

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer

Habilitationsschrift

Everolimus zur Immunsuppression nach Herztransplantation im Vergleich zur Mycophenolsäure - Effektivität zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen und Einfluss auf die Nierenfunktion

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hans Brendan Lehmkuhl
geboren am 06. Juli 1965 in Freising

Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Berlin

1. Gutachter: Prof. Dr. Bruno Reichart, München

2. Gutachter: Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 18.10.2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Eigene Arbeiten	8
2.1. Monozentrische, retrospektive Studie zur Behandlung mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Azathioprin	8
2.2. Multizentrische, prospektive Studie zur Behandlung mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Mycophenolatnatrium	10
2.3. Monozentrische, retrospektive Studie zur Nierenfunktion nach Herztransplantation und Implikationen für eine cyclosporinsparende Immunsuppression mit Everolimus	12
2.4. Monozentrische, retrospektive Studie zur Behandlung mit Everolimus im Vergleich zu Mycophenolatmofetil und verminderter Cyclosporinexposition	13
2.5. Multizentrische, prospektive Studie zur Behandlung mit Everolimus im Vergleich zu Mycophenolatmofetil und verminderter Cyclosporinexposition	15
3. Diskussion	16
4. Zusammenfassung	22
5. Literaturverzeichnis	25
5.1. Eigene Literatur	25
5.2. Fremdliteratur	27
6. Abkürzungsverzeichnis	31
7. Danksagung	31
8. Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 der HabOMed der Charité	32

1. Einleitung

Die erste Transplantation eines menschlichen Herzens auf einen Menschen fand am 3. Dezember 1968 durch Christian Bernard am Groote Schuur Hospital, Kapstadt in Südafrika statt. In der Folgezeit wurden bis Anfang der 80-er Jahre weltweit wegen geringer Überlebensraten in nur einigen Zentren wenige Herztransplantationen (HTx) durchgeführt (1). Mit der klinischen Einführung von Cyclosporin zur Immunsuppression begannen die HTx-Zahlen weltweit wieder bis Mitte der 90-er Jahre zu steigen. Seither fällt die Zahl der durchgeführten HTx, vorwiegend wegen des starken Rückgangs in Europa. Das aktuelle Register der „International Society of Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) zählt von Januar 1982 bis Juni 2007 weltweit 78.050 adulte Herztransplantationen (2). Die wahrscheinlich reelle Anzahl der international durchgeführten HTx dürfte höher liegen, da nicht alle Transplantationszentren dem ISHLT Register berichten. Während seit 1990 die jährliche Anzahl der HTx in Nordamerika bei 2100 bis 2500 liegt ist sie über diesen Zeitraum in Europa von ca. 1700 auf 900 gesunken. Mehr als die Hälfte aller HTx wurde bei Empfängern älter als 50 Jahre durchgeführt. Ein-, Fünf-, Zehn- und Fünfzehnjahresüberlebensraten für Erwachsene werden mit 85,8%, 72,7%, 52,2% bzw. 33,2% angegeben. Im Verlauf bis zu 7 Jahren nach HTx besitzen über 90% der Patienten keine nennenswerten physischen Einschränkungen und über 25% sind wieder volltags berufstätig. Das Patientenüberleben wird im frühen Verlauf nach HTx maßgeblich durch Graftversagen, Abstossungsreaktionen und Infektionen, im Spätverlauf durch Graftversagen, Transplantatvaskulopathie und Malignomen bestimmt (2-5). Zur Immunsuppression erhalten heute die meisten Empfänger eine Kombinationstherapie bestehend aus drei Medikamentengruppen: a) Calcineurininhibitor, b) Steroid und c) Antimetabolit oder Antiproliferanz (6-10). Bis zu 12 Monate nach HTx erhalten zur basalen Immunsuppression 62,1% der Patienten den Calcineurininhibitor Cyclosporin und 79,2% Steroide. 74% der Patienten erhalten Mycophenolsäure als Mofetil (MMF), 7,6% einen Proliferationsinhibitor (PSI: Everolimus oder Sirolimus) und 11% Azathioprin. Eine Kombinationstherapie mit Cyclosporin und Mycophenolsäure ist bis 5 Jahre nach HTx die meist eingesetzte immunsuppressive Behandlungform (33,9%). Eine Kombinationstherapie mit Cyclosporin und einem Proliferationssignalinhibitor

wird bei 10,1% der Patienten durchgeführt (2). In einer Phase-I Studie wurde bei 30 Herztransplantierten mit milden Abstossungsreaktionen die Immunsuppression erstmals von July 1990 bis May 1991 von Azathioprin auf MMF umgestellt. Bei 2/3 dieser Patienten konnte die Rejektion damit erfolgreich behandelt werden und die MMF-Behandlung wurde in diesen Patienten im Mittel 430 Tage fortgesetzt (11, 12). Diese ersten Ergebnisse bildeten die Grundlage für eine Folgestudie, welche 650 Patienten aus weltweit 28 Zentren in den Jahren 1994 bis 1995 einschloss (13). 289 de-novo Herztransplantierte erhielten MMF und weitere 289 Patienten Azathioprin. Im MMF Arm war die Einjahresmortalität mit 6,2% deutlich niedriger als bei azathioprinbehandelten Teilnehmern (11,4%). Auch traten in dieser Studiengruppe weniger bedeutsame Rejektionen auf (45%) im Vergleich zu Azathioprin (52,9%). Diese Ergebnisse wurden im August 1998 berichtet und in der Folge erhielt MMF die arzneimittelrechtliche Zulassung. In vielen Transplantationszentren wurde dann MMF rasch in das jeweilige Immunsuppressionsprotokoll übernommen und zunehmend anstelle von Azathioprin eingesetzt. Heute ist MMF mit 74% die am meisten eingesetzte Substanz zur basalen Immunsuppression, zumeist in Kombination mit Cyclosporin oder Tacrolimus (2). EC-MPS (enteric coated mycophenolate sodium) ist als magensaftresistentes Natriumsalz eine galenische Modifikation der Mycophenolsäure (MPA) (14). Die verzögerte Freisetzung im gastrointestinalen Trakt mit anschliessender hepatischer Metabolisierung führt zu Blutspitzenkonzentrationen mit ca. einstündiger Verzögerung im Vergleich zu MMF bei gleich hoher Gesamtexposition von MPA. EC-MPS besitzt für die HTx keine Zulassung und die Verordnung ist dadurch auf den „Off-Label“ Gebrauch limitiert. Bis zur im Juli 2007 erschienen Publikation eigener am Deutschen Herzzentrum Berlin erworbener klinischer Erfahrungen mit Everolimus im Vergleich zu MMF in der klinischen Herztransplantation aus den Jahren Juni 2004 bis Dezember 2005 gab es diesbezüglich keine in der Literatur mitgeteilten Daten mit Ausnahme des Berichts über die Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit von Everolimus im Vergleich mit Azathioprin nach HTx im August 2003 unter Beteiligung des DHZB (15, 16). Hierin wurden die Ergebnisse einer Phase-III und als Zulassungsstudie (Acronym RADB253) konzipierten Untersuchung mitgeteilt. 634 weltweit eingeschlossene Patienten wurden prospektiv randomisiert und erhielten

entweder Everolimus in einer fixen, nicht blutspiegeladaptierten Tagesdosierung von 1,5mg bzw. 3 mg oder Azathioprin in Kombination mit hochdosiertem Cyclosporin und Steroiden. Nach 12 Monaten hatten unter Everolimus 32,2% (3mg Gruppe) sowie 41,6% (1,5mg Gruppe) der Patienten signifikant weniger bedeutsame, biopsiegestützte Rejektion erfahren im Vergleich zu Azathioprin (52,8%) und der intrakoronare Ultraschall wies 12 Monate nach HTx eine geringere Zunahme der mittleren maximalen Intimadicke sowie eine geringere Inzidenz der makrovaskulären Transplantatvaskulopathie (35,7% unter 1,5mg und 30,4% unter 3 mg Everolimus) im Vergleich zu Azathioprin (52,8%) auf. Die CMV-Infektionrate konnte von 21,5% in der Azathiopringruppe auf 7,7% (1,5mg Everolimusgruppe) bzw. von 7,6% (3mg Everolimusgruppe) gesenkt werden. In einem nicht unerheblichen Patientenkollektiv kam es zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Der mittlere Kreatininwert nach 12 Monaten stieg auf 181 μ mol (1,5mg Everolimusgruppe) bzw. 189 μ mol (3mg Everolimusgruppe) gegenüber 147 μ mol in der Azathiopringruppe. Aufgrund der Nierenfunktionsverschlechterung in der Everolimusgruppe blieb Everolimus die Zulassung durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) versagt. Andererseits wurde Everolimus in Deutschland und im übrigen Europa für die HTx ab März 2004 durch die EMEA unter der Auflage zugelassen, dass in everolimusbehandelten HTx-Patienten die jeweiligen Cyclosporinalblutspiegelzielwerte abgesenkt und entsprechende Daten in einer Folgestudie (Acronym RAD2411) werden sollten.

Hauptsächlich bedingt durch die lebenslang erforderliche immunsuppressive Therapie steigt mit der Dauer nach HTx die hiermit bedingte Komorbidität an (2). Vordergründig leidet ein großer Teil Herztransplantierter unter arterieller Hypertonie, Lipidstoffwechselerkrankungen und Diabetes mellitus. Bis 10 Jahre nach HTx haben 97,4% der Patienten eine behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie und 93,5% eine nach Standard mit Statinen zu behandelte Fettstoffwechselerkrankung entwickelt. Im 10. Jahr nach HTX werden 38,6% wegen Diabetes mellitus behandelt. Der größte Teil von Fällen von Diabetes mellitus bestand hier schon vor HTx. Im besonderen leiden in zunehmender Zahl Herztransplantierte an einer Niereninsuffizienz unterschiedlichen Grades (17, 18) (19-29) (30-38). In der aktuellen

Todesursachenstatistik des ISHLT Registers aus 2009 wird die Niereninsuffizienz als unmittelbare Todesursache mit 1% im ersten und mit 5,8% bis zum 10. Jahr nach HTx angegeben, in den Jahren danach versterben insgesamt bis zu 8,4% der Patienten infolge einer Niereninsuffizienz. Hat ein Empfänger vor HTx einen Kreatininwert über 2,5 mg/dl oder ein Dialyseverfahren benötigt, so ist das Risiko innerhalb des ersten Jahres nach HTx eine Niereninsuffizienz zu entwickeln, wenn er vor Htx an einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem (VAD: ventricular assist device) angeschlossen war 1,73-fach erhöht. War eine intravenöse Antibiotikatherapie vor HTx notwendig so besteht ein 1,66-fach erhöhtes Risiko eine Niereninsuffizienz im ersten Jahr nach HTx zu entwickeln. Bestand vor Htx eine Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten von 2mg/dl oder 2,5mg/dl so war die Inzidenz einer weiter bestehenden bedeutsamen Niereninsuffizienz im ersten Jahr nach nach HTx 2,5-fach bzw. 4,7-fach erhöht. Das Risiko im ersten Jahr nach HTx eine Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten über 2,5mg/dl oder Dialysepflicht zu entwickeln unabhängig von der Nierenfunktion vor HTx liegt 1,44-fach bzw. 1,4-fach erhöht, wenn der Patient zum Entlassungszeitpunkt einen PSI bzw. Azathioprin erhielt. Weist ein HTx-Patient unabhängig von seinem Empfängeralter bei Htx einen Kreatininwert von über 2,5 mg/dl am Ende des ersten Jahres nach HTx auf, so liegt die Gesamtsterbewahrscheinlichkeit 2,1-fach über der Norm. Ist der Empfänger älter als 31 Jahre so ist die Sterbewahrscheinlichkeit um 1,86-fach erhöht. Die Sterbewahrscheinlichkeit bei einem unter 30-jährigen Empfänger mit einem Kreatininwert über 2,5 mg/dl ist höher. Die Diskrepanz lässt sich aus dem Altersunterschied dadurch erklären, dass unter 30-jährige im Vergleich zu älteren eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit bei einem Kreatininwert von über 2 mg/dl besitzen (1,99-fach versus 1,47-fach). Selbst ein Alter von über 60 Jahren bei Empfängern steigert nicht das Sterblichkeitsrisiko aufgrund einer Niereninsuffizienz: bei einem Kreatininwert von 2 mg/dl ist das Risiko in dieser Altersgruppe zu versterben 1,48-fach erhöht. Damit gewinnt die Niereninsuffizienz post HTx in jüngeren Patienten eine größere Bedeutung und sollte auch in Studien berücksichtigt werden. Nach allogener Organtransplantation unter Ausschluss von nierentransplantierten Patienten wurden in einer Studie 69.321 Patienten aus einer zusammengeführten amerikanischen

Datenbank („Medicare“, „Medicaid“ und „Death Master File“). untersucht. Bei 11.426 Patienten trat im Verlauf nach Tx ein Nierenversagen auf definiert als glomeruläre Filtrationsrate unter 29ml/min/1,73qmKÖF. Signifikant war das Nierenversagen assoziiert mit zunehmendem Empfängeralter (pro 10-Jahre Alterssprung 1,36) zum Zeitpunkt der Tx, sowie mit einer vor Tx bestehenden Hepatitis-C Infektion (1,15), arterieller Hypertonie (1,18) und Diabetes mellitus (1,42) und am höchstens mit einem post-Tx aufgetretenen akuten Nierenversagen (2,13). Das Fünf-Jahresrisiko für ein Eintreten eines chronischen Nierenversagens nach besagten Kriterien lag bei 7 bis 21% in Abhängigkeit vom transplantierten Organ. Nach Htx wurden 24.024 Patienten untersucht, von denen 48% eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 89ml/min/1,73qmKÖF aufwiesen. 2,5% wiesen eine bedeutsame GFR von kleiner 29ml/min/1.73qmKÖF auf. 79,9% dieser Patienten hatten Cyclosporin in der basalen Immunsuppression integriert und der größte Teil (73,1%) der Patienten war vor dem Jahr 1998 herztransplantiert worden. Das Kumulative Risiko für eine Nierenversagen mit <29ml/min/1.73qmKÖF lag nach 1, 3 und 5 Jahren bei 1,9%, 6,8% bzw. 10,9%.

Das folgende Buchkapitel zur klinischen Herztransplantation fasst Geschichte, Indikation, Kontraindikation, Patientenlistung, Spenderorgankriterien, chirurgische Techniken und die umfassende Nachsorge als Hintergrundinformation zur vorliegenden Habilitationsschrift zusammen.

Lehmkuhl H, Hetzer R. Herztransplantation. In: M.G. Krukemeyer, A. E. Lison. Transplantationsmedizin. Walter de Gruyter Verlag, Berlin – New York 2006, Seiten 123-148).

2. Eigene Arbeiten

2.1. Monozentrische, retrospektive Studie zur Behandlung mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Azathioprin

Mycophenolatmofetil (MMF) ist in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden zur Prophylaxe von Abstossungsreaktionen nach HTx seit 1998 zugelassen. Die Zulassungsstudie für MMF zeigte im Vergleich zu Azathioprin eine überlegene Wirksamkeit bezüglich Abstossungsreaktionen und Patientenüberleben in den ersten 12 Monaten nach HTx (13). Langzeitergebnisse über 10 Jahre nach HTx unter Einsatz von MMF sind bis heute in der Literatur nicht berichtet worden. Eigene Untersuchungen am Deutschen Herzzentrum Berlin sollen einen Vergleich zwischen MMF und Azathioprin in der Langzeitanwendung bei Patienten analysieren, welche daneben Cyclosporin und Steroide erhielten. Ziel ist es, den Stellenwert von MMF als Komparator zu Azathioprin zu definieren.

Zugrunde liegende Publikation:

Dandel M., Jasaityte R., **Lehmkuhl H.**, Knosalla C., Hetzer R.. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil: long-term efficacy and safety after heart transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2585-8.

Die Analyse bezieht sich auf in den Jahren 1994 bis 2003 herztransplantierte Patienten. Nach Abschluss der Zulassungsstudie unter Beteiligung des DHZB und arzneimittelbehördlicher Zulassung wurde ab dem Jahr 2000 MMF in das Immunsuppressionsprotokoll am DHZB aufgenommen. Die zugrunde liegende Arbeit konnte zeigen, dass im Langzeitverlauf bis 14 Jahre nach Htx mehr (47,9%) mit Azathioprin behandelte Patienten verstorben waren als unter MMF (18,3%). Die 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten unter MMF sind im Vergleich zu Azathioprin höher (MMF: 94% versus AZA: 81% bzw. MMF: 82% versus AZA: 61%). Die Rejektionsrate pro Patient lag bei MMF behandelten Patienten deutlich niedriger (0,2 versus 0,31) wie auch die behandlungsbedürftige Rejektionsrate pro Patient (0,96 versus 1,24) im Vergleich zu Azathioprin.

Die vorliegenden Literaturdaten aus der Zulassungsstudie (13) sowie die eigenen Langzeitergebnisse mit MMF bestätigen die klinische Überlegenheit von MMF und rechtfertigen MMF als Ersatz für Azathioprin in der klinischen Routine. Künftige Arzneimittelstudien mit neueren Immunsuppressiva müssen sich an diesem nun geltenden Standard (Cyclosporin, Steroide, MMF) zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen messen.

2.2. Multizentrische, prospektive Studie zur Behandlung mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Mycophenolatnatrium

Mycophenolatnatrium (EC-MPS; „enteric-coated mycophenolate sodium) ist ein neueres Immunsuppressivum und besitzt – wie auch MMF – die Mycophenolsäure als aktiven Wirkmetaboliten. EC-MPS unterscheidet sich von MMF durch eine veränderte, magensaftresistente Galenik (14). EC-MPS ist damit ein Komparator und mögliche Alternative zu MMF aber in der klinischen Herztransplantation unter kontrollierten Studienbedingungen nicht erprobt. Es wurde prospektiv und randomisiert untersucht, ob EC-MPS dem MMF bezüglich Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit nach Herztransplantation vergleichbar ist. Wegen der andersartigen Galenik wurden ergänzend pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt. Alle Patienten erhielten zur Immunsuppression neben EC-MPS oder MMF eine Kombination mit Cyclosporin und Steroiden. Die Ergebnisse dieser Studie sollten zur Diskussion beitragen, ob EC-MPS als alternativer Komparator zu MMF in künftigen Studien mit neueren Immunsuppressiva dienen und ob die Studienergebnisse eine arzneimittelbehördliche Zulassung rechtfertigen könnten.

Zugrunde liegende Publikationen:

Lehmkuhl H., Hummel M., Kobashigawa J., Ladenburger S., Rothenburger M., Sack F., Dengler T., Hetzer R.. Enteric-coated mycophenolate-sodium (EC-MPS) in heart transplantation: Efficacy, safety and pharmacokinetic compared to MMF. *Transplant Proc* 2008;40(4):953-955.

Kobashigawa J., Renlund D., Gerosa G., Almenar L., Eisen H., Keogh A., **Lehmkuhl H.**, Livi U., Ross H., Segovia J., Yonan N.. Similar efficacy and safety of enteric-coated

mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(8):935-941.

Die zugrunde liegenden Arbeiten konnten in 154 de-novo Herztransplantierten zeigen, dass EC-MPS und MMF nicht signifikant unterschiedlich wirksam sind. Die Einjahresüberlebensrate unterschied sich nicht in beiden Behandlungsgruppen signifikant (EC-MPS: 94,9% versus 90,8%). Es traten gleich hohe, durch Myokardbiopsie bewiesene und klinisch bedeutsame (ISHLT Grad > 3A) behandelte Rejektionsraten (EC-MPS: 35,9% versus MMF: 34,2%) nach 12 Monaten auf. Eine Niereninsuffizienz bestand im Mittel in beiden Kollektiven bei 33,3% (EC-MPS) und 38,2% (MMF) der Patienten. Am Tag 90 nach HTx wurde eine pharmakokinetische Untersuchung von EC-MPS und MMF durchgeführt. Beide Wirkstoffe enthalten die Mycophenolsäure (MPA) als aktiven Wirkmetaboliten und es wurde gezeigt, dass die Exposition in beiden Gruppen sich nicht signifikant unterschied. Für EC-MPS war die Spitzenblutkonzentration (C_{max}) 25.1 ± 23.0 µg/ml und die Gesamtexposition gemessen aus dem Flächenintegral unterhalb der zeitabhängigen C_{max}-Werte (AUC; „area-under-curve“) 65.8 ± 34.3 µg/h/ml. Für MMF lag die C_{max} bei 33.8 ± 19.4 µg/ml und die AUC bei 71.3 ± 26.1 µg/h/ml. Damit wurde einerseits bestätigt, dass MMF - wie auch in der Zulassungsstudie - eine hohe Wirksamkeit besitzt und andererseits gezeigt, dass EC-MPS eine MMF vergleichbare Effektivität zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen besitzt. Damit wurde die Grundlage geschaffen, für EC-MPS eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Herztransplantation zu beantragen sowie EC-MPS als Alternative zu MMF in künftigen Studien mit neueren Immunsuppressiva anwenden zu können.

2.3. Monozentrische, retrospektive Studie zur Nierenfunktion nach Herztransplantation und Implikationen für eine cyclosporinsparende Immunsuppression mit Everolimus

Eigene und als Kongressbeitrag (39) publizierte Daten zur Nierenfunktion von 228 in den Jahren 1996 bis 2000 herztransplantierten Patienten, welche mindestens das erste Jahr überlebten und für weitere 4 Jahre verfolgt werden konnten sowie Cyclosporin, Azathioprin und Steroiden zur Immunsuppression erhielten liegen vor. Diese Analyse wurde im Rahmen einer Promotionsarbeit von Frau Nadine Zöphel am DHZB durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sowie die Analyse von zur Nierentransplantation gelisteten herztransplantierten Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und die Ergebnisse einer sequentiellen Nierentransplantation in herztransplantierten Patienten sollten in die Diskussion einfließen, ob Everolimus als Alternative zu MMF in ein cyclosporinsparendes Immunsuppressionsprotokoll des DHZB aufgenommen werden sollte. Im Kontext der Niereninsuffizienz nach HTx sollte der klinische Stellenwert für Everolimus nach arzneimittelbehördlicher Zulassung in Europa und Abschluss erster eigener klinischer Erfahrungen in einer ersten Phase definiert werden.

Zugrunde liegende Publikationen:

Rosenberger C, Stein J, Jurgensen JS, Eible N, Bachmann U, Kemper D, Knosalla C, Hetzer R, Frei U, **Lehmkuhl H**, Reinke P. Risk stratification for renal transplantation after cardiac or lung transplantation: single-center experience and review of the literature. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(4):260-6

Lehmkuhl H., Ross H., Eisen H., Valantine H. Everolimus (Certican®) in heart transplantation: Optimizing Renal Function Through Minimizing Cyclosporine Exposure. *Transplant Proc* 2005;10:4145-9

Zuckermann A., Manito N., Epailly E., Fiane A., Bara C., Delgado J.F., **Lehmkuhl H.**, Ross H., Eisen H., Chapman J., Valantine H.. Multidisciplinary insights on clinical insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(2):141-9

Die Analyse der Grundgesamtheit von 228 herztransplantierten Patienten zeigte im Kern, dass die Nierenfunktion – beschrieben als glomeruläre Filtrationsrate (GFR (40)) schon im Mittel vor HTx mit einer GFR von 62ml/min/1,73qmKÖF eingeschränkt war. Die GFR fiel auf 48ml/min/1,73qmKÖF und weiter auf 46ml/min/1,73qmKÖF 12 bzw. 48 Monate nach HTx. Vor HTx hatten 50% der Patienten eine GFR <59ml/min/1,73qmKÖF und 48 Monate post-HTx zeigten 19% der Patienten eine GFR <29ml/min/1,73qmKÖF. 48% der Patienten zeigten eine Progression der GFR-Abnahme bis 12 Monate nach HTx und 22% nach HTx bis zu 48 Monaten. Ein erhöhter Talblutspiegel für Cyclosporin 6 und 12 Monate nach HTx sowie eine Anämie 6 Monate nach HTx waren bedeutsame Prädiktoren für die Entwicklung einer bedeutsamen Niereninsuffizienz 48 Monate nach HTx. 3% der Patienten waren chronisch dialysepflichtig geworden (39). Dialysepflichtige Herztransplantierte profitieren von der Aufnahme auf die Warteliste für eine sequentielle Nierentransplantation und weisen nach erfolgter Nierentransplantation eine höhere Überlebenschance auf gegenüber zur Nierentransplantation gelisteter Patienten (18, 21, 33). Eine cyclosporinsparende Immunsuppression hat positive Implikationen für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach HTx und könnte erreicht werden, wenn alternativ zu Azathioprin, MMF oder EC-MPS ein Proliferationssignalinhibitor wie Everolimus eingesetzt würde (41, 42). Everolimus mit verminderter Cyclosporinexposition ist im Vergleich zu MMF oder EC-MPS in der klinischen Herztransplantation unter kontrollierten Studienbedingungen nicht erprobt.

2.4. Monozentrische, retrospektive Studie zur Behandlung mit Everolimus im Vergleich zu Mycophenolatmofetil und verminderter Cyclosporinexposition

Everolimus in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden wurde in Deutschland für die Verhinderung von Abstossungsreaktionen nach Herztransplantation im März 2004 zugelassen und in das Immunsuppressionsprotokoll am DHZB im Juni 2004 aufgenommen. Mit Ausnahme der Zulassungsstudie (16) bestanden weltweit keine

klinischen Erfahrungen in einer routinemäßigen Anwendung von Everolimus nach HTx. In der Zulassungsstudie wurden fixe, nicht blutspiegeladaptierte Dosierungen von Everolimus eingesetzt und die Cyclosporinexposition nicht vermindert. Der Vergleichsarm war eine mit Azathioprin behandelte Patientengruppe. In dieser Studie traten in der Everolimusgruppe vermehrte Fälle von bedeutsamer Niereninsuffizienz auf, weswegen die Zulassung für Everolimus in den USA durch die Arzneimittelbehörde FDA versagt wurde. In eigenen Untersuchungen wurde retrospektiv untersucht, ob die Nierenfunktion unter blutspiegelkontrollierte Anpassung von Everolimus und gleichzeitiger Absenkung der Cyclosporinexposition günstig beeinflusst werden könnte, ohne dass hierbei mehr Abstossungsreaktionen auftraten (43, 44). Der Vergleichsarm sollte eine nach aktuellem Stand im Jahre 2004 und Standard behandelte Patientengruppe sein. MMF wurde gewählt, weil es seit dem Jahr 2000 im Immunsuppressionprotokoll im DHZB aufgeführt ist und im Vergleich zu Azathioprin eine höhere Wirksamkeit (siehe Abschnitt 2.1. dieser Arbeit) besitzt. EC-MPS wurde in Vorarbeiten als gleichwirksamer Kompetitor zu MMF (siehe Abschnitt 2.2. dieser Arbeit) beschrieben aber für den Vergleichsarm nicht gewählt, weil es nicht für die HTx zugelassen ist und im „off-label“ Gebrauch bei nur wenigen Patienten eingesetzt wird.

Zugrunde liegende Publikation:

Lehmkuhl H., Mai D., Dandel M., Knosalla C., Hiemann N., Grauhan O., Huebler M., Pasic M., Weng Y., Meyer R., Rothenburger M., Hummel M., Hetzer R.. Observational study with everolimus (Certican®) in combination with low-dose ciclosporin A in *de novo* heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2007;26(7):700-704.

Die zugrunde liegende Arbeit konnte in 52 Herztransplantierten zeigen, dass der mittlere Cyclosporinalblutspiegel kontinuierlich nach 12 Monaten unter Everolimus im Vergleich zu MMF signifikant stärker absenkt (EVE: 101±26 ng/ml versus MMF: 160±41 ng/ml) wurde. Bei verminderter Cyclosporinexposition traten nicht mehr bedeutsame Rejektionen im ersten Jahr unter Everolimus (EVE: 23,6% versus MMF: 28,5%) auf. Eine nach dem 3. Monat stabilisierte Niereninsuffizienz bestand im Mittel in beiden Kollektiven. Die relative Abnahme der glomerulären Filtrationsrate war bis 12 Monate nach HTx in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (EVE: von

71±29 ml/min/1.73m² auf 57±27 ml/min/1.73m² versus MMF: 73±22 ml/min/1.73m² auf 44±24 ml/min/1.73m²).

Damit wurde die Annahme bestätigt, dass ein blutspiegelkontrollierter Einsatz von Everolimus unter gleichzeitig verminderter Gabe von Cyclosporin die Nierenfunktion schützen kann ohne ein vermehrtes Auftreten von Abstossungsreaktionen. Auch wurde die Grundlage geschaffen, eine kontrollierte und randomisierte Studie durchzuführen, bei der diese ersten institutseigenen Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv prospektive bestätigt werden könnten.

2.5. Multizentrische, prospektive Studie zur Behandlung mit Everolimus im Vergleich zu Mycophenolatmofetil und verminderter Cyclosporinexposition

Es wurde prospektiv und randomisiert untersucht, ob die Nierenfunktion durch Absenkung der Cyclosporinexposition bei everolimusbehandelten Herztransplantierten günstig beeinflusst werden kann, ohne dass hierbei mehr Abstossungsreaktionen auftreten. Daneben wurden auch Aspekte der Arzneimittelsicherheit beleuchtet. Anders als in der Zulassungsstudie wurde Everolimus blutspiegelkontrolliert eingesetzt (43, 44). Der Vergleichsarm war eine nach aktuellem Stand und Standard behandelte Patientengruppe, welche MMF in Kombination mit Cyclosporin erhielt. MMF wurde gewählt, weil es im Vergleich zu Azathioprin eine höhere Wirksamkeit (siehe Abschnitt 2.1. dieser Arbeit) und eine weite Verbreitung in der klinischen Verordnung nach HTx besitzt. EC-MPS ist ein gleichwirksamer Kompetitor zu MMF (siehe Abschnitt 2.2. dieser Arbeit). EC-MPS wurde nicht gewählt, weil es für die HTx nicht zugelassen ist und im „off-label“ Gebrauch keine weite Verbreitung in der Verordnung nach HTx besitzt. Die jeweiligen Zielwerte für die Cyclosporinblutspiegel waren bereits definiert worden (siehe Abschnitt 2.4. dieser Arbeit).

Zugrunde liegende Publikation:

Lehmkuhl H, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, Gandjbakhch I, Musumeci F, Hexham JM, Mange KC, Livi U. Everolimus with reduced-exposure cyclosporine versus MMF with standard-exposure cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation* 2009;88(1):115-122.

Die Arbeit konnte zeigen, dass unter immunsuppressiver Behandlung von Herztransplantierten mit Everolimus im Vergleich zu MMF und Kombinationsbehandlung mit Cyclosporin der mittlere Cyclosporinblutspiegel (C₀) kontinuierlich bis zu 12 Monaten nach HTx signifikant absinkt (EVE: 110±50 ng/ml versus MMF: 180±55 ng/ml) werden konnte. Bei verminderter Cyclosporinexposition traten nicht mehr bedeutsame Rejektionen im ersten Jahr nach HTx unter Everolimus (EVE: 22,8% versus MMF: 29,8%) auf. Auch unterschied sich nicht die Einjahresüberlebensrate in beiden Behandlungsgruppen signifikant (EVE: 89,1% versus 88,1%). Eine zunehmende aber nach dem 3. Monat stabilisierte Niereninsuffizienz bestand im Mittel in beiden Kollektiven. Die relative Abnahme der glomerulären Filtrationsrate war bis 12 Monate nach HTx in beiden Gruppen gleich (EVE: von 72,5±27,9 ml/min/1.73m² auf 68,7±27,7 ml/min/1.73m² versus MMF: 76,8±32,1 ml/min/1.73m² auf 71,8±29,8 ml/min/1.73m²). Damit wurden die zuvor erhobenen, institutseigenen Ergebnisse bestätigt. Auch wurde die Datengrundlage geschaffen, der europäischen Arzneimittelbehörde EMA über positive Erfahrungen mit Everolimus in der HTx berichten und die Zulassung bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA beantragen zu können.

3. Diskussion

In den letzten 25 Jahren hat sich die Herztransplantation zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz für ausgewählte Patienten fest etabliert, da hierdurch ein verlängertes Überleben mit verbesserter Lebensqualität verbunden ist (1-5, 8). Zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen und Graftversagen ist eine lebenslange Immunsuppression erforderlich. Hier stehen drei unterschiedliche Pharmakongruppen zur Verfügung: a) Glukokortikoide, b) Calcineurininhibitoren und c) antiproliferative oder antimetabolische Substanzen (6). Zumeist erhalten Herztransplantierte eine

Kombination aus allen drei Pharmakongruppen (sog. „Tripeltherapie“). Aus der Vielzahl von Immunsuppressiva zur Proliferationshemmung von T- und B-Lymphozyten werden wegen hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit heute als antimetabolische Substanzen entweder Purinbiosyntheseinhibitoren (Azathioprin) oder Inhibitoren der Inosinmono-phosphatdehydrogenase (Mycophenolsäure als Mofetil (MMF) oder als Natriumsalz (EC-MPS)) eingesetzt (2, 45) (8, 46-49). Als antiproliferative Substanzen kommen Everolimus oder Sirolimus (sog. mTOR-Inhibitoren; „mammalian target of rapamycine“) zur Anwendung. Studiendaten bis zu 3 Jahre nach HTx zeigen eine Überlegenheit von MMF gegenüber Azathioprin (13, 50). In Kombination mit Cyclosporin treten deutlich weniger Abstossungsreaktionen auf und auch die 1- und 3-Jahresüberlebens-raten für MMF sind höher (96% versus 93% bzw. 91% versus 86%). Aus diesem Grunde hat MMF bis heute den Einsatz von Azathioprin praktisch verdrängt. Die Registerdaten der ISHLT zeigen, dass nach dem Jahre 2004 76% der Herztransplantierten ein Jahr nach HTx und 66% 5 Jahre nach HTx MMF anstelle von Azathioprin erhielten (2). Literaturdaten über die Ergebnisse einer Langzeitanwendung von MMF nach HTx existieren nicht. 357 Patienten, welche sich in den Jahren 1994 bis 2003 am Deutschen Herzzentrum Berlin herztransplantiert wurden hatten in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden entweder Azathioprin oder MMF erhalten. In der Nachbeobachtungszeit von bis zu 14 Jahren (8 Jahre im Median) war die für 3 Monate nach Htx konditionale 10-Jahresüberlebensrate von MMF um 34% höher (MMF: 82% versus AZA: 61%). In diesem Langzeitverlauf war die kumulative Rate an klinisch bedeutsamen Rejektionen unter Azathioprin 4-fach erhöht. Patienten, welche ursprünglich anfangs noch Azathioprin erhielten, dann aber im ersten Jahr nach HTx auf MMF wechselten, entwickelten ein ähnlich gutes Langzeitergebnis, vergleichbar mit der alleinigen MMF-Gruppe. Diese retrospektive Studie bestätigte die in der Literatur beschriebenen guten Kurzeitergebnisse bis zu 3 Jahre nach HTx und schließt die Wissenslücke um Langzeitergebnisse. Aufgrund dessen ist es heute kaum noch vertretbar, Herztransplantierte auf Azathioprin einzustellen.

Unter Behandlung mit Mycophenolsäure (MPA) als Mofetil können bis zu 2/3 der Transplantierten gastroenterologische Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoen, Dyspepsie, abdominelle Distensionen oder Schmerzen

entwickeln (14). Unter der Vorstellung, dass dies nicht selbst an der eigentlichen Mycophenolsäure allein liegen könnte, sondern an ihrer galenischen Form als Mofetil wurde eine galenische Modifikation der Mycophenolsäure als magensaftresistentes Natriumsalz (EC-MPS) entwickelt. Die verzögerte Freisetzung im gastrointestinalen Trakt und hepatische Metabolisierung zu MPA führt zu Blutspitzenkonzentrationen mit ca. einstündiger Verzögerung im Vergleich zu MMF bei gleich hoher Gesamtexposition. Daten aus der Nierentransplantation bei dem Vergleich von MMF und EC-MPS zeigten eine gleich gute und hohe Wirksamkeit in der Verhinderung von Abstossungsreaktionen, aber ein geringeres Auftreten gastroenterologischer Beschwerden (51). Aus diesem Grunde wurde erstmals eine prospektive und randomisierte Studie bei Hertransplantierten durchgeführt. Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit von EC-MPS im Vergleich zu MMF in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden im ersten Jahr nach HTx wurden analysiert. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen für beide Wirkstoffe eine vergleichbare Wirksamkeit in der Verhinderung von Abstossungsreaktionen und Graftversagen. Die Gesamtexposition von MPA in beiden Patientengruppen und auch das Verträglichkeitsprofil sind vergleichbar. Lediglich ein statistischer Trend ohne Signifikanz für weniger Diarrhoen unter EC-MPS konnte gezeigt werden. Die Rate an niereninsuffizienten Patienten war mit 33,3% (EC-MPS) und 38,2% (MMF) statistisch nicht signifikant unterschiedlich und mit den Daten aus dem aktuellen Register der ISHLT vergleichbar. Das ISHLT Register beschreibt eine klinisch bedeutsame Niereninsuffizienz bei 27,2% der Patienten im ersten Jahr nach HTx. Ein Jahr nach HTx liegt ein pathologisch erhöhter Kreatininwert bis 2,5 mg/dl bei 18,5%, ein Kreatininwert über 2,5 mg/dl bei 7% und eine chronische Dialysepflicht bei 1,4% der Patienten vor. Eine sequentielle Nierentransplantation (NTx) erfolgte bei 0,3% der Patienten im ersten Jahr nach HTx. Eigene Untersuchungen in herztransplantierten und zugleich chronisch dialysepflichtigen Patienten am DHZB zeigen ein verbessertes 5-Jahresüberleben nach sequentieller Nierentransplantation im Vergleich zu Herztransplantierten auf der NTx-Warteliste (84.6% versus 56.5%).

EC-MPS kommt heute im Vergleich zu MMF nur selten in Herztransplantierten zum Einsatz. Dies liegt vor allem an der fehlenden arzneimittelbehördlichen Zulassung für

die Verhinderung von Abstossungsreaktionen nach HTx und damit verbundenen Limitierungen im „off-Label“ Gebrauch.

Neben arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Arteriosklerose kann den Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) eine große Bedeutung für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Niereninsuffizienz beigemessen werden (17-37). Daneben kann die nephrotoxische Wirkung von Calcineurininhibitoren durch andere Medikamente weiter verschlechtert werden. Obwohl sie selbst keine intrinsische nephrotoxische Wirkung besitzt, zählt auch die Gruppe der mTOR-Inhibitoren mit Everolimus dazu. Everolimus ist eine antiproliferative Substanz und hat in der Nierentransplantation im Vergleich zu Azathioprin eine Überlegenheit in der Verhinderung von Abstossungsreaktionen und Graftversagen bewiesen (52-58).

Für die Herztransplantation liegt bislang eine Phase-III prospektive, randomisierte Studie (Acronym RADB253) zum Vergleich von Everolimus und Azathioprin vor und das DHZB war ein an dieser Studie teilnehmendes Zentrum (16). Diese Studie wurde als Zulassungsstudie konzipiert und belegte eine Überlegenheit für Everolimus in der Verhinderung von Abstossungsreaktionen, der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie und dem Auftreten von Cytomegalievirusinfektionen. Nachteilig in dieser Studie war die Umstände, dass einerseits Everolimus in fixen Tagesdosierungen ohne therapeutisches Drugmonitoring verabreicht und andererseits in diesen Gruppen eine adäquate, stärkere Absenkung des Cyclosporinalblutspiegels nicht durchgeführt wurde. Wegen der Potenzierung der cyclosporinassozierten Nephrotoxizität durch Everolimus entwickelte in dieser Studie ein bedeutsamer Anteil an Patienten eine Niereninsuffizienz. Der mittlere Kreatininwert nach 12 Monaten lag bei 181 μ mol (1,5mg Everolimusgruppe) bzw. 189 μ mol (3mg Everolimusgruppe) gegenüber 147 μ mol in der Azathiopringruppe. Aufgrund der Nierenfunktionsverschlechterung in der Everolimusgruppe blieb Everolimus die Zulassung durch die nordamerikanische Arzneimittelbehörde FDA bis heute versagt. In Europa andererseits wurde Everolimus für die Herztransplantation im Jahre 2004 durch die EMEA und in Deutschland im März 2004 zugelassen. Am DHZB wurde Everolimus als Alternative zu MMF im Juni 2004 in das Immunsuppressionprotokoll aufgenommen und erstmals weltweit in der klinischen Routine unter Rahmenbedingungen einer nicht-

interventionellen Phase-IV Beobachtungsstudie bis 2005 eingesetzt (15). Parallel hierzu wurde eine europaweite, ebenfalls als Phase-IV definierte, aber prospektive und randomisierte Studie (Acronym RAD2411) konzipiert, in deren Design Erfahrungen aus der zuvor genannten DHZB-Phase-IV Studie einfließen. Anders als in der ursprünglichen Zulassungsstudie RADB253 wurde MMF als Komparator gewählt, da einerseits MMF die verbreitetste antimetabolische Substanz in der HTx ist, EC-MPS für die HTx keine Zulassung besitzt und die Anwendung von Azathioprin nach HTx heute weitestgehend verlassen ist.

Die Ergebnisse unserer monozentrischen und retrospektiven Studie zeigt, dass in der Everolimusgruppe der mittlere Cyclosporinalblutspiegel im ersten Monat nach HTx bis zum Monat 12 kontinuierlich um 58% abnahm ($240 \pm 57 \text{ ng/ml}$ auf $101 \pm 26 \text{ ng/ml}$) und im Monat 12 um 36,9% niedriger war als in der MMF-Gruppe ($160 \pm 41 \text{ ng/ml}$). Bei dieser kontrolliert verminderten Cyclosporinexposition traten nicht mehr bedeutsame Rejektionen im ersten Jahr unter Everolimus (23,6%) gegenüber MMF (28,5%) auf. Die Nierenfunktion stabilisierte sich in der Everolimusgruppe ab dem 3. und in der MMF-Gruppe ab dem 6. Monat. Nach 12 Monaten unterschieden sie sich nicht signifikant ($57 \pm 27 \text{ ml/min/1.73m}^2$ versus $44 \pm 24 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Damit waren weltweit erste klinische Erfahrungen mit dem Vergleich von Everolimus und MMF in der Herztransplantation gesammelt und berichtet worden. Cyclosporin sollte und kann in Kombination mit Everolimus niedriger dosiert werden mit einem Talblutzielspiegelwert von 100 ng/ml nach 12 Monaten. Hierunter muss nicht mit einer höheren Rejektionsrate gerechnet werden und eine Niereninsuffizienz erfährt eine Stabilisierung ab dem Monat 3 nach HTx und keine Verschlechterung im Vergleich zu Patienten welche MMF in Kombination mit standardisiertem Cyclosporin erhalten.

Die mulizentrisch, prospektiv und randomisiert durchgeführte Vergleichsstudie zwischen Everolimus und MMF bestätigte die oben genannten monozentrischen Ergebnisse. Die Unterschiedsergebnisse für Abstossungsreaktionen, Cyclosporinalblutspiegelwerte und Nierenfunktion sind vergleichbar. Der mittlere Cyclosporinalblutspiegel im ersten Monat nach HTx bis zum Monat 12 nahm in der Everolimusgruppe kontinuierlich um 55,1% ($245 \pm 99 \text{ ng/ml}$ auf $110 \pm 50 \text{ ng/ml}$) und lag im Monat 12 um 31,3% niedriger als in der MMF-Gruppe ($160 \pm 41 \text{ ng/ml}$). Auch hierbei traten

nicht mehr bedeutsame Rejektionen unter Everolimus (22,8%) gegenüber MMF (29,8%) auf. Die Nierenfunktion stabilisierte sich in beiden Medikamentengruppen ab dem 3. Monat. Nach 12 Monaten unterschieden sich die jeweiligen glomerulären Filtrationsraten nicht signifikant ($70,9 \pm 28,4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ für Everolimus versus $74 \pm 30,4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ für MMF). Damit liegen nun für die Herztransplantation Vergleichsdaten vor, aus denen für den Einsatz von Everolimus in Kombination mit Cyclosporin in der klinischen Routine die Handhabung einfacher sicherer wird: unter Minimierung der Cyclosporindosen können die Nierenfunktion ohne Effektivitätsverlust stabilisiert und weitere Vorteile aus den antiproliferativen Eigenschaften von Everolimus wie Verhinderung der Transplantatvaskulopathie und Verminderung der Cytomegalievirusinfektionsrate ausgeschöpft werden.

Im Ausblick kann von in Deutschland und übrigem Europa erhobenen Daten eine Zulassung von Everolimus für die Herztransplantation in den USA durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) nicht erwartet werden, da für eine solche immer auch amerikanische Studienpatienten akquiriert werden müssen. Hierauf zielt eine weitere, überwiegend in den USA durchgeführte und nun unter Beteiligung des DHZB abgeschlossene Studie (Acronym RAD2310), deren erste Ergebnismitteilungen im Jahre 2010 erwartet werden. Das Design dieser Studie ist dem der europäischen RAD2411 sehr ähnlich und zielt zur Nephroprotektion auf eine verminderte Cyclosporinexposition unter Everolimusmedikation ab. Aus den positiven Daten einer Cyclosporinverminderung unter Everolimus stellt sich nun die Frage nach einer Cyclosporinelimination oder calcineurininhibitorfreien Immunsuppression in Herztransplantierten. Hierzu wird eine internationale, unter Federführung des DHZB stehende Studie durchgeführt, in deren Studienarm ohne Einsatz eines Calcineurininhibitors (CNI; hier Cyclosporin oder Tacrolimus) Herztransplantierte ab dem 9. Monat nach HTx eine Kombination aus Everolimus und MMF mit Steroiden erhalten und mit dem Standardbehandlungsarm CNI plus Everolimus verglichen werden. Erste Ergebnisse werden im Jahre 2012 erwartet. In allen bislang durchgeführten Untersuchungen mit Everolimus in der Herztransplantation waren immer Patienten im Alter über 18 Jahre eingeschlossen. Klinische Studienergebnisse zu Everolimus für herztransplantierte Kinder oder

geschlechtsspezifische Untersuchungen existieren nicht. Eigene klinische Erfahrungen mit Everolimus am DHZB bestehen erstmalig weltweit in nun mehr als 20 Kindern. Die Ergebnisse sind jenen in Erwachsenen vergleichbar. Diese Erfahrungen begründen nun den Auftakt zur Etablierung eines weltweiten Entwicklungsprogramms für den Einsatz von Everolimus in der pädiatrischen Herz- und Nierentransplantation. Erste Ergebnisse werden frühestens 2015 erwartet. Geschlechtsspezifische Vergleichsuntersuchungen fehlen gänzlich und sollten nachgearbeitet und – gereicht werden.

4. Zusammenfassung

Weltweit sind bis heute mehr als 80.000 Herztransplantationen durchgeführt worden. Überwiegend erhalten heute Herztransplantierte eine Immunsuppression als Dreifachkombinationstherapie bestehend aus den Medikamentengruppen a) Calcineurininhibitor (CNI), b) Steroid und c) Antimetabolit oder Proliferationssignalinhibitor (PSI). Eine klinisch bedeutsame Niereninsuffizienz liegt bei 27,2% der Patienten 1 Jahr, bei 31,9% 5 Jahre und bei 38,3% 10 Jahre nach HTx vor. Neben arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Arteriosklerose wird den Calcineurininhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus eine große pathogenetische Bedeutung für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Niereninsuffizienz beigemessen.

Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Bestimmung des klinischen Stellenwertes von als Standard eingesetzten MMF sowie die Analyse der Wertigkeit von EC-MPS, ein direkter Kompetitor von MMF sowie die Bestimmung der Effektivität und Sicherheit des neuen PSI Everolimus in Kombination mit Cyclosporin im Vergleich zu MMF.

Klinische Datensätze von Herztransplantierten aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) und weltweit kooperierenden Zentren wurden auf Therapieeffektivität einer immunsuppressiven Behandlung geprüft und diese ferner im Kontext einer cyclosporinassoziierten Nephrotoxizität analysiert.

Eine monozentrische, retrospektive Studie analysiert die Effektivität einer Langzeittherapie mit MMF im Vergleich zu Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden, um den Stellenwert von MMF im Immunsuppressionsprotokoll des

DHZB und als Komparator für weiterführende Untersuchungen zu bestimmen. In einer multizentrischen, prospektiven Studie wurden Effektivität, Sicherheit und Pharmakokinetik von EC-MPS im Vergleich zu MMF untersucht. Diese Untersuchungen dienten der bestätigenden Bestimmung der klinischen Wertigkeit von MMF als Standardimmunsuppressivum in der Kurzzeitanwendung und der Prüfung des Stellenwertes von EC-MPS als direkter Klassenkompetitor und möglicher Komparator für weiterführende Untersuchungen mit Everolimus. In einer weiteren monozentrischen, retrospektiven Studie wurde die Effektivität von Everolimus im Vergleich zu MMF in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden bestimmt und im Kontext einer cyclosporinassoziierten Nephrotoxizität analysiert. Diese Studie diente der Bestimmung der klinischen Wertigkeit von Everolimus in Kombination mit dosisvermindertem Cyclosporin und damit verbundenem Einfluss auf die Nierenfunktion. Die Zwischenergebnisse aus diesen Untersuchungen flossen in die Konzeption einer weiteren, nun multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studie. In dieser Studie wurden in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden die Therapieeffektivität von Everolimus im Vergleich zu MMF untersucht und der Einfluss auf die Nierenfunktion analysiert. Diese Studie diente der kontrollierten Bestimmung der klinischen Wertigkeit von Everolimus in Kombination mit dosisvermindertem Cyclosporin.

In der Langzeitanwendung zeigt sich unter MMF im Vergleich zu Azathioprin ein signifikant verbessertes Langzeitüberleben nach 5 Jahren (94% versus 81%) sowie nach 10 Jahren (82% versus 61%). Die Gesamtsterblichkeit lag für die MMF-Patientengruppe signifikant niedriger (18,3% versus 47,9%). Unter MMF bestand eine signifikant geringere Rate an notwendigen Rejektionsbehandlungen pro Patient (0,96 versus 1,27). Wechselten Patienten im ersten Jahr nach HTx von Azathioprin auf MMF, so erzielten sie gleichgute Ergebnisse wie primär auf MMF eingestellte Empfänger. Diese Ergebnisse schließen eine in der Literatur bestehende Wissenslücke über die Wertigkeit von MMF bei Langzeitanwendung.

Unter Immunsuppression mit MMF im Vergleich zu EC-MPS zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich zu behandelnder Rejektionen nach 12 Monaten (56,6% versus 57,7%). Unter MMF traten nicht-signifikant mehr Todesfälle (9,2% versus 5,1%) nach

12 Monaten auf. Eine Niereninsuffizienz entwickelten 38,2% der MMF- und 33,3% der EC-MPS-Patienten bis zu 12 Monate nach HTx. Diesbezüglich sind die Studienergebnisse den Registerdaten der ISHLT vergleichbar. Diese Studie belegt die klinische Gleichrangigkeit von EC-MPS und MMF. Wegen der fehlenden arzneimittelbehördlichen Zulassung von EC-MPS für die Herztransplantation und damit verbundenen Limitierungen einer „Off-Label“ Anwendung wurde auf diese Substanz zugunsten MMFs für weitere Studien verzichtet.

Unter Immunsuppression mit Everolimus im Vergleich zu MMF in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden wurde der mittlere Cyclosporinalblutspiegel gegenüber dem Ausgangsblutspiegel im ersten Monat bis zum 12. Monat signifikant höher in der Everolimusgruppe ($240 \pm 57 \text{ ng/ml}$ auf $101 \pm 26 \text{ ng/ml}$; $\Delta 57,9\%$) im Vergleich zu MMF ($246 \pm 54 \text{ ng/ml}$ auf $160 \pm 41 \text{ ng/ml}$; $\Delta 35,0\%$) absenkt und lag im Monat 12 relativ um 36,9% niedriger war als unter MMF. Die Rejektionsrate war nach 12 Monaten unter Everolimus (23,6%) im Vergleich zu MMF (28,5%) niedriger, aber nicht signifikant unterschiedlich. Eine zunehmende aber nach dem 3. Monat stabilisierte Niereninsuffizienz bestand im Mittel in beiden Kollektiven. Die glomeruläre Filtrationsrate fiel über 12 Monate nach HTx in der Everolimusgruppe von $71 \pm 29 \text{ ml/min/1.73m}^2$ auf $57 \pm 27 \text{ ml/min/1.73m}^2$ im Vergleich zu $73 \pm 22 \text{ ml/min/1.73m}^2$ auf $44 \pm 24 \text{ ml/min/1.73m}^2$ unter MMF. Diese Kernergebnisse über den Einsatz von Everolimus mit reduziertem Cyclosporin nach HTx sind die ersten in der Literatur beschriebenen Daten aus der klinischen Routine und legten den Grundstein für eine weitere aber kontrolliert durchgeführte Studie.

Unter Immunsuppression mit Everolimus im Vergleich zu MMF und in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden wurde der mittlere Cyclosporinalblutspiegel gegenüber dem Ausgangsblutspiegel im ersten Monat bis zum 12. Monat signifikant höher in der Everolimusgruppe ($245 \pm 99 \text{ ng/ml}$ auf $110 \pm 50 \text{ ng/ml}$; $\Delta 55\%$) im Vergleich zu MMF ($308 \pm 96 \text{ ng/ml}$ auf $180 \pm 55 \text{ ng/ml}$; $\Delta 41,6\%$) absenkt und lag im Monat 12 relativ um 38,9% niedriger war als unter MMF. Es zeigten sich nicht-signifikant weniger bedeutsame Rejektionen nach 12 Monaten unter Everolimus (22,8%) im Vergleich zu MMF (29,8%). Die Einjahresüberlebensrate unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen nicht (89,1% versus 88,1%). Eine zunehmende, aber nach dem 3. Monat

stabilisierte Niereninsuffizienz bestand im Mittel in beiden Kollektiven. Die glomeruläre Filtrationsrate fiel über 12 Monate nach HTx in der Everolimusgruppe von $72,5 \pm 27,9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ auf $68,7 \pm 27,7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ im Vergleich zu $76,8 \pm 32,1 \text{ ml/min/1.73m}^2$ auf $71,8 \pm 29,8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ unter MMF und unterschied sich nicht signifikant. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen jene aus der klinischen Routine.

Eine Immunsuppression mit Azathioprin ist heute weitestgehend verlassen worden. Eigene Daten belegen eine höhere Effektivität von MMF im Vergleich zu Azathioprin, auch im Langzeitverlauf bis zu 14 Jahre nach HTx. MMF und EC-MPS besitzen gemeinsam die Mycophenolsäure als aktiven Wirkmetaboliten. Eigene Daten belegen eine gleichgute Effektivität und Arzneimittelsicherheit. Eigene Daten bestätigen einen kausalen Zusammenhang hoher Cyclosporinblutspiegel mit einer Niereninsuffizienz. Everolimus steht im Wettbewerb zu MMF, kann aber eine cyclosporinassoziierte Nephrotoxizität potenzieren. Eigene Daten belegen, dass die Niereninsuffizienz unter Everolimus in Kombination mit Cyclosporin jener unter MMF vergleichbar ist, wenn die Cyclosporinexposition abgesenkt wird. Dies gelingt auch ohne dass dadurch vermehrt Abstossungsreaktionen auftreten. Damit steht Everolimus als Alternative zu MMF in der klinischen Routine zur Verfügung.

5. Literaturverzeichnis

5.1. Eigene Literatur

Lehmkuhl H, Hetzer R. Herztransplantation. In: M.G. Krukemeyer, A. E. Lison. Transplantationsmedizin. Walter de Gruyter Verlag, 2006, pp. 123-148.

Rosenberger C, Stein J, Jurgensen JS, Eible N, Bachmann U, Kemper D, Knosalla C, Hetzer R, Frei U, **Lehmkuhl H**, Reinke P. Risk stratification for renal transplantation after cardiac or lung transplantation: single-center experience and review of the literature. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(4):260-266

Dandel M., Jasaityte R., **Lehmkuhl H.**, Knosalla C., Hetzer R.. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil: long-term efficacy and safety after heart transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2585-8.

Lehmkuhl H., Hummel M., Kobashigawa J., Ladenburger S., Rothenburger M., Sack F., Dengler T., Hetzer R.. Enteric-coated mycophenolate-sodium (EC-MPS) in heart transplantation: Efficacy, safety and pharmacokinetic compared to MMF. *Transplant Proc* 2008;40(4):953-955.

Kobashigawa J., Renlund D., Gerosa G., Almenar L., Eisen H., Keogh A., **Lehmkuhl H.**, Livi U., Ross H., Segovia J., Yonan N.. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(8):935-941.

Lehmkuhl H., Ross H., Eisen H., Valantine H. Everolimus (Certican®) in heart transplantation: Optimizing Renal Function Through Minimizing Cyclosporine Exposure. *Transplant Proc* 2005;10:4145-4149.

Zuckermann A., Manito N., Epailly E., Fiane A., Bara C., Delgado J.F., **Lehmkuhl H.**, Ross H., Eisen H., Chapman J., Valantine H.. Multidisciplinary insights on clinical insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):141-149

Lehmkuhl H., Mai D., Dandel M., Knosalla C., Hiemann N., Grauhan O., Huebler M., Pasic M., Weng Y., Meyer R., Rothenburger M., Hummel M., Hetzer R.. Observational study with everolimus (Certican®) in combination with low-dose ciclosporin A in *de novo* heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(7):700-704.

Lehmkuhl H., Arizon J., Viganò M., Almenar L., Gerosa G., Maccherini M., Gandjbakhch I., Musumeci F., Hexham J.M., Mange K.C., Livi U.. Everolimus with reduced-exposure cyclosporine versus MMF with standard-exposure cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation* 2009;88(1):115-122.

5.2. Fremdliteratur

1. Baldwin JC WT, Shumway NE, Lower RR. Cardiac Transplantation. Philadelphia; 1989.
2. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Oct;28(10):1031-49.
3. John R, Rajasinghe HA, Itescu S, Suratwala S, Lietz K, Weinberg AD, et al. Factors affecting long-term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):189-94.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Apr;125(4):881-90.
5. Shiba N, Chan MC, Kwok BW, Valentine HA, Robbins RC, Hunt SA. Analysis of survivors more than 10 years after heart transplantation in the cyclosporine era: Stanford experience. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Feb;23(2):155-64.
6. Khush KK, Valentine HA. New developments in immunosuppressive therapy for heart transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009 Mar;14(1):1-21.
7. Crespo-Leiro MG. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):4018-20.
8. Hetzer R, Warnecke H, Schuler S, Suthoff U, Borst HG. Heart transplantation--a two-year experience. *Z Kardiol*. 1985;74 Suppl 6:51-8.
9. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004 May;23(5 Suppl):S202-6.
10. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3858-65.
11. Kirklin JK, Bourge RC, Naftel DC, Morrow WR, Deierhoi MH, Kauffman RS, et al. Treatment of recurrent heart rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443): initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant*. 1994 May-Jun;13(3):444-50.
12. Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG. Mycophenolate mofetil (RS-61443): preclinical, clinical, and three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994 Jul-Aug;13(4):571-82.
13. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. 1998 Aug 27;66(4):507-15.
14. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*. 2001;24(9):645-63.

15. Lehmkuhl H, Hetzer R. Clinical experience with Certican (everolimus) in de novo heart transplant patients at the Deutsches Herzzentrum Berlin. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4 Suppl):S201-5; discussion S10-1.
16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):847-58.
17. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):597-605.
18. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Aug;12(8):1672-9.
19. Bennett WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996 Nov;34(11):515-9.
20. Brunner FP, Fassbinder W, Broyer M, Oules R, Brynger H, Rizzoni G, et al. Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1988;3(2):109-22.
21. Coopersmith CM, Brennan DC, Miller B, Wang C, Hmiel P, Shenoy S, et al. Renal transplantation following previous heart, liver, and lung transplantation: an 8-year single-center experience. *Surgery*. 2001 Sep;130(3):457-62.
22. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation*. 1997 Mar 15;63(5):664-8.
23. Gonwa TA, Mai ML, Pilcher J, Johnson C, Pierson S, Capehart JE, et al. Stability of long-term renal function in heart transplant patients treated with induction therapy and low-dose cyclosporine. *J Heart Lung Transplant*. 1992 Sep-Oct;11(5):926-8.
24. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, Hardesty RL, Kormos RL, el-Shahawy MA, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients--a seven-year follow-up. *Transplantation*. 1990 Oct;50(4):589-93.
25. Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1986 Dec;30(6):964-74.
26. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):931-40.
27. Pattison JM, Petersen J, Kuo P, Valantine V, Robbins RC, Theodore J. The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1995 Oct;26(4):643-8.
28. Puschett JB, Greenberg A, Holley J, McCauley J. The spectrum of ciclosporin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 1990;10(4):296-309.

29. Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Mar;23(3):289-300.
30. Satchithananda DK, Parameshwar J, Sharples L, Taylor GJ, McNeil K, Wallwork J, et al. The incidence of end-stage renal failure in 17 years of heart transplantation: a single center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Jun;21(6):651-7.
31. Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel GB, Valeri A, Cohen DJ. Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids, and hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1995 Jul;26(1):193-201.
32. Senechal M, Dorent R, du Montcel ST, Ghossou JJ, Pavie A, Petitclerc T, et al. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2004 Feb;18(1):1-6.
33. USRDS. Analytical methods. Renal Data system USRDS 2001 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States 2001 [cited 2001; Available from: http://www.usrds.org/atlas_2001.htm
34. Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM. Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8 Suppl):S17-22.
35. van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimar W. Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Sep;13(9):2322-6.
36. Veillon S, Caillard S, Epailly E, Eisenmann B, Hannedouche T, Moulin B. Chronic renal failure after cardiac transplantation: predictive factors and influence on mortality-results of a monocenter study in 141 patients. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2819-20.
37. Waser M, Maggiorini M, Binswanger U, Keusch G, Carrel T, von Segesser L, et al. Irreversibility of cyclosporine-induced renal function impairment in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1993 Sep-Oct;12(5):846-50.
38. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
39. Zoepfel N LH, Frei U, Hetzer R, Schindler R. Chronic renal failure after cardiac transplantation: incidence and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9((Suppl2)):650.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
41. Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, Valantine H, Mancini D. Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplant Proc*. 2005 May;37(4 Suppl):4S-17S.
42. Valantine H, Zuckermann A. From clinical trials to clinical practice: an overview of Certican (everolimus) in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4 Suppl):S185-90; discussion S210-1.

43. Brignol N, McMahon LM, Luo S, Tse FL. High-throughput semi-automated 96-well liquid/liquid extraction and liquid chromatography/mass spectrometric analysis of everolimus (RAD 001) and cyclosporin a (CsA) in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2001;15(12):898-907.
44. Starling RC, Hare JM, Hauptman P, McCurry KR, Mayer HW, Kovarik JM, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *Am J Transplant.* 2004 Dec;4(12):2126-31.
45. Allison AC, Almqvist SJ, Muller CD, Eugui EM. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester pro-drug, RS-61443. *Transplant Proc.* 1991 Apr;23(2 Suppl 2):10-4.
46. Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive activity of mycophenolic acid and its morpholinoethyl ester (RS-61443) in rodents. *Transplant Proc.* 1991 Apr;23(2 Suppl 2):15-8.
47. Lee WA, Gu L, Miksztal AR, Chu N, Leung K, Nelson PH. Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharm Res.* 1990 Feb;7(2):161-6.
48. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, Eugui EM, Allison AC. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc.* 1990 Aug;22(4):1659-62.
49. Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC. RS-61443--a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation.* 1991 Jan;51(1):27-31.
50. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005 May;24(5):517-25.
51. Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1333-45.
52. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation.* 2005 Jul 27;80(2):244-52.
53. Monaco AP, Morris PJ. Reduction in calcineurin inhibitor exposure and maintenance of effective immunosuppression: clinical experience with everolimus (Certican). *Transplantation.* 2005 May 15;79(9 Suppl):S67-8.
54. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation.* 2004 Nov 15;78(9):1332-40.

55. Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation*. 2005 May 15;79(9 Suppl):S72-5.
56. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation*. 2005 May 15;79(9 Suppl):S76-9.
57. Tedesco-Silva H, Jr., Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2007 Jan;20(1):27-36.
58. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005 Oct;5(10):2521-30.

6. Abkürzungsverzeichnis

AZA	Azathioprin
EVE	Everolimus
HTX	Herztransplantation
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	mammilian target of rapamycine
EC-MPS	enteric coated mycophenolate sodium
PSI	Proliferationssignalinhibitor
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin

7. Danksagung

Mein ganz besonderer und herzlichster Dank gilt meinem Mentor und Chef, Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer. Seine Ermutigungen, Ratschläge und Unterstützungen haben es mir ermöglicht, in seiner Abteilung neben meiner klinischen Tätigkeit als Oberarzt auch wissenschaftlich zu arbeiten. Meinen Kollegen PD Dr. M. Hummel, Prof. Dr. Y. Wenig, Prof. Dr. M. Pasic, Prof. Dr. O. Grauhan, PD Dr. C. Knosalla, Dr. M. Hübler, Dr. W. Albert, PD Dr. M. Dandel, PD Dr. H. Siniawski, PD Dr. N. Hiemann sowie dem Pathologen Prof. Dr. R. Meyer sei für alle Unterstützung ein besonderer Dank ausgesprochen. Unserer Statistikerin Frau J. Stein möchte ich für Ihre Geduld

und professionelle Unterstützung sehr danken. Einen besonderen Dank möchte ich Frau Dr. Sabine Hübler aussprechen. Ohne ihre administrative Unterstützung, Beratung und Begleitung wären die durchgeführten Studien nicht in der erforderlichen Form zustande gekommen. Frau Elke Wenzel aus der Studienzentrale gilt mein besonderer Dank; ohne sie wäre ein reibungsloser organisatorischer Ablauf und eine korrekte Protokollierung nur schwer möglich gewesen. Diese Habilitationsschrift konnte nur in der Kooperation mit den vielen – auch internationalen - Koautoren der genannten Publikationen entstehen. Ihnen gebührt mein herzlichster Dank. Ein ganz besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Firma Novartis. Ohne ihre finanzielle und logistische Unterstützung wäre die vorliegende Arbeit nicht in dieser Form entstanden. Ich schließe den Kreis der besonders zu dankenden Menschen mit meiner Familie. Mein ganz besonderer und zutiefst herzlichster Dank gilt meiner Ehegattin Dr. Elke Lehmkuhl sowie meiner Tochter Charlotte, die mich beide auf allen Wegen von ganzem Herzen vollsten unterstützt haben.

8. Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden und dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.