

## Drei Jahre Everolimus in der Lebertransplantation

Seit Ende Oktober 2012 ist Everolimus in Kombination mit Tacrolimus zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung auch nach Lebertransplantation zugelassen. Everolimus bietet somit als einziger nach Lebertransplantation zugelassener mTOR-Inhibitor eine weitere Option zur Optimierung der individuellen immunsuppressiven Therapie.

Basis der Zulassung war die H2304-Studie [1, 2], – bis dato die größte Studie nach Lebertransplantation mit 719 Patienten. Ihre Ergebnisse zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit unter Everolimus wie in der Vergleichsgruppe.

Deutliche Vorteile für Everolimus ergaben sich indessen bei der Nierenfunktion: Die signifikant bessere Nierenfunktion nach 12 Monaten (eGFR nach MDRD4 unter Everolimus + reduziertem Tacrolimus vs. Tacrolimus-Monotherapie 84,7 vs. 68,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) setzte sich in der Extensionsstudie [3] bis Monat 36 fort (eGFR nach MDRD4 78,7 vs. 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Abb. 1). Auch andere Studien bestätigen, dass mit Everolimus eine bessere Nierenfunktion erreicht werden kann [4, 5]. Da Nierenfunktionsstörungen eines der Hauptprobleme auch nach Lebertransplantation sind, ist das gerade im Langzeitverlauf ein wichtiger Vorteil für den Patienten.

Darüber hinaus kann Everolimus den Patienten weitere Vorteile bieten: durch

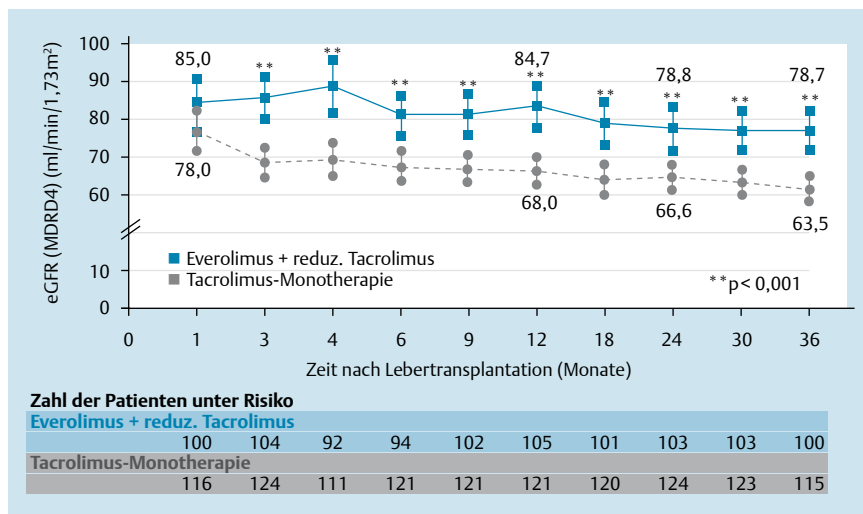


Abb. 1 Verlauf der Nierenfunktion in der H2304-Studie inkl. Extensionsstudie; mod. nach [1–3].

weniger neurotoxische Nebenwirkungen [6, 7] durch seine antifibrotische [8], antiproliferative [1, 9–12] und antivirale Wirkung [13], die sowohl bei HCV-Patienten eine Rolle spielt als auch für die Tumorentstehung relevant sein kann. Laufende Studien, wie die Hephaistos-Studie (mit 330 Patienten), die den Einsatz von Everolimus de novo ab Tag 7 untersucht, werden absehbar neue Erkenntnisse liefern.

Prof. Dr. med. Kerstin Herzer, Leiterin der Nachsorgeambulanz Lebertransplantation im Universitätsklinikum Essen, erläutert die klinischen Erfahrungen ihres Zentrums mit Everolimus nach Lebertransplantation im folgenden Interview.

### Literatur

- 1 De Simone P et al. Am J Transplant 2012; 12: 3008–3020
- 2 Saliba F et al. Am J Transplant 2013; 13: 1734–1745
- 3 Fischer L et al. Transplantation 2015; 99: 1455–1462
- 4 Sterneck M et al. Am J Transplant 2014; 14: 701–710
- 5 Cholongitas E et al. Hepatol Int 2014a; 8: 137–145
- 6 Bilbao I et al. Transplant Proc 2014; 46: 3104–3107
- 7 Rompianesi G et al. Transpl Int 2015; 28: 864–869
- 8 Villamil FG et al. Liver Int 2014; 34: 1513–1521
- 9 Zoncu R et al. Nature Reviews: Molecular Cell Biology 2011; 12: 21–35
- 10 Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520–529
- 11 Yao J et al. NEJM 2011; 364: 514–523
- 12 Motzer R et al. Lancet 2008; 372: 449–456
- 13 Toshiyasu K et al. J Hepatol 2011; 55: 1441–1451

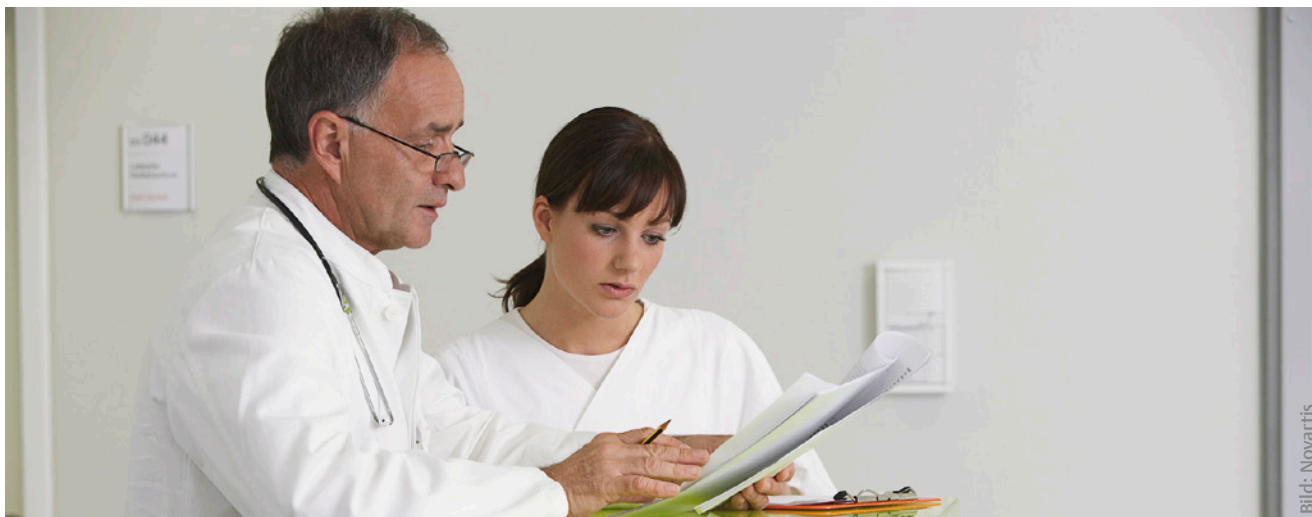


Bild: Novartis



## Interview mit Frau Professor Dr. med. Kerstin Herzer

Prof. Dr. med.  
Kerstin Herzer,  
Leiterin der  
Nachsorgeambulanz  
Lebertransplantation im Universitäts-  
klinikum Essen

### Drei Jahre nach der Zulassung von Everolimus bei Lebertransplantation: Wie hat sich die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation durch die Einführung von Everolimus aus Ihrer Sicht verändert? Seit wann setzen Sie Everolimus ein?

Wir haben mit Everolimus ein sehr effektives Immunsuppressivum hinzugewonnen, welches einen anderen Wirkmechanismus hat als die bisherigen und das zur Verfügung stehende Spektrum gewinnbringend erweitert. Wir setzen Everolimus im Essener Zentrum seit der Zulassung ein und haben auch an der H2304- und der Protect-Studie teilgenommen.

### Bei welchen Patienten setzen Sie in Ihrem Zentrum Everolimus nach Lebertransplantation ein und weshalb?

Everolimus wird von uns gern bei Patienten eingesetzt, die ein Leberzellkarzinom (HCC) vor Transplantation hatten. Wir gehen davon aus, dass das Risiko einer Rekurrenz durch Everolimus reduziert wird, was wir auch in einer retrospektive Auswertung an knapp 200 Patienten gesehen haben, die wegen eines HCC an unserem Zentrum transplantiert wurden (Piras-Straub et al. 2015, Abb. 2). Alle anderen Patienten erhalten Everolimus, um das Risiko von CMV-Reaktivierungen, einer Nierenschädigung durch CNIs und das De-novo-Tumorrisiko zu reduzieren. Natürlich müssen vorher Kontraindikationen für den Einsatz des mTOR-Inhibitors ausgeschlossen werden.

### Ab wann beginnen Sie mit dem Einsatz von Everolimus nach Lebertransplantation?

Da die Umstellung auf Everolimus engmaschige Kontrollen erfordert, erfolgt sie bei uns meist nach der Rehabilitation, somit ca. 6–8 Wochen nach Lebertransplantation.

### Wie sieht es aus mit der Umstellung von Patienten, die schon vor längerer

### Zeit transplantiert wurden? Wann ist eine Umstellung auf Everolimus sinnvoll, welche Patienten können davon profitieren, welche eher nicht?

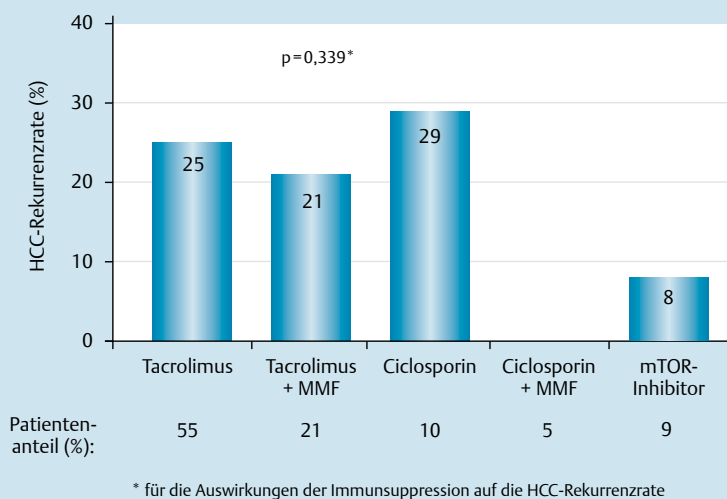
Patienten mit zunehmender CNI-bedingter Nierenschädigung oder einer Tendenz, tumoröse Hautläsionen auszubilden, sowie Patienten mit CMV-Reaktivierungen oder Virusinfektionen können von einer Umstellung profitieren. Wobei darauf zu achten ist, dass keine Kontraindikationen bestehen. Patienten, die länger als 10 Jahre transplantiert sind, und ältere Patienten entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen, somit ist hier im Einzelfall abzuwägen.

### Welches sind Ihre Erfahrungen mit Langzeitpatienten unter Everolimus nach Lebertransplantation, die es schon länger als 2 Jahre anwenden?

Falls Unverträglichkeiten auftreten, geschieht das, wie bei Medikamenten oft, in den ersten Monaten nach Therapiebeginn. Die Unverträglichkeiten sind oft gut zu managen und führen nur bei etwa 10% der Patienten zum Absetzen. Langfristig, wenn die Patienten eingestellt sind, ist die Verträglichkeit hervorragend, eine stabile Situation des Zielspiegels ist in der Regel gegeben und die Patienten sind sehr zufrieden.

### Welcher Effekt von Everolimus bei Lebertransplantation ist aus Ihrer Sicht für die klinische Praxis besonders wichtig und warum?

Ein großer Anteil der Patienten hat bereits zum Zeitpunkt der Transplantation eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die Langzeittherapie mit einem CNI kann die Schädigung der Nierenfunktion verstärken. Die Kombination mit Everolimus gibt uns die Möglichkeit, die erforderliche CNI-Dosis zu reduzieren und die Nierenfunktion zu schützen. Quasi nebenbei reduzieren wir mit Everolimus auch das Risiko für Virusinfektionen und De-novo-Tumoren, insbesondere der Haut.



**Abb. 2** HCC-Rekurrenzzate bei Patienten mit einem HCC als Indikation zur Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Immunsuppression nach Lebertransplantation (nach Piras-Straub et al. 2015).

**Wie ist aus Ihrer Sicht der Antitumoreffekt von mTOR-Inhibitoren zu bewerten? Welchen Einfluss hat mTOR-Inhibition auf das Tumorrisiko?**

Es liegen mittlerweile Studienergebnisse vor, die belegen, dass unter Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus die Inzidenz von soliden Tumoren nach Lebertransplantation, insbesondere auch solchen der Haut, in klinisch relevantem Ausmaß reduziert ist.

**Wenn Sie die Ergebnisse der Immunsuppression mit Everolimus an Ihrem Zentrum anschauen: Gibt es daraus neue Erkenntnisse bei lebertransplantierten Patienten unter Everolimus-Therapie?**

Wir dokumentieren an unserem Zentrum die Verläufe aller Patienten, also auch derjenigen, die Everolimus erhalten. Dabei erfassen wir u.a. die Nierenfunktion, metabolische Parameter, DSAs und die CMV-PCR. Das Auftreten von DSAs erfährt zunehmend Anerkennung als wichtiges Thema auch nach Lebertransplantation und wir bestimmen die DSAs bei

allen Patienten direkt nach Lebertransplantation und in Abständen im Verlauf. Unsere bisherigen Beobachtungen zeigen, dass Patienten, die eine Everolimusbasierte Immunsuppression erhalten, signifikant seltener DSAs ausbilden als unter einer Immunsuppression ohne Everolimus. Somit ist durchaus wahrscheinlich, dass Everolimus auch das Risiko von humoralen Transplantatschädigungen nach Lebertransplantation reduzieren kann. Weiterführende Auswertungen dazu sind derzeit auf dem Weg.

**Herzlichen Dank für das Gespräch.**