

Everolimus nach Herztransplantation: ein Update*

Eine individuelle, auf den Patienten abgestimmte Immunsuppression gehört zu den Schlüsselfaktoren eines optimalen Verlaufs nach Herztransplantation. Die Evidenz zum Einsatz von Everolimus hat sich in letzter Zeit stark weiterentwickelt. Inzwischen ist klar, dass – bei Beachtung bestimmter Punkte – im Grunde alle herztransplantierten Patienten Kandidaten für eine De-novo-Immunsuppression mit Everolimus und reduziertem Ciclosporin sind. Auch im späteren Verlauf kann die Umstellung auf eine Everolimus-basierte Erhaltungstherapie sinnvoll sein, um die Ciclosporin-Exposition zu verringern.

Immunsuppressive Wirksamkeit

In der A2310-Studie [1] wurden 721 Patienten de novo (innerhalb von 72 Stunden) nach Herztransplantation in drei Therapiearme randomisiert mit

- Everolimus 1,5 mg/d bzw. normalem Everolimus-Talspiegel von 3–8 ng/ml + reduzierter Ciclosporin-Dosis,
- Everolimus 3 mg/d bzw. hohem Everolimus-Talspiegel von 6–12 ng/ml + reduzierter Ciclosporin-Dosis
- Mycophenolat-Mofetil (MMF) 3 g/d + normaler Ciclosporin-Dosis

Alle Patienten erhielten Steroide, die Induktionstherapie war zentrumsabhängig (Antithymozytenglobulin [ATG], Basiliximab, ohne Induktion). Wegen erhöhter früher Mortalität wurde der Therapiearm mit hohem Everolimus-Spiegel frühzeitig geschlossen.

Sowohl im kombinierten primären Wirksamkeitseindpunkt (biopsiegeprüfte akute Abstoßung im ISHLT-Grad $\geq 3A$, akute Abstoßungsepisode mit hämodynamischen Auswirkungen, Transplantatverlust/Re-Transplantation, Tod und Loss to Follow up) als auch im maßgeblichen sekundären Wirksam-

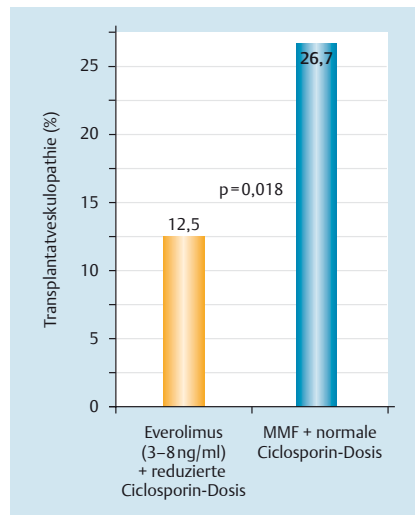


Abb. 1 Inzidenz der Transplantatvaskulopathie nach 12 Monaten; nach [1].

keitseindpunkt (Transplantatverlust/Re-Transplantation, Tod und Loss to Follow up) wurde die Nicht-Unterlegenheit von Everolimus (3–8 ng/ml) + reduziertem Ciclosporin gegenüber MMF + normalem Ciclosporin nach 12 und 24 Monaten bestätigt.

Nach 24 Monaten war die Mortalität im Everolimus- und MMF-Arm vergleichbar (10,6 vs. 9,2%). In den ersten 3 Monaten hatte sich eine erhöhte infektionsbezogene Mortalität unter Everolimus in Kombination mit einer ATG-Induktion ergeben, die mit einer Hochrisikogruppe von Patienten mit LVAD assoziiert war.



Quelle: Novartis

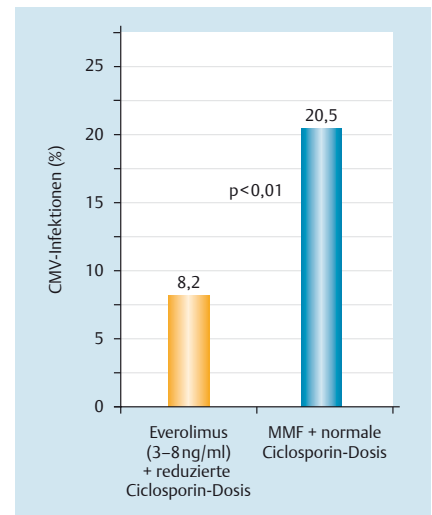


Abb. 2 Inzidenz von CMV-Infektionen nach 12 Monaten; nach [1].

Transplantatvaskulopathie

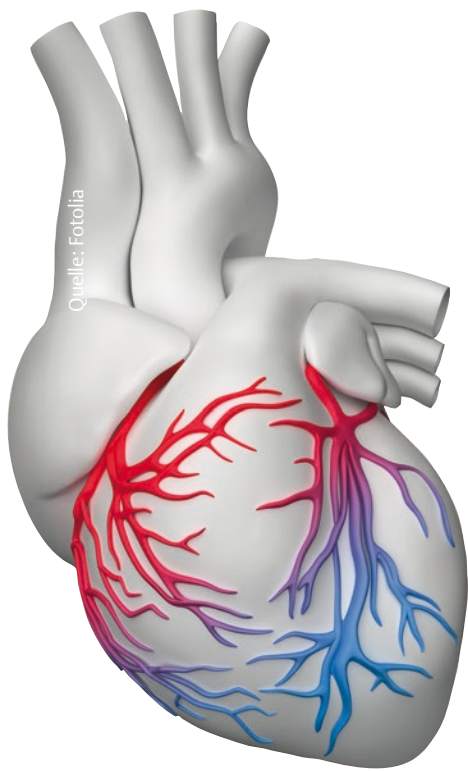
Transplantatvaskulopathie (CAV) 12 und 24 Monate nach Transplantation ist ein Prediktor für schwere kardiale Ereignisse oder Tod. Everolimus inhibiert nicht nur die T-Zell-Differenzierung, sondern auch die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. In der A2310-Studie [1] wurde mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) untersucht, wie sich dies auf die Entwicklung der CAV auswirkt. Nach 12 Monaten war der Anstieg der mittleren maximalen Intimadicke (MIT) in der Everolimus-Gruppe signifikant geringer als im MMF-Vergleichsarm. Gleichzeitig war die Inzidenz der CAV (Anstieg der MIT um 0,5 mm zwischen Baseline und 12 Monaten) mit 12,5 vs. 26,7% signifikant niedriger ($p=0,018$; Abb. 1).

Der wesentliche Nutzen von Everolimus nach Herztransplantation liegt in der Vermeidung von akuten Abstoßungen und in der präventiven Wirkung zur Verringerung der Transplantatvaskulopathie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Everolimus (3–8 ng/ml) wird in der Regel gut vertragen. Bekannte Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie, Akne, Aphthen, Ödeme, Pneumonie, Proteinurie,

* nach: Hirt SW, Bara C, Barten MJ, Deuse T, Doesch AO, Kaczmarek I, Schulz U, Stypmann J, Haneya A, Lehmkühl HB. Everolimus in heart transplantation: an update. J Transplant 2013; 2013: 683964



Quelle: Fotolia

Leuko- und Thrombozytopenie können meist durch Anpassung der Begleitmedikation oder Reduktion bzw. Unterbrechung der Everolimus-Therapie behandelt werden [2].

In der A2310-Studie [1] kamen Virusinfektionen unter Everolimus-basierter Immunsuppression seltener als unter MMF-basierter vor. Dies beruhte vor allem auf einer signifikant geringeren Rate an Cytomegalievirus-(CMV-)Infektionen: 8,2 vs. 20,5% nach 12 Monaten ($p < 0,001$; Abb. 2) sowie 9,3 vs. 23,9% ($p < 0,001$) nach 24 Monaten. Ähnliche Ergebnisse hatte auch eine gepoolte Analyse von De-novo-Studien [3].

Nierenfunktion

Die A2310- [1] und die A2411-Studie [4] mit de novo herztransplantierten Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Nierenfunktion zwischen Everolimus- und MMF-basierter Immunsuppression. Zu beachten ist allerdings, dass im Everolimus-Arm die protokollgemäße Ciclosporin-Reduktion nicht erreicht wurde [1]. Die spätere Umstellung herztransplanterter Patienten auf Everolimus und

reduzierten Calcineurininhibitor (CNI) kann die Nierenfunktion signifikant verbessern, wie in der NOCTET Studie [5] oder in Zentrumsstudien [6, 7] gezeigt wurde.

Maligne Erkrankungen nach Transplantation

Everolimus ist wegen seines antineoplastischen Wirkmechanismus in mehreren Indikationen zur Therapie maligner Erkrankungen zugelassen. Daher kann die Umstellung von einem CNI auf Everolimus bei einer malignen Erkrankung nach Herztransplantation – besonders bei Kaposi-Sarkom, Nichtmelanom-Hauttumor, Nierenzellkarzinom – sinnvoll sein [8, 9]. Größere Studien dazu liegen noch nicht vor.

Management einer Therapie mit Everolimus

Da Everolimus und Ciclosporin synergistisch wirken, kann in Kombination die Ciclosporin-Exposition ohne Verlust an immunologischer Wirksamkeit verringert werden. In Kombination mit Everolimus ist eine sofortige adäquate CNI-Reduktion erforderlich. Stabile therapeutische Everolimus-Spiegel (3–8 ng/ml) werden nach 3–7-tägiger Anwendung erreicht. Eine Tagesdosis von 3 g Everolimus sollte normalerweise nicht überschritten werden.

Das Absetzen oder Pausieren von Everolimus kann die Nierenfunktion verschlechtern, aber notwendig werden bei schweren Nebenwirkungen oder vor einer geplanten Operation. Eine Umstellung auf MMF sollte so frühzeitig beginnen, dass Everolimus mindestens 7 Tage vor dem Eingriff abgesetzt ist. Blutspiegel und Nierenfunktion sollten eng überwacht werden. Nach erfolgreicher Behandlung der Nebenwirkungen bzw. kompletter Wundheilung kann Everolimus wieder eingeführt werden.

Auswahl der Patienten für eine Everolimus-basierte Immunsuppression

De novo herztransplantierte Patienten sind potenzielle Kandidaten für eine Everolimus-basierte Immunsuppres-

sion. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine schwere Proteinurie, Wundheilungsstörung, schwere Hyperlipidämie oder Infektion sollte Everolimus de novo mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die wegen einer LVAD-Infektion transplantiert wurden und eine ATG-Induktionstherapie erhielten, besteht beim De-novo-Einsatz von Everolimus das Risiko einer Überimmunsuppression. Eine um 1–2 Wochen verzögerte Einführung von Everolimus ist ratsam bei Patienten mit Risikofaktoren für eine gestörte Wundheilung (vor allem starke Adipositas), einer kürzlichen Bypass-Operation mit Verwendung beider Aa. mammae oder einer Re-Thorakotomie [10].

Die häufigste Indikation für Everolimus in der Erhaltungstherapie nach Herztransplantation ist die CNI-Reduktion bei gestörter Nierenfunktion oder maligner Erkrankung.

Fazit

Der Hauptnutzen von Everolimus nach Herztransplantation besteht in seiner präventiven Wirkung gegenüber akuten Abstoßungen und der Transplantatvaskulopathie sowie in der signifikanten Reduktion der CMV-Infektionen.

Wegen dieser Vorteile sollte Everolimus – unter Berücksichtigung der besonderen Anforderungen spezifischer Patientengruppen wie oben aufgeführt – sobald wie möglich nach Herztransplantation initiiert und ins Standardprotokoll aufgenommen werden.

Literatur

- 1 Eisen HJ et al. Am J Transplant 2013; 13: 1203–1216
- 2 Manito N et al. Transplant Rev 2010; 24: 129–142
- 3 Kobashigawa J et al. Transplant Infect Dis 2013; 15: 150–162
- 4 Lehmkuhl HB et al. Transplantation 2009; 88: 115–122
- 5 Gullestad L et al. Transplantation 2010; 89: 864–872
- 6 Fuchs U et al. Transplant Proc 2011; 43: 1839–1846
- 7 Fuchs U et al. J Transplant 2012; 976921
- 8 Valantine H. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 557–564
- 9 Euvrard S et al. Transpl Int 2010; 23: 855–857
- 10 Zuckermann A und Barten MJ. Transpl Int 2011; 24: 627–636