

Everolimus: starke immunsuppressive Wirksamkeit nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation

Sicherer Transplantaterhalt als primäres Therapieziel

Nach oft langer Wartezeit und erfolgreicher Transplantation ist der Transplantaterhalt das primäre Therapieziel von Arzt und Patient. Die sichere Vorbeugung von Abstoßungen ist daher die unerlässliche Voraussetzung für jedes Immunsuppressivum. Die entsprechende Wirksamkeit von Everolimus (Certican®) in Kombination mit reduziertem Calcineurininhibitor (CNI) ist durch Studienergebnisse belegt, die im Folgenden vorgestellt werden: De novo nach Nieren- oder Herztransplantation mit reduzierter Ciclosporin- und ab 30 Tagen nach Lebertransplantation mit reduzierter Tacrolimus-Exposition ist Everolimus vergleichbar wirksam wie eine Standardimmunsuppression mit voller CNI-Exposition. Everolimus hat zudem weitere Wirkeigenschaften, die zum Schutz von Transplantat und Patient beitragen.

Präklinische Effizienz und Synergie mit Ciclosporin

mTOR-Inhibitoren (mTOR, mammalian target of rapamycin; mTOR-I) wie Everolimus und Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin und

Tab. 1 Synergie der immunsuppressiven Wirksamkeit von Ciclosporin und Everolimus im Modell der Herz-Allotransplantation bei der Ratte [1].

Dosierung (mg/kg/d)	Individuelle Überlebensdauer der Transplantate (Tage nach Transplantation)	Histologischer Schweregrad der Abstoßung	
Placebo	6, 6, 7, 7, 8, 10	schwer	
Everolimus			
Ciclosporin			
2,5	10, 10, 14	schwer	
5,0	≥ 100, ≥ 100, ≥ 100	leicht	
1,0	12, 14, 14	schwer	
2,5	16, 18, 22, 25, 27, ≥ 28	mäßiggradig	
5,0	22, 23	mäßiggradig	
0,5	1,0	18, 18, 19	mäßiggradig
1,0	1,0	18, ≥ 93, ≥ 93, ≥ 95, ≥ 105	leicht bis mäßiggradig
2,0	1,0	≥ 91, ≥ 91, ≥ 92	marginal
1,0	2,0	≥ 78, ≥ 92, ≥ 106	keine Abstoßung
2,0	2,0	≥ 66, ≥ 105, ≥ 106	keine Abstoßung

Tacrolimus haben unterschiedliche immunsuppressive Wirkmechanismen. In Kombination ist daher eine synergistische immunsuppressive Wirkung zu erwarten. Die präklinische Entwicklung von Everolimus ging dieser Hypothese nach: Im Modell der Herz-Allotransplantation bei der Ratte wurde gezeigt, dass die Intensität der Abstoßungsreaktionen unter steigenden Ciclosporin- oder Everolimus-Dosen abnahm, während die Überlebensdauer des Transplantats zunahm. Die Effizienz von Everolimus war am höchsten bei 2,5 mg/kg/d. Höhere Dosierungen brachten keine Steigerung [1].

Bei kombinierter Gabe von Ciclosporin und Everolimus zeigte sich in diesem Tiermodell eine deutliche Synergie der immunsuppressiven Wirksamkeit: Wurden beide Wirkstoffe in Dosierungen kombiniert (Everolimus 1 mg/kg/d + Ciclosporin 2 mg/kg/d), die in Monotherapie wenig effektiv waren, resultierte aus der Kombination ein langes Transplantatüberleben ohne Abstoßung ([1]; Tab. 1). Diese Synergie wurde auch in der Nieren-Allotransplantation bei der Ratte gezeigt [2].

Somit war ein Ansatz gegeben, um durch Kombination mit Everolimus eine Reduzierung der CNI-Dosis (Ciclosporin) zu ermöglichen. In

Bioverfügbarkeit von Everolimus mit Ciclosporin und mit Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus interagieren unterschiedlich mit Everolimus. Ciclosporin steigert die Everolimus-Blutkonzentration um das 2,7-fache. Tacrolimus dagegen beeinflusst die Everolimus-Blutkonzentration nur minimal [8]. Daher muss die Everolimus-Dosierung in Kombination mit Tacrolimus höher sein als in Kombination mit Ciclosporin. Umgekehrt verringert Everolimus dosisabhängig die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus. Daher sind in der Kombination die notwendigen Dosisreduktionen bei Tacrolimus geringer als bei Ciclosporin [9].

Kombination mit Tacrolimus ist die geschilderte Synergie nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden (s. Kasten).

CNI-Reduktion ohne Kompromiss bei der Wirksamkeit

Den klinischen Proof of concept brachte die randomisierte, multizentrische B156-Phase-II-Studie [3]. Darin erhielten de novo nierentransplantierte Patienten nach Basiliximab-Induktion Everolimus 3 mg/d entweder mit voller (Talspiegel [TS] 125–250 ng/ml) oder reduzierter (TS 50–100 ng/ml) Ciclosporin-Exposition. Die Rate des Therapieversagens (Kombination aus biopsiegeprüfter akuter Abstoßung [BPAR, biopsy-proven acute rejection], Tod, Transplantatverlust oder Loss to Follow up) nach 12 Monaten war signifikant höher unter voller Ciclosporin-Exposition (28,3% vs. 8,6%; $p=0,012$). Die mittlere Kreatinin-Clearance war unter reduziertem Ciclosporin durchgehend höher (z.B. 60,9 vs. 53,5 ml/min nach 12 Monaten; $p=0,007$). Schwere unerwünschte Wirkungen kamen häufiger bei voller Ciclosporin-Exposition vor.

Die Anwendung von Everolimus ermöglicht und erfordert eine CNI-Reduktion. Dadurch werden unerwünschte CNI-Wirkungen, wie vor allem die Nephrotoxizität [4, 5] und Neurotoxizität [6, 7], langfristig reduziert, und zwar ohne Kompromiss bei der Wirksamkeit.

In De-novo-Studien nach Nierentransplantation war eine frühe Senkung der Ciclosporin-TS möglich (Abb. 1), in der A2309-Studie unter 1,5 mg/d Everolimus nach 1 Monat um 31%, nach 6 Monaten um 46% und nach 12 Monaten um 60% [10]. Nach 24 Monaten konnte der mittlere Ciclosporin-TS unter Everolimus 1,5 mg/d vs. Mycophenolat um 65% gesenkt werden, ohne die immunsuppressive Wirksamkeit zu beeinträchtigen [11].

In der A2310-Studie [13], in der 721 Patienten de novo nach Herztransplantation u.a. mit normalem Everolimus-Spiegel (3–8 ng/ml) + reduzierter Ciclosporin-Exposition oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) 3 g/d + normaler Ciclosporin-Exposition behandelt wurden, ließ sich unter Everolimus ein geringerer mittlerer Ciclosporin-TS erreichen: nach 12 Monaten ca. 100 vs. 150 ng/ml, nach 24 Monaten ca. 80 vs. 150 ng/ml. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Wirksamkeit.

Da die CNI-induzierte Nephrotoxizität auch nach Lebertransplantation die Hauptursache

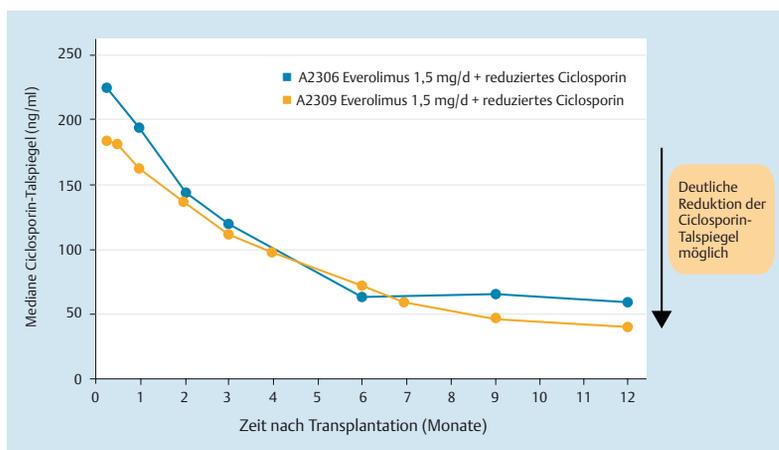


Abb. 1 Cyclosporin-Talspiegel in Studien mit Everolimus de novo nach Nierentransplantation (A2306 [12], A2309 [10]).

Wirkunterschiede von Everolimus und Sirolimus in Kombination mit einem CNI

In-vitro-Studien zeigten, dass Ciclosporin bzw. Tacrolimus die mitochondriale Energiebildung (Krebs-Zyklus) in Gehirn [20, 21], Niere, Leber und Darm [22–24] hemmt. An perfundierten Gehirnscheiben von Ratten wurde zudem beobachtet, dass Ciclosporin und das nicht mitochondriengängige Sirolimus die Konzentration der Hochenergie-Phosphate synergistisch reduzieren [21]. Im selben In-vitro-Modell wurde demonstriert, dass das mitochondriengängige Everolimus die Ciclosporin-bedingte Hemmung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung teilweise ausgleicht [25]. Eine weitere Studie an diesem Modell [26] bestätigte diese Befunde und ergab zudem, dass reaktive Sauerstoffradikale (ROS, reactive oxygen species) maßgeblich an dieser Wirkung auf den Krebs-Zyklus beteiligt sind. Ciclosporin allein inhibierte die Energiebildung (ATP auf 75 % der Kontrolle), während es die anaerobe Glykolyse (Lactat auf 140 % der Kontrolle) und die ROS-Bildung aktivierte (auf 285 % der Kontrolle). Die Kombination mit Sirolimus führte zu einer weiteren Senkung der Energiebildung (auf 64 % der Kontrolle) und Steigerung der ROS-Bildung (auf 367 %). Gleichzeitig inhibierte Sirolimus die anaerobe Glykolyse, den wesentlichen Kompensationsmechanismus der Ciclosporin-bedingten ATP-Reduktion. Im Gegensatz dazu glied Everolimus in Kombination mit Ciclosporin die mitochondriale Dysfunktion weitgehend aus (ATP bei 91 %, ROS-Bildung bei 170 % der Kontrolle). Da das Antioxidans Tocopherol alle Ciclosporin-Effekte ausglich, spielt die ROS-Bildung offenbar eine wesentliche Rolle (Tab. 2).

Die unterschiedlichen Auswirkungen der Kombination mit Sirolimus oder Everolimus auf den Glukose-Energiemetabolismus wurde auch in vivo an jungen Ratten gezeigt: Ciclosporin verringerte den mitochondrialen Glukosemetabolismus signifikant und Sirolimus verstärkte diese Verringerung noch einmal signifikant. Dagegen antagonisierte Everolimus die Ciclosporin-Effekte fast vollständig [27]; Tab. 2). In einer ähnlichen Tierstudie [28] wurde dieser Effekt auch an Nierenzellen gefunden.

Tab. 2 Effekt von Everolimus und Sirolimus allein sowie in Kombination mit Ciclosporin auf den Energiestoffwechsel von Hirnzellen; nach [26, 27].

	Ciclosporin	Sirolimus	Everolimus	Ciclosporin + Sirolimus	Ciclosporin + Everolimus
Präsenz in Mitochondrien	++	0	+	++/0	+/++
Oxidative Phosphorylierung	↓	0	↑	↓↓	0
Krebs-Zyklus (Glutamat)	↓	0	0	↓↓	0
Glykolyse (Lactat)	↑	↓	↓	↓↓	0
ROS-Bildung	↑/0	↑	↑	↑↑	0

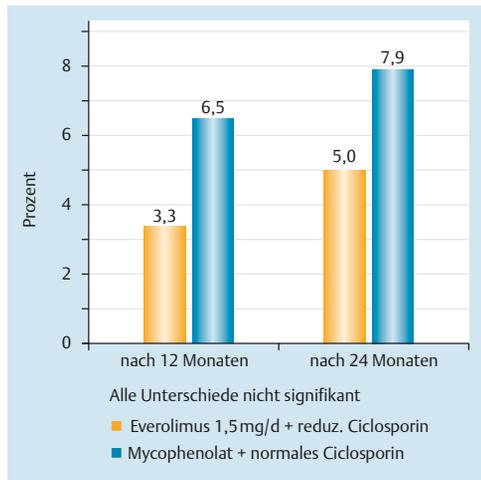


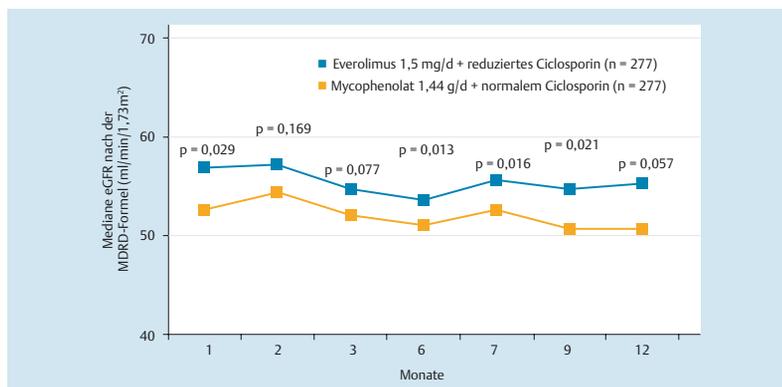
Abb. 2 Schwere BPAR (\geq IIA BANFF) in der A2309-Studie nach 12 und 24 Monaten [10, 11].

einer Niereninsuffizienz ist [14–16], zählt die CNI-Reduktion auch hier zu den wichtigen Therapiezielen. Bei Patienten, die wegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) transplantiert wurden, erhöhen CNI das Rezidivrisiko [17, 18]. In der Zulassungsstudie zur Lebertransplantation [19] mit 719 Patienten, die ab 30 Tagen nach Transplantation Everolimus mit reduzierter Tacrolimus-Exposition, Everolimus mit Tacrolimus-Eliminierung nach 4 Monaten oder nur Tacrolimus erhielten, ließ sich der Tacrolimus-Spiegel in der Gruppe mit reduzierter Exposition gegenüber der Tacrolimus-Kontrollgruppe um 38,4% senken – ebenfalls ohne Einbuße an Wirksamkeit.

Ergebnisse wegweisender Phase-III-Studien

Primäres Ziel der Immunsuppression nach Transplantation ist die Vermeidung von Abstoßungen und Transplantatverlust. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Erhaltung der Nierenfunktion. Im Folgenden wird die Wirksamkeit von Everolimus nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation vorgestellt.

Abb. 3 Nierenfunktion (eGFR nach MDRD) in der A2309-Studie innerhalb von 12 Monaten Ciclosporin [10, 11].



Everolimus

Wirksamkeitsendpunkt in der Nierentransplantation

Zur Wirksamkeit von Everolimus de novo nach Nierentransplantation werden hier zwei Studien präsentiert, in denen eine Everolimus- mit einer Mycophenolat-basierten Immunsuppression verglichen wurde. In der randomisierten, multizentrischen, im ersten Jahr doppelblinden, dann offenen B201-Studie über 36 Monate [29] wurden 588 nierentransplantierte Patienten, die alle auch Steroide erhielten, behandelt mit

- Everolimus 1,5 mg/d + reduzierter Ciclosporin-Exposition,
- Everolimus 3 mg/d + reduzierter Ciclosporin-Exposition oder
- MMF 2 g/d + normaler Ciclosporin-Exposition.

Da die Zulassung für Everolimus 1,5 mg/d besteht, wird im Folgenden nur auf diese Daten eingegangen. Ein Transplantatverlust war nach 12 Monaten bei 4,6% der Patienten unter Everolimus 1,5 mg/d, und 9,2% unter MMF zu verzeichnen (Unterschiede nicht signifikant). Nach 36 Monaten lagen die Raten des Transplantatverlusts bei 7,2 vs. 10,7%.

Die BPAR-Raten nach 12 (23,2 vs. 24,0%) und nach 36 Monaten (24,2 vs. 26,5%) waren in beiden Therapiegruppen ähnlich.

Den kombinierten Endpunkt des Wirksamkeitsversagens (BPAR, Transplantatverlust, Tod oder Loss to Follow up) erreichten nach 12 Monaten 29,9 vs. 31,1% und nach 36 Monaten 33,0 vs. 37,2% der Patienten.

Zwischen der Gruppe mit Everolimus 1,5 mg/d + reduziertem Ciclosporin und MMF 2 g/d + normalem Ciclosporin ergab sich nach 12 und 36 Monaten eine vergleichbare immunsuppressive Wirksamkeit.

In der randomisierten, multizentrischen A2309-Studie mit Auswertungen nach 12 [10] und 24 Monaten [11] erhielten 833 Patienten de novo nach Nierentransplantation eine Basiliximab-Induktion, Steroide nach Zentrumspraxis sowie

- Everolimus 1,5 mg/d (TS 3–8 ng/ml) + reduzierte Ciclosporin-Exposition,
- Everolimus 3 mg/d (TS 6–12 ng/ml) + reduzierte Ciclosporin-Exposition oder
- Mycophenolat 1,44 g/d + normale Ciclosporin-Exposition.

Auch hier nur die Ergebnisse der Everolimus-Gruppe mit 1,5 mg/d: Nach 12 Monaten lag der Anteil der Patienten mit Wirksamkeitsversagen bzw. primärem kombinierten Endpunkt (be-

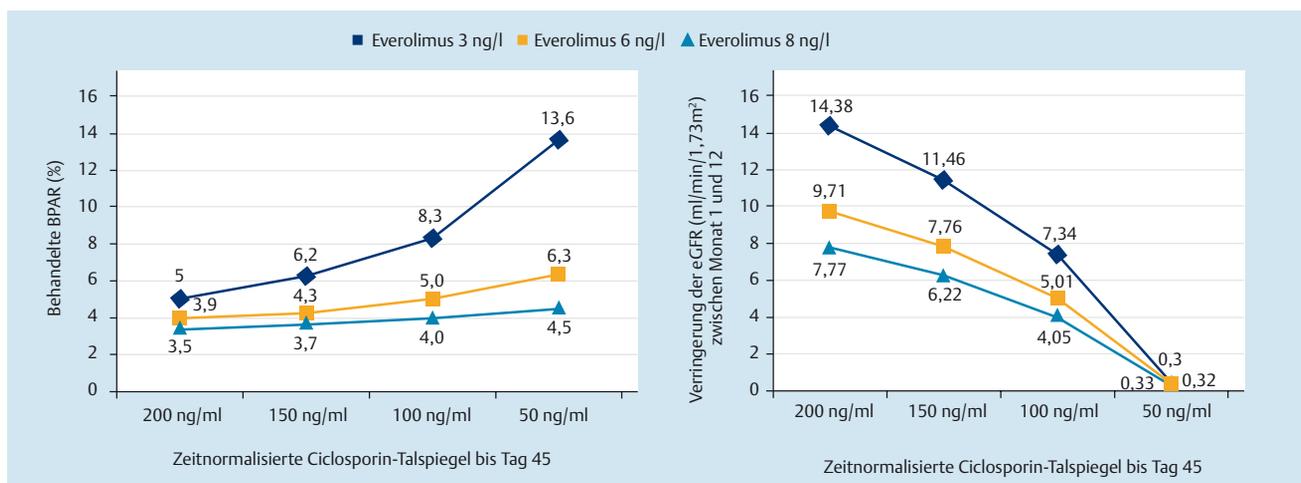


Abb. 4 Auf Basis der A2309-Studie (Patienten de novo nach Nierentransplantation): links: Wahrscheinlichkeit der tBPAR; rechts: mittlere negative Veränderung der eGFR – jeweils nach Ciclosporin-Talspiegeln bei verschiedenen Everolimus-Talspiegeln (nach [30]).

handelte BPAR [tBPAR, Transplantatverlust, Tod oder Loss to Follow up) bei 25,3% unter Everolimus 1,5 mg/d und 24,2% unter Mycophenolat. Die Everolimus- war der Mycophenolat-Gruppe nach 12 Monaten ($p > 0,1$ [10]) wie auch nach 24 Monaten [11] nicht unterlegen.

Die Transplantatverlust-Raten waren nach 12 Monaten mit 4,3 vs. 3,2% und nach 24 Monaten mit 5,8 vs. 4,0% nicht signifikant verschieden. Dies galt auch für die Raten der behandelten BPAR mit 16,2 vs. 17,0% nach 12 sowie 19,9 vs. 19,1% nach 24 Monaten. Schwere BPAR (\geq IIA BANFF) traten sowohl nach 12 Monaten mit 3,3 vs. 6,5% als auch nach 24 Monaten mit 5,0 vs. 7,9% numerisch seltener unter Everolimus auf [10, 11] (Abb. 2).

Primärer Sicherheitsendpunkt war die Nierenfunktion als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease). Sie war schon nach 1 Monat signifikant ($p = 0,029$) besser unter Everolimus 1,5 mg/d + reduziertem Ciclosporin als unter Mycophenolat + normalem Ciclosporin. Der Vorteil blieb bis Monat 24 erhalten [9].

Die Reduktion der Ciclosporin-Exposition durch de novo Everolimus stabilisiert die Nierenfunktion, ohne das Risiko für tBPAR zu erhöhen [30] (Abb. 4).

Die Auswertungen von Shibab et al. [30] bestätigten den therapeutischen Everolimus-TS von 3–8 ng/ml in mehrfacher Hinsicht:

- Die Inzidenzen der behandelten BPAR und des Transplantatverlustes waren bei Everolimus-TS < 3 ng/ml höher als bei höheren TS.
- Dagegen war die Mortalität bei Everolimus-TS > 12 ng/ml höher als bei niedrigeren TS.

- Bei Everolimus-TS von 3–8 ng/ml + Ciclosporin-TS < 100 ng/ml waren die Inzidenzen der Nierendysfunktion, Wundheilungsstörungen, peripheren Ödeme, des New-onset Diabetes mellitus und der Hyperlipidämie am geringsten.

Wirksamkeitsendpunkt in der Herztransplantation

Die Wirksamkeit von Everolimus de novo nach Herztransplantation war schon durch mehrere Studien belegt (u.a. [31, 32]), als die randomisierte, multizentrische A2310-Studie [13] aufgelegt wurde. Darin wurden 721 Patienten de novo (innerhalb von 72 Stunden) nach Herztransplantation in drei Therapiegruppen randomisiert:

- Everolimus (1,5 mg/d; TS 3–8 ng/ml) + reduzierte Ciclosporin-Exposition,
- Everolimus (3,0 mg/d; TS 6–12 ng/ml) + reduzierte Ciclosporin-Exposition oder
- MMF 3 g/d + normale Ciclosporin-Exposition.

Alle Patienten erhielten Steroide und eine Induktionstherapie je nach Zentrumspraxis. Die Gruppe mit dem höheren Everolimus-TS wurde wegen hoher früher Mortalität frühzeitig gestoppt. Daher werden hier nur die beiden anderen Gruppen verglichen.

Im primären kombinierten Endpunkt des Wirksamkeitsversagens (BPAR im ISHLT-Grad $\geq 3A$, akute Abstoßungsperiode mit hämodynamischen Auswirkungen, Transplantatverlust/Re-Transplantation, Tod oder Loss to Follow up) war die Everolimus-Gruppe der MMF-Gruppe nicht unterlegen. Der Endpunkt trat nach 12 Monaten bei 35,1 vs. 33,6% und nach 24 Monaten bei 39,4 vs. 41,3% der Patienten auf.

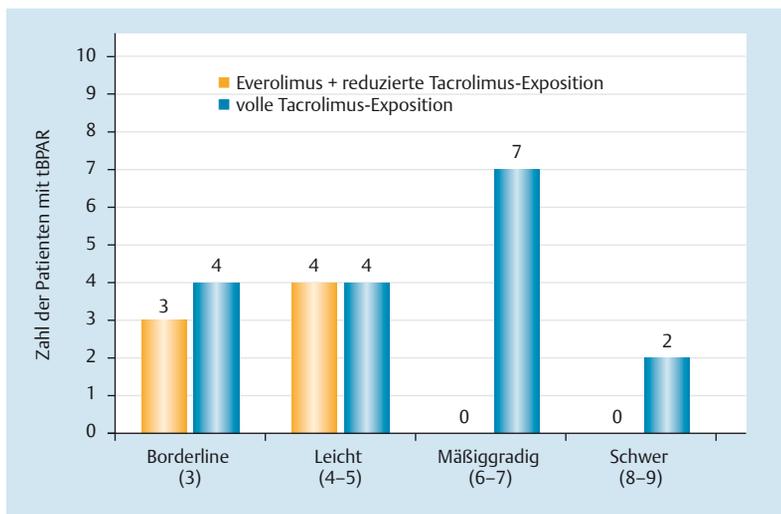


Abb. 5 H2304-Studie: tBPAR je nach Schweregrad [19].

Auch die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes waren in beiden Gruppen nach 24 Monaten ähnlich häufig:

- BPAR im ISHLT-Grad $\geq 3A$ bei 24,1 vs. 27,3%,
- akute Abstoßungsperiode mit hämodynamischen Auswirkungen bei 4,3 vs. 5,2%,
- Transplantatverlust/Re-Transplantation bei 2,5 vs. 3,7%,
- Tod bei 10,6 vs. 9,2% und
- Loss to Follow up bei 3,5 vs. 5,2% der Patienten.

Bis Monat 3 war eine erhöhte infektionsbedingte Mortalität unter Everolimus 3–8 ng/ml bei Patienten mit ATG-Induktion festzustellen. Die erhöhte Mortalität war mit einer Hochrisikogruppe von Patienten mit LVAD assoziiert. Nach 24 Monaten war die Mortalität in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Bei der Nierenfunktion (eGFR nach der MDRD-Formel) ergab sich nach 12 Monaten ein Vorteil für die MMF-Gruppe mit voller Ciclosporin-Exposition (59,4 vs 64,7 ml/min/1,73 m²; p=0,009), wobei allerdings im Everolimus-Arm die protokollgemäße Ciclosporin-Reduktion nicht erreicht wurde. Bis Monat 24 blieb die Nierenfunktion stabil (59,5 vs. 64,5 ml/min/1,73 m²; p=0,020).

Bei den Patienten, bei denen die geplante Ciclosporin-Exposition tatsächlich erreicht wurde (n=229 unter Everolimus 3–8 ng/ml, n=222 unter MMF), entwickelte sich die Nierenfunktion in beiden Gruppen ähnlich.

Die Untersuchung vergleichbarer Subpopulationen von Patienten der A2310-Studie mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) ergab einen signifikant geringeren Anstieg der mittleren maximalen Intimadicke (MIT) zwischen Base-

line und 12 Monaten unter Everolimus als unter MMF (0,03 vs. 0,07 mm; p<0,001). Dieser IVUS-Befund war verbunden mit einer signifikant geringeren Inzidenz der Transplantatvasculopathie (definiert als Anstieg der MIT zwischen Baseline und 12 Monaten um $\geq 0,5$ mm an einem Messpunkt) in der Everolimus-Gruppe (12,5 vs. 26,7%; p=0,018).

Everolimus (TS 3–8 ng/ml) in Kombination mit reduziertem Ciclosporin ist nach Herztransplantation ebenso wirksam wie MMF mit voller Ciclosporin-Exposition. Ein besonderer Vorteil von Everolimus besteht in der günstigen Wirkung auf die Transplantatvasculopathie.

Wirksamkeitsendpunkte in der Lebertransplantation

Von entscheidender Bedeutung für die heutige Therapiepraxis sind die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen H2304-Studie [19, 33], die zur Zulassung von Everolimus in der Lebertransplantation führte. 719 Patienten wurden de novo nach Lebertransplantation zunächst mit Tacrolimus mit oder ohne MMF und mit Steroiden behandelt. 30 Tage nach Transplantation erhielten sie dann Steroide je nach Zentrumspraxis sowie randomisiert

- Everolimus (TS 3–8 ng/ml) + reduzierte Tacrolimus-Exposition (TS 3–5 ng/ml),
- Everolimus (TS 6–12 ng/ml) bei Tacrolimus-Eliminierung in Monat 4 oder
- Tacrolimus (TS 8–12 ng/ml bis Monat 4, danach TS 6–10 ng/ml).

Der Therapiearm mit Tacrolimus-Eliminierung wurde wegen einer deutlich erhöhten Rate an tBPAR gestoppt, so dass hier nur die beiden anderen Therapiearme verglichen werden.

Im primären kombinierten Endpunkt des Wirksamkeitsversagens (tBPAR, Transplantatverlust, Tod) war Everolimus + reduziertes Tacrolimus der Vergleichsgruppe mit voller Tacrolimus-Exposition 12 Monate (6,7 vs. 9,7% [19]) wie auch 24 Monate nach Transplantation (10,3 vs. 12,5% [33]) nicht unterlegen. Die Mortalität (3,7 vs. 2,5%) und die Transplantat-Verluste (2,4 vs. 1,2%) nach 12 Monaten waren nicht signifikant verschieden. tBPAR kamen nach 12 Monaten mit 2,9 vs. 7,0% signifikant (p=0,035) seltener in der Everolimus-Gruppe vor [19] und waren dort auch nach 24 Monaten mit 4,8 vs. 7,7% numerisch seltener [33]. BPAR waren nach 12 (4,1 vs. 10,7%; p=0,005 [19]) und 24 Monaten (6,1 vs. 13,3%; p=0,010 [33]) unter Everolimus signifikant

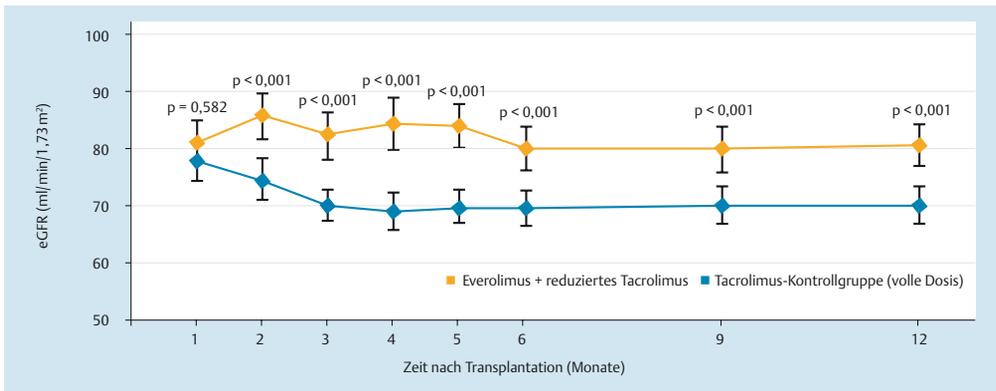


Abb. 6 H2304-Studie: Verlauf der Nierenfunktion (eGFR nach der MDRD-Formel) bis Monat 12 [19].

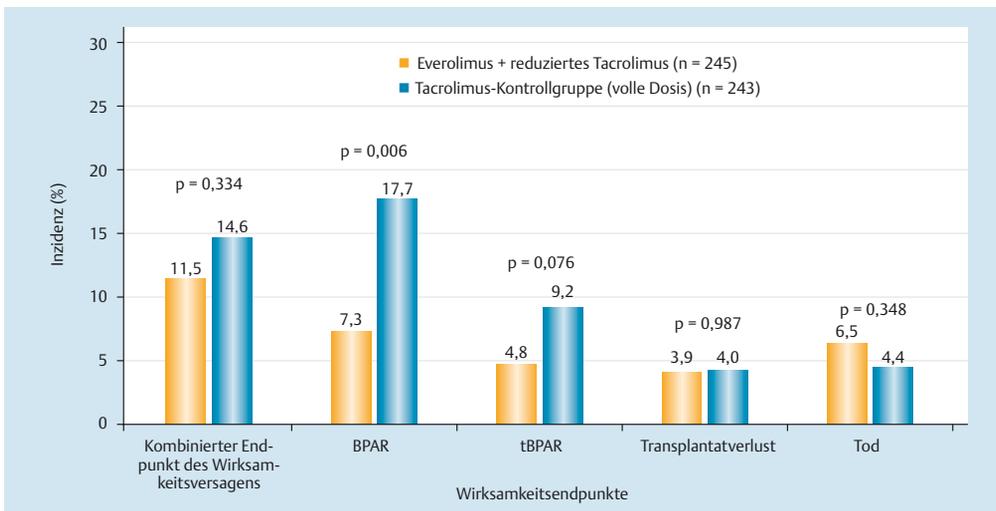


Abb. 7 H2304-Extensionsstudie: Wirksamkeitsendpunkte nach 36 Monaten [34].

seltener. Zudem wurden alle tBPAR in der Everolimus-Gruppe als leicht (maximal Grad 4–5) beurteilt, während in der Tacrolimus-Gruppe auch mäßiggradige und schwere tBPAR vorkamen [19, 33] (Abb. 5).

Die adjustierte eGFR nach der MDRD-Formel war von der Randomisierung bis Monat 24 signifikant (bis Monat 12 $p < 0,001$ [19], Abb. 6; bis Monat 24 $p = 0,007$ [33]) besser in der Everolimus- als in der Tacrolimus-Gruppe.

Somit ermöglicht der Einsatz von Everolimus mit reduziertem Tacrolimus ab 30 Tagen nach Lebertransplantation einen ebenso wirksamen immunsuppressiven Schutz wie Tacrolimus in voller Dosis – dies bei signifikant besserer Nierenfunktion.

Zur H2304-Studie liegen inzwischen Langzeitergebnisse über 36 Monate für den Vergleich zwischen Everolimus + reduziertem Tacrolimus und Tacrolimus in Volldosis vor sowie über 48 Monate für die weitere Entwicklung des Everolimus-Armes [34]. Die Ergebnisse basieren auf 231 Patienten, die die Therapie nach kompletierter Kernstudie weiter anwendeten. Nach

36 Monaten betrug der mittlere Everolimus-TS 5,31 ng/ml; bei 79,3% der Patienten lag der Everolimus-TS im empfohlenen Bereich von 3–8 ng/ml. Der Tacrolimus-TS in Kombination mit Everolimus betrug nun 3,76 ng/ml, bei Tacrolimus-Monotherapie (ggf. plus Steroide) 6,52 ng/ml.

Von der Randomisierung bis Monat 36 blieb der primäre kombinierte Endpunkt des Wirksamkeitsversagens in der Intention-to-treat-Gruppe vergleichbar (11,5 vs. 14,6%). Weiterhin war die Rate der BPAR unter der Everolimus-Kombination signifikant geringer als unter Tacrolimus alleine und die Rate der tBPAR numerisch geringer (Abb. 7).

Bei der Nierenfunktion setzte sich der signifikante Vorteil der Therapie mit Everolimus + reduziertem Tacrolimus weiter fort. Nach 36 Monaten betrug der mittlere Unterschied der eGFR nach der MDRD-Formel zur Tacrolimus-Gruppe 15,2 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). Auch nach 48 Monaten blieb die gute Nierenfunktion unter Everolimus erhalten: mittlere eGFR (MDRD) nach 24 Monaten 78,6, nach 36 Monaten 78,7 und nach 48 Monaten 79,9 ml/min/1,73 m².

Erweiterter Begriff der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit einer Immunsuppression nach Transplantation beruht in erster Linie auf ihrer Fähigkeit, akute Abstoßungen zu verhindern. Die Wirksamkeit im weiteren Sinne umfasst aber zusätzliche günstige und ungünstige Wirkungen eines Immunsuppressivums auf wesentliche Risiken für das Transplantat und den Patienten (Abb. 8), etwa auf Infektionen und maligne Erkrankungen.

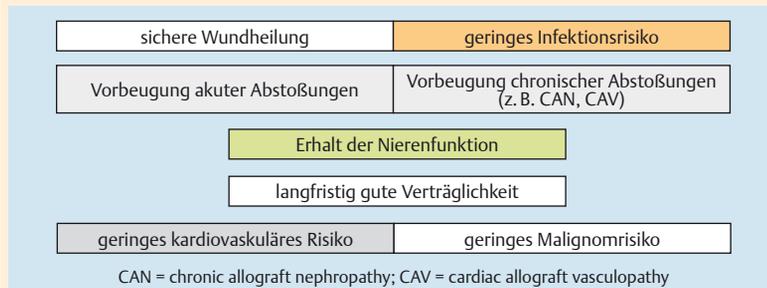


Abb. 8 Erweiterte Wirksamkeit nach Organtransplantation.

Nach der vorliegenden Evidenz verringert die Immunsuppression mit Everolimus das Risiko der Entstehung von Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen, besonders wenn sie de novo nach Nieren- oder Herztransplantation begonnen wird [13, 29, 35–38].

Infolge seiner antineoplastischen Wirkung [39] ist Everolimus auch zur Therapie bestimmter Malignome zugelassen (u. a. [40, 41]). Bei Patienten mit hohem Risiko für eine maligne Erkrankung nach Transplantation kann dies ein weiteres Argument für die De-novo-Immunsuppression mit Everolimus sein. Nach ersten Hinweisen könnte Everolimus zu einer geringeren Inzidenz von HCC-Rezidiven nach Lebertransplantation führen [42]. Wenn ein Patient nach Transplantation eine maligne Erkrankung entwickelt hat, könnte die Umstellung auf eine Everolimus-basierte Immunsuppression sinnvoll sein [39, 43].

Nach der H2304-Extensionstudie ist die immunsuppressive Wirksamkeit der Kombination aus Everolimus + reduziertem Tacrolimus derjenigen von Tacrolimus in Volldosis auch nach 36 Monaten nicht unterlegen. Die gute Nierenfunktion bleibt unter der Kombination bis 48 Monate erhalten. Everolimus bietet somit nach Lebertransplantation die Chance, die Niere frühzeitig zu schützen, ohne den immunsuppressiven Schutz zu verringern

Fazit zur Wirksamkeit von Everolimus

Im Hinblick auf das primäre Therapieziel der Transplantaterhaltung ist Everolimus (Certican®) mit reduziertem CNI vergleichbar stark wirksam wie Mycophenolat/MMF mit voller CNI-Exposition bzw. wie die volle CNI-Exposition. Dies gilt für alle untersuchten Organe (Niere, Herz, Leber). Auch die anhand von kombinierten Endpunkten untersuchte immunsuppressive Wirksamkeit ergibt einen gleichwertigen Schutz vor Wirksamkeitsversagen durch Everolimus. Die Everolimus-basierte Immunsuppression ist somit eine gute Therapieoption de novo nach Nieren- oder Herztransplantation sowie ab 30 Tage nach Lebertransplantation. Patienten, die Everolimus anwenden, können ohne Einbuße an Wirksamkeit von weiteren Vorteilen pro-

fitieren, die vor allem in der Verminderung von Nephrotoxizität (durch CNI-Reduzierung) und antiviraler Wirkung begründet sind, und zum Schutz von Transplantat und Patienten beitragen können.

Literatur

- Schuler W et al. Transplantation 1997; 64: 36–42
- Schuurman HJ et al. Transplantation 1997; 64: 32–35
- Nashan B et al. Transplantation 2004; 78: 1332–1340
- Kahan BD. Transplantation 2001; 71: S52–S57
- Chapman JR. Am J Transplant 2011; 11: 693–697
- Hauben M. Pharmacotherapy 1996; 16: 576–583
- Bechstein WO. Transpl Int 2000; 13: 313–326
- Kovarik JM et al. Transplant Proc 2006; 38: 3456–3458
- Pascual J et al. Transplantation 2010; 89: 994–1000
- Tedesco Silva H Jr et al. Am J Transplant 2010; 10: 1401–1413
- Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- Tedesco-Silva H Jr et al. Transpl Int 2007; 20: 27–36
- Eisen HJ et al. Am J Transplant 2013; 13: 1203–1216
- Gonwa TA et al. Transplantation 2001; 72: 1934–1939
- Ojo AO et al. N Engl J Med 2003; 349: 931–940
- Pham PT et al. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14: 231–239
- Vivarelli M et al. Liver Transpl 2005; 11: 497–503
- Vivarelli M et al. Ann Surg 2008; 248: 857–862
- De Simone P et al. Am J Transplant 2012; 12: 3008–3020
- Serkova N et al. Biochim Biophys Acta 1996; 1314: 93–104
- Serkova N et al. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 800–806
- Salducci MD et al. J Pharmacol Exp Ther 1996; 277: 417–422
- Massicot F et al. Arch Toxicol 1997; 71: 529–531
- Gabe SM et al. Gastroenterology 1998; 115: 67–74
- Serkova N et al. Br J Pharmacol 2000; 129: 485–492
- Christians U et al. Br J Pharmacol 2004; 143: 388–396
- Serkova N et al. Br J Pharmacol 2001; 133: 875–885
- Bohra R et al. PLoS One 2012; 7: e48063
- Vitko S et al. Am J Transplant 2005; 5: 2521–2530
- Shihab FS et al. Clin Transplant 2013; 27: 217–226
- Eisen HJ et al. N Engl J Med 2003; 349: 847–858
- Lehmkuhl HB et al. Transplantation 2009; 88: 115–122
- Saliba F et al. Am J Transplant 2013; 13: 1734–1745
- Duvoux C et al. Poster presented at World Transplant Congress (WTC), 26–31 July, 2014, San Francisco, CA
- Brennan DC et al. Am J Transplant 2011; 11: 2453–2462
- Nashan B et al. Transplantation 2012; 93: 1075–1085
- Kobashigawa J et al. Transplant Infect Dis 2013; 15: 150–162
- Kotton CN et al. Transplantation 2013; 96: 333–360
- Klintmalm GB et al. Clin Transplant 2014; 28: 635–648
- Motzer RJ et al. Lancet 2008; 372: 449–456
- Baselga J et al. Engl J Med 2012; 366: 520–529
- Ferreiro AO et al. Transplant Proc 2014; 46: 3496–3501
- Campistol JM und Schena FP. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(Suppl 1): i17–i22