

Everolimus in der Lebertransplantation

Die Einführung des Calcineurininhibitors (CNI) Ciclosporin Anfang der 1980er-Jahre hat die klinische Lebertransplantation revolutioniert. CNIs inhibieren einen frühen Schritt in der Aktivierung von T-Lymphozyten. Mit der Einführung von Ciclosporin konnten Abstoßungsreaktionen erstmals mit überschaubaren Nebenwirkungen verhindert werden. Die Einführung des CNI Tacrolimus Ende der 1980er-Jahre hat eine alternative Behandlungsoption ermöglicht, allerdings mit ähnlichem Nebenwirkungsspektrum. Bei beiden Medikamenten stehen Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Hypertonie und Diabetes im Vordergrund, wenn auch mit leichten Unterschieden zwischen beiden Substanzen. Mit den über die 1980er- und 1990er-Jahre erreichten deutlich verbesserten Raten des Gesamtüberlebens nach Lebertransplantation stehen daher – bei guten Möglichkeiten zur Beherrschung von akuten Abstoßungsreaktionen – zunehmend die langfristigen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikation im Vordergrund. Inzwischen sind diese ein entscheidender Faktor der Morbidität im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation. Hierbei steht v.a. die Nephrotoxizität im Vordergrund, da innerhalb von 10 Jahren etwa 30% der Patienten eine relevante Niereninsuffizienz entwickelt haben – und das, obwohl inzwischen auch nicht nephrotoxische Medikamente wie Mycophenolat zur Verfügung stehen, die eine Dosisreduktion von CNIs erlauben. Daher war es essenziell, neue Medikamente zu entwickeln, die diese Nebenwirkungen nicht haben und eine weitere Reduktion oder gar Elimination von CNIs nach Lebertransplantation erlauben.

mTOR-Inhibitoren als Alternative

Medikamente, die weiter „distal“ im Aktivierungsweg von T-Lymphozyten eingreifen, sind Hemmer des „mammalian target of Rapamycin“ (mTOR-Inhibitoren; mTOR-I). Die Substanz Rapamycin war die erste mit diesem Wirkmechanismus – eine Substanz, die schon lange bekannt war, bevor sie Mitte der 1990er-Jahre zum ersten

Mal klinisch zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt wurde. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zeigten einen deutlichen immunsuppressiven Effekt, der auch synergetisch mit CNIs war, und ergaben außerdem, dass diese Substanz keinen relevanten nephrotoxischen Effekt hat. Aber trotz mehrerer klinischer Studien, die mit Rapamycin in der Lebertransplantation durchgeführt wurden, konnten nie ausreichend positive Effekte nachgewiesen werden, sodass es nie zu einer Zulassung dieser Substanz in der Lebertransplantation kam. Der chemisch verwandte mTOR-I Everolimus wird seit 1991 bei Novartis entwickelt. Er weist eine vergleichbare immunsuppressive Aktivität wie Rapamycin auf, ist jedoch durch eine kürzere Halbwertszeit besser steuerbar und unterscheidet sich möglicherweise auch partiell im Nebenwirkungsspektrum von Rapamycin, insbesondere sind negative Effekte auf die Niere noch geringer [1].

Klinische Daten zu mTOR-Inhibitoren

Erste klinische Studien mit Everolimus im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation – bei bereits vorliegender deutlicher Nierenschädigung – zeigten allerdings keine signifikant positiven Effekte auf die Nierenfunktion, vermutlich wegen einer bereits irreversiblen Schädigung durch die vorhergehende CNI-basierte Therapie. Daher wurde Everolimus in der Folge bereits in der Frühphase nach Lebertransplantation eingesetzt. Eine de novo Therapie erfolgte jedoch zunächst nicht, da Daten im Zusammenhang mit dem frühen Einsatz des mTOR-I-Rapamycin den Verdacht ergeben hatten, dass hierbei ein erhöhtes Risiko für Transplantat-Arterien-Thrombosen bestehen könnte.

Erste Ergebnisse von kleineren, monozentrischen Studien zeigten, dass ein nicht initialer, aber dennoch früher Behandlungsbeginn mit Everolimus (beginnend ca. 2–8 Wochen nach Transplantation mit initial CNI-basierter Immunsuppression) mit folgender deutlicher Reduktion oder sogar Elimination der CNIs mittelfristig zu einer deutlich verbesserten Nierenfunktion ein Jahr nach Lebertransplantation führte [2].

Daraufhin wurden 2 multizentrische Studien geplant, die dies in einem größeren Kollektiv untersuchten sollten.

Die weltweite, multizentrische H2304-Studie startete 3-armig: Im 1. Arm erhielten die Patienten nach Lebertransplantation eine „Standard-Immunsuppression“ mit Tacrolimus und Steroiden; im 2. Arm wurde nach 4 Wochen Everolimus dazugegeben und Tacrolimus danach deutlich reduziert; im 3. Arm wurde ebenfalls nach 4 Wochen mit Everolimus in höherer Dosis begonnen und nach einigen Wochen Tacrolimus komplett ausgeschlichen [3]. Diese Studie zeigte bei Patienten in Arm 2 (Everolimus + low-dose Tacrolimus) nach einem Jahr eine um 10 ml/min bessere Kreatininclearance als bei Patienten in Arm 1 (Standard-Tacrolimus). Die Rekrutierung in Arm 3 wurde während der Studie gestoppt, da sich hier nach Absetzen des Tacrolimus eine etwas erhöhte Rate akuter Abstoßungen zeigte – allerdings ohne negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben. Basierend auf dieser Studie wurde Everolimus inzwischen in Europa und in den USA für die kombinierte Behandlung nach Lebertransplantation zugelassen.

Die in Europa v.a. in deutschen Zentren durchgeführte PROTECT-Studie verglich einen CNI-„Standard“-Therapiearm (Ciclosporin oder Tacrolimus) mit einem Arm, bei dem nach 4–8 Wochen Everolimus begonnen wurde, mit einem darauf folgenden Ausschleichen des CNI über mehrere Wochen [4]. Bei dieser Studie zeigte sich ebenfalls nach einem Jahr eine um ca. 10 ml/min bessere Kreatininclearance. Obwohl in dieser Studie die CNIs komplett eliminiert wurden, kam es hier zu keinen erhöhten Abstoßungsraten nach Absetzen der CNIs. Dies ist möglicherweise bedingt durch ein etwas langsames, individualisiertes Ausschleichen und durch eine initiale Induktionstherapie mit dem anti-IL2-R-Antikörper Basiliximab.

Hans J. Schlitt

Literatur

- 1 Bohra R, Schoning W, Klawitter J et al. *PLoS One* 2012; 7: e48063
- 2 Masetti M, Montalti R, Rompianesi G et al. *Am J Transplant* 2010; 10: 2252–2262
- 3 De Simone P, Nevens F, De Carlis L et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 3008–3020
- 4 Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 1855–1865