

Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus mit reduziertem Tacrolimus nach Lebendspende-Lebertransplantation: 12-Monats-Ergebnisse der H2307-Studie*

Die Zwischenauswertung der H2307-Studie nach 12 Monaten bestätigte die Nicht-Unterlegenheit einer Therapie mit Everolimus + reduziertem Tacrolimus gegenüber einer Therapie mit standardmäßig dosiertem Tacrolimus in Bezug auf Wirksamkeit und Nierenfunktion. Rezidiven des hepatozellulären Karzinoms kamen in der Everolimus-Gruppe nicht vor. Die Verträglichkeit beider Regime war vergleichbar.

In westlichen Ländern ist der Anteil der Leber-Lebendspenden relativ gering, in Teilen Asiens aber hoch. Everolimus ist der einzige zur Immunsuppression nach Lebertransplantation zugelassene mTOR-Inhibitor. Da in die wichtige H2304-Studie mit Everolimus nur Patienten mit postmortaler Leberspende eingeschlossen wurden, ist die randomisierte, multizentrische H2307-Studie eine wichtige Er-

gänzung, um Everolimus nach Lebendspende zu untersuchen. 284 erwachsene Patienten wurden 30 Tage nach primärer Lebertransplantation entweder auf Everolimus + reduziertem Tacrolimus (EVR+rTac, n = 142) eingestellt oder führten die Therapie mit standardmäßig dosiertem Tacrolimus (sTac, Kontrollgruppe, n = 142) fort. Everolimus sollte auf einen Zieltalspiegel von 3–8 ng/ml eingestellt werden, Tacrolimus in der Kombination auf 3–5 ng/ml und in Monotherapie auf 8–12 ng/ml, ab Monat 4 auf 6–10 ng/ml. Nach 12 Monaten waren noch 84,5 % der Patienten in der EVR+rTac- und 82,7 % in der sTac-Gruppe auf Studienmedikation.

Wirksamkeit

Der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt besteht aus behandelter biopsiegeprüfter Abstoßung (tBPAR \geq RAI [Rejection Activity Index] Score 3), Transplantatverlust oder Tod. Die Inzidenz 12 Monate nach Transplantation war 5,1 % in der EVR+rTac-Gruppe und 5,8 % in der Kontrollgruppe. Die Nicht-Unterlegenheit der Everolimus-

basierten Therapie ist damit erwiesen ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit).

tBPAR kamen bei 2,2 (EVR+rTac) vs. 3,6 % (sTac) der Patienten vor. In der EVR+rTac-Gruppe traten keine schweren Abstoßungen auf. Im Einzelnen war das Auftreten von tBPAR wie folgt:

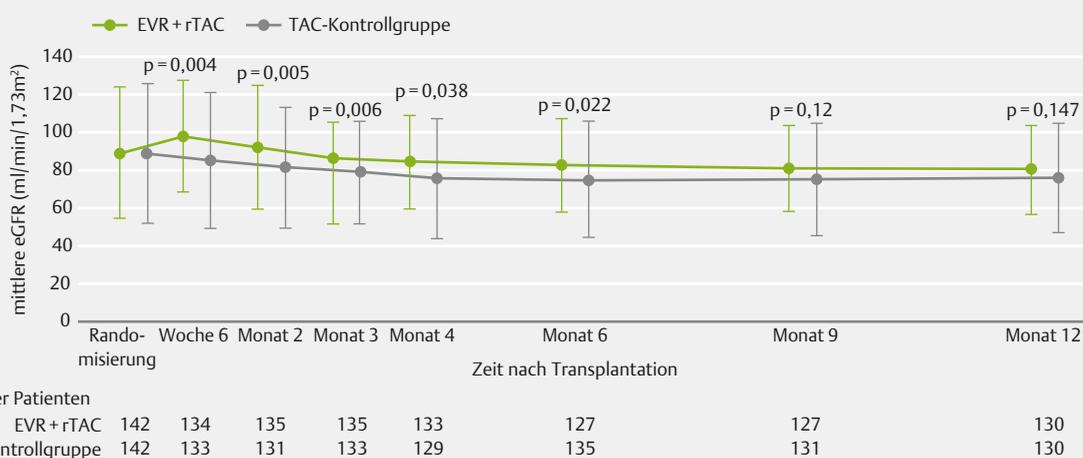
- EVR+rTac: 2 Borderline, 1 milde Abstoßung
- sTac: 1 Borderline, 1 milde, 2 mäßig-gradige und 1 schwere Abstoßung.

Ein Transplantatverlust wurde in keiner Gruppe beobachtet. Die Überlebensraten der Patienten waren in beiden Gruppen vergleichbar hoch (> 97 %).

Nierenfunktion

Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] nach der MDRD-4-Formel [Modification of Diet in Renal Disease]) zwischen Randomisierung und Monat 12 analysiert. Bis Monat 6 war die eGFR in der EVR+rTac-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (► **Abb. 1**).

* nach Jeng LB, Lee SG, Soin AS et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. Am J Transplant. 2017 Dec 13. [Epub ahead of print]



► **Abb. 1** Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR nach der MDRD-4-Formel) im Verlauf in beiden Therapiegruppen. EVR = Everolimus, rTAC = reduziertem Tacrolimus.

Auch im Hinblick auf die Nierenfunktion wurde somit die Nicht-Unterlegenheit der Everolimus-basierten Therapie klar belegt ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Bei Patienten, die die randomisierte Therapie eingehalten hatten, war nach 12 Monaten die Abnahme der GFR unter EVR+rTac sogar signifikant geringer: $-8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vs. $-13,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$; $p=0,046$.

Sicherheit

Beide Therapieregime waren ähnlich verträglich. Zum Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen oder Infektionen kam

es bei 12,7 (EVR+rTac) vs. 10,6% (sTac). Diesen Punkt bezeichneten die Autoren als ermutigend, weil Therapieabbrüche in der Studie H2304 noch häufiger waren.

HCC-Subgruppe

Ein HCC zum Zeitpunkt der Lebertransplantation hatten 56 Patienten in der EVR+rTac- und 62 in der Kontrollgruppe. Nach 12 Monaten gab es in der EVR+rTac-Gruppe keine HCC-Rekurrenz, während in der Kontrollgruppe 5 von 62 Patienten (8,1%) eine extrahepatische HCC-Rekurrenz aufwiesen.

Fazit

Die 12-Monats-Analyse der H2307-Studie zeigt: Eine Immunsuppression mit Everolimus und reduziertem Tac ist nach Lebendspende-Lebertransplantation der Tac-Mono-Therapie mit höheren Tacrolimus-Spiegeln nicht unterlegen. In der Everolimus-Gruppe kommen keine schweren Abstoßungen vor; die Nierenfunktion nach Transplantation ist insgesamt nicht unterlegen und im ersten Halbjahr nach Transplantation sogar signifikant besser. Die Verträglichkeit beider Regime ist vergleichbar. HCC-Rekurrenzen traten mit Everolimus nicht auf.

