

Lebertransplantation und Everolimus (Certican®)

Immunsuppressive Therapie

Die Lebertransplantation am Menschen blickt heute auf eine 50-jährige Geschichte zurück. Während die Patienten in den Anfangsphasen der Transplantation häufig nur sehr kurze Überlebenszeiten von einigen Tagen oder Wochen aufwiesen, kann im Jahr 2013 ein erheblicher Anteil der lebertransplantierten Patienten viele Jahre mit dem Spenderorgan überleben. Heute zählen kardiovaskuläre Komplikationen im Langzeitverlauf nach Transplantation zu den häufigsten Todesursachen. Auch stellen Nierenfunktionsstörungen, die nicht selten im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie stehen, weiterhin eine große Herausforderung dar. Da nach wie vor eine deutliche Diskrepanz zwischen der Zahl der Patienten auf der Transplantationswarteliste einerseits und verfügbaren Spenderorganen andererseits besteht, gilt es, u. a. durch eine optimierte Immunsuppression, die Voraussetzungen für einen langfristigen Organerhalt zu schaffen, die Nierenfunktion möglichst wenig zu beeinträchtigen und das Malignomrisiko zu minimieren. Der mTOR-Inhibitor Everolimus (Certican®), der seit Oktober 2012 auch für lebertransplantierte Patienten zugelassen ist, ist unter diesen Gesichtspunkten eine interessante neue Option.

1. Die Lebertransplantation – ein Überblick

Mit der Frühphase der Lebertransplantation sind insbesondere 2 Namen verbunden: Prof. Thomas E. Starzl (University Colorado School of Medicine, Denver, und später University of Pittsburgh) und Prof. Sir Roy Yorke Calne vom Kings College Hospital, Cambridge, die die ersten Lebertransplantationen beim Menschen durchführten. Erste tierexperimentelle Lebertransplantationen gab es bereits seit Mitte der 1950er-Jahre. Aufgrund zahlreicher technischer Schwierigkeiten überlebten die transplantierten Tiere jedoch höchstens wenige Tage.

1.1 Von den ersten Schritten zum etablierten Verfahren

Starzl intensivierte in Denver die Laborversuche zur Lebertransplantation und begann

gleichzeitig mit einem Nierentransplantationsprogramm beim Menschen, das sehr erfolgreich verlief. Zur Immunsuppression verwendete er Azathioprin und bei Abstoßung hoch dosiert Prednison und Actinomycin D.

Am 1. März 1963 führte Starzl die erste Lebertransplantation am Menschen durch: Ein 3-jähriges Kind mit biliärer Atresie, das die Leber eines jungen Patienten mit Hirntumor erhielt, überlebte nach der Transplantation allerdings nur 5 Stunden. Bis zum Jahr 1967 wurden einige Dutzend Lebertransplantationen vorgenommen – insbesondere von Starzl in Denver und Calne in Cambridge. Von den ersten 36 Patienten, die Starzl transplantierte, lebten 10 (28%) länger als 1 Jahr. Starzl merkte an, dass für einen breiten Einsatz der Lebertransplantation Verbesserungen der Operationstechnik und der Immunsuppression notwendig seien.

In Deutschland erfolgte die erste Lebertransplantation im Jahr 1968 durch Prof. Alfred Gütgemann von der Universitätsklinik Bonn. Prof. Rudolf Pichlmayr von der Medizinischen Hochschule Hannover initiierte 1972 das für viele Jahre größte Lebertransplantationsprogramm in Deutschland.

Bis März 1973 – genau 10 Jahre nach der ersten Lebertransplantation – wurden weltweit 183 Transplantationen durchgeführt. 15 lebertransplantierte Patienten lebten noch. Die Pioniere der Lebertransplantation kämpften zu dieser Zeit mit verschiedenen Problemen:

- Da die Lebertransplantation kein Routineeingriff war, wurden nur Empfänger mit fortgeschrittener Erkrankung und damit schlechterem Allgemeinzustand ausgewählt.

- Die verschiedenen bilio-intestinalen und bilio-biliären Anastomosen führten aufgrund von Strikturen, Fistelbildungen oder Cholangitis häufig zu septischen Komplikationen.
- Zu den weiteren häufigen Komplikationen, die nur schwer zu beherrschen waren, zählten portale Hypertension, Blutungen und Gerinnungsstörungen.

Doch in den folgenden Jahren gab es große operative, technische und medikamentöse Fortschritte. In den 1980er-Jahren nahm die Zahl der Lebertransplantationen stark zu. Ab 1983 stand das Immunsuppressivum Ciclosporin für die Transplantationsmedizin zur Verfügung und verbesserte auf breiter Basis die Erfolgsraten bei allen Organtransplantationen.

Bis zum Jahr 1986 wurden in Europa 1315 Lebertransplantationen vorgenommen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 44%. Allein im darauf folgenden Jahr wurden mehr als 2000 Operationen durchgeführt mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von nun 75%. Innerhalb kurzer Zeit entwickelte sich die Lebertransplantation zum etablierten Verfahren.

1.2 Immunsuppressiva bei Lebertransplantation

Um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, ist eine Immunsuppression nach Transplantationen unabdingbar. In den Anfängen der Transplantationsära führte man zunächst Ganzkörperbestrahlungen und eine zusätzliche Milzbestrahlung durch. Anfang der 1960er-Jahre versuchte man, mit Medikamenten wie Cyclophosphamid, Methotrexat und Actinomycin D Abstoßungsreaktionen zu verhindern – mit mäßigem Erfolg.

In den 1970er-Jahren entdeckte Prof. Jean-François Borel von der Forschungsabteilung der Firma Sandoz, Basel, die starke immunsuppressive Wirkung der Substanz Ciclosporin, die sich deutlich von den damals üblichen Immunsuppressiva (Steroide, Azathioprin und Antilymphozytenglobuline [ATG]) unterschied. Ab 1984 hielt Ciclosporin weltweit Einzug in immunsuppressive Protokolle und bewirkte eine erhebliche Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens.

Ciclosporin übt als Calcineurininhibitor eine immunsuppressive Wirkung durch eine Hemmung verschiedener Zytokine wie z.B. Interleukin-2 aus, das die Proliferation der bei der Abstoßungsreaktion hauptsächlich beteiligten

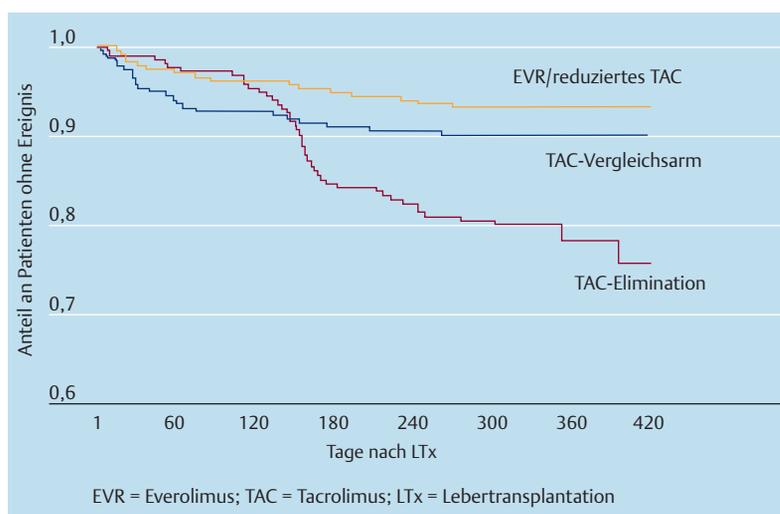


Abb. 1 Primärer kombinierter Endpunkt (behandelte Biopsie-geprüfte Abstoßung, Transplantatverlust und Tod) in der Zulassungsstudie H2304; mod. nach [1].

T-Helferzellen fördert. Ciclosporin revolutionierte die Transplantationsmedizin und ist nach wie vor Bestandteil vieler immunsuppressiver Protokolle.

Seit der Entdeckung von Ciclosporin wurde die immunsuppressive Therapie kontinuierlich weiterentwickelt und um neue und effektive Substanzen erweitert. Nach einer Lebertransplantation werden neben Ciclosporin heute Kortikosteroide, Tacrolimus (ebenfals ein Calcineurininhibitor), Mycophenolat Mofetil und der mTOR-Inhibitor Everolimus als hochwirksame Immunsuppressiva eingesetzt. Die Zulassung von Everolimus entspricht somit der dritten Zulassung einer Wirkstoffgruppe nach Lebertransplantation überhaupt.

2. Certican®-Launch-Symposium in Hamburg

Der mTOR-Inhibitor Everolimus (Certican®), der bisher zur immunsuppressiven Behandlung von Patienten nach Nieren- oder Herztransplantation zugelassen war, erhielt im Oktober 2012 auch die Zulassung zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Patienten nach Lebertransplantation – 16 Jahre nach der letzten Zulassung eines Immunsuppressivums in der Lebertransplantation. Aus diesem Anlass diskutierten renommierte Transplantationsexperten im Rahmen eines Symposiums über das Potenzial des Immunsuppressivums Everolimus und über das optimale Patientenmanagement nach Transplantation.

2.1 Organtransplantation und Nierenfunktion – breite Erfahrung mit der Substanz Everolimus

Die Ergebnisse nach Organtransplantation hängen u.a. von der Nierenfunktion des Patienten ab: Eine zunehmende Nierenfunktionsstörung wirkt sich negativ auf die Prognose und auf das Überleben des Transplantats und des Patienten aus. Die Nierenfunktion wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, eine wichtige Rolle spielt u.a. das immunsuppressive Therapieprotokoll. Da Calcineurininhibitoren ein nephrotoxisches Potenzial besitzen, werden für die Erhaltungssimmunsuppression nach Organtransplantation Ergänzungen für eine Therapie mit Calcineurininhibitoren gesucht. Vor diesem Hintergrund ist der Wirkstoff Everolimus eine wichtige Option.

Welche Erfahrungen bei Nierentransplantation mit Everolimus vorliegen, erläuterte Prof. Oliver Witzke, Essen, u.a. anhand einer Studie mit einem modernen immunsuppressiven Konzept [2]. In dieser Studie wurden 300 Patienten 4,5 Monate nach Nierentransplantation und initialer Standardtherapie in 2 Studienarme randomisiert: Im Standardarm wurde der Calcineurininhibitor Ciclosporin beibehalten, im Prüfarm wurde Ciclosporin durch Everolimus ersetzt. 12 Monate nach Randomisierung betrug die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Ciclosporin-Gruppe 61,9 ml/min/1,73 m², in der Everolimus-Gruppe dagegen 71,8 ml/min/1,73 m², was einer hoch signifikanten Differenz von 9,9 ml/min/1,73 m² entspricht. Auch 36 Monate nach Randomisierung wurde eine Differenz von 7,5 ml/min/1,73 m² zugunsten von Everolimus beobachtet, was den positiven Effekt von Everolimus auf die Nierenfunktion weiter unterstreicht.

2.2 Everolimus in der Lebertransplantation – Daten zur vergleichbaren Wirksamkeit und verbesserten Nierenfunktion aus der Zulassungsstudie H2304

Basis für die Zulassung von Everolimus nach Lebertransplantation war die Studie H2304. In dieser breit angelegten Studie von DeSimone et al. [1] wurden die Sicherheit und die Verträglichkeit des mTOR-Inhibitors Everolimus und des Calcineurininhibitors Tacrolimus verglichen. Die Teilnehmer wurden 30 Tage nach Lebertransplantation 1:1:1 in einen der folgenden 3 Behandlungsarme randomisiert:

- Tacrolimus (Vergleichsarm)
- Everolimus-Arm (Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Tacrolimus-Dosis)
- Tacrolimus-Eliminations-Arm (Everolimus-Monotherapie)

Primärer Endpunkt war der kombinierte Endpunkt aus tBPAR (behandelte Biopsiegeprüfte akute Abstoßung), Transplantatverlust oder Tod 12 Monate nach Transplantation.

Everolimus in Kombination mit reduziertem Tacrolimus war im Hinblick auf den primären Endpunkt dem Tacrolimus-Vergleichsarm vergleichbar (Abb. 1). Mit Everolimus und reduziertem Tacrolimus wurde eine niedrigere Inzidenz an behandelten und histologisch gesicherten Abstoßungen sowie ein geringerer Schweregrad bei Abstoßungen beobachtet.

Sekundärer Endpunkt der Studie H2304 war die Veränderung der Nierenfunktion in den verschiedenen Behandlungsarmen, beurteilt anhand der errechneten GFR (eGFR) [1].

Hierbei wurde auf Überlegenheit in Bezug auf die GFR im Everolimus/Tacrolimus-Arm im Vergleich zur Tacrolimus Monotherapie getestet. Von Monat 1 nach Randomisierung bis Monat 12 zeigte sich unter der Kombination aus Everolimus und reduziertem Tacrolimus im Vergleich zum Tacrolimus-Vergleichsarm eine durchgehend signifikant überlegene Nierenfunktion (Abb. 2). „Der Nierenfunktionsverlust nach Lebertransplantation ist der entscheidende Faktor für die Mortalität“, betonte Prof. Thorsten Feldkamp, Kiel. Durch die Gabe von Everolimus lässt sich die Dosis an (nephrotoxischen) Calcineurininhibitoren senken.

Fazit der Zulassungsstudie von Everolimus nach Lebertransplantation

Im Everolimus-Arm traten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tacrolimus-Monotherapie) nicht nur über 50% weniger biopsisch gesicherte akute Abstoßungen (BPAR) auf, sondern es wurde auch ein positiver Effekt auf die Nierenfunktion beobachtet. 12 Monate nach Lebertransplantation war die Nierenfunktion im Everolimus-Arm signifikant besser als im Vergleichsarm (Differenz der adjustierten eGFR von der Randomisierung bis Monat 12: 8,50 ml/min/1,73 m²).

2.3 CMV-Risiko nach Nierentransplantation – Einsatz von Everolimus

Infektionen mit dem humanen Zytomegalie-Virus (CMV, auch humanes Herpesvirus 5) aus der Familie der Herpesviridae zählen auch nach Nierentransplantation zu den gefürchteten Komplikationen, weil sie zum Transplantatversagen und zu Abstoßungsreaktionen führen können. Es hat sich gezeigt, dass der frühe Einsatz von mTOR-Inhibitoren wie Everolimus die Inzidenz von CMV-Infektionen senken und damit die unmittelbaren und langfristigen klinischen Folgen von CMV-Ereignissen beeinflussen können [3]. Drei unterschiedliche Mechanismen scheinen hier eine Rolle zu spielen: 1. Kommt es durch die TORC1-Blockade durch Everolimus zu einer verminderten Akkumulation von immediate early, early und late antigens des Virus-Proteins; dieser Mechanismus spielt v.a. in den ersten Wochen nach Transplantation eine dominante Rolle, da bereits 4 Wochen nach Transplantation kein Einfluss auf die Rate der CMV-Infektionen nachzuweisen ist [3]. 2. kommt es nach Gabe von Everolimus zu einer Expansion des CD8-Memory Pools und 3. wurde eine vermehrte Produktion proinflammatorischer Zytokine beobachtet (Abb. 3) [3].

2.4 Bedarf an antineoplastisch und antiproliferativ wirksamen Immunsuppressiva

Verschiedene Faktoren erhöhen das Tumorrisiko nach einer Organtransplantation. So besteht bei einem Teil der Patienten bereits vor der Transplantation ein erhöhtes Malignomrisiko (z.B. Leberzirrhose, Nikotinabusus, Transplantation aufgrund eines Malignoms). Nach der Transplantation können bestimmte Lebensstilfaktoren (Sonnenexposition, Genussmittelabusus, Virus-(Re)infektionen) sowie die Immunsuppression das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen [4].

Die immunsuppressive Therapie scheint über verschiedene Mechanismen die Entstehung von Malignomen zu fördern:

- Es kann zur Proliferation onkogener Viren kommen (Epstein-Barr-Virus, humanes Papilloma-Virus etc.), was PTLD (= Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder), Hauttumoren und Zervixkarzinome begünstigt.
- Eine verminderte Immunsurveillance kann die Entwicklung von Melanomen, Lymphomen und Nierenzellkarzinomen fördern.
- Ciclosporin kann eine VEGF-Induktion (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) bewirken und eine beschleunigte Tumorpheriferation nach sich ziehen.

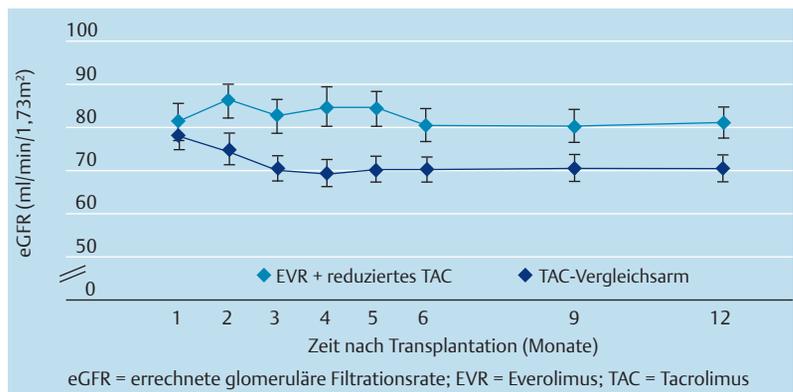


Abb. 2 Nierenfunktion in der H2304-Studie: Von Monat 1 nach Randomisierung bis Monat 12 durchgehend überlegene Nierenfunktion unter Everolimus/reduziert dosiertem Tacrolimus im Vergleich zum Tacrolimus-Vergleichsarm; mod. nach [1].

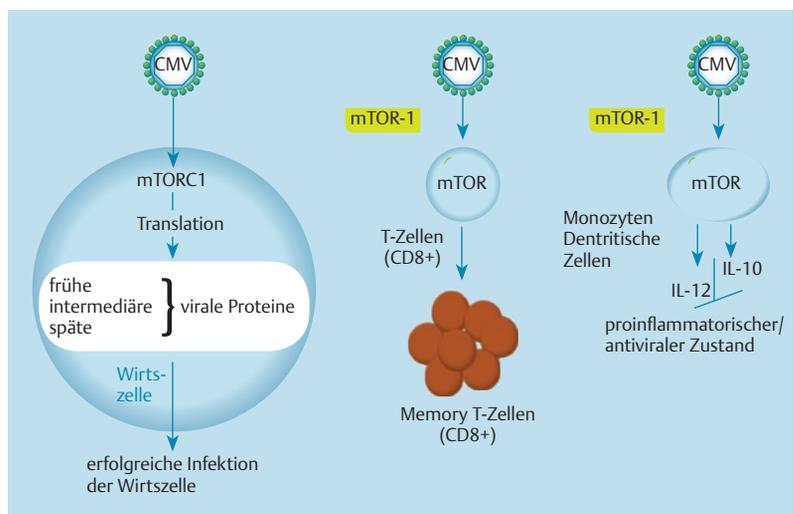


Abb. 3 Mögliche Rolle von mTOR bei Infektion mit dem humanen Zytomegalie-Virus sowie die postulierte Effekte durch mTOR-Inhibition; mod. nach [3].

- Azathioprin kann im Zusammenhang mit UV-Strahlung eine direkte kanzerogene Wirkung entfalten.

Für bestimmte Immunsuppressiva sind dagegen tumorprotektive Effekte beschrieben. So schützen mTOR-Inhibitoren vor Spinaliomen, Basaliomen und Nierenzellkarzinomen [4].

Der mTOR-Inhibitor Everolimus wird nicht nur zur Immunsuppression, sondern auch bei bestimmten onkologischen Erkrankungen eingesetzt, bspw. bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen, bei denen es während oder nach einer zielgerichteten VEGF-Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt [5]. Das Konzept der mTOR-Inhibition scheint bei vielen Tumoren von Interesse zu sein, da fast alle malignen Erkrankungen mit einer Aktivierung des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs einhergehen [6].

Tab. 1 labMELD und 3-Monatssterblichkeit ohne Transplantation [9].

labMELD	3-Monats-Sterblichkeit
20	10%
25	25%
30	50%
35	80%
40	100%

Es liegt daher nahe, sich die antiproliferativen und antineoplastischen Effekte von mTOR-Inhibitoren auch in der Immunsuppression nach Organtransplantation zunutze zu machen.

2.5 Einsatz von Everolimus nach Herztransplantation

Everolimus ist bereits seit 2004 zur Immunsuppression nach Herztransplantation zugelassen. Zu den Herausforderungen bei Herztransplantations-Patienten zählen neben der akuten Abstoßung u. a. auch die Transplantatvaskulopathie und Zytomegalie-Virus-Infektionen (CMV). Erste Daten weisen darauf hin, dass Everolimus akute kardiale Abstoßungen ebenso effektiv verhindert wie Mycophenolat-Mofetil (MMF) [7]. Im Hinblick auf die Prävention von CAV (= Cardiac Allograft Vasculopathy) und auf die Inzidenz von CMV-Infektionen erwies sich Everolimus gegenüber MMF als überlegen. In eigenen Untersuchungen konnte die Arbeitsgruppe Hiemann et al. zudem zeigen, dass Everolimus nach Herztransplantation das endomyokardiale Remodeling sowie die Mikrovaskulopathie unterdrückt. Die Inzidenz der Mikrovaskulopathie zu Monat 12 wurde um 53% stärker gesenkt im Vergleich zum MMF-Arm ($p=0,018$) [8].

3. Patientenmanagement nach Lebertransplantation

3.1 Organ-Allokation mittels MELD-Score

Patienten können in die Warteliste zur Lebertransplantation aufgenommen werden, wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit und/oder die Lebensqualität mit Transplantation größer ist als ohne Transplantation [9]. Im Hinblick auf die Diskrepanz zwischen der Zahl der Patienten auf der Warteliste und den verfügbaren Spenderorganen sind Allokationskriterien notwendig, die außer medizinischen Faktoren auch ethische Regeln und gesellschaftliche Werte berücksichtigen [4].

Ein Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation ist der im Dezember 2006 für die Allokation von Spenderlebern eingeführte MELD-Score (MELD = Model for Endstage Liver Disease). Der MELD-Score ermöglicht die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung, innerhalb von 3 Monaten zu versterben [9]. Ziel der Allokation mittels MELD-Score ist die Zuteilung von Organen an diejenigen Patienten, die am dringendsten eine Transplantation benötigen („sickest first“).

Für die meisten Patienten kann der MELD-Score aus den Laborwerten Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio – INR) berechnet werden. Dies ist der berechnete MELD-Score, der sog. labMED. Der MELD-Score wird folgendermaßen ermittelt [10]:

$$10 \{0,957 \times \text{Log}_e (\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643\}$$

Der so errechnete Wert wird auf ganze Zahlen gerundet und auf maximal 40 begrenzt [9]. Anhand des errechneten labMED-Scores kann die Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Patienten, innerhalb von 3 Monaten ohne Transplantation zu versterben, abgeschätzt werden (Tab. 1).

In Ausnahmefällen („standard exceptions“, Tab. 2) wird die Dringlichkeit der Transplantation durch den labMELD nicht adäquat ausgedrückt, bspw. bei Patienten mit HCC oder zystischer Fibrose. Auf Antrag des Transplantationszentrums wird betroffenen Patienten ein MELD-Score zugewiesen. Dieser sog. match-MELD entspricht einem MELD-Score, wie er sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgchancen für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet [9].

3.2 Posttransplant-Risiken schwerkranker Patienten minimieren

Durch die Einführung des MELD-Scores ist die Sterblichkeit auf der Warteliste zurückgegangen [11]. Andererseits werden nun schwerer erkrankte Patienten transplantiert, was in der Zeit nach der Lebertransplantation ein höheres Risiko für Komplikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen oder Nierenfunktionsstörungen zur Folge hat. Dies muss bei der Wahl des immunsuppressiven Therapie-

protokolls berücksichtigt werden. Ein immunsuppressives Regime, das auf Calcineurininhibitoren basiert, kann eine Niereninsuffizienz begünstigen, was sich negativ auf die Prognose des Patienten auswirken kann. Daher ist es von Anfang an wichtig, immunsuppressive Substanzen einzusetzen, welche die Nierenfunktion nicht beeinträchtigen.

3.3 Immunsuppression je nach Patientenprofil

Die Auswahl der geeigneten Immunsuppression folgt keinem standardisierten Schema, sondern hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab und ist in jedem Einzelfall aufs Neue sorgfältig abzuwägen. Tab. 3 zeigt beispielhaft einige Entscheidungshilfen für mögliche immunsuppressive Strategien in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren.

3.4 Patientenmanagement unter Everolimus

Das „sickest first“-Prinzip der MELD-Score-Ära hat dazu geführt, dass heute auch schwerkranke Patienten, die früher in vielen Fällen auf der Warteliste verstorben wären, ein Spenderorgan erhalten. Das stellt neue Herausforderungen an die immunsuppressive Therapie, da der Allgemeinzustand dieser Patienten häufig auch nach der Transplantation weiterhin beeinträchtigt ist.

Der Einsatz von mTOR-Inhibitoren zur Immunsuppression nach Lebertransplantation ist u. a. aufgrund der geringen Nephrotoxizität eine Möglichkeit, das Komplikationsrisiko für den Patienten zu vermindern [1]. Ein weiterer Aspekt sind die antiproliferativen Eigenschaften dieser Substanzgruppe [12–14]. Everolimus, das bisher für herz- und nieren-transplantierte Patienten zugelassen war, erhielt im Oktober 2012 auch die Zulassung für lebertransplantierte Patienten. In der zulassungsrelevanten Studie hatte Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Dosis Tacrolimus im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer mehr als 50%igen Reduktion der Abstoßungen bei signifikant besserer Nierenfunktion geführt [1]. Somit kann durch dieses Therapiergime die Nephrotoxizität deutlich verringert werden.

Bei einer Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus sind aufgrund der spezifischen Eigenschaften dieser Substanzklasse einige Aspekte zu beachten [15].

Das Risiko für **Infektionen** in einer Kombination mit Everolimus bewegt sich im gleichen

Tab. 2 „standard exceptions“: Ursachen für eine Transplantationsbedürftigkeit, bei denen der labMELD das 3-Monats-Sterblichkeitsrisiko nicht adäquat widerspiegelt [9].

Ursachen für eine Transplantationsbedürftigkeit
• hepatozelluläres Karzinom (HCC)
• Cholangiokarzinom (CC) in Studien
• hepatisches Hämangioendotheliom
• nichtmetastasiertes Hepatoblastom
• primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
• biliäre Sepsis
• persistierende Dysfunktion mit Indikation zur Retransplantation
• zystische Fibrose
• Morbus Osler
• hepatopulmonales Syndrom
• portopulmonales Syndrom
• familiäre amyloidotische Polyneuropathie
• adulte polyzystische Degeneration der Leber (ADPL)
• primäre Hypoxalurie Typ 1
• Harnstoffzyklusdefekt

Tab. 3 Mögliche Strategien für eine immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren; mod. nach [15].

Patientenspezifische Faktoren	Immunsuppressiven Strategie
low MELD	in der Regel „Standard-Immunsuppression“ (CNI + MPA/ mTOR-I.)
rezidivierende Sepsis/Infektionen (SSC, ITBL)	niedrigere Immunsuppression (niedrig-dosierte CNI + MPA/mTOR-I.)
HCC	bevorzugt mTOR-basierte/CNI-freie Immunsuppression
high MELD	niedrige, evtl. CNI-freie Immunsuppression („bottom-up“*)
high Urgency	niedrigere Immunsuppression (niedrig-dosierte CNI + MPA/mTOR-I.)
metabolisches Syndrom	eher steroidfrei eher Cyclosporin A statt Tacrolimus
* „bottom-up“ = Start mit niedriger Immunsuppression, Steigerung bei Hinweisen auf Abstoßung oder nach stabiler Initialphase (30 Tage) [19]	
SSC = Sekundär Sklerosierende Cholangitis; ITBL = Ischemic Type Biliary Lesions; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CNI = Calcineurininhibitoren; MMF = Mycophenolat-Mofetil	

Rahmen wie unter TAC-Monotherapie [1, 16–17]. Tritt eine Infektion unter Everolimus-Therapie auf, sollte eine weiterführende Diagnostik und – im Falle einer bakteriellen Infektion – eine testgerechte Antibiose erfolgen. Bei persistierender Problematik oder rezidivierenden Infekten kann es sinnvoll sein, die Dosierung der immunsupprimierenden Substanzen zu reduzieren oder eine Umstellung der Immunsuppression vorzunehmen.

Bei pulmonalen Symptomen sollte differenzialdiagnostisch an die seltene mTOR-Inhibitor-induzierte **Pneumonitis** gedacht werden, bei der es sich nicht um eine erregerbeding-

vor Transplantation	während Transplantation	nach Transplantation
<ul style="list-style-type: none"> ▶ hämodynamisch bezogener GFR-Abfall <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Blutungen ▪ Laktulose ▪ Diuretika ▪ Infektionen ▶ hepatorenales Syndrom ▶ chronische Nierenerkrankungen ▶ parenchymale Nieren- & Lebererkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgA-Nephropathie ▪ membranoproliferative Glomerulonephritis ▪ Bilirubin besetzte Nephropathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ATN ▶ dauerhafte pre-Transplant Nierendysfunktion ▶ CNi-abhängiger, akuter, hämodynamischer GFR-Abfall 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ATN ▶ Diabetes (post-Transplant) ▶ Bluthochdruck (post-Transplant) ▶ CNi-abhängiger, akuter, hämodynamischer GFR-Abfall

Abb. 4 Nierenfunktionsstatus vor, während und nach der Transplantation; mod. nach [20].

te Erkrankung, sondern wahrscheinlich um eine direkte Folge der Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor handelt [18]. Typische Symptome der Pneumonitis sind Fieber, trockener Husten und Belastungsdispnoe. Bei entsprechenden Beschwerden unter mTOR-Inhibition sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen, um frühzeitig eine Pneumonie abgrenzen zu können. Die Therapie der Pneumonitis hängt vom Schweregrad ab. Bei geringer klinischer Symptomatik kann zunächst abgewartet werden, bei schwerer Symptomatik ist die immunsuppressive Therapie umzustellen.

Unter einer Therapie mit mTOR-Inhibitoren ist es zur Abklärung des Nierenstatus sinnvoll, regelmäßig Kreatinin im Urin zu bestimmen sowie Urinsediment, Spontanurin (Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinin) und ggf. 24-h-Sammelurin zu untersuchen. Die Masse der Daten stammen aus der Nierentransplantation und sind daher nur mit Vorsicht auf die Lebertransplantation zu übertragen. Erschwerend kommt hinzu, dass der funktionelle Nierenstatus bei Patienten zur Lebertransplantation i. d. R. nicht fachgerecht erhoben werden kann und Nierenerkrankungen häufig assoziiert sind mit Lebererkrankungen (Abb. 4) [20].

Falls eine **Proteinurie** vorliegt, sollte untersucht werden, ob es sich um eine tubuläre Proteinurie (Ausscheidung kleiner Eiweiße,

Mikroglobulinämie) oder um eine glomeruläre Schädigung (Ausscheidung größerer Eiweiße; Albumine) handelt. Die tubuläre Proteinurie wird unter Immunsuppression häufig beobachtet und erfordert bis auf regelmäßige Kontrolluntersuchungen keine weiteren Maßnahmen. Dagegen ist eine glomeruläre Proteinurie Ausdruck einer klinisch relevanten Nierenschädigung, die mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist [21]. Bei glomerulärer Proteinurie mit einer Proteinausscheidung <1 g/Tag kann eine Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker erfolgen; liegt die Proteinausscheidung bei ≥1 g/Tag, ist eine mTOR-Inhibitor-Therapie nicht empfehlenswert.

3.4.1 Lipidstoffwechselstörungen nach Lebertransplantation

Die Leber nimmt im komplexen Lipoproteinstoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Die Prävalenz von Hyperlipoproteinämien bei lebertransplantierten Patienten ist mit 45% hoch [22]. Dabei begünstigen in dieser Patientengruppe – wie auch in der Allgemeinbevölkerung – Faktoren wie Übergewicht, unausgewogene Ernährungsweise, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion und genetische Prädisposition die Entstehung von Fettstoffwechselstörungen. Darüber hinaus können verschiedene immunsuppressive Therapien – darunter auch mTOR-Inhibitoren – zur Entwicklung von Hyperlipoproteinämien beitragen. Dies bedeutet aber nicht, dass Patienten mit bestehender Hyperlipoproteinämie generell auf mTOR-Inhibitoren verzichten müssen, da sich eine Fettstoffwechselstörung unter mTOR-Inhibitoren nicht notwendigerweise verschlechtert, sondern auch verbessern kann [1, 23].

Hyperlipoproteinämien, die sich unter einer Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren entwickeln, sind behandelbar. Sie sprechen auf die üblichen Therapiemaßnahmen an [15]:

- Ernährungsumstellung/Gewichtsabnahme bei Übergewicht
- optimierte Glukoseregulierung bei Diabetes
- Dosisreduktion relevanter Komedikationen
- Lipidsenker

Mögliche Interaktionen zwischen lipidsenkenden Medikamenten und Immunsuppressiva müssen beachtet und überwacht werden. Wegen möglicher Interaktionen mit Immunsuppressiva über Zytochrom P450 3A4 (CYP 3A4), ist bei einer lipidsenkenden Therapie in erste

Linie die Gabe von Pravastatin oder Fluvastatin zu empfehlen [15].

mTOR-Inhibitoren sollten nicht verabreicht werden, wenn der Triglyzeridwert trotz lipidsenkender Therapie >500 mg/dl beträgt [15]. Je nach Risikoprofil des Patienten sprechen im Einzelfall auch hohe LDL-Cholesterinwerte gegen eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren [15].

4. Aspekte, die das Outcome nach Transplantation bestimmen

Nach einer Organtransplantation muss eine dauerhafte Immunsuppression erfolgen, um Abstoßungsreaktionen, die zur Schädigung und schließlich zur Zerstörung des transplantierten Organs führen, zuverlässig zu verhindern. Bei der Abstoßung handelt es sich um einen komplexen Immunprozess, an dem einerseits Antikörper gegen fremde Transplantatantigene und andererseits zelluläre Immunreaktionen beteiligt sind. Um die Funktion des Immunsystems gezielt modifizieren zu können, ist es wichtig, an unterschiedlichen Stellen dieses Systems anzusetzen. Die Gefahr für Abstoßungsreaktionen ist insbesondere in der Frühphase nach der Transplantation erhöht [24], weshalb gerade zu Beginn einer immunsuppressiven Therapie häufig mehrere Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen miteinander kombiniert werden.

Der Erfolg einer Organtransplantation beruht demnach in großem Umfang auf der Unterdrückung der Abstoßungsreaktion durch Immunsuppressiva. Die Wahl der immunsuppressiven Strategie hängt von verschiedenen Faktoren ab, u.a. vom Organtyp, vom immunologischen Risiko, von evtl. Begleiterkrankungen des Patienten und vom Zentrumsprotokoll. Darüber hinaus sollte die Immunsuppression immer wieder an die aktuelle Situation des Patienten angepasst werden, bspw. bei Abstoßungsreaktionen (Hinweis auf Unterimmunsuppression), bei Infektionen oder Malignomen (Hinweise auf Überimmunsuppression) oder wenn die eingesetzten Immunsuppressiva zu renalen, hämatologischen oder anderen unerwünschten Wirkungen führen. Ziel ist es, für jeden Patienten eine individuell angepasste, möglichst niedrig dosierte Dauerimmunsuppression zu erreichen [4].

Da Abstoßungsprozesse im Langzeitverlauf häufig an Intensität abnehmen, kann die Zahl

- Mit Everolimus sollte ca. 4 Wochen nach der Transplantation begonnen werden.
- Der Everolimus-Talblutspiegel sollte bei 3–8 ng/ml liegen.
- Everolimus sollte langfristig in Kombination mit einer reduzierten Dosis Tacrolimus eingesetzt werden.

Ca. 4 Wochen nach Tx:
Everolimus E0* 2 × 1 mg/
Tag

Ab Tag 4–5:
2 × wöchentlich Spiegelmessung bis Everolimus im Zielbereich / Zielspiegel C₀: 3–8 ng/ml

Tacrolimus-Dosierung: C₀ ≥ 8 ng/ml

Tacrolimus-Spiegel
Ca. 3 Wochen nach Initialdosierung von Everolimus (sobald C₀ 3–8 ng/ml)
Tacrolimus auf C₀: 3–5 ng/ml reduzieren

Medikament	Zeitraum	Dosis/Spiegel
Everolimus	ca. 4 Wochen nach Tx	ED* 2 × 1 mg/Tag
	ab Tag 4–5 nach Einführung	Zielspiegel C ₀ : 3–8 ng/ml
Tacrolimus	bis Einführung Everolimus	Talblutspiegel ≥ 8 ng/ml
	nach ca. 3 Wochen	Talblutspiegel 3–5 ng/ml
Prednison	bis mind. Monat 6 nach Tx	≥ 5 mg/Tag

*ED = Einstiegsdosis

Abb. 5 De-novo-Dosierempfehlung für Everolimus mit Tacrolimus nach Lebertransplantation; nach [1, 32].

und die Dosierung der eingesetzten Immunsuppressiva bei vielen Patienten schrittweise reduziert werden.

Im Vergleich der beiden Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus zeigt sich hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben im Langzeitverlauf kein wesentlicher Unterschied [25]. Auch wenn es bei Patienten nach Nierentransplantation in der Vergangenheit unter Tacrolimus seltener zu akuten Abstoßungsreaktionen gekommen war [26], wird dieser Unterschied unter modernen Therapieschemata und verbesserten Monitoring-Strategien nicht mehr beobachtet [27–28].

Ciclosporin und Tacrolimus haben durch die Reduktion der Abstoßungsraten erheblich zum Erfolg der Organtransplantation beigetragen. Aufgrund des o.g. Nebenwirkungsprofils besteht allerdings ein Interesse an immunsuppressiven Strategien, in denen CNI nur in möglichst geringen Dosierungen eingesetzt oder vermieden werden [29]. Eine mögliche Option bietet hierbei Everolimus, da sowohl in der Herz-, Nieren- und nun auch Lebertransplantation eine CNI-Reduktion erfolgreich mit Everolimus durchgeführt werden kann.

Seit Längerem ist bekannt, dass die Nierenfunktion nach Nieren- oder Herztransplantation erhalten werden kann, wenn CNI abge-

setzt oder in der Dosis reduziert werden und eine Therapie mit Everolimus eingeleitet wird. Voraussetzung ist, dass dies früh genug nach der Transplantation geschieht, bevor CNI-vermittelte nephrotoxische Effekte irreversibel geworden sind [30]. Bei einer späteren Umstellung scheint dieser Vorteil nicht mehr vorhanden zu sein [31]. Der Beginn einer Immunsuppression aus Everolimus und einer reduzierten Tacrolimus-Dosis am Tag 30 nach Lebertransplantation führte im Vergleich zum Kontrollarm in der Zulassungsstudie H2304 zu einer überlegenen Nierenfunktion, ohne dass die Wirksamkeit beeinträchtigt wurde [1].

Hinsichtlich viraler Infektionen ist im Zusammenhang mit der Organtransplantation insbesondere die CMV-Infektion zu beachten. So kann es bei einer CMV-Infektion oder Reaktivierung des Virus zu einer Transplantatfunktionsverschlechterung kommen, welche bis hin zum Transplantatverlust führen kann. Auch hier konnte mit Everolimus ein positiver Effekt beobachtet werden, der im Wirkprinzip des mTOR-Inhibitors begründet liegt.

Schlussendlich kann auch die Entwicklung von neoplastischen Veränderungen (insbesondere bei Entwicklung von Hauttumoren) sowie die Rezidivierung der malignen Grunderkrankung (hier HCC) zu einem verschlechterten Outcome führen. Die Substanz Everolimus wird derzeit in klinischen Studien in der Behandlung des HCCs untersucht und bereits breit in onkologischen Indikationen (z. B. beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom) eingesetzt.

5. Zusammenfassung

Der Vergleich des Therapiestandards (Tacrolimus) mit einem mTOR-basierten Therapier regime zeigt: Bei vergleichbarer Wirkung hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben zeigte sich ein Vorteil von Everolimus in Kombination mit reduziertem Tacrolimus im Hinblick auf die reduzierte Anzahl von Abstoßungsreaktionen, eine verbesserte Nierenfunktion, und es gab Hinweise auf ein geringeres Risiko für Neoplasien in der Post-Transplantationsphase [19, 1].

Eine Minimierung der Immunsuppression mit CNI ist daher für eine Reduktion CNI-bedingter Nebenwirkungen ratsam. Abb. 5 zeigt ein Schema zur schrittweisen Reduktion von CNI bei

de novo Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus [1, 32].

Literatur

- 1 De Simone P, Nevens F, De CL et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 3008–3020
- 2 Budde K, Becker T, Arns W et al. *Lancet* 2011; 377: 837–847
- 3 Nashan B, Gaston R, Emery V et al. *Transplantation* 2012; 93: 1075–1085
- 4 Breidenbach T, Banas B. Grünwald: Bruckmeier Verlag; 2011: 97ff
- 5 Fachinformation Afinitor® (Stand: Dezember 2012)
- 6 Arzneimittelpflichtprofil Everolimus, MedizinMedien Austria, November 2009, Online verfügbar unter http://www.uro.at/mm/mm021/AMP_Everolimus_1.pdf (abgerufen am 25.02.2013)
- 7 Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC et al. *Am J Transplant* 2013; 13: 1203–1216
- 8 Hiemann NE, Wellenhofer E, Lehmkuhl HB et al. *Transplantation* 2011; 92: 1165–1172
- 9 Eurotransplant Manual® – version 4.0, Kapitel 5; März 2013. http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas9.pdf, abgerufen am 18.04.2013
- 10 Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG, <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf>, abgerufen am 22.03.2013
- 11 Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. *Hepatology* 2007; 45: 797–805
- 12 Zimmermann MA, Trotter JF, Wachs M et al. *Liver Transpl* 2008; 14: 633–638
- 13 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581–589
- 14 Kauffman HM, Cheriakh WS, Cheng Y et al. *Transplantation* 2005; 80: 883–889
- 15 Ganten TM, Schlitt HJ, Witzke O et al. Thieme Praxis Report 2013
- 16 Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 1855–1865
- 17 Asrani SK, Leise MD, West CP et al. *Hepatology* 2010; 52: 1360–1370
- 18 Vandewiele B, Vandecasteele SJ, Vanwalleghem L et al. *Chest* 2010; 137: 456–459
- 19 Schnitzbauer AA, Doenecke A, Sothmann JL et al. *Eur Surg Res* 2010; 45: 356–367
- 20 Weber M et al. *Liver Transplant* 2012; 18: 1290–1301
- 21 Sarnak MJ, Astor BC. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 258–266
- 22 Mathe D, Adam R, Malmendier C et al. *Transplantation* 1992; 54: 167–170
- 23 Saliba F, De Simone P, Nevens F et al. *Am J Transplant* 2013; 13 (Suppl 5): S130
- 24 Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH et al. *Hepatology* 1998; 28: 638–645
- 25 Nashan B. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23: 47–52
- 26 Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al. *BMJ* 2005; 331: 810
- 27 Silva HT, Jr., Yang HC, Abouljoud M et al. *Am J Transplant* 2007; 7: 595–608
- 28 Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506–1514
- 29 Casanovas T, Argudo A, Pena-Cala MC. *Transplant Proc* 2011; 43: 2216–2219
- 30 Saliba F, Dharancy S, Lorho R et al. *Liver Transpl* 2011; 17: 905–913
- 31 Schleicher C, Palmes D, Utech M et al. *Transplant Proc* 2010; 42: 2572–2575
- 32 Fachinformation Certican® (Stand Oktober 2012)