monat 6 erfolgte (Vergleich *fast-* vs. *intermediate metabolizer*; $P = 0,021$).

Andere Ergebnisse lieferten *Thölking et al.*, welche erhöhte Raten von BK-Virämien und BKV-Nephropathien bei *fast metabolizern* nachweisen konnten (43). Es wurde angenommen, dass für die vermehrten BKV-Infektionen höhere Tacrolimus-Spitzenpiegel bei *fast metabolizern* verantwortlich waren (43). Allerdings wurde in genannter Studie ein Mittelwert der C/D-Ratio aus Monat 1, 3 und 6 gebildet und mit diesem Wert die Gruppeneinteilung vorgenommen. Dies muss bei dem Vergleich und der Interpretation der Studien berücksichtigt werden. Eine weitere Studie zeigte eine signifikant niedrigere C/D-Ratio bei Patientinnen und Patienten mit einer BKV-Virämie nach einer Nierentransplantation (52). Zu Monat 1 lag die mittlere C/D-Ratio der BKV-positiven Patienten bei $0,85 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$, was einem *fast metabolizer*-Status entspräche. Zu Monat 3 und 6 lag die C/D-Ratio allerdings bei $1,16$ und $1,3 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ (52), was einem *intermediate metabolizer*-Status entspräche und sich somit mit unseren Ergebnissen decken würde. Wie bereits zuvor dargestellt, könnte auch hier diskutiert werden, ob erhöhte Tacrolimus-Spitzenpiegel in der Gruppe der *fast-* bzw. *intermediate metabolizer* für gehäufte Virusinfektionen verantwortlich sein könnten. Bekräftigt würde diese Vermutung durch die im Folgenden kurz dargestellte Studie. *Egli et al.* konnten zeigen, dass die BK-Virus-spezifische T-Zell-Aktivierung durch die Tacrolimus-Konzentration beeinflusst wird und erhöhte Tacrolimus-Talspiegel zu einer

verminderten BKV-spezifischen T-Zell-Aktivierung führen (79). In vitro gemessene Tacrolimus-Spiegel von 6 ng/ml führten zu einer 60 - 70 % Inhibition der T-Zell-Aktivierung, wohingegen 12 ng/ml zu einer 80 - 90% Inhibition führten. 3 ng/ml unterdrückten lediglich 30 % der T-Zell-Aktivität. Diesbezüglich kontrovers wirkt der Fakt, dass *fast metabolizer* häufig niedrigere Talspiegel aufweisen als *slow metabolizer* (43,54–56). Beispielsweise konnte in der zuvor genannten Studie (52) bei Patientinnen und Patienten mit BKV-Infektionen eine signifikant niedrigere C/D-Ratio zu Monat 1, 3 und 6 nach Nierentransplantation nachgewiesen werden. Allerdings wies diese Gruppe auch zu allen Zeitpunkten niedrigere Tacrolimus-Talspiegel auf. Signifikant war dieses zu Monat 1 und 6. Ebenso wurden in unserer Studie zu Monat 1, 3 und 6 signifikant niedrigere Tacrolimus-Talspiegel bei *fast metabolizern* gemessen, verglichen mit *slow metabolizern* (P-Wert = 0,002, <0,001 und 0,001; Tabelle 5). Der Erklärungsansatz, dass erhöhte Tacrolimus-Spitzenpiegel eine Ursache für BKV-Infektionen sein könnten, wird hierdurch allerdings nicht widerlegt. Bei einer raschen Metabolisierung könnten nämlich erhöhte Spitzenpiegel mit anschließend niedrigen Talspiegeln auftreten. Bekräftigt wird dieses durch eine Studie, in welcher *fast metabolizer* 2 Stunden nach Tacrolimus-Einnahme signifikant höhere Spitzenpiegel ($19,2 \pm 8,7$ ng/ml vs. $12,2 \pm 5,2$ ng/ml; P-Wert = 0,001) bei gleichen Talspiegeln ($6,3 \pm 2,4$ ng/ml vs. $6,6 \pm 2,2$ ng/ml; P-Wert = 0,669) aufwiesen (42). Um nun erneut Bezug auf die von *Egli et al.* beschriebene BK-Virus-spezifische T-Zell-Aktivierung zu nehmen (79), wäre prinzipiell denkbar, dass erst die höheren Tacrolimus-Spitzenpiegel zu einer ausreichenden Immunsuppression führen, welche dann tatsächlich eine BKV-Infektion begünstigen. Eine weitere These wäre, dass Rejektionen und/oder gehäufte Steroid-Pulstherapien eine BKV-Infektionen begünstigt haben (40,75). Dieses lässt sich mit unserer Studie aufgrund der fehlenden zeitlichen Korrelation von Rejektionen und BKV-Infektionen allerdings nicht beweisen.

Zusammengefasst konnten wir anhand der C/D-Ratio von Monat 3 und 6 signifikant häufiger BKV-Infektionen bei *intermediate metabolizern* feststellen. Als potentielle Ursache wären hohe Tacrolimus-Spitzenpiegel, stattgehabte Rejektionen oder hohe Steroid-Dosen denkbar.

Dem erhöhten Risiko für Infektionen bei *fast metabolizern* stehen Ergebnisse einer anderen Studie entgegen. In dieser waren Patientinnen und Patienten mit einer hohen körperrgewichtsadaptierten C/D-Ratio (*slow metabolizer*) zu Monat 6 häufiger von

Infektionen betroffen, welche mit einer Hospitalisierung einhergingen. Die Nachverfolgungszeit (MW \pm SD), in welcher die Infektionen auftraten, lag bei 58 ± 28 Monaten (41). Allerdings erfolgte keine weitere Differenzierung zwischen Virusinfektionen und bakteriellen Infektionen. In einer weiteren Studie konnten 1, 3 und 5 Jahre nach Nierentransplantation keine Unterschiede zwischen *fast*- und *nicht-fast metabolizern* hinsichtlich CMV- und BKV Virämien festgestellt werden (54). Zu beachten ist allerdings, dass die Gruppeneinteilung in besagter Studie anhand einer gemittelten C/D-Ratio von Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erfolgte und der Grenzwert zur Einteilung in *fast*- und *nicht-fast metabolizer* bei $2,04 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ anstelle von $1,04 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ lag. Begründet wurde die abweichende Gruppeneinteilung anhand einer Clusteranalyse mit einer heterogeneren Studienpopulation und Einschluss verschiedener ethnischer Gruppen. Ca. 26% der Patientinnen und Patienten waren afroamerikanischer Abstammung. Somit wurde von einer anderen CYP3A5 Genotypen-Verteilung ausgegangen, welche laut den Autoren eine Dreiteilung der Studienpopulation, wie bei einer homogen hellhäutigen Population, nicht gerechtfertigt hätte (54). Tatsächlich werden bei afroamerikanischer Abstammung häufiger höhere Tacrolimus-Dosierungen benötigt, um vergleichbare Zielspiegel zu erreichen (80).

Abschließend lässt sich sagen, dass vermutlich sowohl die Höhe der Tacrolimus-Spitzenpiegel als auch die Höhe der Talspiegel Einfluss auf das Auftreten von Virusinfektionen haben. Beides könnte mit Hilfe der C/D-Ratio abgebildet werden. Obwohl unsere Studie als auch weitere Studien bei *fast*- oder *intermediate metabolizern* ein erhöhtes Risiko für CMV oder BKV-Infektionen feststellen konnten, waren die Ergebnisse nicht konsistent. Je nachdem zu welchem Zeitpunkt die C/D-Ratio berechnet wurde und somit die Gruppeneinteilung erfolgte, konnten für unterschiedliche Gruppen verschiedene Ergebnisse nachgewiesen werden. Wir halten die unterschiedliche Methodik und hier insbesondere die unterschiedlichen Zeitpunkte, zu welchen die C/D-Ratio bestimmt wurde, für einen relevanten Einflussfaktor, welcher möglicherweise auch für abweichende Studienergebnisse verantwortlich gewesen sein könnte.

Wie zuvor bereits angesprochen, kann es durch nephrotoxische Effekte von Tacrolimus, aber auch durch Rejektionen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Daher soll im Folgenden auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der C/D-Ratio eingegangen werden.

Wir konnten in unserer Studie bei *fast metabolizern* (verglichen mit *slow metabolizern*) eine schlechtere Nierenfunktion (eGFR) aufzeigen. Signifikant waren die Ergebnisse zu Monat 1, 3 und 6 (P-Wert = 0,036; 0,019; 0,004). Die Differenz der eGFR von Monat 1 und Monat 12 unterschied sich jedoch nicht (P-Wert > 0,05).

Auch eine weitere Studie konnte niedrigere eGFR-Werte für *fast metabolizer* zu Monat 1, 2, 3, 6, 12 und 24 nach Nierentransplantation feststellen. Die Gruppeneinteilung erfolgte in letztgenannter Studie allerdings anhand der gemittelten C/D-Ratio von Monat 1, 3 und 6 (*fast metabolizer* < 1,05 ng/ml*1/mg und *slow metabolizer* ≥ 1,55 ng/ml*1/mg) (43). Ob die schlechtere Nierenfunktion bei *fast metabolizern* tatsächlich auf Tacrolimus zurückführbar ist, lässt sich anhand dieser Studien allerdings nicht beweisen. Da wir nicht wissen, wie die eGFR zum Zeitpunkt der Transplantation war, wäre prinzipiell auch denkbar, dass *fast metabolizer* bereits von Beginn an eine schlechtere Nierenfunktion besaßen. Aufgrund operationsbedingter Einflussfaktoren, einer unterschiedlich langen postoperativen Erholungsdauer der Nierenfunktion, sowie verschiedener Spendernieren-Qualitäten, lässt sich die Nierenfunktion unmittelbar nach einer Nierentransplantation jedoch schlecht vergleichen. Da diese Verzerrung der Ergebnisse bei einer Lebertransplantation keine Rolle spielt, lieferte eine Studie von *Thölking et al.* an lebertransplantierten Patientinnen und Patienten interessante Ergebnisse. *Fast metabolizer* (C/D-Ratio < 1,09 ng/ml*1/mg) wiesen hier 6, 12 und 36 Monate nach Lebertransplantation signifikant niedrigere eGFR-Werte auf, verglichen mit *slow metabolizern* (C/D-Ratio ≥ 1,09 ng/ml*1/mg). Zum Zeitpunkt der Transplantation zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der eGFR. Die Einteilung in *slow-* und *fast metabolizer* erfolgte 6 Monate nach Transplantation (81). Dieses kann unsere Ergebnisse und die These, dass Tacrolimus bzw. die C/D-Ratio Einfluss auf die Nierenfunktion hat, in gewisser Weise bekräftigen. Allerdings halten wir eine deutlich frühere Bestimmung der C/D-Ratio für sinnvoll. Wie bereits bekannt ist, treten nephrotoxische Effekte durch Tacrolimus häufig schon früh nach einer Nierentransplantation auf (43). Da die C/D-Ratio unter anderem als Risiko-Kalkulation eingesetzt werden soll (53), wäre demnach eine frühestmögliche Bestimmung sinnvoll, um gegebenenfalls protektive Maßnahmen ergreifen zu können. Unsere Studie konnte diesbezüglich zeigen, dass bereits anhand der C/D-Ratio von Monat 1 eine längerfristig anhaltende Nierenfunktionsverschlechterung aufgezeigt werden kann.

Als Ursache für die schlechtere Nierenfunktion bei *fast metabolizern* käme z. B. eine CNI-Toxizität in Frage, welche gehäuft bei hohen Tacrolimus-Dosen und dem Vorhandensein eines CYP3A5 *1 Allels auftritt (65,82). Bekräftigt wird dieses durch eine Studie von *Thölking et al.*, welche zeigen konnte, dass der histologische Schweregrad einer CNI-Toxizität negativ mit der C/D-Ratio korreliert (42). Die Bestimmung der C/D-Ratio erfolgte allerdings zum Zeitpunkt der Indikationsbiopsie. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit starken Zeichen einer CNI-Toxizität war dieses im Median ca. 7 Monate nach der Transplantation und es wurde im Median eine C/D-Ratio von 0,78 gemessen. In der Gruppe mit weniger starken Zeichen einer CNI-Toxizität erfolgte die Biopsie nach 2 Monaten und es wurde eine C/D-Ratio von 1,27 gemessen (42). Wenn berücksichtigt wird, dass sich die C/D-Ratio häufig im zeitlichen Verlauf verändert, ist interessant, dass die CNI-Toxizität bei Personen mit schwachen histologischen Toxizitätszeichen tendenziell (P-Wert = 0,059) früher nach der Transplantation auftritt. Es wäre denkbar, dass eine starke CNI-Toxizität also erst bei Patientinnen und Patienten auftritt, welche über einen längeren Zeitraum niedrige C/D-Ratio-Werte haben. Hingegen könnten unmittelbar nach Nierentransplantation auch Patientinnen und Patienten mit einer höheren C/D-Ratio (*slow metabolizer*) gefährdet sein, da diese möglicherweise iatrogen initial deutlich zu hohe Tacrolimus-Dosen erhalten. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Studie, in welcher einen Monat nach Nierentransplantation Protokollbiopsien durchgeführt wurden. Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp CYP3A5 *3/*3 und somit tendenziell *slow metabolizer*, zeigten hier häufiger histologische Zeichen einer Tacrolimus-Toxizität (64). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei *fast metabolizern* signifikant häufiger eine CNI-Toxizität in Indikationsbiopsien nachgewiesen wurde. Die Einteilung in *fast*-, *intermediate*- und *slow metabolizer* wurde hier allerdings anhand der gemittelten C/D-Ratio von Monat 1, 3 und 6 nach Nierentransplantation durchgeführt (43). Dieses kann die Hypothese unterstützen, dass eine längerfristig niedrige C/D-Ratio notwendig ist, um als *fast metabolizer* einem erhöhten Risiko einer CNI-Toxizität ausgesetzt zu sein. Zuletzt sollte auch im Kontext der CNI-Toxizität wiederum die zeitliche Veränderung der C/D-Ratio berücksichtigt werden. Patientinnen und Patienten, die früh nach einer Transplantation als *fast metabolizer* klassifiziert werden, zeigen unter Reduktion der Prednisolon-Dosis oft eine steigende C/D-Ratio. Bei fehlender Dosisreduktion von Tacrolimus könnte es somit zu einem Anstieg der Tacrolimus-Spiegel und einer CNI-Toxizität kommen.

Zusammengefasst scheinen die Variabilität der C/D-Ratio relativ hoch und das Risiko für eine CNI-Toxizität multifaktoriell bedingt zu sein. Wie beschrieben, deuten einige Studien darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen C/D-Ratio (*fast metabolizer*) ein erhöhtes Risiko für eine CNI-Toxizität zu besitzen. Wir vermuten allerdings, dass insbesondere früh nach einer Nierentransplantation auch die Gruppe der *slow metabolizer* durch iatrogen zu hohe Tacrolimus-Gaben ein erhöhtes Risiko einer CNI-Toxizität besitzen könnte. Durch zeitliche Veränderungen der C/D-Ratio könnten „anfängliche“ *fast metabolizer* ein erhöhtes Risiko haben, falls im Rahmen der Prednisolon-Reduktion keine regelmäßigen Kontrollen und Anpassungen der Tacrolimus-Dosis erfolgen. Hingegen könnten Patientinnen und Patienten, welche auch unter niedrigen Prednisolon-Dosen mehrere Monate nach Nierentransplantation noch als *fast metabolizer* klassifiziert werden, ein erhöhtes Risiko für eine schwere und ggf. auch chronische CNI-Toxizität besitzen. Eine einmalige Bestimmung der C/D-Ratio ohne Berücksichtigung des zeitlichen Abstands zur Nierentransplantation und der Begleitmedikation ist aus unserer Sicht kein zuverlässiger Marker für eine CNI-Toxizität.

Abschließend soll noch auf Rejektionen eingegangen werden, welche einen Einfluss auf die Nierenfunktion gehabt haben könnten. Signifikant häufiger wurden in unserer Studie Rejektionen in der Gruppe der *fast metabolizer* nachgewiesen. Dieses Ergebnis blieb signifikant, unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die C/D-Ratio berechnet wurde bzw. die Gruppeneinteilung erfolgte (Monat 1, 3, 6, 12; $P = < 0,001$; $<0,001$; $0,002$; $0,02$). Einen möglichen Erklärungsansatz sahen wir darin, dass eine Rejektion vor erstmaliger Bestimmung der C/D-Ratio eingetreten sein könnte, sodass die C/D-Ratio durch höhere Steroidgaben beeinflusst worden wäre. Um diesen Einflussfaktor zu eliminieren, erfolgte daher eine selektive Analyse der Patientinnen und Patienten, welche eine Rejektion vor erstmaliger Bestimmung der C/D-Ratio (Monat 1) aufwiesen und derjenigen, bei welchen eine Rejektion nach Monat 1 diagnostiziert wurde. In der Gruppe der *fast metabolizer* zeigten sich daraufhin weiter signifikant gehäuft Rejektionen, egal ob die Rejektion vor oder nach Bestimmung der C/D-Ratio eingetreten war. Die gewünschten Tacrolimus-Zielspiegel wurden im Mittel nicht unterschritten und auch eine gesonderte Analyse der Personen mit und ohne Rejektion konnte keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Tacrolimus-Zielspiegel zeigen.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von *Schütte-Nütgen et al.*, welche ebenfalls signifikant höhere Rejektionsraten in der Gruppe der *fast metabolizer* verzeichneten (53). Erklärt wird dieses mit einer möglicherweise partiell zu niedrigen Immunsuppression in der Gruppe der *fast metabolizer*, obwohl die angestrebten Tacrolimus-Talspiegel im Mittel erreicht wurden. Weitere Ergebnisse lieferte in diesem Zusammenhang eine Studie von *Egeland et al.*, in welcher trotz vergleichbarer Tacrolimus-Talspiegel eine inverse Korrelation von Rejektionsraten und der C/D-Ratio aufgezeigt werden konnte (83). Patientinnen und Patienten mit einem hohen Tacrolimusbedarf hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für Rejektionen in den ersten 90 Tagen nach Nierentransplantation. Somit könnte eine niedrige C/D-Ratio als relevanter Risikofaktor für das Auftreten von Rejektionen angesehen werden.

In unserer Studie zeigten sich im 1. Jahr nach Nierentransplantation mit 32 % relativ hohe Rejektionsraten. Im Vergleich hierzu konnten in einer gepoolten Analyse der FDCC-, Symphony- und Opticept-Studien (84) Rejektionsraten von 10,4 % im 1. Jahr nach Nierentransplantation ermittelt werden und *Schütte-Nütgen et al.* wiesen in den ersten 5 Jahren nach Nierentransplantation Rejektionsraten von 24,7 % nach (53). Wir führen die gehäuften Rejektionen am ehesten auf die verwendete Rejektions-Definition zurück. In unserer Analyse wurden Rejektionen unabhängig von der Banff-Klassifikationen definiert. Eine Rejektion wurde beispielsweise auch dann als vorhanden gewertet, wenn ein potenziell mit einer Rejektion vereinbarer histologischer Befund vorlag bzw. diese nicht ausgeschlossen werden konnte und eine therapeutische Intervention wie z. B. eine Kortikosteroid-Gabe erfolgte.

Zusammengefasst decken sich unsere Ergebnisse mit denen weiterer Studien. Patienten mit einer niedrigen C/D-Ratio und somit einem hohen Tacrolimus-Bedarf scheinen ein erhöhtes Risiko für Rejektionen zu haben. Die Ursache dessen lässt sich bisweilen nicht beweisen. Denkbar wären schwankende und partiell zu niedrige Tacrolimus-Spiegel. Diese könnten allerdings auch durch eine verringerte Einnahmetreue der Patientinnen und Patienten verursacht sein, so dass Personen mit erniedrigter C/D-Ratio möglicherweise auch über eine schlechte Compliance verfügen (85). Unabhängig davon könnte eine veränderte Galenik von Tacrolimus für Patientinnen und Patienten mit einer erniedrigten C/D-Ratio sinnvoll sein.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die C/D-Ratio von Tacrolimus eine zeitliche Dynamik aufweist. Wir sehen die Prednisolon-Dosis hier als einen relevanten

Einflussfaktor. Daher sollte dieses bei der Auswahl von C/D-Ratio-Grenzwerten, mit denen eine Einteilung in *fast*- und *slow metabolizer* erfolgt, berücksichtigt werden. Allerdings konnten wir auch unabhängig von der Zeit, zu welcher die C/D-Ratio bestimmt wurde, zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer C/D-Ratio $< 1,05 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ (*fast metabolizer*) häufiger Rejektionen auftraten. Zusätzlich konnten wir anhand der C/D-Ratio von Monat 1 eine Korrelation zwischen *fast metabolizern* und einer schlechteren Nierenfunktion aufzeigen. Als Erklärungsansatz könnten schwankende Tacrolimus-Spiegel und eine schwierige Dosisfindung in der Gruppe der *fast metabolizer* dienen. So könnte bei einer Unterdosierung eine Rejektion drohen, während hohe Spitzenspiegel eine CNI-Toxizität begünstigen würden. Hinsichtlich Virusinfektionen konnten wir zu Monat 3 und 6 signifikant häufiger BKV-Infektionen bei *intermediate metabolizern* feststellen und zu Monat 6 und 12 signifikant häufiger relevante CMV-Infektionen bei *fast metabolizern*. Erhöhte Spitzenspiegel und eine Tacrolimus-bedingte Unterdrückung der virusspezifischen T-Zell-Aktivierung könnten hierfür verantwortlich sein. Auch Rejektionen und Steroid-Pulstherapien könnten einen Einfluss auf Virusinfektionen gehabt haben. Trotz noch einiger unbeantworteter Fragen zeigt sich jedoch, dass durch die Bestimmung der C/D Ratio Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf nach Nierentransplantation identifiziert werden können. Eine Routinebestimmung dieses einfach zu erhebenden Parameters nach Nierentransplantation erscheint somit sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Eine unzureichende oder übermäßige Immunsuppression nach einer Nierentransplantation birgt sowohl das Risiko von Rejektionen als auch von unerwünschten Wirkungen. Die Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Tacrolimus unterliegen vielen Einflüssen, wie z. B. genetischen Einflüssen oder Interaktionen mit der Ko-Medikation. Zur unkomplizierten Abschätzung der Tacrolimus-Bioverfügbarkeit und -Metabolisierung könnte die Konzentration/Dosis-Ratio (C/D-Ratio) dienen. Patienten, die Tacrolimus rasch metabolisieren (*fast metabolizer*), benötigen hohe Tacrolimus-Dosierungen, um adäquate Talspiegel zu erreichen (niedrige C/D-Ratio). Inwiefern sich die C/D-Ratio im ersten Jahr nach einer Transplantation verändert und wann eine sichere Identifikation von Risikopatientinnen und -patienten erfolgen kann, ist bislang unklar.

Methoden: In einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie wurden Falldaten von 293 Patientinnen und Patienten untersucht, welche im Zeitraum von 2011 bis 2017 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, sowie am Universitätsklinikum Essen nierentransplantiert wurden. Die C/D-Ratio wurde zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Transplantation ermittelt. Anhand der C/D-Ratio erfolgte eine Gruppeneinteilung in *fast-* (C/D-Ratio < 1,05 ng/ml*1/mg), *intermediate-* und *slow metabolizer* (C/D-Ratio > 1,55 ng/ml*1/mg). Als klinische Endpunkte in Abhängigkeit von dem „Metabolisierungsstatus“ wurden unter anderem CMV- und BKV-Infektionen, die eGFR und Rejektionen analysiert.

Ergebnisse: Nach 1, 3, 6 und 12 Monaten betrug die mediane C/D-Ratio 1,06 ng/ml*1/mg, 1,38 ng/ml*1/mg, 1,45 ng/ml*1/mg und 1,70 ng/ml*1/mg. Der Anteil der *fast metabolizer* betrug nach 1 Monat 49 %, nach 3 Monaten 35%, nach 6 Monaten 28% und nach 12 Monaten 23%. Der Anteil der *slow metabolizer* stieg von 27% zu Monat 1 auf 56% zu Monat 12. Die mittlere Prednisolon-Dosis der *fast-* bzw. *slow metabolizer* fiel im 1. Jahr nach Transplantation von 18,0 mg bzw. 15,3 mg (P-Wert > 0,05) auf 5,4 mg bzw. 5,8 mg (P-Wert > 0,05) deutlich ab. *Fast metabolizer* wiesen im Vergleich zu *slow metabolizern* trotz signifikant höherer Tacrolimus-Dosen (Mittelwert 8,9 mg vs. 3,5 mg) signifikant niedrigere oder vergleichbare Tacrolimus-Talspiegel (Mittelwert 7,6 ng/ml vs. 7,7 ng/ml) auf, ohne dabei die gewünschten Zielspiegel im

Mittel zu unterschreiten. Rejektionen traten dennoch bei *fast metabolizern* signifikant häufiger auf als bei *slow metabolizern* (38,9% vs. 13,8%). Die eGFR war in der Gruppe der *fast metabolizer* in den ersten 6 Monaten nach Transplantation signifikant niedriger als bei den *slow metabolizern*. Zusätzlich kam es bei Patientinnen und Patienten, die zu Monat 3, 6 oder 12 als *fast-* bzw. *intermediate metabolizer* klassifiziert wurden zu signifikant gehäuften Virusinfektionen.

Diskussion: Die C/D-Ratio stieg von Monat 1 bis Monat 12 kontinuierlich an. Es zeigte sich also häufig ein Gruppenwechsel des „Metabolisierungsstatus“. Wir vermuten hier einen relevanten Einfluss durch die regelhafte Dosisreduktion von Prednisolon. Mithilfe der C/D-Ratio von Monat 1 konnten wir bei *fast metabolizern* eine längerfristig anhaltende Nierenfunktionsverschlechterung und ein erhöhtes Rejektionsrisiko aufzeigen. Wurde die C/D-Ratio zu späteren Zeitpunkten ermittelt, konnten wir bei *fast-* und *intermediate metabolizern* häufiger Virusinfektionen nachweisen. Eine klinische Relevanz besitzt diese Studie dadurch, dass nun bereits bei frühzeitiger Bestimmung der C/D-Ratio *fast metabolizer* identifiziert werden können, welche ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome besitzen und somit engmaschiger verlaufskontrolliert werden sollten. Eine Routinebestimmung dieses einfach zu erhebenden Parameters nach Nierentransplantation erscheint somit sinnvoll.

6. Literaturverzeichnis

1. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: Dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(5):281–6.
2. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–52.
3. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med.* 2006;354(10):997–9.
4. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion (Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)). *Dtsch Ärzteblatt Int.* 2016;113(6):85–91.
5. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659–63.
6. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Jahresbericht 2018 zur Qualität in der Dialyse [Internet]. 10.07.2019. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3977/2019-09-19_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2018-Datenanalysten.pdf (abgerufen am 10.05.2020 unter <https://www.g-ba.de/>)
7. Eurotransplant International Foundation. Active kidney waiting list (at year-end) in germany, by year, by organ combination [Internet]. 15.01.2020. 2019. Available from: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=56816-6010-6146&format=html&download=0> (abgerufen am 09.05.2020 unter <https://statistics.eurotransplant.org/>)
8. Eurotransplant International Foundation. Kidney transplants in 2018, by country, by donor type, by organ combination [Internet]. 06.05.2020. 2018. Available from: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=2018&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (abgerufen am 09.05.2020 unter <https://statistics.eurotransplant.or>
9. Eurotransplant International Foundation. Kidney transplants in 2019, by country,

- by donor type, by organ combination [Internet]. 06.05.2020. 2019. Available from: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55923-6040-6146&format=html&download=0> (abgerufen am 09.05.2020 unter <https://statistics.eurotransplant.org/>)
10. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med.* 1960;262(25):1251–60.
 11. Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. The history of kidney transplantation. *Urol.* 2016;55(10):1353–9.
 12. Schulte K, Klasen V, Vollmer C, Borzikowsky C, Kunzendorf U, Feldkamp T. Analysis of the eurotransplant kidney allocation algorithm: How should we balance utility and equity? *Transplant Proc.* 2018;50(10):3010–6.
 13. Dobbels F, De Bleser L, De Geest S, Fine RN. Quality of life after kidney transplantation: The bright side of life? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(4):370–8.
 14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725–30.
 15. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev.* 2017;31(1):10–7.
 16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:1–155.
 17. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2004;77(2):166–76.
 18. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007;21(7):1387–94.
 19. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562–75.
 20. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol*

- Cell Endocrinol. 2011;335(1):2–13.
21. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10063):3006–16.
 22. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80(3 II):40–5.
 23. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2–3):85–118.
 24. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: An update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(6):807–19.
 25. Chan GLC, Canafax DM, Johnson CA. The Therapeutic Use of Azathioprine in Renal Transplantation. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 1987;7(5):165–77.
 26. Mohamed ME, Schladt DP, Guan W, Wu B, Setten J, Keating BJ, et al. Tacrolimus troughs and genetic determinants of metabolism in kidney transplant recipients: A comparison of four ancestry groups. *Am J Transplant*. 2019;19(10):2795–804.
 27. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(6):513–22.
 28. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721–6.
 29. Knopsa N, Levtchenko E, Den Heuvel B, Kuypers D. From gut to kidney: Transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *Int J Pharm*. 2013;452(1–2):14–35.
 30. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(10):1271–94.
 31. Chatzikyrkou C, Menne J, Gwinner W, Schmidt BM, Lehner F, Blume C, et al. Pathogenesis and management of hypertension after kidney transplantation. *J*

- Hypertens. 2011;29(12):2283–94.
32. Balla A, Chobanian M. New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):375–9.
 33. Badiou S, Cristol JP, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: Diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2009;9(4):305–11.
 34. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: Epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):760–73.
 35. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000;57(1):307–13.
 36. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481–508.
 37. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011;17(10):1304–9.
 38. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko C-B, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*. 2009;88(1):62–8.
 39. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation [version 1; referees: 3 approved]. *F1000 Fac Rev*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-194.
 40. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the united States. *Transplantation*. 2009;87(7):1019–26.
 41. Stratta P, Quaglia M, Cena T, Antoniotti R, Fenoglio R, Menegotto A, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):671–80.
 42. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, Rovas A, Dahmen M, Bautz J, et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med*.

- 2019;8(10):1586.
43. Thölking G, Fortmann C, Koch R, Gerth HU, Pabst D, Pavenstädt H, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One*. 2014;9(10):e111128.
 44. SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.
 45. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. 1989;2(8670):1000–4.
 46. Meier-Kriesche H-U, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(2):1111–31.
 47. Kuypers DRJ. Tailoring immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2051–4.
 48. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261–307.
 49. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: a prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):741–62.
 50. Jorgensen K. C₂ (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(8):1487–90.
 51. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623–53.
 52. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6(1):32273.
 53. Schütte-Nütgen K, Thölking G, Steinke J, Pavenstädt H, Schmidt R, Suwelack B, et al. Fast tac metabolizers at risk – It is time for a C/D ratio calculation. *J Clin Med*. 2019;8(5):587.
 54. Bartlett FE, Carthon CE, Hagopian JC, Horwedel TA, January SE, Malone A.

- Tacrolimus concentration- to- dose ratios in kidney transplant recipients and relationship to clinical outcomes. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2019;39(8):827–36.
55. Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Wahler F, Gryczman M, Domański L, Marchelk-Myśliwiec M, et al. C/D ratio in long-term renal function. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3265–70.
 56. Nowicka M, Górská M, Nowicka Z, Edyko K, Edyko P, Wiślicki S, et al. Tacrolimus: Influence of the posttransplant concentration/dose ratio on kidney graft function in a two-year follow-up. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):1075–88.
 57. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2757–63.
 58. Van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf.* 2002;25(10):707–12.
 59. MacPhee IAM, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(6):914–9.
 60. Van Duijnhoven E, Christiaans M, Schäfer A, Undre N, Van Hooff J. Tacrolimus dosing requirements in diabetic and nondiabetic patients calculated from pretransplantation data. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1266–7.
 61. Kimikawa M, Kamoya K, Toma H, Teraoka S. Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001;15(5):324–9.
 62. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. The rate of gastric emptying determines the timing but not the extent of oral tacrolimus absorption: Simultaneous measurement of drug exposure and gastric emptying by carbon-14-octanoic acid breath test in stable renal allograft recipients. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(12):1421–5.
 63. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(6):404–30.
 64. Chen JS, Li LS, Cheng DR, Ji SM, Sun QQ, Cheng Z, et al. Effect of CYP3A5 genotype on renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transplant Proc.* 2009;41(5):1557–61.

65. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, Brandt D, Van Kerkhove V, Malaise J, et al. The influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 3A5 and ABCB1 on starting dose- and weight-standardized tacrolimus trough concentrations after kidney transplantation in relation to renal function. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(10):1192–8.
66. Pallet N, Etienne I, Buchler M, Bailly E, Hurault de Ligny B, Choukroun G, et al. Long-term clinical impact of adaptation of initial tacrolimus dosing to CYP3A5 genotype. *Am J Transplant.* 2016;16(9):2670–5.
67. Ghafari S, Dashti-Khavidaki S, Khatami M-R, Ghahremani M-H, Seyednejad S-A, Beh-Pajooch A. Association between CYP3A5 genetic polymorphisms with tacrolimus dose requirement and allograft outcomes in Iranian kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(6):404–13.
68. Barraclough KA, Isabel NM, Lee KJ, Bergmann TK, Johnson DW, McWhinney BC, et al. NR1I2 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation. *Transplant J.* 2012;94(10):1025–32.
69. Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, Feldkamp T, Tepel M, Borst C, et al. Which Genetic Determinants Should be Considered for Tacrolimus Dose Optimization in Kidney Transplantation? A Combined Analysis of Genes Affecting the CYP3A Locus. *Ther Drug Monit.* 2015;37(3):288–95.
70. Matoulková P, Pávek P, Malý J, Vlček J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(3):425–35.
71. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):521–49.
72. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: A review. *Infect Chemother.* 2013;45(3):260–71.
73. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118–26.
74. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis.* 2001;184(11):1461–4.

75. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488–96.
76. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71(1):115–23.
77. Hirsch HH. BK virus: Opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):354–60.
78. Hirsch HH, Yakhontova K, Lu M, Manzetti J. BK polyomavirus replication in renal tubular epithelial cells is inhibited by sirolimus, but activated by tacrolimus through a pathway involving FKBP-12. *Am J Transplant*. 2016;16(3):821–32.
79. Egli A, Köhli S, Dickenmann M, Hirsch HH. Inhibition of polyomavirus BK-specific t-cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation*. 2009;88(10):1161–8.
80. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A steady-state head-to-head pharmacokinetic comparison of all FK-506 (tacrolimus) formulations (ASTCOFF): An open-label, prospective, randomized, two-arm, three-period crossover study. *Am J Transplant*. 2017;17(2):432–42.
81. Thölking G, Siats L, Fortmann C, Koch R, Hüsing A, Cicinnati VR, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio is associated with renal function after liver transplantation. *Ann Transplant*. 2016;21:167–79.
82. Kuypers DRJ, Naesens M, De Jonge H, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Ther Drug Monit*. 2010;32(4):394–404.
83. Egeland EJ, Robertsen I, Hermann M, Midtvedt K, Størset E, Gustavsen MT, et al. High tacrolimus clearance is a risk factor for acute rejection in the early phase after renal transplantation. *Transplantation*. 2017;101(8):e273–9.
84. Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, et al. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: A pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1253–61.
85. van Gelder T, Meziyerh S, Swen JJ, de Vries APJ, Moes DJAR. The Clinical Impact of the C0/D Ratio and the CYP3A5 Genotype on Outcome in Tacrolimus

Treated Kidney Transplant Recipients. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*.
Frontiers Media S.A.; 2020.

7. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp bedanken, welcher mich während meiner kompletten beruflichen Laufbahn begleitet hat und jederzeit für Fragen und Anregungen zur Verfügung stand.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen geschätzten Arbeitskollegen Dr. med. Kevin Schulte, welcher mich als Kollege, inoffizieller „Mitbetreuer“ und als großartiger Ideengeber seit dem ersten Tag an unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Astrid Fülbier, Dr. med Johannes Korth und Dr. rer. nat. Silke Szymczak für die Hilfestellung bei der Datensammlung und statistischen Auswertung bedanken.

Zu guter Letzt geht ein riesiges Dankeschön an meine tolle Familie und meine großartigen Freunde, welche mir in beruflichen und privaten Angelegenheiten stets treue Begleiter waren und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

8. Veröffentlichung und Poster

10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (27. - 30. 09.2018)

P127

Tacrolimusmetabolisierung im ersten Jahr nach Nierentransplantation: Wie gelingt die Identifizierung von fast metabolizern?

T. Schulze Dieckhoff; K. Schulte; D. Kyllies; G. Esser; U. Kunzendorf; T. Feldkamp