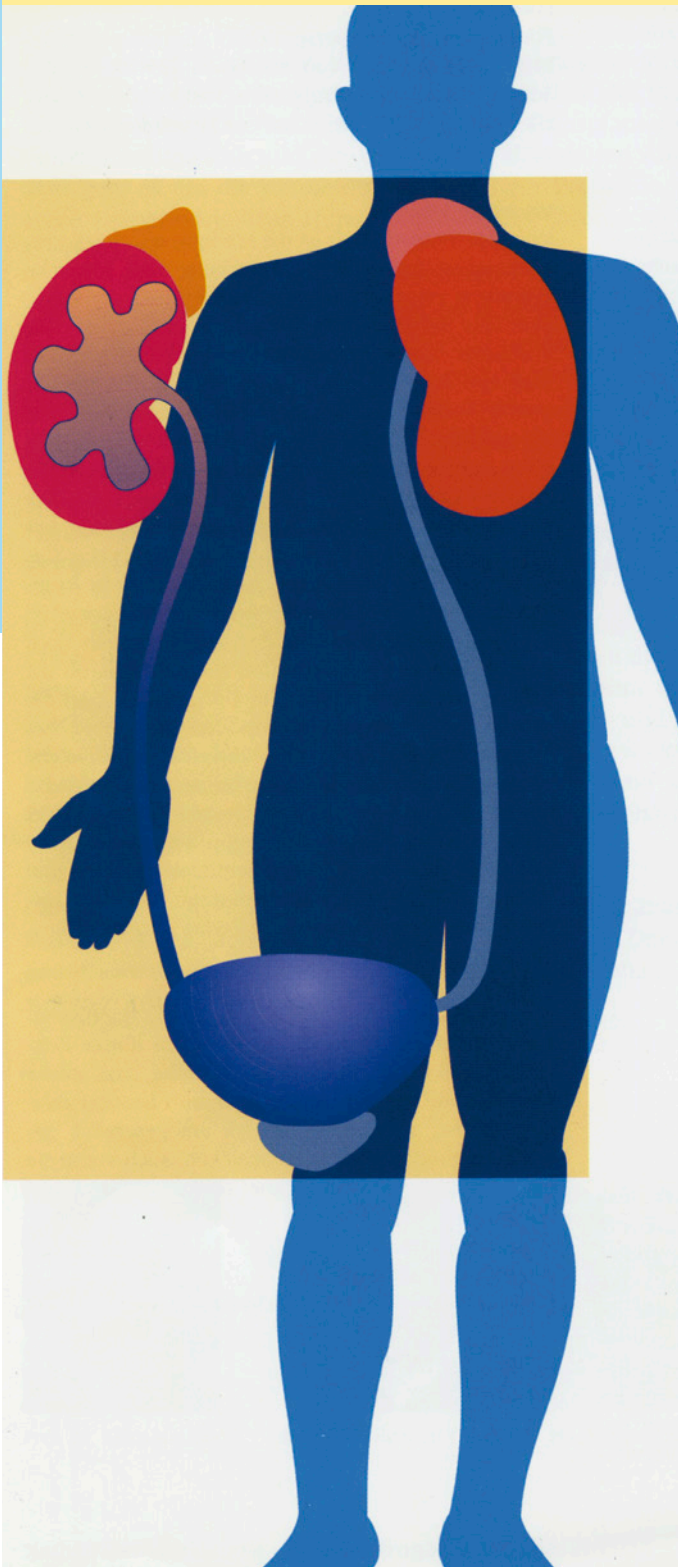


Thieme

Praxis Report

19/2015



Management nach Nierentransplantation mit Everolimus

- Erweiterter Begriff der Wirksamkeit

 NOVARTIS



Thieme

Thieme Praxis Report

Heft 19, 7. Jahrgang, Dezember 2015
ISSN 1611-7891

Diese Ausgabe des Thieme Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Oliver Witzke
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: oliver.witzke@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Andreas Kribben
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: andreas.kribben@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Felix Braun
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH),
Campus Kiel
E-Mail: felix.braun@uksh.de

Prof. Dr. med. Michael Fischereder
Klinikum der Universität München
E-Mail: michael.fischereder@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Jens Lutz
Universitätsmedizin Mainz
E-Mail: jens.lutz@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Björn Nashan
Universitätsklinikum Eppendorf
E-Mail: transplantation@uke.de

Priv.-Doz. Dr. med. Maren Schulze
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: maren.schulze@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Friedrich Thaiss
Universitätsklinikum Hamburg UKE
E-Mail: thaiss@uke.de

Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
E-Mail: thorsten.feldkamp@uksh.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
Harald Rass
Dr. Isabelle Berndt
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Christine Krause
E-Mail: Christine.Krause@thieme.de

Titelbild

Thieme Verlagsgruppe

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte

angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissenstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering West 27, 39240 Calbe

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2015

Thieme Praxis Report

Editorial

Inhalt

19/2015

Management nach Nierentransplantation mit Everolimus

Die Wirksamkeit einer Immunsuppression nach Transplantation basiert zunächst auf ihrer Fähigkeit, akute Abstoßungen zu verhindern. Doch zur Wirksamkeit im weiteren Sinne gehört mehr. Der erweiterte Begriff der Wirksamkeit umfasst u.a. den langfristigen Verlauf der Transplantatfunktion sowie die weiteren Eigenschaften einer Substanz – die ungünstigen, aber auch die günstigen. In erster Linie geht es dabei um die Auswirkungen von Infektionen sowie das kardiovaskuläre und das Malignomrisiko auf das Transplantat- und Patientenüberleben. Auch bislang weniger gut erforschte Aspekte, wie z.B. der Einfluss auf die Immuntoleranz, sind von Interesse.

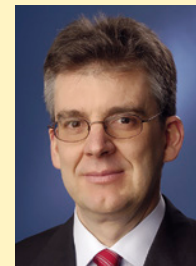
Der vorliegende Praxis Report entstand aus der Diskussion von Nephrologen und Transplantationschirurgen aus mehreren deutschen Transplantationszentren im Rahmen des Workshops „Management einer Nierentransplantation“ am 1. November 2014 in Ratingen. Er stellt die Wirksamkeit von Everolimus in diesem erweiterten Sinne vor. Für die De-novo-Anwendung und die frühe Konversion nach Nierentransplantation sind zahlreiche Daten aus mehreren internationalen, prospektiven, randomisierten Studien verfügbar. Von Bedeutung sind auch die gut untersuchten antiproliferativen und antiviralen Wirkmechanismen. Nicht zuletzt spielen auch die Einschätzungen aus der täglichen Praxis im Umgang mit Everolimus eine wichtige Rolle.

Dieser Praxis Report soll den Beitrag von Everolimus zum erfolgreichen Management nach Nierentransplantation beschreiben, die optimale Art der Anwendung und den Patientenkreis, der davon den größten Nutzen hat.

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 4 Immunsuppressive Wirksamkeit
- 6 Nierenfunktion
- 7 Proteinurie
- 9 Infektionen
- 10 Wundheilung
- 10 Drug Monitoring
- 11 Literatur



Prof. Dr. med.
Oliver Witzke,
Essen



Prof. Dr. med.
Andreas Kribben,
Essen



Prof. Dr. med.
Felix Braun,
Kiel



Prof. Dr. med.
Michael Fischereder,
München



Prof. Dr. med.
Jens Lutz,
Mainz



Prof. Dr. med.
Björn Nashan,
Hamburg



Priv.-Doz. Dr. med.
Maren Schulze,
Essen



Prof. Dr. med.
Friedrich Thaiss,
Hamburg



Prof. Dr. med.
Thorsten Feldkamp,
Kiel

spiegel [C0] 6ng/ml) innerhalb von 12 Monaten um etwa 60% reduzieren ließ. Der Schutz vor akuten Abstoßungen war genau so gut wie mit dem höheren Ciclosporin-Spiegel der Vergleichsgruppe.

In den Konversionsstudien wurde ein CNI-freies Therapieregime eingeführt, das auf einer Umstellung auf Everolimus und MPS basierte. Die frühen Konversionsstudien zeigten ein differenziertes Bild. In der Zeus-Studie [4, 5] traten unter CNI-freiem Everolimus (C0 6–10 ng/ml) + Mycophenolat-Natrium (EC-MPS) signifikant mehr BPARs (13 vs. 4,8% zu Monat 36; $p=0,015$) als unter Ciclosporin (C0 100–150 ng/ml) + EC-MPS auf. Biopsisch gesicherte Abstoßungen ereigneten sich hierbei früh nach Transplantation bzw. Konversion [4], wohingegen sich im weiteren Verlauf über 3 bzw. 5 Jahre kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen ergab [5, 8]. Beim Transplantat- und Patientenüberleben bestand ebenfalls kein Gruppenunterschied [5, 8]. In der Herakles-Studie ergaben sich nach 36 Monaten [11] keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen Everolimus (C0 6–10 ng/ml) + EC-MPS, Everolimus + niedrig dosiertes Ciclosporin sowie EC-MPS + normal dosiertes Ciclosporin (Abb. 3).

In der Apollo-Studie [9, 10] wurden die Patienten im Mittel 6,5 Jahre nach Transplantation auf Everolimus (C0 6–10 ng/ml) + EC-MPS

Tab. 1 Einschlusskriterien (Auswahl) von Studien zu Everolimus bei Nierentransplantation.

De-novo-Studien [1–3]
• Patienten ≥ 18 Jahre
• Nierentransplantation ohne weitere transplantierte Organe
• PRA (anti-HLA Klasse I Panel-reaktive Antikörper) $\leq 50\%$
• keine chronische Leberinsuffizienz
• keine Hypercholesterinämie ≥ 250 mg/dl oder Hypertriglyzeridämie ≥ 300 mg/dl
• Leukozytenzahl $\geq 1500/\mu\text{l}$
• Thrombozytenzahl $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$
• Proteinurie ≤ 800 mg/24h
Erhaltungsstudien [4–12]
wie De-novo-Studien, außerdem
• Zweittransplantation ohne immunologisch bedingten Verlust des Ersttransplantats
• Serumkreatinin ≤ 3 mg/dl
• Proteinurie ≤ 1 g/24 h
• Ciclosporin- oder Mycophenolat-Therapie bei der Umstellung

umgestellt oder behielten CNI + EC-MPS bei. Im 5-jährigen Follow-up wurden keine BPARs beobachtet, Transplantatverlust (6,5% unter Everolimus vs. 2,1% unter CNI) und Mortalität (4,4 vs. 8,5%) unterschieden sich nicht.

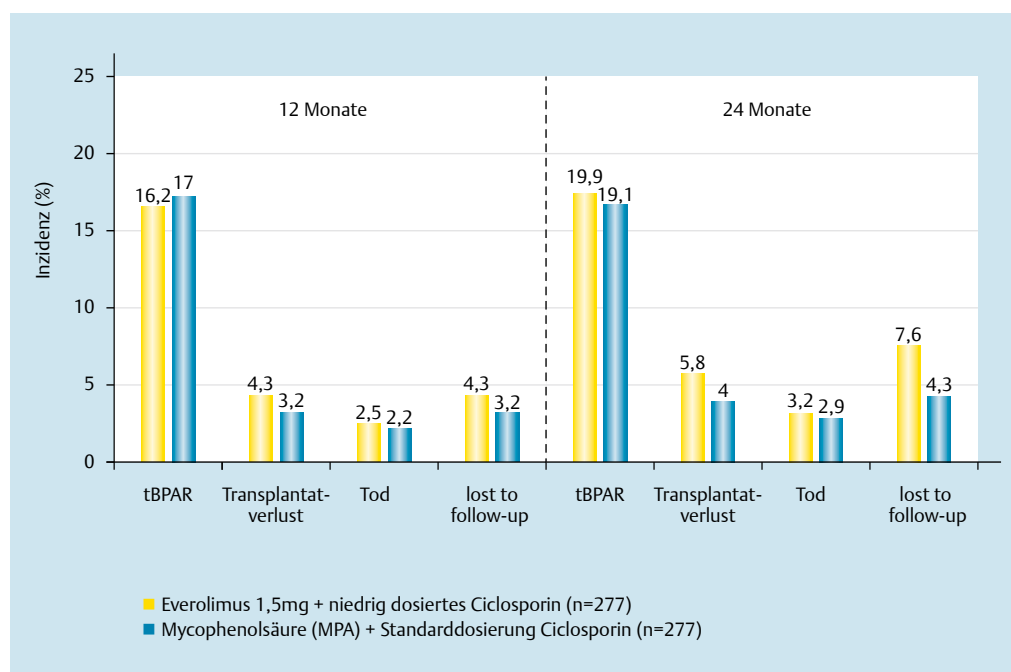


Abb. 2 Einzelkomponenten des primären kombinierten Wirksamkeitseindpunkts der A2309-Studie nach 12 [3] und 24 Monaten [13].

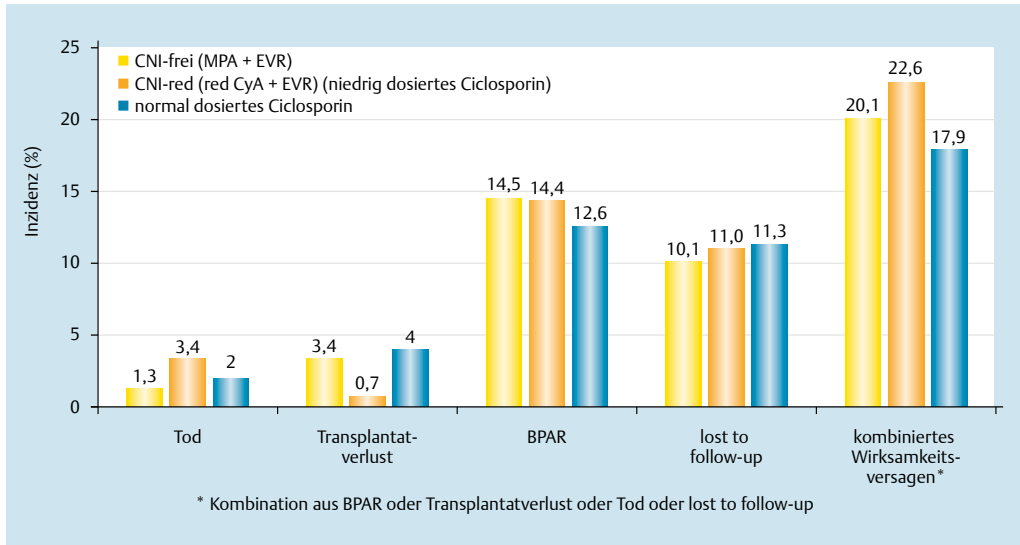


Abb. 3 Wirksamkeitsdaten der Herakles-Studie nach 36 Monaten [11].

Fazit für die Praxis

Die Everolimus-basierte Immunsuppression hat in den untersuchten Patientenkollektiven mit niedrigem immunologischen Risiko eine vergleichbare immunsuppressive Wirksamkeit wie die Kontrollgruppe.

armen mit Everolimus 1,5 mg/d + niedrig dosiertes Cyclosporin und MMF 2 mg/d + normal dosiertes Cyclosporin. In der A2309-Studie [3, 13] mit ihrem Non-inferiority-Design war die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ein Hauptendpunkt. Nach 24-Monaten war die Nierenfunktion der ITT-Population unter Everolimus 1,5 mg/d + niedrig dosiertes Cyclosporin numerisch und zeitweilig signifikant besser als unter EC-MPS + normal dosiertes Cyclosporin (Abb. 4).

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde ebenfalls in Studien mit De-novo-Anwendung von Everolimus [1–3] und mit späterer Umstellung auf Everolimus [4–10] untersucht.

In den Umstellungsstudien auf ein CNI-freies Regime zeigte sich ein Vorteil für Everolimus: Die 3-Jahres-Daten der Zeus-Studie [5] wie auch die 5-Jahres-Daten [8] (Abb. 5) ließen sowohl in der ITT-Population als auch bei den Patienten „on therapy“ einen signifikanten Vorteil von Everolimus + EC-MPS gegenüber Cyclosporin

In der B201-Studie [2] ergab die Intention-to-treat-(ITT-)Analyse nach 36 Monaten eine vergleichbare Nierenfunktion in den Therapie-

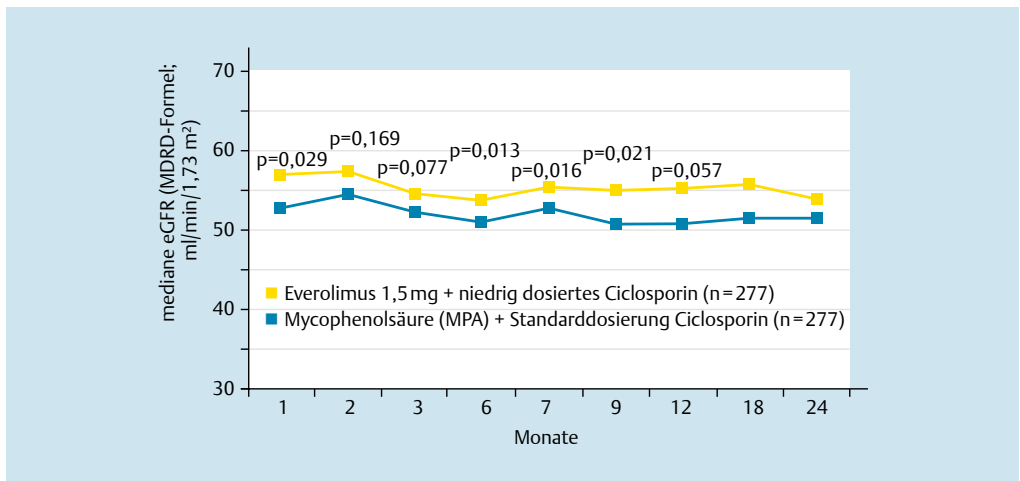


Abb. 4 Verlauf der Nierenfunktion (eGFR, MDRD4-Formel) in der Intention-to-treat-Population der A2309-Studie [3, 13].

rin + EC-MPS bezüglich der eGFR erkennen. Die 3-Jahres-Daten der Herakles-Studie [7] bestätigten dieses Ergebnis im CNI-freien Arm. In der Apollo-Studie [9, 10] hatte die Everolimus-ITT-Gruppe nach 5 Jahren eine numerisch bessere eGFR ($p=0,076$) als die entsprechende CNI-Gruppe. Die Everolimus-Patienten „on therapy“ hatten sogar eine signifikant bessere Nierenfunktion als die entsprechende Vergleichsgruppe. Bezüglich der Nierenfunktion kann sich somit auch eine spätere Umstellung auf Everolimus noch günstig auswirken.

Fazit für die Praxis

Die Nierenfunktion von Patienten, die de novo mit Everolimus + niedrig dosiertes CNI oder MPA + normal dosiertes CNI behandelt wurden, ist vergleichbar.

Proteinurie

Die Inzidenz der Proteinurie nach Nierentransplantation liegt zwischen 7,5 und 45% [14]. Bei einer ausgeprägten Proteinurie besteht in der Regel eine glomeruläre Schädigung. Letztlich lässt sich eine glomeruläre oder tubuläre Proteinurie aber nur durch die Größe und Qualität der Proteine im Urin unterscheiden.

Die in der Praxis weit verbreitete Bestimmungsmethode der Eiweißausscheidung im Urin mittels Urinstick-Untersuchung ist wenig sensitiv. Sie zeigt nur an, ob Eiweiß im Urin in geringerer oder größerer Menge vorhanden ist. Standard ist die Eiweißbestimmung nach einer 24-h-Urinsammelperiode. Dieses Verfahren ist aber kaum praktikabel, sodass sich die Spot-Urin-Diagnostik durchgesetzt hat, bei der die Protein/Kreatinin- bzw. Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanurin ermittelt wird.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen einer glomerulären und einer tubulären Proteinurie. Bei der glomerulären Proteinurie können die ausgeschiedenen Eiweiße ein Molekulargewicht >60 Kilodalton (kDa) haben, bei der tubulären liegt es in der Regel <40 kDa.

Im Bereich der Proteinurie >1 g/24h verschlechtert sich das Transplantat- und Patientenüberleben mit zunehmender Eiweißmenge im Urin (Abb. 6) [14, 15].

Welche Rolle spielen mTOR-Inhibitoren bei der Entstehung einer Proteinurie nach Nieren-

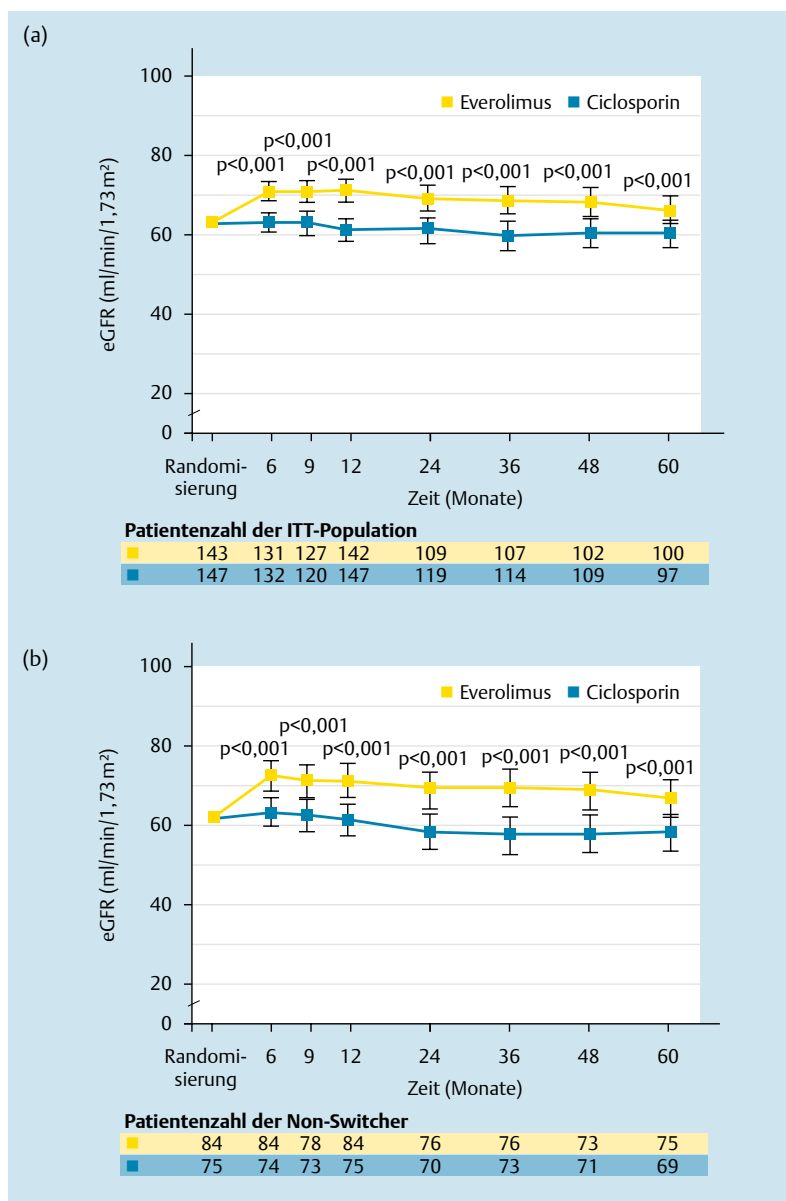


Abb. 5 Verlauf der Nierenfunktion (eGFR, Nankivell-Formel) von der Randomisierung bis 5 Jahre posttransplant
a) in der ITT-Population der Zeus-Studie und
b) in der Population „on therapy“ (Non-Switcher) der Zeus-Studie. Adjustierte Mittelwerte (ANCOVA-Modell) und 95%-Konfidenzintervall [8].

transplantation? Beim De-novo-Einsatz von Everolimus + niedrig dosiertes CNI war die Proteinurie-Rate gegenüber dem Vergleichsprotokoll nicht signifikant erhöht [3, 13, 16]. In der Zeus-Studie [8] war die Proteinausscheidung im Urin unter Everolimus leicht erhöht, die Werte lagen aber meist <1 g/24h. Ein Review über Erhaltungsstudien [17] zeigte, dass die Inzidenz der Proteinurie unter mTOR-Inhibitoren gegenüber anderen Immunsuppressiva signifikant erhöht ist (standardisierter mittlerer Unterschied 0,23) [17].

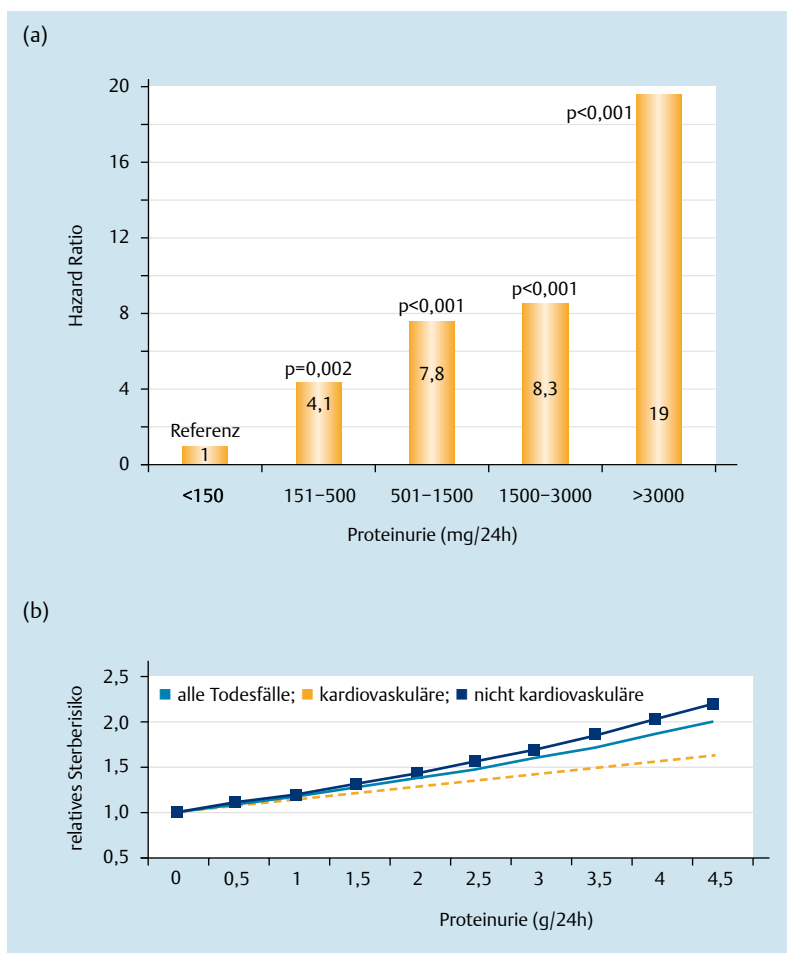


Abb. 6 Review zur klinischen Relevanz der Proteinurie nach Nierentransplantation: Zusammenhang zwischen a) einer Proteinurie und dem Transplantatüberleben, b) einer Proteinurie > 1 g/24h und dem Patientenüberleben (nach [14]).

Die Vermutung, dass mTOR-Inhibitoren die Entstehung einer Proteinurie nach Nierentransplantation fördern, geht u. a. auf Einzel-fallbeobachtungen bei Patienten mit hohen Sirolimus-Spiegeln (> 15 ng/ml) zurück [18]. Folgende Mechanismen wurden diskutiert: Bei Gabe von mTOR-Inhibitoren wird in den Glomeruli weniger VEGF synthetisiert [19, 20], die Expression von Nephryn, Podocin, C2AP und Actin wird herunterreguliert [21] und die Autophagie in den Podozyten wird gestört [22]. Der Einfluss von mTOR-Inhibitoren auf Podozyten ist offenbar komplex. Nach neuen Untersuchungsergebnissen [23, 24] wird die mTOR-Aktivität zunächst für die glomeruläre Entwicklung und den Aufbau der Podozyten benötigt und später beim Auftreten von glomerulären Erkrankungen dann, wenn Podozyten nach Schädigung ersetzt werden müssen. Umgekehrt kann es aber bei autonomer Proliferation und unkontrollierter

Hypertrophie von Podozyten sinnvoll sein, eine gesteigerte mTOR-Aktivität zu supprimieren. Daher gibt es offenbar Phasen, in denen ein mTOR-Inhibitor schaden, und Phasen, in denen er nützlich sein könnte. Bezüglich der Proteinurie müssen allerdings auch noch andere Wirkungen von mTOR-Inhibitoren, z. B. auf die Lipogenese, Proteinsynthese und Autophagie, berücksichtigt werden [25].

Wichtig ist, dass Patienten mit vorgeschädigtem Nierentransplantat – etwa mit einer eGFR < 30 ml/min oder einer Proteinurie > 800 mg/24h – nicht auf einen mTOR-Inhibitor umgestellt werden sollten.

Tritt unter einem mTOR-Inhibitor eine Proteinurie auf, ist zu klären, was dafür verantwortlich ist. Denn nicht jede Proteinurie unter einem mTOR-Inhibitor wird auch durch diesen verursacht. Als Nächstes stellt sich die Frage nach der Relevanz der Proteinurie und den notwendigen Maßnahmen (z. B. Transplantatbiopsie, Umstellung der Immunsuppression). Dabei sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: u. a. die Höhe und die Anstiegsdynamik der Proteinurie, der Zeitpunkt des Auftretens nach Nierentransplantation und nach der Umstellung auf den mTOR-Inhibitor bzw. nach der Reduktion oder dem Absetzen eines CNI, die Komorbidität des Patienten wie Diabetes, Übergewicht und Hypertonie und ggf. der Befund der Nierenbiopsie.

Fazit für die Praxis

- Die Eiweißausscheidung im Urin soll in den ersten 6 Monaten nach Nierentransplantation monatlich kontrolliert werden. (Die häufig auftretende Proteinurie in den ersten 3–4 Wochen bildet sich im weiteren Verlauf oft wieder zurück.) Ab 6 Monaten sollen die Kontrollen 3–4 × jährlich erfolgen.
- Die Eiweißausscheidung soll als Albumin / Kreatinin-Ratio im Spontanurin bestimmt werden.
- Patienten mit vorgeschädigtem Nierentransplantat (eGFR < 30 ml/min, Proteinurie > 800 mg/24h) sollen nicht auf einen mTOR-Inhibitor umgestellt werden.
- ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblocker können bei einer leichten Proteinurie unter einem mTOR-Inhibitor eingesetzt werden [26].
- Eine neu aufgetretene Proteinurie > 1 g/24h (nach Gabe eines mTOR-Inhibitors oder auch sonst) sollte mit einer Transplantatbiopsie abgeklärt werden.

Infektionen

Die Analyse eines großen Patientenkollektivs ergab, dass Infektionen im 1. Jahr nach Nierentransplantation für 32,2% und im 2.–5. Jahr für 16,6% der Todesfälle mit funktionierendem Transplantat verantwortlich sind [27].

Infektionen bedrohen die Patienten durch organspezifische Manifestationen, aber auch durch infektinduzierte Abstoßungsreaktionen sowie durch die Auslösung weiterer Infektionen. Dies gilt besonders für Infektionen mit dem Zytomegalie-Virus (CMV) und dem Humanen Polyoma-Virus (BKV) [28–35]. Klinisch relevant ist auch der Zusammenhang zwischen Infektionen mit onkogenen Viren (z.B. EBV, HHV8) und malignen Erkrankungen [33, 36–38].

CMV und BKV benötigen den mTOR-Signalweg zur Replikation viraler Proteine. Daher können mTOR-Inhibitoren die CMV-Replikation durch TORC1- und TORC2-Blockade hemmen [34, 39–41]. Zudem fördern mTOR-Inhibitoren die Proliferation CMV- und BKV-spezifischer T-Zellen sowie langlebiger Memory-T-Zellen, die eine schnelle, effektive Immunantwort bei erneutem Viruskontakt ermöglichen [34, 35, 42, 43].

Ein besonders hohes Risiko für eine CMV-Infektion haben CMV-seronegative Empfänger (R-) mit einem Transplantat von einem CMV-seropositiven Spender (D+). Aber auch CMV-seropositive Empfänger (R+) haben unabhängig vom Serostatus des Spenders ein erhöhtes Risiko. Nach der vorliegenden Evidenz verringert die Immunsuppression mit Everolimus das Risiko der Entstehung einer CMV-Infektion, v.a. wenn de novo nach Nierentransplantation begonnen wird [2, 3, 13, 34, 44–46]. Aber auch die Indikationsumstellung auf einen mTOR-Inhibitor könnte förderlich sein, denn 8 von 9 Patienten mit einer Ganciclovir-resistenten CMV-Infektion erlebten nach Umstellung auf Sirolimus einen schnellen Rückgang der Infektion [47].

Risikofaktoren für eine BKV-Virämie sind eine hohe Steroiddosis bis Monat 3 nach Nierentransplantation, die Anwendung von Tacrolimus bis Monat 6 oder 12 sowie höheres Alter und männliches Geschlecht [48]. Eine BKV-Infektion kann zu einer BK-Nephropathie und zum Transplantatverlust führen. Wichtige Risikofaktoren für eine BK-Nephropathie bei Nierentransplantierten sind Abstoßungen und

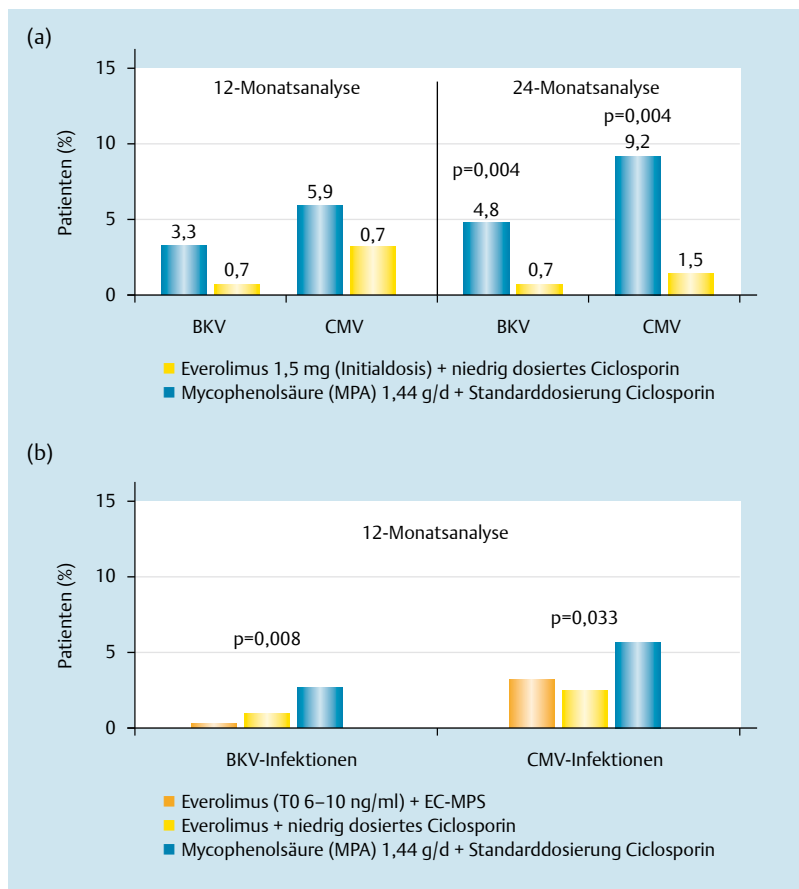


Abb. 7 CMV- und BKV-Infektionen a) in der A2309-Studie nach 12 und 24 Monaten [3, 13] und b) klinisch relevante CMV- und BKV-Infektionen in der Herakles-Studie [6].

eine daraufhin intensivierte Immunsuppression (Odds Ratio [OR] 3,79) und die Seropositivität für CMV (OR 2,84) [49].

Unter de novo Everolimus wurde in allen prospektiven Studien eine signifikante Abnahme der CMV- und BKV-Infektionen festgestellt [6, 13, 37, 50] (Abb. 7). Da für die Indikationsumstellung bei einer BKV-Infektion keine Studiendaten vorliegen, sollte eine solche Entscheidung in einem Transplantationszentrum individuell getroffen werden.

Fazit für die Praxis

- Everolimus verringert das Risiko der Entstehung von CMV- und BKV-Infektionen, besonders wenn es de novo nach Nierentransplantation eingesetzt wird.
- Bei wiederholten oder therapieresistenten CMV- oder BKV-Infektionen kann sich die Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor günstig auswirken.

Wundheilung

Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation beruhen auf zahlreichen Risikofaktoren. Der potentielle Einfluss der Immunsuppression wurde bereits 2001 in einer multivariaten Analyse untersucht [51]. Die Anwendung von MMF (vs. Azathioprin) stellte sich als signifikanter Risikofaktor (relatives Risiko [RR] 3,5) für eine Faszien dehissenz oder Narbenhernie heraus.

In dieser Analyse gab es auch den Hinweis, dass neben der Re-Operation (RR 54,2) und dem höheren Lebensalter (RR 2,1) ein Body-Mass-Index (BMI) $>30\text{ kg/m}^2$ ein signifikanter Risikofaktor (RR 2,8) für Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation ist [51]. Eine weitere Analyse [52] bestätigte und ergänzte diese Hauptfaktoren: Dort erwies sich neben dem höheren Lebensalter und dem hohen BMI der Verzicht auf eine Subkutannaht als unabhängiger Risikofaktor für Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation. Damit sind die Faktoren benannt, die aus chirurgischer Sicht für die Heilung von Operationswunden generell relevant sind: Alter, hoher BMI, Re-Operation und chirurgisches Vorgehen [53, 54].

Wie bei der Proteinurie zeigten Sirolimus-Talspiegel von 12–20 ng/ml eine signifikante Erhöhung aller Formen von Wundheilungsstörungen [55]. Everolimus wird nach Nierentrans-

plantation im Talspiegel-Bereich von 3–8 ng/ml angewendet. Die Inzidenzen der Lymphozelen in den 3 Armen der B201- [2] und B251-Studie [1] unterschieden sich nicht. In der A2309-Studie [3] ergab sich kein Unterschied zwischen den Armen mit Everolimus (C0 3–8 ng/ml) + niedrig dosiertem Ciclosporin sowie EC-MPS + normal dosiertem Ciclosporin. Im höher dosierten Everolimus-Arm (C0 6–12 ng/ml) traten mehr Wundheilungsprobleme auf, was auf einen expositionsabhängigen Einfluss hinweist [56] (Tab. 2). Die Detailanalyse zeigte hier, dass Patienten mit höherem BMI die Ursache dieser Wundheilungsstörungen waren.

In der Callisto-Studie [44, 57] wurden Wundheilungsstörungen prospektiv erhoben. In einem Arm der Studie wurde Everolimus de novo nach Nierentransplantation mit 1,5 mg/d + normal (nach 2 Wochen niedrig) dosiertem Ciclosporin eingesetzt, während im Vergleichsarm erst nach 4 Wochen auf Everolimus 1,5 mg/d + niedrig dosiertes Ciclosporin gewechselt wurde. Die Inzidenz der Wundheilungsstörungen nach 3 Monaten (36,9 vs. 37,8%) und 12 Monaten (40 vs. 41,9%) unterschieden sich nicht. Auch bei verschiedenen Formen von Wundheilungsstörungen ergab sich kein Unterschied.

In einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie aller nierentransplantierten Patienten von 2007 bis 2012 (n=405) [58] gab es zwischen Standard CNI + MMF und CNI + Everolimus keinen Unterschied bezüglich Wundheilung. Signifikant mehr Wundheilungsstörungen traten bei intensiverer Immunsuppression u.a. mit ATG-Induktion, bei Diabetes-Patienten und bei verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantats auf.

Tab. 2 Inzidenz von Wundheilungsstörungen bei De-novo-Anwendung von Everolimus nach Nierentransplantation (B201 [2], B251 [1], A2309 [3]).

	Everolimus 1,5 mg* + niedrig dosiertes Ciclosporin (in %)	Everolimus 3,0 mg** + niedrig dosiertes Ciclosporin (in %)	MMF*** + normal dosiertes Cico- sporin (in %)
Lymphozele (B201)	9	12	4
Lymphozele (B251)	16,1	18,6	12,2
Lymphozele (A2309)	6,6	11,2	5,1
gestörte Wund- heilung (A2309)	1,8	4,0	1,1
Wunddehissenz (A2309)	1,5	3,2	1,5
Narbenhernie (A2309)	1,8	2,2	1,1
Wundsekretion (A2309)	2,9	2,2	1,8
* in der A2309-Studie Everolimus mit Talspiegel 3–8 ng/ml, ** in der A2309-Studie Everolimus mit Talspiegel 6–12 ng/ml, *** in der A2309-Studie EC-MPS (magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium)			

Fazit für die Praxis

- Mit niedrigeren Everolimus-C0 werden keine signifikanten Unterschiede bei Wundheilungsstörungen gegenüber MMF bzw. MPA beobachtet.
- Standardimmunsuppression (MPA- oder mTOR-Inhibitor-basiert) erhöht das Risiko für chirurgische Komplikationen nicht.
- Hauptfaktoren für das Auftreten von Wundheilungsstörungen sind das höhere Lebensalter, die Adipositas, Diabetes mellitus, intensive Immunsuppression und das chirurgische Vorgehen.

Drug Monitoring

Everolimus erfüllt verschiedene Kriterien einer Critical Dose Drug (u. a. klinische Konsequenzen bei Über- und Unterdosierung, potenzielle Interaktionen mit Kombinationspartnern) und somit auch für ein Drug Monitoring.

Als Standardverfahren zur Bestimmung des Everolimus-Spiegels gilt die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie (HPLC bzw. UPLC) in Verbindung mit Massenspektrometrie (MS). Im Rahmen der UPLC-MS bzw. UPLC-MS/MS (UPLC-Tandem-MS) können mehrere Immunsuppressiva gleichzeitig untersucht werden. In der Praxis sind als Nachweismethode v. a. Immunassays gebräuchlich.

Bei der Einführung neuer Testverfahren wird die Zuverlässigkeit gegenüber dem Standard und etablierten Tests beurteilt. Bei einem solchen Vergleich des QMS™-Immunassays mit der UPLC/MS und einem weiteren Immunassay, dem Innofluor FPIA [59], wurden die Everolimus-Spiegel beim QMSTM-Test gegenüber dem Innofluor FPIA im Mittel um 21%, gegenüber der UPLC-MS/MS aber nur um 3% unterschätzt. In einem Vergleich des Immunassays Nanopia mit der LC/MS/MS [60] zeigten beide Verfahren zwar eine hohe Korrelation, bei niedrigen Everolimus-Spiegeln variierte Nanopia aber stark. Die Untergrenze der Quantifizierung lag außerdem bei 1,5 ng/ml.

Mit dem neuen MS-System RapidFire® lässt sich die bislang erforderliche Zeit für die Probenaufbereitung durch Festphasenextraktion von 15–20 min auf 15 sec verkürzen. Der Vergleich mit dem Standard (LC-MS/MS) [61] ergab für Tacrolimus im klinisch relevanten Bereich eine gute Übereinstimmung, bei Ciclosporin aber streute RapidFire® im mittleren Spiegelbereich und bei Everolimus und Sirolimus im gesamten relevanten Messbereich.

Fazit für die Praxis

Vergleichsstudien zeigen, dass die Ergebnisse verschiedener Immunassays in der klinischen Praxis nicht austauschbar sind. Daher sollte zu einem Everolimus-Spiegel immer das verwendete Messverfahren angegeben werden. Bei Zweifeln an den gemessenen Werten sollte mit dem Standardverfahren gemessen werden.

Literatur

- Lorber MI et al. Transplantation 2005; 80: 244–252
- Vitko S et al. Am J Transplant 2005; 5: 2521–2530
- Tedesco Silva H Jr et al. Am J Transplant 2010; 10: 1401–1413
- Budde K et al. Lancet 2011; 377: 837–847
- Budde K et al. Am J Transplant 2012a; 12: 1528–1540
- Budde K et al. Am J Transplant. 2012b; 2 (Suppl 3): abstract #50
- Budde K et al. The World Transplant Congress 2014. Am J Transpl. 2014; Suppl3 abstract #716
- Budde K et al. Am J Transpl 2015a; 15: 119–128
- Budde K et al. Clin Nephrology 2015b; 83: 11–21
- Budde K et al. J Nephrol 2015c; 28: 115–123
- Zeier M et al. The World Transplant Congress 2014. Am J Transpl. 2014; Suppl 3 abstract #718
- Sommerer C et al. American Transplant Congress 2015, abstract 54
- Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- Shamseddin MK und Knoll GA. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1786–1793
- Suárez Fernández ML und G-Cosío F. Nefrologia 2011; 31: 404–414
- Salvadori M et al. Transplantation 2009; 88: 1194–1202
- Murakami N et al. Am J Transplant 2014; 14: 2317–2327
- Letavernier E et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 326–333
- Sartelet H et al. Am J Transplant 2005; 5: 2441–2447
- Letavernier E et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 630–638
- Stallone G et al. Transplantation 2011; 91: 997–1004
- Cinà DP et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 412–420
- Inoki K und Huber TB. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21: 251–257
- Grahammer F et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (Suppl 1): i9–i18
- Laplanche M und Sabatini DM. Cell 2012; 149: 274–293
- Kaplan B et al. Transplant Rev (Orlando) 2014; 28: 126–133
- Opelz G und Döhler B. Am J Transplant 2012; 12: 3031–3038
- Sagedal S et al. Am J Transplant 2002; 2: 850–856
- Sagedal S et al. Kidney Int 2004; 66: 329–337
- Fishman JA. N Engl J Med 2007; 357: 2601–2614
- Fishman JA et al. Clin Transplant 2007; 21: 149–158
- Freeman RB Jr. Am J Transplant 2009; 9: 2453–2458
- Rama I und Grinyó JM. Nat Rev Nephrol 2010; 6: 511–519
- Nashan B et al. Transplantation 2012; 93: 1075–1085
- Moscarelli L et al. Clin Transplant 2013; 27: 546–554
- Vajdic CM et al. JAMA 2006; 296: 2823–2831
- Vajdic CM und van Leeuwen MT. Int J Cancer 2009; 125: 1747–1754
- Piselli P et al. Eur J Cancer 2013; 49: 336–344
- Clippinger AJ et al. J Virol 2011; 85: 3930–3939
- Poglitich M et al. Am J Transplant 2012; 2: 1458–1468
- Brennan DC et al. Rev Med Virol 2013; 23: 97–125
- Egli A et al. Transplantation 2009; 88: 1161–1168
- Havenith SH et al. Transplantation 2013; 2: 184–191
- Dantal J et al. Transpl Int 2010; 23: 1084–1093
- Brennan DC et al. Am J Transplant 2011; 11: 2453–2462
- Kotton CN et al. Transplantation 2013; 96: 333–360
- Ozaki KS et al. Clin Transplant 2007; 21: 675–680
- Hirsch HH et al. Am J Transplant 2013; 13: 136–145
- Jacobi J et al. BMC Nephrol 2013; 14: 207
- Suwelack B et al. Transplant Rev (Orlando) 2012; 26: 201–211
- Humar A et al. Transplantation 2001; 72: 1920–1923
- Røine E et al. Transplant Proc 2010; 42: 2542–2546
- Kuo JH et al. J Surg Res 2012; 173: 216–223
- Nashan B und Citterio F. Transplantation 2012; 94: 547–561
- Lund WJ et al. Am J Transplant 2003; 3 (Suppl 5): 214
- Cooper M et al. Clin Transplant 2013; 27: E625–E635
- Albano L et al. Transplantation 2009; 88: 69–76
- Koch M et al. Clin Transplant 2015; 29: 252–260
- Buthiau D et al. Ther Drug Monit 2015; 37: 275–278
- Mori K et al. Ther Drug Monit 2014; 36: 677–680
- Grote-Koska D et al. Ther Drug Monit 2015; 37: 400–404

