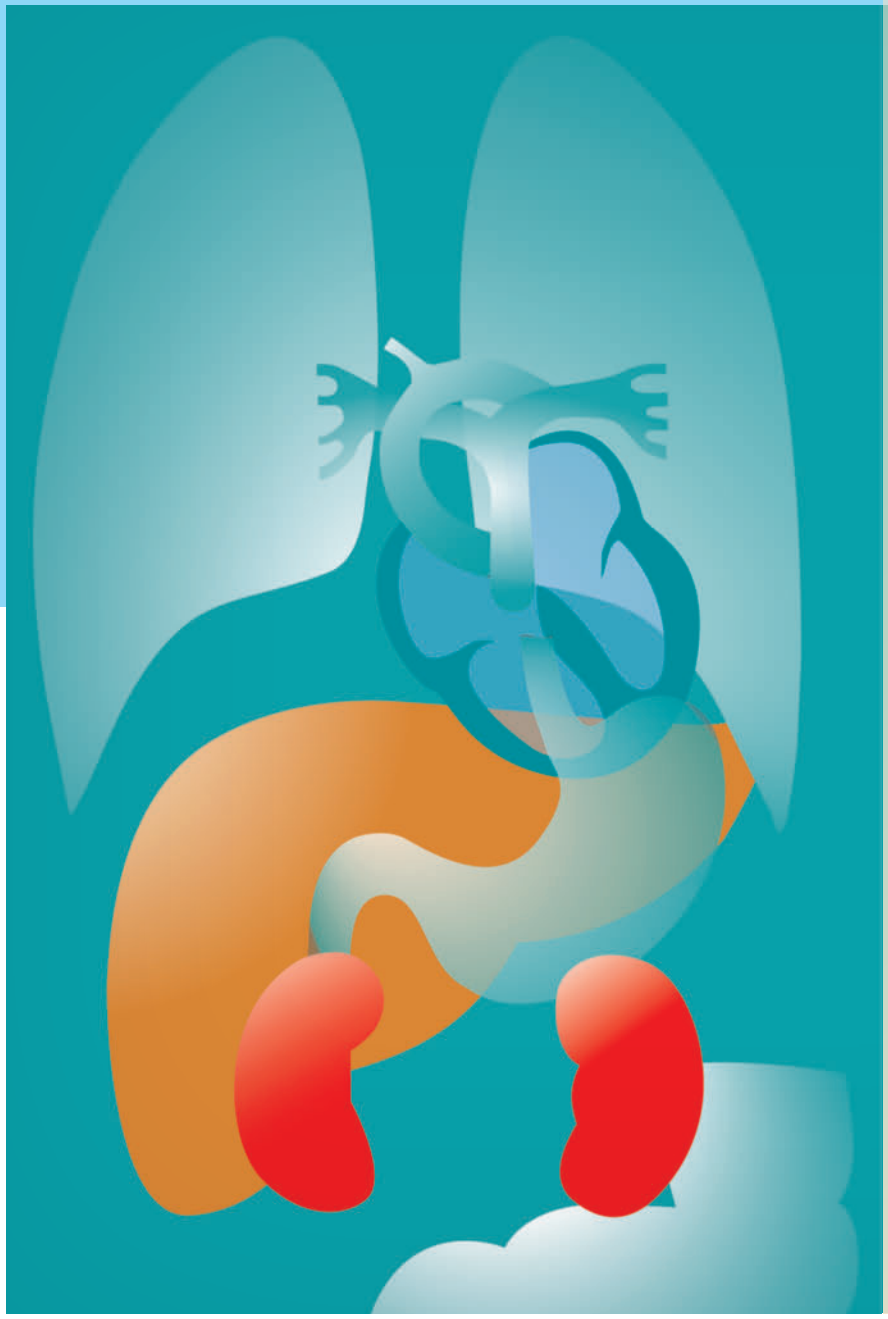
# Therapieforum Transplant



## Management der Immunsuppression nach Lebertransplantation

NOVARTIS

Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Therapieforum Transplant**
Management der Immunsuppression nach Lebertransplantation
April 2022
ISSN 2195-7363

**Diese Ausgabe des Therapieforum Transplant entstand mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.**

**Herausgeber**
Prof. Dr. Björn Nashan
Hamburg

**Für den Verlag**
Joachim Ortleb, Irina Rochau
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

**Redaktionelle Mitarbeit**
Dr. Katrin Eichele, mediwiz, Nürnberg

**Vertrieb**
Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

**Satz**
Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

**Titelbild**
Thieme Verlagsgruppe

**Verlag**
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

**Druck**
Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering W 27
39240 Calbe

**Manuskripte**
Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

**Copyright**
Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**Fotokopien**
Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

**Wichtiger Hinweis**
Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.
Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

**Gebrauchsnamen**
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

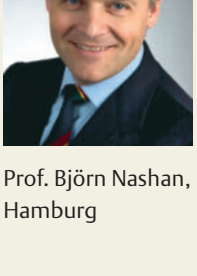


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

# THERAPIEFORUM TRANSPLANT


2 Impressum
3 Editorial
4 **Management der Immunsuppression nach Lebertransplantation**
12 **Zusatzweiterbildung Transplantationsmedizin**
14 **Walter-Brendel-Kolleg 2021**
14 **DTG Young Investigator Award 2021**
15 **Everolimus bei BKV-Nephropathie nach Nierentransplantation – eine prospektive, kontrollierte Studie**
17 **mTOR-Inhibition verbessert die mitochondriale Funktion und verzögert die kardiovaskuläre Alterung bei Patienten mit chronischer Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation**

Prof. Björn Nashan, Hamburg

## Editorial

Der Schwerpunkt der diesjährigen Ausgabe widmet sich dem Management der Immunsuppression nach Lebertransplantation. Eine langfristig erfolgreiche Immunsuppression umfasst neben der effizienten Abstoßungsprophylaxe auch weitere für den Langzeitverlauf bedeutende Therapieziele. Dazu gehören beispielsweise der Erhalt der Nierenfunktion, die Verringerung des Malignitäts- und Infektionsrisikos und die Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen. Das unterschiedliche Wirkprofil der verfügbaren Immunsuppressiva erlaubt es, das Regime auf die Erreichung der Therapieziele und die patientenindividuellen Risiken abzustimmen. Neueste Studiendaten aus der HEPHAISTOS-Studie untermauern, dass eine Everolimus-basierte Immunsuppression eine Reduktion der Calcineurin-Inhibitor-Spiegel bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit ermöglicht und dadurch die Nierenfunktion schützt. Die Ergebnisse der HEPHAISTOS-Studie demonstrieren aber auch die Bedeutung der Therapieadhärenz für das Behandlungsergebnis.

Im Journal Club dieser Ausgabe werden 2 Arbeiten zum Einfluss von Everolimus auf langfristige Komplikationen besprochen: Bussalino et al. konnten zeigen, dass die Transplantatfunktion bei nierentransplantierten Patienten mit BKV-Nephropathie durch die Umstellung auf ein EVR-basiertes Regime über 3 Jahre erhalten blieb. Infante et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine mTOR-Inhibitor-assoziierte Verbesserung der mitochondrialen Funktion und eine Verzögerung der kardiovaskulären Alterung bei nierentransplantierten Patienten mit chronischer Transplantatfunktion.

Daneben berichtet die vorliegende Ausgabe über die Zusatzweiterbildung Transplantationsmedizin, das Walter-Brendel-Kolleg 2021 sowie die Vergabe des Young Investigator Awards der DTG 2021.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

# Management der Immunsuppression nach Lebertransplantation


## ZUSAMMENFASSUNG

Eine langfristig erfolgreiche Immunsuppression nach Lebertransplantation umfasst neben der effizienten Abstoßungsprophylaxe auch weitere für den Langzeitverlauf bedeutende Therapieziele. Dazu gehören u. a. der Erhalt der Nierenfunktion, die Reduktion von Malignitäten, Infektionen und metabolischen sowie kardiovaskulären Komplikationen. Das unterschiedliche Wirkprofil der verschiedenen Substanzen erlaubt es, die geeignete Immunsuppression anhand der Therapieziele sowie des patientenindividuellen Risikos auszuwählen. Ebenso von großer Bedeutung ist eine kontinuierliche Optimierung der Immunsuppression. Neue Studiendaten zeigen den Stellenwert und Nutzen einer Immunsuppression mit Everolimus und reduziertem Tacrolimus nach Lebertransplantation.


## Einleitung

Die zur Immunsuppression nach Lebertransplantation eingesetzten Arzneimittel sind seit Jahren zugelassen und in der klinischen Praxis etabliert. Zur Anwendung der Immunsuppressiva gibt es sowohl Leitlinien internationaler Gesellschaften wie der International Liver Transplantation Society (ILTS) als auch nationale Empfehlungen [1, 2] basierend auf praktischer klinischer Erfahrung und multizentrischen Studien. Ziel ist neben dem Erreichen einer guten individuellen Effizienz, d. h. Abstoßungsprophylaxe, mittlerweile besonders die Minimierung der Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden Substanzen. Durch Nutzung synergistischer Effekte hinsichtlich der Effizienz wird die Exposition gegenüber einzelnen Substanzklassen reduziert. Dies wirkt sich positiv auf das individuelle Nebenwirkungsprofil aus. Neue Daten erweitern die bisher gewonnenen Erkenntnisse und tragen damit zur Verbesserung des langfristigen Transplantationsergebnisses bei.

Im Folgenden wird ein Überblick zur Immunsuppression gegeben. Außerdem werden aktuelle Daten vorgestellt und Aspekte zu Therapieentscheidungen bei Patienten unter Immunsuppression in der Nachsorge diskutiert.

## Immunsuppressive Strategien

Die immunsuppressive Strategie soll ein Gleichgewicht zwischen Abstoßungsprophylaxe und Nebenwirkungsrisiko erreichen. Dabei sollte sich die Wahl der immunsuppressiven Medikamente nach patientenindividuellen Kriterien und dem Risiko des Patienten richten. Grundsätzlich kann zwischen der Immunsuppression in der Induktionsphase und der langfristigen Immunsuppression unterschieden werden.

### Induktionsphase

Die Immunsuppression in der Induktionsphase basiert in der Regel auf dem Einsatz hochdosierter Glukokortikoide, die durch eine Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptor-(IL2R)-Antagonisten [3] oder Antithymozytenglobulin (ATG) ergänzt oder ersetzt wird [1, 4]. Gründe für deren Einsatz können sein:

- Abstoßungsprophylaxe insbesondere bei hochimmunisierten Patienten [4];
- Verzögerung oder frühe Reduzierung der Calcineurin-Inhibitor (CNI)-Exposition, z. B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [1, 4];
- Steroidvermeidung ohne Erhöhung des Abstoßungsrisikos [1].

In einer Befragung deutscher Zentren gaben etwas weniger als die Hälfte der Befragten an, IL2R-Antagonisten oder ATG regelmäßig einzusetzen [1]. Dieses Verhältnis spiegelte sich auch in der deutschen HEPHAISTOS-Studie wieder, in der 144 der 333 Patienten eine Induktionstherapie erhielten, davon 134 mit IL2R-Antagonisten und 10 mit ATG [5].

Die hohe Wirksamkeit von IL2R-Antagonisten [3] legte die Basis für einen breiten Einsatz in der Lebertransplantation. Eine Cochrane-Metaanalyse auf Basis von 17 Studien kommt zu dem Schluss, dass eine Induktion mit T-Zell-gerichteten Antikörpern die Häufigkeit akuter Abstoßungen im Vergleich zu Transplantation ohne Induktionsbehandlung reduziert [Relatives Risiko (RR): 0,85; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,75–0,96]. Hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Transplantatverlust einschl. Tod, bzw. unerwünschte Ereignisse (UE) wurde kein Unterschied beobachtet [6].

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Der Einsatz sowohl von IL2R-Antagonisten als auch von ATG konnte die prinzipielle Möglichkeit einer CNI-Minimierung aufzeigen [3, 7, 8], die besonders bei Patienten mit initial eingeschränkter Nierenfunktion Vorteile haben kann.

## Langfristige Immunsuppression

Die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin (CsA) und Tacrolimus (TAC) bilden nach wie vor die Basis der langfristigen Immunsuppression. Sie können als Monotherapie, in Kombination mit einem Steroid, mit Mycophenolatmofetil (MMF) [9–11] oder in Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (EVR) [5, 12] eingesetzt werden. Die CNI-Exposition kann in der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie in der Regel reduziert werden. Insbesondere wird Everolimus mit Tacrolimus in reduzierter Dosierung kombiniert, ohne dass es zu Einbußen in der Effizienz der Abstoßungsprophylaxe kommt [5, 11, 12]. ▶ **Tab. 1** gibt eine Übersicht über die zugelassenen immunsuppressiven Regime.

Die Immunsuppression in den ersten Monaten nach Transplantation ist intensiver als im späteren Verlauf. Da der hochdosierte Einsatz von Immunsuppressiva komplikationsbehaftet ist, wird langfristig eine Reduktion der Immunsuppression angestrebt. Initial ggf. eingesetzte Steroide werden in der Regel innerhalb von 3–6 Monaten nach der Transplantation abgesetzt, sofern keine Autoimmunhepatitis vorliegt [1, 4]. Spätestens nach einem Jahr wird bei immunologisch unauffälligen Patienten darüber hinaus eine Reduktion der Immunsuppression empfohlen, z. B. durch Reduktion der Zielspiegel oder Umstellung auf eine Monotherapie [4]. Den potenziellen Komplikationen einer langfristigen CNI-basierten Immunsuppression können insbesondere CNI-dosisreduzierte Strategien begegnen. Dies wird durch die Kombination mit MMF oder Everolimus bereits im ersten Jahr nach Transplantation möglich, ohne dass das Abstoßungsrisiko erhöht wird [5, 9]. Im Wesentlichen wird dementsprechend bei der langfristigen Immunsuppression zwischen CNI-Standarddosisprotokollen und dosisreduzierten CNI-Protokollen unterschieden. Ein Everolimus-basiertes, dosisreduziertes CNI-Protokoll wird von Expertengruppen bei prädisponierten Patienten (z. B. bei hepatozellulärem Karzinom [HCC] oder Niereninsuffizienz) [1, 2] als Standard empfohlen. Auch darüber hinaus sprechen sich Experten für den Einsatz von Everolimus mit dosisreduziertem Tacrolimus als möglichen Standard unabhängig vom Vorliegen besonderer Risikofaktoren aus [2].

▶ **Tab. 1** Übersicht der zur Abstoßungsprophylaxe nach Lebertransplantation zugelassenen, immunsuppressiven Regime.

| zugelassene Immunsuppressiva bzw. Regime |
|---|
| Ciclosporin als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden [13] |
| Tacrolimus* als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden [14, 15] |
| Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva [16] |
| Mycophenolatmofetil + Ciclosporin + Steroide [17] |
| Everolimus + Tacrolimus* + Steroide [18] |

* Immediate-release- oder Extended-release-Formulierung

## Aktuelle Daten zur Everolimus-basierten Immunsuppression mit CNI-Reduktion

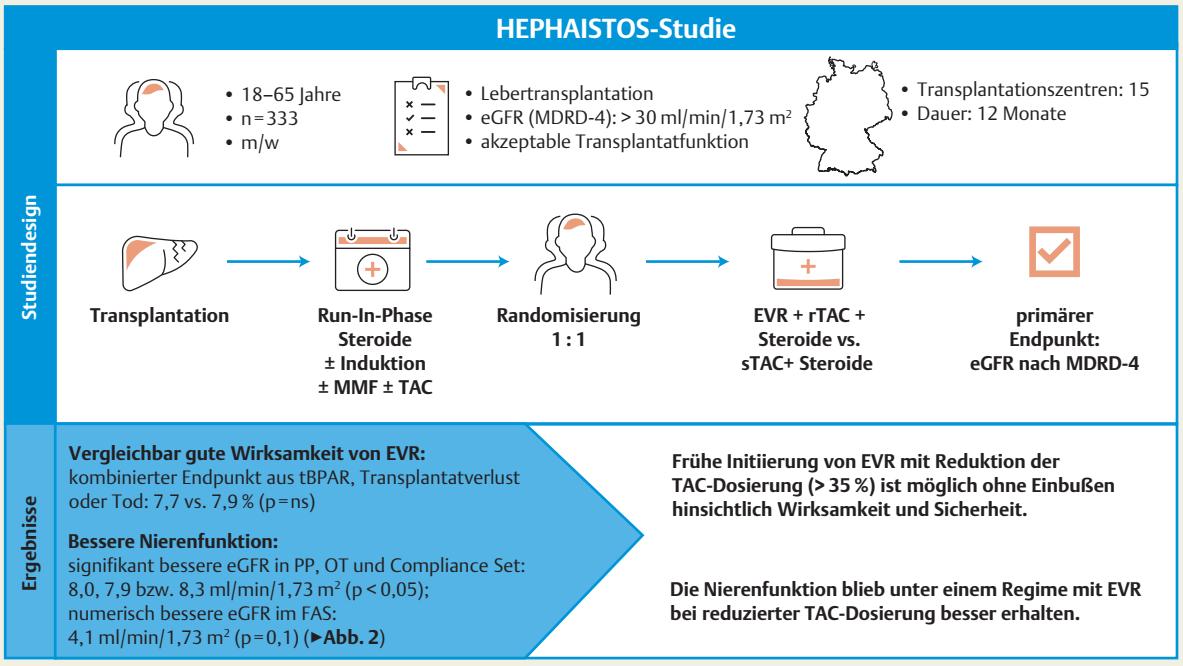
In einer gepoolten Auswertung der Studien H2304 zur postmortalen Spende und H2307 zur Lebendspende mit insgesamt 772 Patienten zeigte sich für Everolimus mit dosisreduziertem Tacrolimus (EVR+rTAC) im Vergleich zu einem Tacrolimus-Regime in Standarddosierung (sTAC) eine vergleichbar gute Wirksamkeit im kombinierten Endpunkt aus behandelten Biopsie-geprüften Abstoßungsreaktionen (tBPAR), Transplantatverlust oder Tod zu Monat 24 (9,8 vs. 10,8 %; p = 0,641). Die mittlere Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) lag nach 24 Monaten bei −8,37 ml/min/1,73 $m^2$ unter EVR+rTAC vs. −13,40 ml/min/1,73 $m^2$ unter sTAC (p = 0,001). Bei Patienten mit CKD-Stadium 1 bzw. 2 zu Studienbeginn verringerte sich die eGFR unter EVR+rTAC signifikant weniger als unter sTAC (−12,82 vs. −17,67 ml/min/1,73 $m^2$, p = 0,009). Die gepoolte Auswertung der Studien H2304 und H2307 kommt demnach zu dem Ergebnis, dass die Nierenfunktion unter einem Everolimus-basierten Regime mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung besser geschützt wurde als unter Tacrolimus in Standarddosierung [12].

Die HEPHAISTOS-Studie ist die aktuellste Studie zur Immunsuppression mit Everolimus (▶ **Abb. 1**). Insgesamt wurden 333 Patienten an 15 deutschen Zentren eingeschlossen und im Verhältnis 1 : 1 in die Studienarme EVR+rTAC und sTAC randomisiert. Die Patientencharakteristika waren in beiden Studienarmen ähnlich (▶ **Tab. 2**). Die Rate an Studien- und Behandlungsabbrüchen war im Everolimus-Arm niedriger als im Tacrolimus-Arm (▶ **Tab. 2**). Die Wirksamkeit war in beiden Armen ähnlich. So lag die Häufigkeit von tBPAR, Transplantatverlust oder Tod unter EVR+rTAC bei 7,7 % und unter sTAC bei 7,9 % (p = nicht signifikant). Die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR war unter EVR+rTAC besser, wobei die Höhe der

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Differenz von der Einhaltung der Zielspiegel abhängig war (▶ **Abb. 1**). In der On-Treatment-Population (OT) war die Differenz der eGFR zu Monat 12 zwischen den Behandlungsgruppen mit 7,9 ml/min/1,73 m² signifikant (95 %-KI: 3,0–12,8; p < 0,01). Im Full Analysis Set (FAS) war die eGFR unter Everolimus nicht signifikant, sondern nur numerisch höher, was die besondere Relevanz der Therapieadhärenz und der Einhaltung der CNI-Zielspiegel für einen effizienten Erhalt der Nierenfunktion unter Everolimus unterstreicht (▶ **Abb. 2**) [5].

Die HEPHAISTOS-Studie unterstreicht daher das nephroprotektive Potenzial einer Tacrolimus-Dosisreduktion unter Everolimus bei gleichzeitigem Erhalt der Abstoßungsprophylaxe. Wie die Studie außerdem zeigte, ist die Sicherung der Therapieadhärenz essenziell, um dieses Potenzial vollständig auszuschöpfen.




EVR: Everolimus; rTAC: Tacrolimus in reduzierter Dosierung; MMF: Mycophenolatmofetil; sTAC: Tacrolimus in Standarddosierung; tBPAR: behandelte Biopsie-geprüfte Abstoßungsreaktionen; MDRD-4: Berechnung der eGFR auf Basis der Modification of Diet in Renal Disease-Formel mit 4 Variablen; OT: On-Treatment-Population; alle Patienten des FAS, wobei nur Werte bis zum Behandlungsabbruch eingehen; PP: Per-Protocol-Population; alle Patienten des FAS, bei denen keine schweren Protokollabweichungen aufgetreten waren; Compliance-Set: alle Patienten des FAS, bei denen die Talspiegel von Tacrolimus an mindestens 3 Visiten zwischen Monat 3 und Monat 12 im Zielbereich waren.

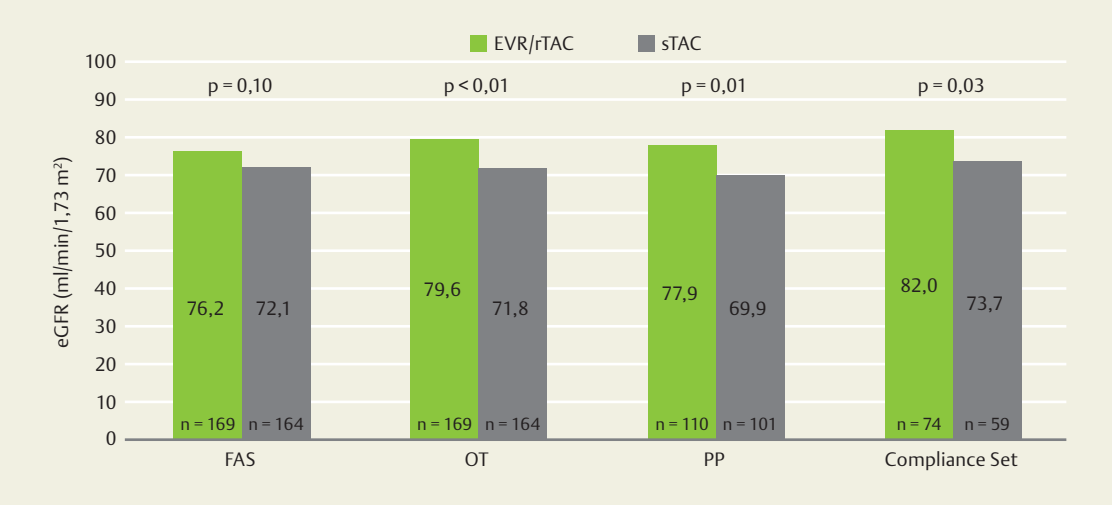
▶ **Abb 1** HEPHAISTOS-Studie [5]. © M.Style/stock.adobe.com – Liver, schedule, people. Edited by Thieme.

▶ **Tab. 2** Patientendisposition, Patientencharakteristika und Ergebnisse zur Sicherheit aus der HEPHAISTOS-Studie.

| Kategorie | Parameter | EVR+rTac (n = 169) | sTac (n = 164) |
|---|---|---|---|
| **Disposition** | Studienabbrüche | 1,8 % | 9,8 % |
| | Behandlungsabbrüche | 27,2 % | 34,1 % |
| **Charakteristika** | Alter in Jahren (MW ± SD): | 53,7 ± 9,4 | 53,5 ± 9,6 |
| | Geschlecht männlich | 78,7 % | 73,8 % |
| | Mittlere eGFR (ml/min/1,73 m²) (MW ± SD): | 85,1 ± 31,1 | 89,9 ± 33,9 |
| | Induktion | 44,4 % | 42,1 % |
| **Sicherheit** | TEAE | 100 % | 99,4 % |
| | SAE | 65,7 % | 61,6 % |
| | UE-bedingter Behandlungsabbruch | 24,8 % | 25,6 % |
| | UE-bedingte Anpassung/Unterbrechung der Studienmedikation | 37,3 % | 19,5 % |



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.




▶ **Abb. 2** Nierenfunktion (eGFR nach MDRD-4) in der HEPHAISTOS-Studie (adjustierte Least-Square-Mittelwerte).

## Weitere Aspekte zur Immunsuppression in der Nachsorge

Nach der Auswahl der geeigneten Immunsuppression ist die Adhärenz entscheidend für den Therapieerfolg [5, 19]. Non-Adhärenz ist multifaktoriell und umfasst zum einen unabsichtlich non-adhärentes Verhalten z. B. aufgrund der Komplexität der Regime oder unzureichendem Wissensstand. Zum anderen ist auch eine bewusste Non-Adhärenz aufgrund von generellen Bedenken, aufgrund der Überzeugung, keine Medikation zu benötigen, oder aufgrund von Nebenwirkungen zu beobachten [19]. Die Aufklärung der Patienten über die Medikation, insbesondere über deren Nutzen und mögliche oder zu erwartende Nebenwirkungen, sowie entsprechendes Nebenwirkungsmanagement spielen daher eine große Rolle für die Therapieadhärenz [19]. Je besser die Information und der Wissensstand der Patienten, umso höher ist auch die Adhärenz [19].

Zudem scheint im Hinblick auf Therapieabbrüche auch die Erfahrung der Zentren bzw. Ärzte im Umgang mit der Substanz eine Rolle zu spielen [20]. So war in der HEPHAISTOS-Studie die Rate an UE-bedingten Therapieabbrüchen in beiden Armen ähnlich (EVR+rTac 24,8 vs. sTac 25,6 %) [5]. Dies gilt auch für die Studie H2307 (12,7 vs. 10,6 %) [21]. In der etwas älteren Studie H2304 hingegen war die Abbruchrate unter EVR+rTAC höher als unter sTAC (25,7 vs. 14,1 %) [22]. Andere Studien zeigten, dass die Abbruchraten zwischen einzelnen Studienzentren stark schwanken, trotz einer vergleichbaren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen [23]. Diese Schwankungen in den Abbruchraten lassen sich somit nicht durch das Nebenwirkungsprofil an sich erklären, sondern können eher auf die unterschiedliche Erfahrung im Umgang mit den Substanzen zurückzuführen sein [20]. Zudem gibt es Daten, dass Nebenwirkungen im Verumarm eher einen vollständigen Therapieabbruch nach sich ziehen. Im Kontrollarm hingegen, für den mehr Erfahrung im Nebenwirkungsmanagement besteht, werden entsprechend häufiger vorübergehende Therapieanpassungen oder -unterbrechungen eingesetzt [23, 24]. Ein Zeichen der gewonnenen praktischen Erfahrung mit Everolimus könnte demnach sein, dass UE-bedingte vorübergehende Unterbrechungen oder Anpassungen der Therapie in der HEPHAISTOS-Studie unter EVR+rTAC häufiger waren als unter sTAC (37,3 vs. 19,5 %; $p < 0{,}001$). Dies könnte auch zu einer Reduktion der Häufigkeit von Therapieabbrüchen beigetragen haben.

Nebenwirkungen und Komplikationen haben außerdem direkte Auswirkungen auf die Langzeitergebnisse. So sind z. B. Nierenfunktion, Malignitäten, Infektionen sowie metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen prädiktiv für das langfristige Überleben [25]. Durch Immunsuppression bedingte Malignitäten machen 16,4 % der Todesfälle aus, Transplantatversagen unabhängig von einer Abstoßungsreaktion 9,8 % und Infektionen 10,5 % [26]. Weitere Nebenwirkungen mit besonderer klinischer Relevanz sind neurotoxische Effekte, die insbesondere bei Tacrolimus bekannt sind [27], sowie Wundheilungsstörungen, die u. a. beim Einsatz antiproliferativer Wirkstoffe auftreten können [28]. Für die Patienten sehr belastend können auch andere Nebenwirkungen und Komplikationen sein, z. B. Aphthen, Ödeme, Schmerzen, Schwächegefühl, Gewichtszunahme, Hautveränderungen vor allem im Gesicht, Depressionen und Angststörungen [29]. Nicht zuletzt haben belastende Nebenwirkungen auch negativen Einfluss auf die Lebensqualität [30].



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Welche Aspekte aus klinischer Sicht besonders berücksichtigt werden müssen und welche Nebenwirkungen als belastend empfunden werden, ist patientenindividuell unterschiedlich. Ebenso patientenindividuell sind die sich daraus ergebenden Therapieentscheidungen. Insbesondere milde oder moderate Nebenwirkungen können häufig durch entsprechende Maßnahmen abgemildert oder behandelt werden, ohne dass eine Anpassung der Immunsuppression erforderlich ist. Sollte eine Anpassung nötig werden, reichen oftmals vorübergehende Unterbrechungen oder Dosisanpassungen aus. In manchen Fällen ist jedoch ein Therapiewechsel anzuraten, da sich die immunsuppressiven Regime in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die Nebenwirkungen mit besonderer klinischer Relevanz eingegangen.

## Wundheilungsstörungen

Grundsätzlich ist die Wundheilung unter immunsuppressiver Behandlung eingeschränkt [28]. Auch zeigen mTOR-Inhibitoren und MMF in vitro in klinisch relevanter Konzentration eine antiproliferative Wirkung [31]. Beim Einsatz antiproliferativer Wirkstoffe muss mit Störungen der Wundheilung (z. B. Wundinfektion, Wunddehiszenz oder infiziertes Serom) in der frühen postoperativen Phase sowie dem Auftreten von Narbenbrüchen etwa ein halbes Jahr nach Transplantation gerechnet werden. Ein hoher Body-Mass-Index > 30 kg/m$^2$ und Diabetes erhöhen das Risiko [28, 32].

Im Vergleich zu frühen Studien, in denen mTOR-Inhibitoren oft mit Loading Dose und in hoher Dosierung gegeben wurden, konnte durch einen verzögerten Einsatz, niedrigere Dosen und Verzicht auf eine Loading Dose die Häufigkeit von Wundheilungsstörung reduziert werden [33].

Evidenz aus Studien zur Nierentransplantation zeigten zwischen Everolimus und MMF keine signifikanten Unterschiede, was die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen angeht [33]. Nach Lebertransplantation zeigte sich in den Studien H2304, H2307 und HEPHAISTOS eine ähnliche Rate an Wundheilungsstörungen in den beiden Behandlungsgruppen EVR+rTAC und sTAC [5, 21, 22]. Narbenbrüche gehörten in der HEPHAISTOS-Studie zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Kombination aus EVR+rTAC und waren signifikant häufiger als unter sTAC (26,0 vs. 8,5 %; $p < 0{,}001$). Hier wurde aber auch eine große Variabilität zwischen den Studienzentren festgestellt. Dies lässt darauf schließen, dass neben der Wahl des Immunsuppressivums und patientenindividuellen Faktoren auch die Operationstechnik einen gewissen Einfluss auf die Entwicklung von Narbenbrüchen hat [5].

Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren sollte auf Wundheilungsstörungen geachtet und bei Auftreten von Komplikationen eine vorübergehende Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung erwogen werden.

## Neurotoxizität

Neurotoxizitäten sind nach Lebertransplantation ein bekanntes Problem und treten hier häufiger auf als nach Transplantation anderer Organe [27]. Ein Grund dafür ist vermutlich u. a. eine hepatische Enzephalopathie [34]. Zudem ist bekannt, dass CNI, insbesondere Tacrolimus, vor allem in den ersten Wochen nach Transplantation neurologische Komplikationen aufgrund ihrer neurotoxischen Wirkung hervorrufen können. Mildere Ausprägungen können sich dabei in Form eines Tremors oder Parästhesien äußern [27]. Schwere neurologische Komplikationen umfassen u. a. Krampfanfälle, Enzephalopathien und das osmotische Demyelinisierungssyndrom [35].

Die Effekte können dosisabhängig auftreten. In der gepoolten Auswertung der Studien H2304 und H2307 war ein Tremor unter sTAC signifikant häufiger zu beobachten als unter EVR+rTAC (12,5 vs. 7,5 %; $p = 0{,}0198$) [12].

Neben den kurzfristigen Auswirkungen wurde auch ein langfristiger Effekt auf die kognitiven Funktionen beobachtet [35]. Pflugrad et al. haben 9 Patienten nach Lebertransplantation mit einer Tacrolimus-basierten Immunsuppression 10 Jahre nach Transplantation einer intensiven kognitiven Testung unterzogen. Die Patienten zeigten eine signifikant schlechtere kognitive Funktion als Personen einer gesunden Kontrollgruppe ($p < 0{,}01$) [36].

Sollten Neurotoxizitäten auftreten, sollte je nach Schweregrad die Behandlung ggf. unterbrochen werden oder eine dauerhafte Reduktion bzw. Umstellung der Immunsuppression erwogen werden [35].

## Nephrotoxizität

Bei knapp 20 % der Patienten liegt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 5 Jahre nach Lebertransplantation unter 30 ml/min/1,73 m$^2$ [37]. Oftmals liegt aufgrund der MELD-basierten Allokation bereits vor Transplantation eine eingeschränkte Nierenfunktion vor, die nach Transplantation weiter fortschreitet. Nach Transplantation spielt vor allem die Immunsuppression eine Rolle, die bestehende Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus verstärken kann. Außerdem ist die Nephrotoxizität CNI-basierter Regime zu berücksichtigen. Da die Nierenfunktion mit der Mortalität korreliert, ist eine langfristige Erhaltung einer ausreichenden Nieren-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

funktion essenziell für das Patientenüberleben. Eine möglichst frühe Reduktion der CNI-Dosis soll das Risiko einer Einschränkung verringern und die Nierenfunktion langfristig stabilisieren [4].

In der bereits vorgestellten gepoolten Auswertung der Studien H2304 und H2307 verringerte sich die eGFR unter EVR+rTAC signifikant weniger als unter sTAC (▶ **S. 5)** [12]. In der HEPHAISTOS-Studie war die eGFR unter EVR+rTAC je nach Patientenpopulation numerisch bis signifikant höher als unter sTAC (▶ **S. 6, 7**) [5]. Die im kontrollierten Setting klinischer Studien beobachteten Effekte lassen sich auch in der klinischen Praxis z. B. durch Registerdaten bestätigen [38].

Umfangreiche Evidenz zeigt, dass nach Lebertransplantation die Nierenfunktion unter Everolimus mit dosisreduziertem Tacrolimus besser erhalten bleibt als unter standarddosiertem Tacrolimus [5, 12, 38, 39]. Daher wird besonders auch bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz bzw. bei bereits evidenter chronischer Nierenerkrankung (CKD) eine Everolimus-basierte CNI-Reduktion empfohlen [1, 2].

## Malignitäten

Zu den häufigsten de novo Malignitäten bei Patienten nach Lebertransplantation gehören Hauttumore sowie post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen [4]. Die HCC-Rekurrenz ist nach der entsprechend indizierten Lebertransplantation von besonderer Relevanz. Die Immunsuppression kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Das Risiko korreliert dabei mit der Intensität der Immunsuppression, insbesondere mit der Höhe der CNI-Exposition [40–42], und ist überdies wirkstoffabhängig. Beispielsweise ist Azathioprin mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Karzinomen assoziiert [40]. Everolimus hingegen wirkt antiproliferativ, und kann so auch die Proliferation von HCC-Zellen verringern [43]. Durch mTOR-Inhibition kann das Risiko einer HCC-Rekurrenz vermindert werden [44]. In der gepoolten Analyse der Studien H2304 und H2307 trat eine HCC-Rekurrenz nach 2 Jahren bei 4 Patienten im EVR-Arm auf, wovon 2 die Studienmedikation abgesetzt hatten, und bei 8 Patienten im TAC-Arm (3,3 vs. 6,3 %; n = 123 bzw. n = 128) [12]. In einer Kohortenstudie mit 303 konsekutiven Patienten mit HCC wurde die Rekurrenz und das Gesamtüberleben unter einem Everolimus-basierten dosisreduzierten CNI-Regime (3–5 ng/ml) mit einem standarddosierten CNI-Regime (5–8 ng/ml) verglichen. Die Zuteilung der Behandlung erfolgte dabei zunächst nach lokalem Standard, der Everolimus zunächst hauptsächlich bei Patienten mit ungünstiger Prognose vorsah, später auch bei Patienten mit weniger ungünstigem Profil. Aufgrund der anfänglichen Einschränkung lagen in der Everolimus-Gruppe aggressivere Tumorerkrankungen zugrunde als in der Vergleichsgruppe. Dies wurde mittels Propensity-Score-Matching ausgeglichen. Eine multivariate Analyse auf Basis der gematchten Populationen konnte zeigen, dass Everolimus das Risiko für eine Rekurrenz (HR: 0,248; $p = 0{,}001$) und das Mortalitätsrisiko (HR: 0,145; $p < 0{,}001$) reduzierte [45].

Da das Auftreten von Malignitäten in der Regel erst im Langzeitverlauf erfasst werden kann, stammen die verfügbaren Daten meist aus Subanalysen klinischer Studien mit begrenztem Zeithorizont oder aus retrospektiven Analysen. Diese Daten geben jedoch zumindest Hinweise, dass eine Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus aufgrund ihrer antiproliferativen Wirkung in Bezug auf Malignitäten von Vorteil sein kann [46].

## Infektionen

Auch das Risiko für Infektionen bzw. infektionsbedingte Komplikationen wird durch die Immunsuppression erhöht. Eine große Rolle spielen in der Lebertransplantation neben Infektionen mit dem Hepatitis-C- bzw. Hepatitis-E-Virus insbesondere Infektionen oder Reaktivierungen des Cytomegalievirus (CMV). CMV-Infektionen können asymptomatisch verlaufen, zu Fieber, Leukopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien führen oder Schäden sowohl am Spenderorgan als auch an anderen Organen hervorrufen. CMV-Infektionen sind daher mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [47]. Everolimus zeigt virustatische Effekte durch Hemmung der Replikation insbesondere in der frühen Infektionsphase [47]. Ein Everolimus-basiertes Regime kann daher als zusätzliche Maßnahme zur Vermeidung CMV-bedingter Komplikationen dienen. In einer Umfrage zum Vorgehen bei CMV-Infektion bzw. -Reaktivierung nach Lebertransplantation gaben 70 % der befragten deutschen Transplantationszentren an, Patienten bei CMV-Virämie auf ein Everolimus-basiertes Regime einzustellen [47].

Ob auch die Häufigkeit einer Infektion mit SARS-CoV-2 unter Immunsuppression bei Patienten nach Lebertransplantation höher ist, lässt sich aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Evidenz derzeit nicht abschließend beurteilen. In Bezug auf den Verlauf von COVID-19-Erkrankungen bei Patienten nach Lebertransplantation ergibt sich aus den vorliegenden internationalen Daten eine Hospitalisierungsrate von etwa 80–85 %, eine Rate an intensivpflichtigen Fällen von 10–30 % und eine Mortalität von etwa 15–30 % [48–52]. Außerdem entwickeln Patienten nach Lebertransplantation eine geringere Impfantwort [53]. In diesem Zusammenhang zeigen Auswertungen bei leber- und nierentransplantierten Patienten, dass eine Immunsup-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

pression mit Mycophenolsäure ein Risikofaktor für ein schlechtes Impfansprechen sein kann [53–55]. In einer spanischen Beobachtungsstudie von 111 Patienten nach Lebertransplantation wurde Mycophenolat außerdem als unabhängiger Prädiktor für einen schweren Verlauf identifiziert (RR: 3,94; 95 %-KI: 1,59–9,74; p = 0,003). Für CNI, Steroide und Everolimus wurde ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet [50]. Die Autoren schlagen vor, zumindest bei hospitalisierten Patienten eine Dosisreduktion oder einen Wechsel auf CNI und Everolimus zu erwägen. Generell sollte die Immunsuppression jedoch nicht vollständig unterbrochen werden. Die deutsche S1-Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19-Pandemie vom Januar 2021 rät von einer prophylaktischen Reduktion der immunsuppressiven Erhaltungstherapie ab. Für Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf kann prophylaktisch eine MMF-freie Immunsuppression erwogen werden. Bei Infektion wird eine individuelle Anpassung der Immunsuppression empfohlen. Dabei kann eine Reduktion oder das Aussetzen einer MMF-Therapie in Betracht gezogen werden. CNI, mTOR-Inhibitoren und Steroide sollten primär nicht reduziert oder abgesetzt werden [56].

## Metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen

Das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen ist nach Transplantation erhöht. Häufig treten auf: das Post-Transplant Metabolische Syndrom, der Post-Transplant Diabetes Mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie. Diese Erkrankungen begünstigen mitunter fatale kardiovaskuläre Komplikationen [5, 7]. Ein höheres Alter prädisponiert überdies für fatale kardiovaskuläre Ereignisse. Dies ist u. a. bedingt durch bestehende Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit im Alter [58].

Immunsuppressiva tragen zur Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen bei, wobei sich das Potenzial zwischen den Wirkstoffen unterscheidet (▶ **Tab. 3**). Steroide bergen ein sehr hohes Risiko für die Entstehung eines Diabetes Mellitus [4]. Da sie jedoch nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden, treten die metabolischen Effekte eher transient auf [59]. CNI bergen ein mäßiges Risiko für Adipositas und Hyperlipidämie sowie ein hohes Risiko für eine arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus [4]. Dabei ist Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin mit einem höheren Risiko für einen insulinbedürftigen Diabetes Mellitus assoziiert [59, 60]. Störungen des Lipidstoffwechsels sind unter Tacrolimus weniger ausgeprägt als unter Ciclosporin [59]. mTOR-Inhibitoren bergen ein höheres Risiko für Hyperlipidämien als CNI und ein mäßiges Risiko für arterielle Hypertonien [4].

Aufgrund der Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität kommt der Prävention und dem Management metabolischer bzw. kardiovaskulärer Störungen große Bedeutung zu. Maßnahmen sind neben Bewegung und gesunder Ernährung die Minimierung oder Anpassung der Immunsuppression. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, um die Zielwerte zu erreichen, ist eine pharmakologische Intervention nötig [4, 59].

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Eine Auswertung der H2304-Studie zeigte eine signifikante inverse Korrelation der eGFR mit dem Risiko für schwere kardiovaskuläre Komplikationen. Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die kardiovaskuläre Überwachung und CNI-Minimierung von großer Bedeutung [61]. Eine Immunsuppression mit Everolimus und dosisreduziertem Tacrolimus ist mit einem besseren Erhalt der Nierenfunktion verbunden [5, 12, 38, 39] und kann daher für prädisponierte Patienten, einschließlich älterer Transplantatempfänger, eine vorteilhafte Therapieoption sein.

▶ **Tab. 3** Metabolisches und kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil einer Immunsuppression [4].

| | CNI-Inhibitoren | Antimetaboliten* | Steroide | mTOR-Inhibitoren |
|---|---|---|---|---|
| Hyperlipidämie | + | – | + | ++ |
| Hypertonie | ++ | – | + | + |
| Adipositas | + | – | + | – |
| Diabetes mellitus | ++ | – | +++ | – |

* Mycophenolat, Azathioprin.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**FAZIT**

Das langfristige Transplantationsergebnis lässt sich verbessern, wenn die Immunsuppression nicht nur in Bezug auf die Abstoßungsprophylaxe sondern auch hinsichtlich des Langzeitoutcomes optimiert wird. Adäquate Therapieentscheidungen im Umgang mit Nebenwirkungen, einschließlich kontinuierlicher Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung des immunsuppressiven Regimes, sichern die Therapieadhärenz und minimieren klinische Komplikationen. Neueste Studiendaten wie z. B. aus der HEPHAISTOS-Studie untermauern, dass eine Everolimus-basierte Immunsuppression eine CNI-Reduktion bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit ermöglicht und dadurch die Nierenfunktion schützen kann. Zugleich demonstrieren sie auch die Bedeutung der Therapieadhärenz für das Behandlungsergebnis.

## Literatur


[1] Herzer K et al. Clin Transplant 2016; 30: 487–501

[2] Cillo U et al. Hepatol Int 2020; 14: 930–943

[3] Neuhaus P et al. Liver Transpl 2002; 8: 132–142

[4] Charlton M et al. Transplantation 2018; 102: 727–743

[5] Nashan B et al. Liver Transpl 2021, doi: 10.1002/lt.26298. Epub ahead of print

[6] Penninga L et al. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD010253

[7] Niemeyer G et al. Am J Transplant 2002; 2: 454–460

[8] Koch M et al. Transplantation 2002; 73: 1640–1646

[9] Nashan B et al. Liver Transpl 2009; 15: 136–147

[10] Nashan B et al. Transpl Int 2005; 18: 768–778

[11] Luck R et al. Liver Transpl 2004; 10: 686–691

[12] Lee SG et al. Transplantation 2021; 105: 1564–1575

[13] Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun Weichkapseln 2021, Stand: Februar 2021

[14] Astellas. Fachinformation Prograf Hartkapseln 2019, Stand: September 2019

[15] Astellas. Fachinformation Advagraf 0,5 mg/1 mg/3 mg/5 mg Hartkapseln, retardiert 2021, Stand: Oktober 2021

[16] Aspen. Fachinformation Imurek 2021, Stand: Juli 2021

[17] Roche. Fachinformation CellCept 500 mg Filmtabletten 2021, Stand: November 2021

[18] Novartis Pharma. Fachinformation Certican Tabletten 2020, Stand: Oktober 2020

[19] Nöhre M et al. Psychother Psychosom Med Psychol 2018; 68: 185–194

[20] Chadban S et al. Kidney International 2019; 96: 27–30

[21] Jeng LB et al. Am J Transplant 2018; 18: 1435–1446

[22] De Simone P et al. Am J Transplant 2012; 12: 3008–3020

[23] Sommerer C et al. Kidney Int 2019; 96: 231–244

[24] Trone JC et al. Ann Oncol 2018; 29: 803–811

[25] Durand F. Liver Int 2018; 38 (Suppl 1): 134–138

[26] Rana A et al. Ann Surg 2019; 269: 20–27

[27] Senzolo M et al. Transpl Int 2009; 22: 269–78

[28] Mehrabi A et al. Clin Transplant 2006; 20 (Suppl 17): 97–110

[29] Rosenberger J et al. Clin Transplant 2005; 19: 70–76

[30] De Geest S et al. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 457–459

[31] Azzola A et al. Transplantation 2004; 77: 275–280

[32] Humar A et al. Transplantation 2001; 72: 1920–1923

[33] Nashan B et al. Transplantation 2012; 94: 547–561

[34] Weiss N et al. Liver Transpl 2019; 25: 469–487

[35] Dhar R. Neurocrit Care 2018; 28: 4–11

[36] Pflugrad H et al. PLoS One 2020; 15: e0229759

[37] Ojo AO et al. N Engl J Med 2003; 349: 931–940

[38] Saliba F et al. Liver Transpl 2020; 26: 1465–1476

[39] Bzeizi KI et al. Transplant Proc 2021; 53: 148–158

[40] Acuna SA. Transplant Rev 2018; 32: 218–224

[41] Carenco C et al. Liver Int 2015; 35: 1748–1755

[42] Vivarelli M et al. Ann Surg 2008; 248: 857–862

[43] Villanueva A et al. Gastroenterology 2008; 135: 1972–1983

[44] Klintmalm GB et al. J Transplant 2014; 2014: 845438

[45] Kang I et al. Clin Mol Hepatol 2021; 27: 589–602

[46] Holdaas H et al. J Transplant 2016; 2016: 4369574

[47] Engelmann C et al. J Clin Med 2020; 9: 2352

[48] Piedade J et al. Journal of Liver Transplantation 2021; 3: 100026

[49] Webb GJ et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 1008–1016

[50] Colmenero J et al. J Hepatol 2021; 74: 148–155

[51] Mohammed A et al. J Clin Gastroenterol 2021; 55: 187–194

[52] Parente A et al. Transpl Infect Dis 2021; 23: e13417

[53] Rabinowich L et al. J Hepatol 2021; 75: 435–438

[54] Stumpf J et al. Lancet Reg Health Eur 2021; 9: 100178

[55] Kantauskaite M et al. Am J Transplant 2021; 00: 1–6

[56] Tacke F et al. S1 Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19 Pandemie. 2021. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021–031l_S1_Versorung-von-Lebertransplantations-Patienten-waehrend-Covid-19-Pandemie_2021–01.pdf; Letzter Aufruf: Dezember 2021

[57] Thoefner LB et al. Transplant Rev (Orlando) 2018; 32: 69–77

[58] Durand F et al. J Hepatol 2019; 70: 745–758

[59] Azhie A et al. Liver Transpl 2021; 27: 1468–1478

[60] Soleimanpour SA et al. J Biol Chem 2010; 285: 40050–40059

[61] Saliba F et al. Ann Transplant 2018; 23: 751–757


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

# Zusatzweiterbildung Transplantationsmedizin

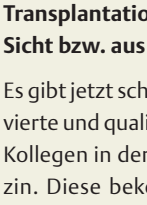
In Deutschland war bislang keine spezialisierende Weiterbildung für die Transplantationsmedizin festgeschrieben. Die Vermittlung des notwendigen Wissens und der Fähigkeiten wurde in jedem Transplantationszentrum individuell geregelt. Um einen einheitlichen Standard für eine hochwertige Ausbildung in der Transplantationsmedizin sicherzustellen, wurde von der Deutschen Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG) bereits 2010 die Entwicklung einer allgemeingültigen Zusatzweiterbildung (ZWB) Transplantationsmedizin initiiert [1]. Ende 2018 wurde die ZWB endgültig in der Musterweiterbildungsordnung (MWBO) verankert [2]. Da die Verantwortung für die Weiterbildung aber auf Landesebene liegt, erfolgt die Implementierung durch Aufnahme in die Weiterbildungsordnungen der jeweiligen Landesärztekammern. Die Aufnahme ist verpflichtend, Abweichungen von der MWBO sind aber zulässig. Inzwischen haben fast alle Landesärztekammern die ZWB bereits in ihre Weiterbildungsordnung aufgenommen und veröffentlicht, mit Ausnahme von Bayern und Berlin.

Die ZWB Transplantationsmedizin umfasst u. a. die Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge einer Organtransplantation, Wartelistenmanagement, Komplikationsmanagement und umfassende immunologische Kenntnisse einschließlich der Anwendung der Immunsuppression [2]. Die Weiterbildungszeit beträgt 24 Monate zusätzlich zur Facharztanerkennung, wobei 12 Monate während der Facharztweiterbildung abgeleistet werden können. Die Weiterbildung ist interdisziplinär ausgelegt mit fachspezifischen Kerninhalten für alle Fachgruppen sowie speziellen Anforderungen für die jeweiligen Fachbereiche [2].

Im Oktober hat die DTG eine Empfehlung zur Ausgestaltung der ZWB Transplantationsmedizin verabschiedet. Um eine hohe Qualität der Weiterbildung sicherzustellen, sollten z. B. die gemeinsamen Inhalte der ZWB einen angemessenen Stellenwert erhalten. Zudem muss die Ausbildung in einem Transplantationszentrum erfolgen und ambulante und stationäre Behandlung umfassen. Die Zahl der weiterzubildenden Transplantationsmediziner sollte in einem angemessenen Verhältnis zur Zahl der im Zentrum betreuten Patienten stehen und die in der WBO angegebenen Richtzahlen sollten eingehalten werden [3].

## ZUSATZWEITERBILDUNG TRANSPLANTATIONSMEDIZIN

**EIN KOMMENTAR von Prof. Dr. Martina Koch, Leiterin Viszerale Organtransplantation/Transplantationsimmunologie Universitätsmedizin Mainz, Vorstandsmitglied und Weiterbildungsbeauftragte der DTG**



Prof. Dr. Martina Koch

**Welche Bedeutung hat die ZWB Transplantationsmedizin aus Ihrer Sicht bzw. aus Sicht der DTG?**

Es gibt jetzt schon sehr viele hoch motivierte und qualifizierte Kolleginnen und Kollegen in der Transplantationsmedizin. Diese bekommen mit der neuen ZWB jetzt die Möglichkeit, ihre Kompetenz zu dokumentieren. Den jüngeren Kolleginnen und Kollegen ermöglicht die ZWB erstmals eine strukturierte Ausbildung, die hoffentlich motiviert, sich weiter in diesem Bereich der Medizin zu engagieren. Auch für die Transplantationszentren hat diese Weiterbildung Vorteile. Sie können durch die Beschäftigung und Weiterbildung von ausgewiesenen Transplantationsmedizinern ihre Kompetenz unterstreichen.

**Welchen Stellenwert haben die DTG-Empfehlungen und wie können diese bei der Umsetzung unterstützen?**

Die Umsetzung der Weiterbildungsordnung ist Aufgabe der Landesärztekammern. Die DTG hat allen Ärztekammern ihre Unterstützung bei der Umsetzung der ZWB angeboten. Viele sind auch auf dieses Angebot zurückgekommen und haben z. B. nach Ansprechpartnern vor Ort gefragt. Außerdem haben wir konkrete Empfehlungen zur Umsetzung der ZWB erarbeitet und diese den Landesärztekammern zur Verfügung gestellt. Diese Empfehlungen sollen die Landesärztekammern bei der Umsetzung der neuen ZWB aktiv unterstützen.

Unseren Mitgliedern bieten wir verschiedene Fortbildungen mit speziell auf die ZWB ausgerichteten Inhalten an. Den Prüfenden und Weiterbildenden bieten wir als Fachgesellschaft eine Plattform um ihre Erfahrungen auszutauschen. Das führt bestenfalls dazu, dass das Weiterbildungs- und Prüfungsniveau in ganz Deutschland qualitativ hochwertig und vergleichbar sein wird.

**Wie ist der aktuelle Stand der praktischen Umsetzung und wie wird das Angebot angenommen?**

Die DTG hat im Sommer des vergangenen Jahres eine Umfrage unter ihren Mitgliedern gemacht. Zu diesem Zeitpunkt hatten schon Kolleginnen und Kollegen aus allen Fachrichtungen die



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ZWB erworben, einige hatten sogar schon eine Weiterbildungsermächtigung erhalten. Das ist sehr erfreulich. Genaue Zahlen haben wir als Fachgesellschaft nicht, da hierfür die jeweiligen Ärztekammern zuständig sind.

An unserer Videokonferenz, in der wir die Empfehlungen zur Weiterbildung erarbeitet haben, haben sich Kolleginnen und Kollegen aus fast der Hälfte aller Transplantationszentren beteiligt. Das zeigt, wie hoch das Interesse ist.

**Wie ist generell der Bedarf an Fortbildungen spezifisch für Transplantationsmediziner insbesondere mit Blick auf bestehende Fortbildungsmaßnahmen?**

Ein wirklich gutes Angebot für angehende Transplantationsmediziner ist das Walter-Brendel-Kolleg, dass einmal im Jahr stattfindet. Außerdem hat die DTG seit letztem Jahr die Masterclasses im Rahmen des Jahreskongresses auf die Bedürfnisse von angehenden Transplantationsmedizinern abgestimmt und bietet hiermit eine zusätzliche Möglichkeit, sich insbesondere mit den fächer- und organübergreifenden Themen zu beschäftigen. Dieses Jahr haben wir auch unsere Mentees, die sich ja gerade in der Weiterbildung befinden, in die Programmplanung einbezogen. Es gibt außerdem noch weitere Angebote von verschiedenen Transplantationszentren, die für die Kolleginnen und Kollegen in der Weiterbildung geeignet sind. Außerdem planen die Organkommissionen der DTG organspezifische Angebote.

Ich halte es persönlich für sehr wichtig, dass es viele verschiedene, interdisziplinär gestaltete Angebote für Transplantationsmediziner gibt. Auch nach der Weiterbildung hat man ja nicht ausgelernt, sondern kann sich mit den genannten Angeboten auf den neuesten Stand bringen. Die DTG wird diese Angebote in Zukunft auf ihrer Homepage veröffentlichen.

**Was unterscheidet die ZWB von anderen Fortbildungen, z. B. der europäischen FEBS?**

Der wichtigste Unterschied ist die interdisziplinäre Ausrichtung der ZWB. Auf die fächerübergreifenden Inhalte wird besonderer Wert gelegt. Das halte ich persönlich auch für sehr wichtig, denn Transplantationsmedizin ist gerade durch die Interdisziplinarität ein so interessantes Fach. Und die Zusammenarbeit macht mehr Spaß, wenn man das auf derselben Grundlage tut. Das erhöht auch das Verständnis für die Anliegen des konservativen oder operativen Partners und verbessert meiner Meinung nach die Versorgung der Patienten.

Wenn Sie auf die chirurgischen Leistungszahlen schauen, bewegen wir uns mittig zwischen ASTS Fellowship und EBS, also durchaus im internationalen Durchschnitt.

**Wie sieht die Perspektive für die Zukunft aus in Sachen Weiterbildung aus, sind weitere Module oder Maßnahmen geplant?**

Wir hoffen, dass die ZWB in den nächsten Jahren zu einem Qualitätskriterium für Transplantationszentren heranreift. Auch in der ambulanten Versorgung, z. B. für eine nephrologische Praxis kann es attraktiv sein, ausgebildete Transplantationsmediziner zu beschäftigen. Und natürlich ist es wichtig, sich auch nach Abschluss der ZWB auf dem Gebiet noch fortzubilden. Ich kann mir daher vorstellen, dass wir in einigen Jahren auch Refresher-Kurse für Transplantationsmediziner anbieten werden. Immerhin ist ja zu hoffen, dass sich unser Gebiet auch in Zukunft weiterentwickelt. Ich denke da z. B. an die Maschinenperfusion, sich möglicherweise ändernde Spenderkriterien, wie DCD oder neue Optionen im Bereich der Lebendspende, z. B. Crossover. Sollte es die Xenotransplantation in den klinischen Alltag schaffen, ergeben sich hieraus sicher ganz neue Herausforderungen.

## Literatur


[1] Nashan B et al. Bericht der Deutschen Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG) zur Lage der Transplantationsmedizin in Deutschland im Jahr 2015. Im Internet: https://www.d-t-g-online.de/images/Bericht_DTG_2015.pdf; Letzter Aufruf: Dezember 2021

[2] Bundesärztekammer. (Muster)Weiterbildungsordnung 2018. 2021. Im Internet: https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/aus-weiter-fortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/; Letzter Aufruf: Dezember 2021

[3] Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V. Empfehlung der DTG zur Ausgestaltung der Zusatzweiterbildung Transplantationsmedizin 2021. Im Internet: www.d-t-g-online.de/images/Zusatz-Weiterbildung_Anschreiben_L%C3 %84K_10.2021_Anlage.pdf; Letzter Aufruf: Dezember 2021


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

# Walter-Brendel-Kolleg 2021

Nachdem das 27. Walter-Brendel-Kolleg pandemiebedingt 2-mal verschoben werden musste, fand die Veranstaltung vom 17.–22. November 2021 unter der Leitung von Prof. Dr. Björn Nashan, PD Dr. Helmut Arbogast und Prof. Dr. Bernhard Banas in Berlin im Harnack-Haus der Max-Planck-Gesellschaft statt. Besonders erfreulich war, dass dies unter Einhaltung aller geltenden Hygienevorschriften und mit einer reduzierten Zahl von 32 Teilnehmern als Präsenzveranstaltung möglich war. Auch 2021 wurde die Veranstaltung wieder von der Novartis Pharma GmbH unterstützt.

▶ **Abb. 1** Teilnehmer des Walter-Brendel-Kollegs 2021 [Foto: Deutsche Akademie für Transplantationsmedizin].

Das Walter-Brendel-Kolleg wurde 1993 ins Leben gerufen und dient der Ausbildung junger angehender Transplantationsmediziner. Die Zertifizierung mit 60 Fortbildungspunkten unterstreicht den hochqualitativen Charakter des Kollegs. Außerdem kann die Teilnahme mittlerweile auch als Kerncurriculum für die interdisziplinäre Zusatzweiterbildung Transplantationsmedizin angerechnet werden. Dozenten des Walter-Brendel-Kollegs sind führende Transplantationsspezialisten Deutschlands. Sie vermitteln die pathophysiologischen Grundlagen der Immunologie, die klinischen Möglichkeiten und Probleme der Transplantation sowie organisatorische, juristische und ethische Voraussetzungen für Organspende und Transplantation. Dabei besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Deutschen Transplantationsgesellschaft, der Bundesärztekammer und der Deutschen Stiftung Organtransplantation.

Das 28. Walter-Brendel-Kolleg wird von 13.–18. Mai 2022 erneut im Harnack-Haus in Berlin stattfinden. Weitere Informationen sind auf der Webseite des Walter-Brendel-Kollegs zu finden (www.walter-brendel-kolleg.de).

# DTG Young Investigator Award 2021

Der DTG Young Investigator Award 2021 wurde vergeben an Dr. Henrik Junger für seine Arbeit „Novel In-Situ Hybridization and Multiplex Immunofluorescence Technology Combined With Whole-slide Digital Image Analysis in Kidney Transplantation“. Die Deutsche Transplantationsgesellschaft zeichnet mit diesem Preis herausragende Publikationen junger Wissenschaftler auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin aus. Der Preisträger wird vom wissenschaftlichen Beirat der DTG aus den eingegangenen Bewerbungen bestimmt. Der Preis ist mit 5000 Euro dotiert und wird von der Novartis Pharma GmbH gesponsert. Die Preisverleihung fand auf der Eröffnungssitzung der DTG-Jahrestagung am 7. Oktober 2021 statt.

▶ **Abb. 1** Verleihung des DTG Young Investigator Award 2021 (von links): Prof. Dr. Christian Strassburg (DTG-Präsident), Dr. Henrik Junger (Preisträger) und Dr. Jan Hillen (Novartis). © K.I.T. Group GmbH Dresden, Foto: Fotostudio Essen

In seiner Arbeit beschreibt Dr. Junger die Entwicklung einer Untersuchungsmethode (Proof-of-Concept-Study), die dem besseren Verständnis von niedrigschwelligen Immunmodulatoren in Nierentransplantatbiopsien dienen kann. Mittels Kombination von in situ Hybridisierung (ISH) und Immunfluoreszenz (IF) in einem Multiplex-Protokoll (mIFISH) ist es gelungen, Zytokine, wie beispielsweise Tumornekrosefaktor-α und Interferon-γ in Nierentransplantatbiopsien zu detektieren, zu quantifizieren und deren zellulären Ursprung zu identifizieren. Mithilfe dieser Methode kann es in Zukunft möglich sein, immunologische Prozesse in Organtransplantaten besser zu verstehen. Dies kann potenziell zur Verbesserung von Diagnostik und Patientenversorgung beitragen.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

# Everolimus bei BKV-Nephropathie nach Nierentransplantation – eine prospektive kontrollierte Studie*

**In dieser Studie zeigte der Vergleich einer prospektiven Studienkohorte mit einer historischen Kontrollgruppe, dass Patienten mit einer BKV-Nephropathie von einer Umstellung auf ein Everolimus-basiertes Regime mit reduzierter Dosierung eines Calcineurin-Inhibitors (CNI) und Absetzen der Antimetaboliten profitieren können. Die BKV-Replikation nahm in der Everolimus-Gruppe ab. Weiterhin wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Veränderung in der eGFR und der Veränderung in der Anzahl der BKV-Genkopien festgestellt. Unter Everolimus verbesserten sich Funktion und Überleben des Transplantats. Die Gabe von Everolimus war in dieser Studie der einzige Prädiktor für ein ereignisfreies Überleben**.**

Eine Infektion mit dem Polyoma-BK-Virus (BKV) gehört zu den häufigen viralen Posttransplantationsinfektionen und tritt bei etwa einem Drittel der Nierentransplantatempfänger in den ersten Jahren nach der Transplantation auf. Ein Anstieg der Inzidenz einer BKV-Nephropathie (BKVN) wurde beobachtet, diese ist mit dem Risiko eines Transplantatverlusts (15–38 %) assoziiert. Es gibt keine spezifische Therapie, sodass die Behandlungsstrategie gegen BKVN weiterhin aus einer Reduktion der Immunsuppression sowie der sorgfältigen Überwachung auf akute Abstoßungsreaktionen besteht. Everolimus (EVR) hat in diesem Zusammenhang antivirales Potenzial. Sowohl in retrospektiven Studien als auch in Post-Hoc-Analysen größerer kontrollierter Studien wurde eine Verringerung der Häufigkeit von BKV-Infektionen bei Nierentransplantatempfängern berichtet, die eine Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren erhielten. Die Evidenz aus prospektiven Studien zur Rolle von EVR bei Biopsie-bestätigter BKVN nach Nierentransplantation ist jedoch noch schwach. Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Effekt eines EVR-basierten Regimes mit reduzierter CNI-Exposition und fortgeführter Kortikosteroid-Gabe auf Funktion und Überleben des Transplantats bei Nierentransplantatempfängern mit Biopsie-bestätigter BKVN zu evaluieren.

Die prospektive Studienkohorte bestand aus 10 konsekutiven Patienten, die im 1. Jahr nach Nierentransplantation eine BKVN entwickelt haben. Bei allen Patienten wurde aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion (> 20 % Abnahme der eGFR) eine Nierentransplantatbiopsie vorgenommen, die mit einer signifikanten Polyoma-BKV-Replikation im Serum einherging (BKV-DNA > 4 $\log_{10}$ Kopien). Zum Zeitpunkt des Einschlusses erhielten alle Patienten eine Immunsuppression mit CNI, Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden. Nach der BKVN-Diagnose wurde bei allen Patienten die CNI-Dosis minimiert, Everolimus eingeführt und MMF abgesetzt. Die Therapie mit Kortikosteroiden wurde beibehalten.

Die Kontrollgruppe wurde retrospektiv gebildet. Sie umfasste die ersten 10 konsekutiven Nierentransplantatempfänger, bei denen im 1. Jahr nach der Transplantation eine Biopsie-bestätigte BKVN diagnostiziert wurden, die keine mTOR-Inhibitoren erhielten. Bei diesen Patienten wurde die CNI-Dosierung sowie die Kortikosteroid-Dosis minimiert und die MMF-Dosis halbiert.

Die klinischen Endpunkte waren Transplantatverlust, akute Abstoßung und eGFR. Analysiert wurde zudem ein kombinierter Endpunkt aus Transplantatverlust oder eGFR-Reduktion um 57 %. Weiterhin wurde die BKV-Last ermittelt.

## Ergebnisse

### Patientencharakteristika

Die mit EVR behandelten Nierentransplantatempfänger waren im Mittel älter als die Kontrolle (mittleres Alter 58,5 vs. 51,7 Jahre; p = 0,02). Andere signifikante Unterschiede bestanden nicht. In beiden Gruppen waren die eGFR bei der Biopsie und das Ausmaß der Verschlechterung der Nierenfunktion ähnlich, kein Patient hatte zuvor eine akute Abstoßungsreaktion. Die BKV-DNA-Last (log10 ± SD) lag bei Biopsie bei 6,4 ± 0,8 Genkopien in der EVR-Gruppe und bei 5,2 ± 1,6 Genkopien in der Kontrollgruppe (p = 0,06).

### Klinische Ergebnisse

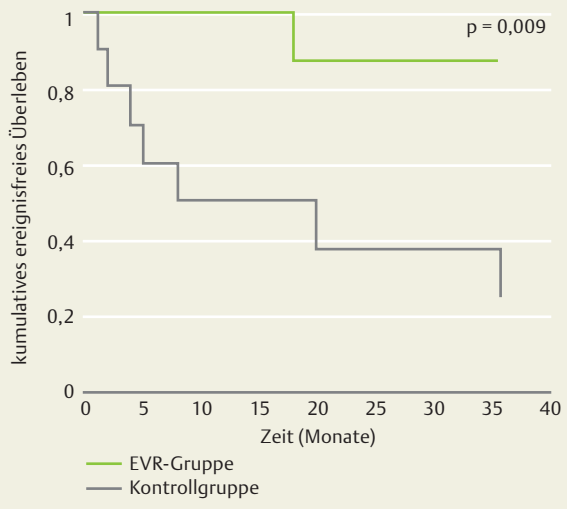
In 36 Monaten wurde in der EVR-Gruppe (n = 10) kein Transplantatverlust beobachtet, in der Kontrollgruppe (n = 10) hingegen bei 5 Patienten (p = 0,032). Es wurden 4 akute Abstoßungsreaktionen beobachtet: eine trat in der EVR-Gruppe auf (ohne Transplantatverlust) sowie 3 in der Kontrollgruppe, davon eine mit Transplantatverlust (p = 0,58).

* Bussalino E, Marsano L, Parodi A et al. Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study. J Nephrol 2021; 34: 531–538

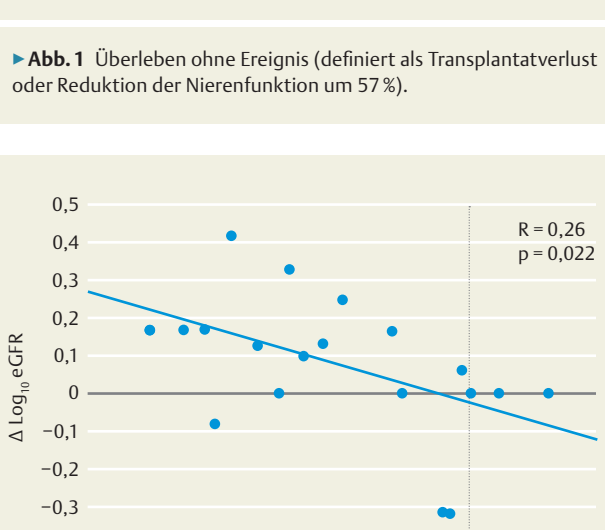
** Im kombinierten Endpunkt waren Ereignisse definiert als Transplantatverlust oder eGFR-Reduktion um 57 %.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.




▶ **Abb. 1** Überleben ohne Ereignis (definiert als Transplantatverlust oder Reduktion der Nierenfunktion um 57 %).




▶ **Abb. 2** Assoziation der eGFR-Veränderung mit der Veränderung der Anzahl der BKV-DNA-Kopien (R = 0,26; p = 0,022).

Die eGFR stieg bei Patienten unter EVR signifikant an (von 26,2 ± 7,5 ml/min/1,73 m² auf 39,7 ± 18,8 ml/min/1,73 m²; p = 0,03), während sich in den Kontrollen die Transplantatfunktion weiter verschlechterte (von 28,5 ± 12,7 ml/min/1,73 m² auf 16,4 ± 21,5 ml/min/1,73 m²; p = 0,03). Dabei bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied (p = 0,002).

Im kombinierten Endpunkt aus Transplantatverlust und Reduktion der Nierenfunktion war die EVR-Gruppe der Kontrollgruppe signifikant überlegen (▶ **Abb. 1**).

## Viruslast

In der EVR-Gruppe ging die BKV-Replikation signifikant zurück (von 6,4 ± 0,8 auf 3,6 ± 1,6 Genkopien; p = 0,0001). In den Kontrollen wurde nur eine leichte und nicht signifikante Verringerung (von 5,2 ± 1,6 auf 3,9 ± 1,7 Genkopien) beobachtet (mittlere Differenz: 1,56; 95 %-KI: [−0,6–3,18]; p = 0,06).

Beobachtet wurde in der Gesamtgruppe ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Änderung der eGFR und der Anzahl der BKV-Genkopien (▶ **Abb. 2**).

## Prädiktoren für Funktion und Überleben des Transplantats

Die multivariate Analyse zeigte, dass von den unabhängigen Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt die Gabe von EVR als einziger Faktor signifikant für Funktion und Überleben des Transplantats (primärer Endpunkt) war (p = 0,02). Alter, eGFR bei Biopsie und BKV-Viruslast bei Biopsie waren für das klinische Ergebnis nicht prädiktiv.

### FAZIT

In der vorliegenden prospektiven Studie bei nierentransplantierten Patienten mit BKVN blieb durch die Umstellung auf ein EVR-basiertes immunsuppressives Regime zusammen mit einer Minimierung von CNI und dem Absetzen von MMF die Transplantatfunktion über den Follow-up von 3 Jahren erhalten. Vor dem Hintergrund, dass eine BKVN unbehandelt zum Transplantatversagen führt und derzeit die Behandlung vor allem die Reduktion der Immunsuppression umfasst, könnte die Umstellung auf eine Immunsuppression mit Everolimus eine sinnvolle Strategie sein, um bei Auftreten einer BKVN nach Nierentransplantation die progrediente Verschlechterung der Transplantatfunktion zu verlangsamen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

# mTOR-Inhibition verbessert die mitochondriale Funktion und verzögert die kardiovaskuläre Alterung bei nierentransplantierten Patienten mit chronischer Transplantatdysfunktion*

**Nach Nierentransplantation bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursache für Tod mit funktionierendem Transplantat. In dieser retrospektiven Analyse von 210 Nierentransplantatempfängern wurde festgestellt, dass die Gabe von Everolimus mit einer vorteilhaften Modulation von Seneszenzmarkern sowie einer Reduktion der linksventrikulären Masse assoziiert und die mitochondriale Funktion verbessert war. Zusammenfassend folgern die Autoren, dass mTOR-Inhibition dem Auftreten und den Anzeichen der kardiovaskulären Alterung bei Nierentransplantatempfängern entgegenwirken kann.**

Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease; CVD) sind nach Nierentransplantation nach wie vor die Haupttodesursache bei funktionierendem Transplantat. Dabei ist das geschätzte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ungefähr um das 50-fache höher als in der Allgemeinbevölkerung. Eine chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) ähnelt einer beschleunigten kardiovaskulären Alterung, da Herz und Gefäße hierbei durch hämodynamische Veränderungen und Bluthochdruck anfälliger für Stresszustände werden.

In CKD-Modellen spielen Mitochondrien eine Schlüsselrolle im Alterungsprozess, da sie den zellulären oxidativen Stress modulieren. Darüber hinaus kann eine mitochondriale Dysfunktion unabhängig von reaktiven Sauerstoffspezies zum Rückgang von Zellfunktionen führen. Bekannt ist, dass mTOR mehrere Stoffwechselwege moduliert, die zur zellulären Seneszenz beitragen, darunter die Autophagie, die mitochondriale Atmung sowie die Klotho-Expression und -Funktion. Bei Klotho handelt es sich um einen Co-Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF 23) , der im Alterungsprozess eine Rolle spielt, insbesondere auf kardiovaskulärer Ebene. Die FGF23-Klotho-Achse könnte eine Verbindung zwischen Alterung und Nierenerkrankungen darstellen. In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, ob eine mTOR-Inhibition die kardiovaskuläre Alterung bei Nierentransplantatempfängern durch Modulation der FGF23-Klotho-Achse und der mitochondrialen Funktion beeinflussen könnte.

Die multizentrische Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie schloss 210 Nierentransplantatempfänger mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 $m^2$ (CKD-Stadium 3–5) und stabiler Transplantatfunktion ein, die seit mindestens einem Jahr entweder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Mycophenolsäure (MPA-Gruppe) oder CNI und Everolimus (EVR-Gruppe) erhalten hatten. Die beiden Gruppen waren durch Matching hinsichtlich der wichtigsten demografischen Merkmale, der Transplantatfunktion und der Zeit seit der Transplantation ausgeglichen. Über 2 Jahre wurde das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen erfasst, weiterhin wurden die Klotho/FGF23-Serumspiegel sowie die mitochondriale Funktion gemessen.

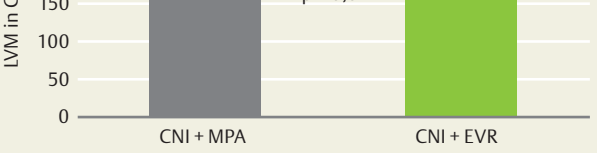
## Ergebnisse

### Patientencharakteristika und klinische Ergebnisse

Insgesamt waren in jeder Gruppe 105 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter lag in der MPA-Gruppe bei 48,2 Jahren vs. 53,8 Jahren in der EVR-Gruppe. Die Zeit seit der Transplantation lag bei 26,6 Monaten in der MPA-Gruppe beziehungsweise bei 29,2 Monaten in der EVR-Gruppe. Es traten im Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen keine akuten Abstoßungsreaktionen auf. Die Transplantatfunktion, das Auftreten von de Novo donor-spezifischen Antikörpern, sowie Cholesterol- und Triglycerid-Werte waren in beiden Armen vergleichbar.

### Kardiale Endpunkte

Es wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich kardialer Parameter festgestellt, beispielsweise Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity), flussvermittelte Vasodilatation (Flow Media-




▶ **Abb. 1** Linksventrikuläre Masse (LVM).

* Infante B, Bellanti F, Correale M, et al. mTOR inhibition improves mitochondria function/biogenesis and delays cardiovascular aging in kidney transplant recipients with chronic graft dysfunction. Aging 2021; 13: 8026–8039



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ted Dilation) und Auswurfsfraktion (Ejection Fraction). Weiterhin trat bei keinem Patienten ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis vor oder während der Beobachtungsphase auf.

Ein signifikanter statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde hinsichtlich der linksventrikulären Masse (LVM) beobachtet. Diese lag bei einem mittleren Gewicht (+ SD) von 232,7 ± 45 g in der MPA-Gruppe vs. 187,8 ± 31 g in der EVR-Gruppe (▶ **Abb. 1**).

## Mitochondriale Funktion und Expression von Klotho/FGF23

Die Sauerstoffaufnahme durch isolierte PBMC (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes) wurde im Ruhezustand und nach Zugabe eines ATP-Synthase-Inhibitors gemessen. Das Atmungskontrollverhältnis (Respiratory control ratio), das heißt das Verhältnis der Sauerstoffaufnahme in Ruhe bzw. nach Gabe des ATP-Synthase-Inhibitors, war in der EVR-Gruppe höher als in der MPA-Gruppe (p = 0,004). Dies weist auf eine effizientere oxidative Phosphorylierung hin.

Eine Immunsuppression mit Everolimus war assoziiert mit signifikant höheren Klotho-Spiegeln (425,8 + 102 pg/ml vs. 802 + 109 pg/ml; p = 0,01; MPA vs. EVR). Dies ging einher mit signifikant niedrigeren FGF23-Spiegeln (2068,2 + 846,5 pg/ml vs. 320,7 + 191 pg/ml; p = 0,00001; MPA vs. EVR). Weiterhin waren unter Everolimus die Spiegel der beiden wichtigsten Marker für Entzündung und Zellalterung niedriger, nämlich Pentraxin-3 (PTX3) und $p21^{ink}$ (PTX3: 115,73 + 48,14 pg/ml vs. 76,2 + 34,21 pg/ml; p = 0,02; $p21^{ink}$: 1,03 + 0,12 pg/ml vs. 0,8 + 0,15 pg/ml; p = 0,002; MPA vs. EVR). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Inhibition des mTOR-Signalwegs die Transformation von Leukozyten in einen pro-inflammatorischen und seneszenten Phenotyp blockieren könnte.

**FAZIT**

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die mTOR-Inhibition das Auftreten und die Anzeichen der kardiovaskulären Alterung bei Nierentransplantat-Empfängern verhindern kann. Die LVM war unter Everolimus signifikant niedriger als im MPA-Arm. Da diese einer der stärksten Prädiktoren für eine Herzinsuffizienz ist, lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass mTOR-Inhibitoren einen kardioprotektiven Effekt haben können. In dieser Studie wurde im klinischen Umfeld gezeigt, dass möglicherweise eine Verbindung zwischen der mTOR-Aktivierung und den für die Seneszenz relevanten regulatorischen Systemen wie der FGF23-Klotho-Achse und der mitochondrialen Funktion vorliegt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## ALLE THERAPIEFORUM-TRANSPLANT-AUSGABEN IM ONLINE-ARCHIV!

**Bei der Thieme Connect finden Sie alle bisher erschienen Ausgaben des Therapieforum Transplant als PDF Download, zur Aktivierung des Online-Archivs finden Sie hier eine kurze Anleitung.**

**Wenn Sie bereits einen Online Zugang auf Thieme Connect besitzen**

1. Loggen Sie sich bitte auf der Plattform ein:
   https://www.thieme-connect.com/products/all/home.html
2. Wählen Sie den Link zu “Mein Account“ aus.
3. Wählen Sie den Tabreiter “Zugangscode” und geben Sie den Zugangscode ein:
   **TFT3081301hCk**
4. Überprüfen Sie Ihre persönlichen Angaben und loggen sich aus.

Sie werden eine eMail mit einen Aktivierungslink erhalten. Sobald Sie diesen Link angeklickt haben, werden Sie zur Plattform weitergeleitet und können sich dort einloggen.

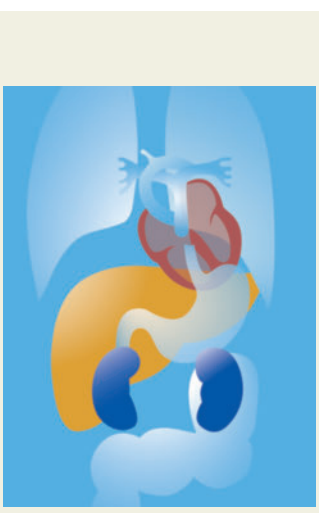
**Wenn Sie sich noch nicht auf Thieme Connect registriert haben**

5. Rufen Sie bitte die Registrierungsseite auf:
   https://www.thieme-connect.com/products/all/registration
6. Wählen Sie dort die Option “Registrierung mit einem Zugangscode“ und klicken Sie auf den angezeigten Button.
7. Geben Sie den Zugangscode **TFT3081301hCk** ein und führen Sie anschließend die Registrierung durch.
8. Loggen Sie sich danach aus.

Sie erhalten eine eMail mit einem Aktivierungslink. Sobald Sie diesen Link angeklickt haben, werden Sie zur Plattform weitergeleitet und können sich dort einloggen.

Zum Therapieforum Transplant im Online-Archiv:
https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/issue/10.1055/s-011-50196

▶ **Abb. 1** Unser Online-Archiv.



## Im nächsten Heft

In der nächsten Ausgabe des Therapieforum Transplant werden Sie folgende Themen finden:

- Nierentransplantation
- Kongressupdate 2022
- Journal Club



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

1080997

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.