

## mTOR-Inhibitoren und Dyslipidämie – Besteht ein Grund zur Sorge?\*

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache nierentransplantierten Patienten, die ein weit höheres kardiovaskuläres Risiko haben als die Allgemeinbevölkerung. Bei Lebertransplantierten ist dieses Risiko ebenfalls, aber weniger stark erhöht. Auch bei Herztransplantierten sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. Immunsuppression beeinflusst das kardiovaskuläre Risiko, da sie zu Hypertonie, Diabetes, Nephrotoxizität und Dyslipidämie führen kann.

### Lipidanstieg unter mTOR-Inhibitoren – Mechanismen und frühe Studien

Der mTOR-Komplex wirkt bei der Lipidaufnahme in das Fettgewebe und dem Lipidabbau mit. mTOR-Inhibition verringert daher die Lipidaufnahme in das Fettgewebe um 20–30% und steigert die basale Lipolyse um etwa 20%. In frühen klinischen Studien, in denen mTOR-Inhibitoren in hoher, fixer Dosierung ohne Reduktion der begleitenden Calcineurininhibitor-(CNI-)Dosis angewendet wurden, kam es zu Lipidanstiegen, die bedenklich erschienen. Neuere Erkenntnisse können diese aber relativieren:

1. Der Effekt von mTOR-Inhibitoren auf den Lipidstatus ist dosisabhängig.
2. Die meisten Patienten können mit der üblichen lipidsenkenden Therapie behandelt werden.
3. Zudem haben mTOR-Inhibitoren auch einen kardioprotektiven Effekt, der das Lipidrisiko (teilweise) ausgleichen könnte.

### Ergebnisse neuerer klinischer Studien

Unter modernen mTOR-Inhibitor-basierten Regimen mit Zielspiegel-Dosierung (z. B. bis max. 8 ng/ml für Everolimus) und CNI-Reduktion/ -Elimination ist die Dyslipidämie deutlich geringer.

\* nach Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? *Transplant Rev.* 2015; 29: 93–102

Nach Nierentransplantation erhielten Patienten mit einer De-novo-Therapie aus mTOR-Inhibitor und CNI häufiger eine lipidsenkende Therapie als unter einer MMF/CNI-basierten Therapie, wobei der Effekt in der heute üblichen Kombination von mTOR-Inhibitor und reduziertem CNI geringer war als mit Standard-CNI. In De-novo-Studien, die ein mTOR-Inhibitor-Regime mit einem CNI-basierten Regime vergleichen, war das Gesamtcholesterin meist höher, Unterschiede bei LDL-Cholesterin und Triglyzeriden aber nicht konsistent nachweisbar. Der LDL-Cholesterin-Anstieg unter einem mTOR-Inhibitor wurde in der Regel von einem HDL-Cholesterin-Anstieg begleitet, sodass das lipidbezogene kardiovaskuläre Risiko eher unverändert war. In Erhaltungsstudien mit Umstellung auf mTOR-Inhibitoren ergaben sich meist ein grenzwertig erhöhtes Gesamtcholesterin, ein normales bis grenzwertig erhöhtes LDL-Cholesterin und (grenzwertig) erhöhte Triglyzeride.

Drei Vergleichsstudien nach Lebertransplantation zwischen CNI und Everolimus oder Sirolimus zeigten erhöhte Lipidwerte unter den mTOR-Inhibitoren. In der größten der 3 Studien stieg unter Everolimus + reduziertem Tacrolimus auch das HDL-Cholesterin an. Hier erhielten 23,3% (Everolimus + reduziertes Tacrolimus) vs. 17,8% (nur Tacrolimus) der Patienten eine lipidsenkende Therapie ( $p=0,944$ ).

Nach Herztransplantation erhalten fast alle Patienten Lipidsenker. Eine Studie mit früher Umstellung auf Everolimus zeigte keinen signifikant unterschiedlichen Lipidstatus gegenüber fortgeführter Ciclosporin-Therapie. In 2 Vergleichsstudien waren Gesamtcholesterin und Triglyzeride unter Everolimus signifikant höher als unter MMF. Bei einer späteren Umstellung auf Everolimus + reduziertes CNI zeigte eine Studie unter Everolimus deutlich höhere Lipidwerte (als bei fortgeführter CNI-Therapie), eine andere Studie zwischen Everolimus + sehr niedrigem CNI und MMF

+ niedrigem CNI keinen Unterschied im Lipidstatus.

### Kardioprotektive Effekte der mTOR-Inhibitoren

Klinisch wurde der tierexperimentell gezeigte antiatherogene Effekt von Everolimus an Transplantatarterien nach Herztransplantation bestätigt: Patienten mit Everolimus + niedrig dosiertem Ciclosporin hatten nach einem Jahr einen signifikant geringeren Anstieg der Intimadicke und eine signifikant geringere Inzidenz der Transplantatvaskulopathie (Anstieg der max. Intimadicke um  $\geq 0,5$  mm) als Patienten mit MMF + normal dosiertem Ciclosporin (A2310 Studie). Dieser Vorteil bestand unabhängig von den Lipidwerten der Patienten.

Diese Befunde sind prognostisch von Bedeutung, da Patienten mit Transplantatvaskulopathie im ersten Jahr nach Herztransplantation nach 5 Jahren eine erhöhte Mortalität, mehr Transplantatverluste und mehr größere kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

mTOR-Inhibitoren waren zudem mit einer geringeren ventrikulären Masse und einer verbesserten diastolischen Funktion assoziiert. Herzbiopsien zeigten schon ab 1 Monat bis zu 3 Jahren nach Herztransplantation unter Everolimus weniger Fibrose als in der Kontrollgruppe.

### Fazit

Dyslipidämie ist ein Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren. Unter mTOR-Inhibitoren sollten die Lipidwerte regelmäßig kontrolliert und ggf. eine lipidsenkende Therapie eingeleitet werden. Der Lipideffekt der mTOR-Inhibitoren wird (teilweise) durch ihren antiatherogenen Effekt wettgemacht. Auch kann der Einsatz von CNI und somit die CNI-assoziierte Hypertonie und Nephrotoxizität durch mTOR-Inhibitoren verringert werden. Solange ein Patient auf die lipidsenkende Therapie anspricht, sollte die Dyslipidämie daher kein Hindernis für den Einsatz von mTOR-Inhibitoren sein.