

Stellenwert von mTOR-Inhibitoren in der modernen Immunsuppression

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wahl der optimalen immunsuppressiven Strategie für organtransplantierte Patienten spielt eine entscheidende Rolle für das Leben der Patienten, ihre Lebensqualität und den möglichst langen Transplantaterhalt. Als Standard hat sich die Kombination aus einem Calcineurininhibitor (CNI) und einem Proliferationshemmer (Mycophenolsäure oder mTOR-Inhibitor) etabliert. Dabei sollte die Immunsuppression entsprechend der individuellen Patientencharakteristika und Risikofaktoren ausgewählt und angepasst

werden. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von mTOR-Inhibitoren eine Option, die zunehmend an Bedeutung gewinnt. In diesem Beitrag werden Studiendaten und praktische Erkenntnisse zu mTOR-Inhibitoren vorgestellt, die für die optimale Anwendung in der klinischen Praxis wichtig sind.

Sie zeigen, dass die richtige Anwendung des mTOR-Inhibitors Everolimus mit seiner antiviralen und anti-tumoralen Wirkung die Chance eröffnet, das Langzeitergebnis nach Organtransplantation zu verbessern.

mTOR-Inhibitoren (mTOR, mammalian target of rapamycin) wie Sirolimus und Everolimus hemmen den mTOR-abhängigen Signalweg in der Zelle. Immunsuppressiv wirken mTOR-Inhibitoren (mTOR-I) v. a., indem sie die Interleukin-2-Signalgebung und somit die Aktivierung von T-Zellen inhibieren. Weitere Mechanismen wie die Förderung der Anergie von T-Zellen und die Induktion der Entwicklung regulatorischer T-Zellen tragen zur immunsuppressiven Wirkung von mTOR-I bei. Da der mTOR-Komplex in die Regulation verschiedener Zellfunktionen involviert ist, verfügen mTOR-I über ein vielseitiges Wirkungsprofil, das sich besonders im Langzeitverlauf vorteilhaft auf die Transplantatfunktion auswirken kann (► **Abb. 1**). mTOR-I gehören nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation zu den optimalen immunsuppressiven Strategien, wenn sie „richtig“ eingesetzt werden. Die beiden zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung zugelassenen mTOR-I sind Everolimus und Sirolimus.

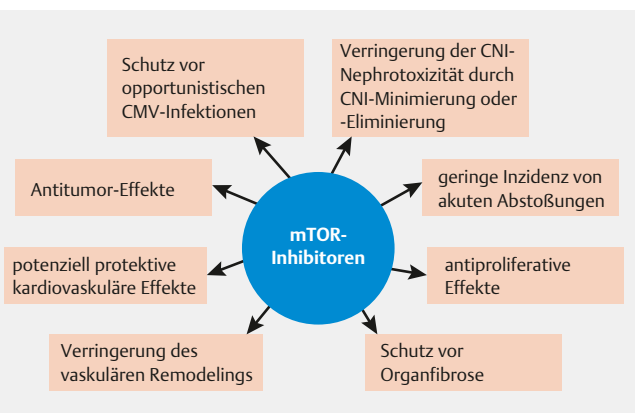
Everolimus und Sirolimus – verwandt und doch verschieden

Die unterschiedliche Molekülstruktur der beiden mTOR-I Sirolimus und Everolimus bedingt nicht nur eine unterschiedliche Pharmakokinetik, auch die Pharmakodynamik ist verschieden. Zur Immunsuppression ist Everolimus nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation zugelassen, Sirolimus nur nach Nierentransplantation [1, 2].

Durch pharmakokinetische Unterschiede (► **Tab. 1**) in der oralen Bioverfügbarkeit, Verteilung im Gewebe, in Zellen und Zellorganellen sowie bei der terminalen Halbwertszeit [3–7] ist Everolimus in der Anwendung leichter zu steuern als Sirolimus:

- Es ist keine Loading-Dose nötig [1],
- Everolimus kann zusammen mit dem CNI eingenommen werden [1]*,
- die Dosisanpassung ist einfacher [7] und
- nach einer Therapieunterbrechung wird Everolimus schneller eliminiert [3, 7], was es ermöglicht, flexibler Therapieänderungen vorzunehmen.

In präklinischen Studien wies Everolimus eine geringere neuronale [10] und renale Toxizität [11] auf als Sirolimus. Everolimus und Sirolimus haben besonders in Kombination mit CNI sehr unterschiedliche Effekte auf den Energiestoffwechsel der Zelle. Ciclosporin inhibiert in den Mitochondrien den Zitratzyklus und die oxidative Phosphorylierung [12, 13]. Die daraus resultierende Reduktion der ATP-Gewinnung wird normalerweise durch die zytosolische Glykolyse kompensiert



► **Abb. 1** mTOR-Inhibitoren – das pleiotrope Wirkspektrum unterstützt die Verbesserung des Langzeitergebnisses nach Organtransplantation.

* Sirolimus 4 h danach; Sirolimus darf gemäß Fachinformation [2] nur angewendet werden, wenn ein Absetzen des CNI innerhalb von 2–3 Monaten möglich ist

[5, 10, 14]. Sirolimus hemmt die zytosolische Glykolyse, blockiert also den Kompensationsmechanismus und verstärkt so den negativen Effekt auf den Energiestoffwechsel. Dagegen hat die Kombination mit Everolimus einen positiven Effekt auf die Energiegewinnung [3, 5, 10, 13–17]. Dies ist für den neuronalen Energiestoffwechsel in ► **Abb. 2** dargestellt.

Ähnliche Effekte konnten im Rattenmodell auch für den renalen Stoffwechsel beobachtet werden: unter einer Kombination von Sirolimus mit Ciclosporin wurden erhöhte Spiegel von Zitratzyklus-abhängigen Metaboliten im Urin angezeigt. Auch die Konzentration der Trimethylaminoxidase (TMAO), einem Surrogatmarker für Nierenschädigung, war deutlich höher als unter Everolimus. Somit verstärkte Sirolimus die CNI-Nephrotoxizität, während Everolimus das Potenzial hat, diesem Effekt entgegenzuwirken [11, 18].

Everolimus scheint gegenüber Sirolimus in klinischen Studien ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben [19], z. B. eine(n)

- geringeren dyslipidämischen Effekt [20, 21],
- schwächeren myelotoxischen Effekt [19–22],
- niedrigere Ödemrate [21, 23] sowie
- geringere Rate von Wundheilungsstörungen nach Nieren- und Herztransplantation [3, 24].

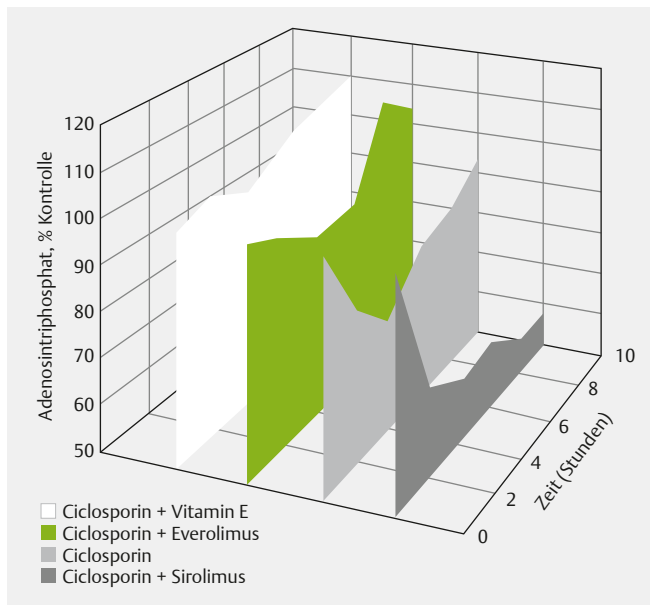
Die Umstellung von Sirolimus auf Everolimus ist möglich und sicher, wie Studien sowohl bei nieren- als auch lebertransplantierten Patienten gezeigt haben [25, 26]. In Einzelfällen wurde eine Sirolimus-assoziierte Pneumonitis nach Umstellung auf Everolimus überwunden [27, 28], verbesserte sich eine Proteinurie [29] und verschwanden Aphthen [30].

Es gibt bisher nur eine nicht randomisierte, unizentrische Vergleichsstudie mit 30 nierentransplantierten Patienten, in welcher der De-novo-Einsatz der beiden mTOR-I (in Kombination mit Ciclosporin) verglichen wurde. Drei Monate nach Transplantation war die GFR (Inulin-Clearance) unter Everolimus signifikant höher als unter Sirolimus (64 vs. 49 ml/min/1,73 m²; p < 0,05) [22]. Der direkte Vergleich der klinischen Wirksamkeit ist auf der Basis der vorliegenden Studienevidenz schwierig zu bewerten [3].

Everolimus und Sirolimus haben unterschiedliche pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften. Everolimus wirkt negativen Effekten von CNI auf neuronale und renale Zellmechanismen entgegen, die Sirolimus verstärkt. Everolimus ist besser steuerbar, ermöglicht dadurch eine flexiblere Therapieanpassung und hat eine breitere Zulassung.

► **Tab. 1** Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Everolimus und Sirolimus; mod. nach [1–3, 8, 9].

	Everolimus	Sirolimus
orale Bioverfügbarkeit	20%	14%
Halbwertszeit	28 h ± 7 h	62 h ± 16 h
Zeit bis zum Steady state	4 Tage	5–7 Tage
Plasmaproteinbindung	74%	92%



► **Abb. 2** Everolimus gleicht den negativen Effekt von Ciclosporin auf die neuronale Energiegewinnung teilweise aus, während Sirolimus diesen negativen Effekt noch verstärkt: Zeitverlauf der Wirkung von Ciclosporin und verschiedener Ciclosporin-Kombinationen auf die ATP-Konzentration in perfundierten Rattenhirnscheiben; mod. nach [10].

Praktische Erkenntnisse aus den Studien mit Everolimus nach Nierentransplantation

Die Zulassung und Anwendung von Everolimus beruht auf der Evidenz aus einem umfangreichen Studienprogramm – und der inzwischen gewonnenen praktischen Langzeiterfahrung mit zahlreichen Patienten. Die **B156-Studie** [31] zeigte, dass ein Everolimus-basiertes Regime mit reduziertem Ciclosporin de novo nach Nierentransplantation in einer besseren Verträglichkeit, Wirksamkeit und Nierenfunktion resultierte als ein Everolimus-basiertes Regime mit Ciclosporin in voller Dosis. Der Wirksynergismus des mTOR-I mit dem CNI erlaubt eine deutliche Reduktion der CNI-Dosis und verbessert so die Verträglichkeit.

Auch in der **B201-** [32] und **B251-Studie** [33] wurde Everolimus zunächst mit Volldosis-Ciclosporin kombiniert und das Protokoll im Verlauf der Studie angepasst. Eine wichtige Lehre aus diesen Studien war, dass sich die **Nierenfunktion** bei geringerer Ciclosporin-Exposition stabilisierte. Die Analyse des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) ergab, dass die Nierenfunktion v. a. von höheren Ciclosporin- und nur wenig von den Everolimus-Spiegeln beeinflusst war [1]. Das TDM konnte auch zeigen, dass die Wirksamkeit erhalten blieb und der beste Nutzen ab Zieltalspiegeln (C_0 -Spiegel) von Everolimus > 3 ng/ml gegeben war [1]. Dass die Nierenfunktion mit Everolimus + reduziertem Ciclosporin tendenziell besser war als mit Mycophenolsäure (MMF, EC-MPS) + Ciclosporin-Volldosis, wurde durch aktuelle Reviews und eine Metaanalyse mit Daten von 7 Studien bzw. 2067 Patienten bestätigt [34, 35].

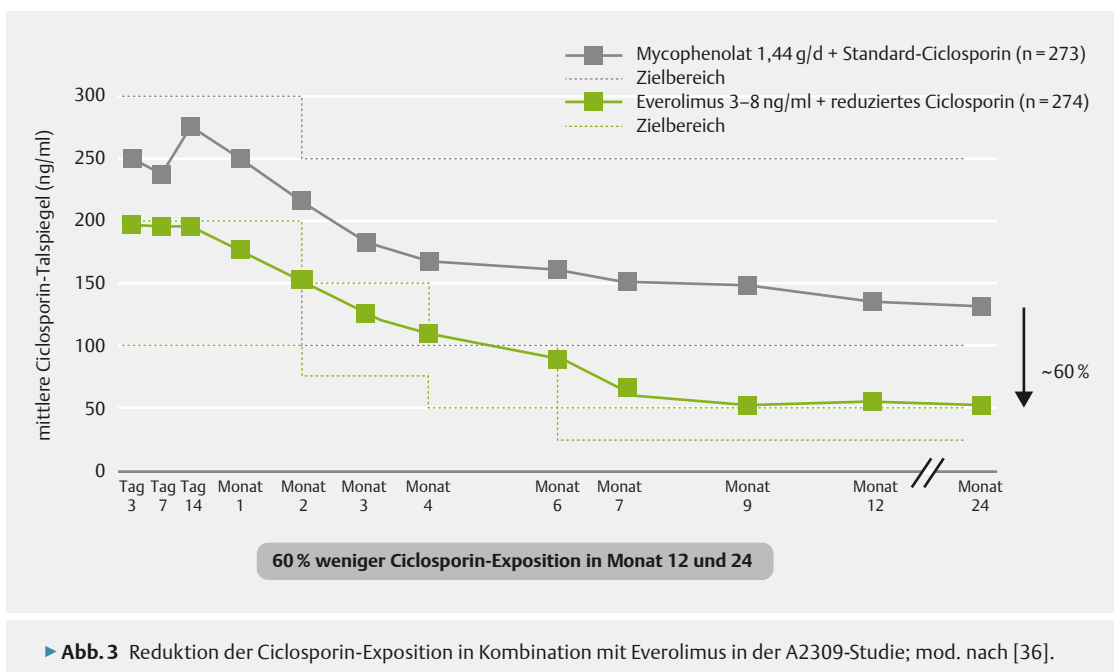
Die CNI-Reduktion beeinträchtigte nicht die Wirksamkeit: Bei nierentransplantierten Patienten war das Risiko für **akute Abstoßungen** unter Everolimus (C_0 3–8 ng/ml) mit reduzierter Ciclosporin-Dosis ähnlich wie unter Mycophenolsäure mit voller Ciclosporin-Dosis [32, 33]. Auch die genannte Metaanalyse zeigte, dass die Rate der Biopsie-geprüften akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) mit Everolimus + CNI-Minimierung vs. MMF bzw. EC-MPS + CNI-Volldosis nicht signifikant verschieden war (relatives Risiko [RR] 0,85), während bei CNI-freier Immunsuppression mit Everolimus signifikant mehr BPAR Grad 1 auftraten (RR = 4,2) [34]. In der A2309-Studie ermöglichte die Kombination von Everolimus mit Ciclosporin eine **Reduktion der**

Ciclosporin-Spiegel um ca. 60% nach 12 Monaten im Vergleich zur Kombination aus MPA + Ciclosporin – ohne Einbußen bei der Wirksamkeit und Sicherheit [36, 37] (► **Abb. 3**).

Die **A2309-Studie** zeigte zudem deutlich, dass das Sicherheitsprofil einer niedrigeren Everolimus-Dosierung (1,5 mg/d, C_0 3–8 ng/ml) besser war als das einer höheren Dosierung (3 mg/d, C_0 6–12 ng/ml) [36, 38]. Die wichtigsten Erkenntnisse und Schlussfolgerungen aus den Everolimus-Studien sind in ► **Tab. 2** zusammengefasst dargestellt.

Die CNI-freie Anwendung von Everolimus wurde in verschiedenen Studien [39, 40] untersucht. Sie ist i. d. R. mit einer besseren Nierenfunktion verbunden, kann aber teilweise zulasten der Wirksamkeit (mehr Abstoßungen) gehen. Eine CNI-freie Therapie ist off-label, zugelassen ist Everolimus in der Kombination mit niedrig dosiertem CNI (► **Tab. 3**).

Ein Everolimus Zielspiegel von C_0 3–8 ng/ml wird empfohlen, da in diesem Bereich die bestmögliche Kombination von Wirksamkeit und Sicherheit gegeben ist. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Dosis Ciclosporin nach Nierentransplantation. Auch im Verlauf sollte der CNI nicht ganz abgesetzt werden.



► **Tab. 2** Wichtige Ergebnisse der Hauptstudien zu Everolimus.

Studie	Therapie	Ergebnisse	Wichtige Erkenntnisse
B156 [31]	Everolimus 3 mg/d + Steroide + volle oder reduz.* Ciclosporin-Dosis (C ₀ * 125–250 ng/ml oder 50–100 ng/ml)	Wirksamkeit (kombinierter Endpunkt) signifikant besser mit reduz. Ciclosporin nach 6, 12 und 36 Monaten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) nach 6, 12, 36 Mon. besser mit reduz. Ciclosporin (signifikant in M6, M12)	in Kombination mit Everolimus muss Ciclosporin entsprechend reduziert werden
B201 [32] B251 [33]	Everolimus in konstanten Dosen von 1,5 mg/d bzw. 3 mg/d + Standarddosis Ciclosporin vs. MMF* 2 g/d + Standarddosis Ciclosporin, alle Gruppen + Steroide	Wirksamkeit (kombinierter Endpunkt) nach 12 und 36 Monaten in den Gruppen ähnlich Nierenfunktion: Serumkreatinin erhöht bei Everolimus + Standarddosis Ciclosporin, Stabilisierung bei reduzierter Ciclosporin-Dosis (nach Protocol Amendment)	Everolimus nach Zieltalspiegel und Monitoring (statt fixed dose) dosieren: Everolimus-C ₀ * > 3 ng/ml bietet eine vergleichbar gute Wirksamkeit
A2309 [36, 38]	Everolimus initial 1,5 mg/d (dann Zielspiegel-basiert, C ₀ * 3–8 ng/ml) + reduz.* Ciclosporin oder Everolimus initial 3 mg/d (dann C ₀ * 6–12 ng/ml) + reduz.* Ciclosporin oder MPA* 1,44 g/d + Volldosis Ciclosporin, jeweils Steroide nach Bedarf	Wirksamkeit (kombinierter Endpunkt) ähnlich: Wirksamkeitsversagen 25,3% in der niedriger, 21,9% in der höher dosierten Everolimus-Gruppe, 24,2% in der MPA*-Gruppe Nierenfunktion (mediane GFR nach der MDRD-Formel): ab Monat 1 nach Transplantation zeigte Everolimus eine teilweise signifikant, teilweise numerisch bessere Nierenfunktion, die bis über 12 Monate erhalten blieb	optimaler Everolimus-Zielspiegel im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit liegt bei C ₀ * von 3–8 ng/ml Ciclosporin-Reduktion (um 60%) ohne Einbußen bei Wirksamkeit und Sicherheit

Zulassungsgemäße Immunsuppression mit Everolimus

Bei der Anwendung von Everolimus ist es wichtig, dass die Therapie und Dosierung auf Basis der C₀ erfolgt. Der optimale therapeutische C₀-Bereich liegt bei 3–8 ng/ml. Innerhalb dieses Zielspiegels wurde eine geringere Inzidenz von BPAR beobachtet als mit niedrigeren oder höheren C₀ [1]. Die routinemäßige Spiegel-Überwachung von Everolimus wird empfohlen, da die Einhaltung des Zielbereichs wichtig ist, um die optimale Kombination aus Wirksamkeit, Schutz der Nierenfunktion, Verträglichkeit und Sicherheit zu erreichen. Indikation, Dosierung und Therapiebeginn von Everolimus sind in ► **Tab. 3** zusammengefasst [1]. Ciclosporin und Tacrolimus haben in Kombination mit Everolimus unterschiedliche pharmakokinetische In-

teraktionen. Ciclosporin steigert als mäßiggradiger CYP3A4/PgP-Inhibitor (Cytochrom P450 3A4 / P-Glykoprotein) die AUC (Area Under Curve) und C_{max} (maximale Plasmakonzentration) von Everolimus stärker als Tacrolimus. Daher sind die Everolimus-Einstiegsdosierungen je nach „begleitendem“ CNI bei Nierentransplantation (1,5 mg/d mit Ciclosporin) und Lebertransplantation (2 mg/d mit Tacrolimus) unterschiedlich [1].

Nach Nierentransplantation sollte Everolimus mit niedrig dosiertem Ciclosporin eingesetzt werden. Mit der Ciclosporin-Reduktion sollte bald nach Transplantation begonnen werden (► **Tab. 4**).

* C₀ = Talblutspiegel, MMF = Mycophenolat-mofetil, MPA = Mycophenolat, reduz. = reduziert

** Dosisreduktion im Verlauf

► **Tab. 3** Dosierung und Anwendung von Everolimus bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantation; mod. nach [1].

	Nieren-transplantation	Herz-transplantation	Lebertransplantation
Indikation	erwachsene Patienten mit geringem bis mittelgradigem immunologischen Risiko		erwachsene Patienten
Anfangsdosierung	2 × 0,75 mg/d		2 × 1,0 mg/d
Talblutspiegel in der Dauertherapie	3–8 ng/ml		
Therapiebeginn	sobald wie möglich nach Transplantation		ca. 4 Wochen nach Transplantation
Kombination	Ciclosporin** und Kortikosteroide		Tacrolimus** und Kortikosteroide

INTERVIEW



Dr. med. Peter Weithofer, Leitender Arzt Transplantationszentrum Südniedersachsen Hannoversch Münden; Stabsstelle Transplantationskoordination, Universitätsmedizin Göttingen

Herr Dr. Weithofer, Sie haben Praxiserfahrungen mit der Anwendung einer Everolimus-basierten Immunsuppression nach Nierentransplantation.

Wie sehen Sie die Anwendung von mTOR-Inhibitoren generell und Everolimus im Besonderen? Warum haben Sie mit der Anwendung von Everolimus in Ihrem Zentrum begonnen?

Die ersten Erfahrungen mit der Substanzklasse der mTOR-Inhibitoren in der Nierentransplantation haben wir vor gut 20 Jahren im Rahmen von Studien gewonnen. Damals mussten wir lernen, dass Über- und Fehldosierungen gravierende Folgen haben können. Auch die ersten Erfahrungen in der Klinik mit einer mTOR-Medikation waren sehr ernüchternd, da es aufgrund einer zu hohen Dosis häufig zu – teilweise schwerwiegenden – Nebenwirkungen kam. Übrigens sind die angemessene Dosierung und der daraus resultierende Zielbereich ein wichtiger Punkt, den aktuelle Metaanalysen bei der Beurteilung von mTOR-Inhibitoren aus meiner Sicht nicht ausreichend berücksichtigen. Dies bewirkte, dass mTOR-Inhibitoren zunächst nur noch mit Zurückhaltung verwendet wurden. Lange galt der mTOR-Inhibitor nur als eine Art Reservemedikament mit speziellen Indikationen, z. B. nach Manifestation eines Malignoms nach Transplantation. Mit Einführung von Everolimus war es dann möglich, schneller einen Zielspiegel zu erreichen und eine Spiegelanpassung vorzunehmen. Schließlich war es die Teilnahme an neueren Studien, die den Umgang mit Everolimus vertraut machte. Neue, positive Erfahrungen brach-

ten Ermutigung. Danach fand diese Substanz auch abseits von Studien eine sichere Anwendung und ist heute fest etabliert.

Gab es verschiedene Phasen der Everolimus-Anwendung im Sinne einer Lernkurve oder einer Entwicklung, wenn Sie z. B. auf die verschiedenen Studien zurückblicken?

Haben Sie Everolimus am Anfang anders angewendet als heute?

Wir haben die ersten Erfahrungen im Rahmen verschiedener Studienansätze gesammelt, auch mit unterschiedlichen Regimen. Die Zeus-Studie [41] zeigte, dass eine frühe Umstellung nach Transplantation von einer initial Calcineurin-Inhibitor-(CNI-)basierten Behandlung auf eine CNI-freie* mit Everolimus nach 5 Jahren mit einer besseren glomerulären Filtrationsrate verbunden war. Dies sicherlich auch wegen einer geringeren Nephrotoxizität. Durch die A2309-Studie [38] konnte nachgewiesen werden, dass die initiale Verwendung von Everolimus in Kombination mit einer niedrigen CNI-Medikation ein sicherer und effizienter Weg ist. Die Abstoßungsraten waren zum Monat 24 in allen Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Heute wird der mTOR-Inhibitor mit einem CNI-sparenden Regime in der Initialtherapie eingesetzt.

Wie und bei welchen Patienten wenden Sie Everolimus heute im „normalen“ Klinikalltag außerhalb von Studien an? Warum ist das für Sie die beste Art der Anwendung?

Everolimus in Kombination mit einem CNI findet initial – unter Berücksichtigung des immunologischen Risikos – bei Patienten mit virus- oder tumorassoziiertes Risikokonstellation Anwendung. Häufig wird eine Frühkonversion nach Transplantation angestrebt. Mit Everolimus kann insbesondere der

nicht-melanozytäre Hautkrebs günstig beeinflusst werden. Dabei ist es wichtig, in Zusammenarbeit mit den Dermatologen Risikokonstellationen zu erkennen und rechtzeitig beim Auftreten von aktinischen Keratosen auf Everolimus umzustellen. Der mTOR-Pathway wird von vielen Viren im Rahmen der Replikation benötigt. Es gibt gute Daten, dass mit Everolimus Viruserkrankungen (z. B. CMV, BKV) verhindert oder im Verlauf günstig beeinflusst werden können. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen durch ein Mycophenolat wird regelmäßig eine Umstellung auf Everolimus vorgenommen.

Der Zielspiegel von Everolimus sollte zwischen 3 und 8 ng/ml liegen. Bei einer initialen Gabe wird Everolimus in unserem Zentrum zunächst im unteren Quartil des Zielbereichs eingestellt und der CNI in der Dosis höher gewählt. Im weiteren Verlauf dreht sich das Verhältnis um. Der CNI wird niedrig dosiert eingesetzt und Everolimus übernimmt die führende Rolle im immunsuppressiven Regime.

Gibt es Patientengruppen, für die Everolimus einen besonderen Nutzen verspricht, bzw. Patienten, bei denen Sie mit der Anwendung eher vorsichtig wären?

Eine Immunsuppression mit Everolimus kann den Verlauf von nicht-melanozytären Hauttumoren und deren Vorstufen sowie von Virusinfektionen in der Häufigkeit des Auftretens und der Ausprägung günstig beeinflussen. In diesen Fällen ist eine Initialtherapie oder Umstellung anzustreben. Eine toxische Schädigung durch Calcineurin-Inhibitoren ist eine weitere Indikation für eine Umstellung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei einer Konversion auf einen mTOR-Inhibitor diese Therapie in 15–35 % der Fälle wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde. Interessanterweise liegt diese Quote bei einer initialen Gabe wesentlich niedriger. Nur ein erfahrenes Transplantations-Zentrum sollte die Ein-

* Zugelassen ist Everolimus nach Nierentransplantation in Kombination mit reduziertem Ciclosporin.

INTERVIEW

bzw. Umstellung vornehmen und regelmäßig in die Nachsorge eingebunden werden. Everolimus sollte unter Berücksichtigung des individuellen immunologischen Risikos eingesetzt werden. Immunologische Risikopatienten sollten zumindest in der Initialtherapie keinen mTOR-Inhibitor bekommen. Die Einschätzung des immunologischen Risikos folgt meist zentrumsspezifischen Regeln. Häufig werden immunologische Risikopatienten als solche definiert ab einem PRA > 10 % (PRA, Panel-reaktive Antikörper) und/oder Nachweis von HLA-Antikörpern (HLA, humanes Leukozyten-Antigen), als mehrfach Transplantierte mit einem immunologisch bedingten Organverlust und/oder mit

einem ungünstigen HLA-Mismatch. Hier erscheint eine Frühkonversion unter Abwägung des Nutzens und des Risikos als geboten. Wenn im Verlauf nach Transplantation auf einen mTOR-Inhibitor umgestellt werden soll, ist aus unserer Sicht eine Transplantatbiopsie wünschenswert, um subklinische Rejektionen und eine Rekurrenz der Grunderkrankung auszuschließen. Auch Patienten mit einer signifikanten Proteinurie (> 800 mg/24 h) oder proteinurisch verlaufender renaler Grunderkrankungen sollten nicht mit einem mTOR-Inhibitor behandelt werden. Therapierefraktäre Hyperlipidämien sind ein weiterer Grund für eine Nichtumstellung.

Wie würden Sie abschließend den Stellenwert von Everolimus nach Nierentransplantation kurz charakterisieren?

Everolimus ist ein wichtiger Baustein im Bauplan einer erfolgreichen Immunsuppression, insbesondere auch aufgrund der antiviralen und anti-proliferativen Eigenschaften. Bei richtiger Indikation und in erfahrenen Händen ist Everolimus ein essentieller Teil der Therapie für eine langfristig gute Nierenfunktion, da das CNI entsprechend reduziert werden kann. Ein Everolimus-basiertes Regime kann heute als weiterer Standard der immunsuppressiven Therapie bezeichnet werden.

Herzlichen Dank für Ihren Erfahrungsbericht und Ihre Einschätzungen.

Everolimus in der Herz- und Lebertransplantation

Nach **Herztransplantation** zeigte Everolimus in der B253-Studie [42] im Vergleich zu Azathioprin gute Ergebnisse, darunter eine signifikant überlegene Wirksamkeit und eine deutlich geringere Transplantatvaskulopathie (Inzidenz und Schweregrad). Von größerer Relevanz heute ist jedoch der Vergleich mit MMF in der A2411- [43] und der A2310-Studie [44]. Darin wurde Everolimus mit reduziertem Ciclosporin kombiniert, wobei die Ciclosporin-Spiegel im Laufe der Therapie angepasst werden sollten von einem Zieltalspiegel von 200–350 ng/ml unmittelbar nach Transplantation auf einen Zieltalspiegel von 50–100 ng/ml ab dem 7. Monat nach Herztransplantation [1, 43]. Diese Studien bestätigten, dass Everolimus auch gegenüber MMF eine vergleichbar gute Wirksamkeit und Sicherheit bietet. Die Nierenfunktion war in der Everolimus-Gruppe der A2310-Studie zwar insgesamt geringer, in der Subanalyse der Patienten mit Einhaltung der

Ciclosporin-Spiegel aber vergleichbar. Darüber hinaus hatte Everolimus signifikante Vorteile bei den CMV-Infektionen und der Transplantatvaskulopathie.

Nach **Lebertransplantation** soll Everolimus mit einem C_0 von 3–8 ng/ml ca. 4 Wochen nach Transplantation begonnen und mit einer reduzierten Tacrolimus-Dosis (Ziel- C_0 von 3–5 ng/ml) kombiniert werden (► **Tab. 3**). Die Reduktion von Tacrolimus soll 3 Wochen nach Beginn der Therapie starten. Dies ermöglicht es, die CNI-bedingte renale Toxizität zu minimieren [1]. Dieses Regime wurde in der H2304-Zulassungsstudie [45–47] mit einer Tacrolimus-Monotherapie in Standarddosierung (C_0 6–10 ng/ml ab Monat 4) verglichen. Nach 12 Monaten war der kombinierte Wirksamkeitsendpunkt (therapierte BPAR, Tod, Transplantatverlust) mit Everolimus + reduziertem Tacrolimus niedriger: 6,7 vs. 9,7 % ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; [45]). Die Nierenfunktion (eGFR) mit Everolimus + reduziertem Tacrolimus war langfristig besser als unter Tacrolimus-Monotherapie: die Differenz zwischen der Everolimus- und der Tacrolimus-Gruppe betrug nach 12 Monaten

► **Tab. 4** Nierentransplantation: empfohlene Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel (C_0) in Kombination mit Everolimus (3–8 ng/ml); mod. nach [1].

Zielbereich Ciclosporin- C_0 (ng/ml)			
Monat 1	Monat 2–3	Monat 4–5	Monat 6–12
100–200	75–150	50–100	25–50

8,5 ml/min/1,73m² (p < 0,001) [45], nach 24 Monaten 6,7 ml/min/1,73m² [46] (p = 0,002) [46] und nach 36 Monaten 15,2 ml/min/1,73m² (p = 0,005) [47]. In der On-treatment-Gruppe war die Differenz 11,5 ml/min/1,73m² (p < 0,001) nach 24 Monaten [46].

Nutzen der De-novo-Anwendung

Der De-novo-Einsatz von mTOR-I wird teilweise skeptisch gesehen bzw. der Einsatz wird bis zu einem späteren Zeitpunkt aufgeschoben, da mTOR-I mitunter mit Wundheilungsstörungen in Zusammenhang gebracht werden. Hierbei ist jedoch eine differenzierte Betrachtung notwendig.

Unter immunsuppressiver Therapie verläuft die Wundheilung verzögert. Wundheilungsstörungen kommen bei 15–32 % der Patienten nach Nieren- [48] und 8–40 % nach Herztransplantation [24] vor.

Antiproliferative Substanzen, zu denen mTOR-I und Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-(IMPDH-)Hemmer wie MMF gehören, können einen Einfluss auf die Wundheilung haben [49], insbesondere bei Verwendung sehr hoher Dosierungen [48–52].

Die Standard-Immunsuppression de novo nach Nierentransplantation besteht heute aus einem CNI und einem antiproliferativen Medikament (MMF oder mTOR-I). Daher muss man diese beiden Substanzen und ihre Auswirkungen auf die Wundheilung direkt vergleichen. In vitro wirken Everolimus und MPA in klinisch relevanter Konzentration auf Lungenfibroblasten in ähnlicher Weise antiproliferativ [53]. Klinische Studien bestätigen die ähnliche Wirkung von mTOR-I und MMF bzw. MPA auf die Wundheilung: In der gepoolten Auswertung von 3 Studien (B201, B251, A2309) traten Wundheilungsstörungen bis 90 Tage nach Nierentransplantation unter Everolimus im Vergleich zu MPA mit 16,6 vs. 14,3 % sowie Lymphozelen mit 11,2 vs. 8,9 % ähnlich häufig auf [54].

Weitere Studien und Zentrumsanalysen zeigten ebenfalls keine Unterschiede in der Wundheilung zwischen Everolimus in zulassungsgemäßer Dosierung und MMF [1, 48, 49, 55–57].

Der entscheidende Punkt in Bezug auf Wundheilungsstörungen sind Risikofaktoren der Patienten, v. a. ein Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m² und Begleiterkrankungen wie Diabetes [58, 59], sowie das chirurgische Vorgehen, die Operationsdauer und die Anzahl vorheriger Operationen [48, 51, 57, 60, 61].

Eine Proteinurie entwickeln etwa 8–45 % aller Nierentransplantierten [62], unabhängig von der Immunsuppression. Es muss immer eine genaue Differenzialdiagnose erfolgen, um die Ursachen gezielt therapieren zu können.

In klinischen Studien trat eine Proteinurie unter **de novo Everolimus** (C₀ 3–8 ng/ml) mit niedrig dosiertem CNI im Vergleich zu MMF bzw. Mycophenolat + normal dosiertem CNI nicht signifikant häufiger auf [33, 36, 38, 63].

Wenn bei nierentransplantierten Patienten in der **Erhaltungstherapie** der CNI durch Everolimus ersetzt wird, kann sich eine bestehende leichte Proteinurie verschlechtern. Das Risiko ist mit höheren Blutspiegeln assoziiert. Es wurde bei Wiedereinführen des CNI und Absetzen von Everolimus eine Reversibilität beobachtet [6].

Eine neu aufgetretene Proteinurie > 1 g/24 h nach Therapiebeginn mit einem mTOR-I sollte mit einer Transplantatbiopsie abgeklärt werden. Bei schwerer Proteinurie liegen oft zusätzliche Probleme vor, wie z. B. eine glomeruläre Erkrankung. Zeigt die Biopsie keine andere Ursache, sollte der mTOR-Inhibitor dann abgesetzt werden, wenn es sich um eine sehr hohe oder schnell ansteigende Proteinurie handelt oder weitere Begleitumstände des Patienten dafür sprechen. Patienten mit einer bestehenden Proteinurie ab 1 g/24 h sollten keinen mTOR-Inhibitor erhalten. Um eine Proteinurie frühzeitig zu erkennen, sollte eine regelmäßige Kontrolle durchgeführt werden.

Grundsätzlich ist auch eine späte Umstellung auf Everolimus mit reduziertem Ciclosporin denkbar, z. B. bei einer malignen Erkrankung nach Transplantation oder zur Erhaltung der Nierenfunktion. Aber nur der De-novo-Einsatz erlaubt die **frühe Reduktion** der Ciclosporin-Dosis. Dies ist von Vorteil, da die CNI-Nephrotoxizität bei den meisten Patienten schon im 1. Jahr nach Transplantation auftritt [64, 65].

Spezielle Vorteile hat der **De-novo-Einsatz** von Everolimus auch bei Patienten mit hohem Risiko für eine Zytomegalie-Virus-(CMV-) oder BK-Virus-(BKV-) Infektion. Nach einer aktuellen Studie von 21 deutschen Zentren tritt eine **CMV-Infektion** bei ca. 20 % und eine BKV-Infektion bei 7–13 % aller Patienten nach Nierentransplantation auf [66]. Everolimus verringert die Inzidenz dieser in der Frühphase nach Transplantation häufig auftretenden viralen Infektionen signifikant [32, 35, 36, 67, 68]: In der A2309-Studie lag die Inzidenz der CMV-Infektionen nach 12 Monaten bei 0,7 % unter Everolimus (1,5 mg/d) + reduziertem Ciclosporin vs. 5,9 % unter MPA + Ciclosporin in voller Dosis [36] sowie nach 24 Monaten bei 1,5 vs. 9,2 % (p = 0,004) [38]. Die Inzidenz der BK-Infektionen betrug nach 24 Monaten 0,7 % unter Everolimus vs. 4,8 % unter MPA (p = 0,004) [38]. In der Metaanalyse war das Risiko einer CMV-Infektion mit Everolimus nur halb so hoch (RR = 0,47, p = 0,0002) wie mit Mycophenolat [34].

Der optimale Nutzen für die transplantierten Patienten ergibt sich aus der sicheren Anwendung der mTOR-I.

► **Tab. 5** Relative Kontraindikationen für die De-novo-Anwendung von Everolimus; mod. nach [19, 35, 37, 55, 69].

Kontraindikationen

- medikamentös unkontrollierbare, ausgeprägte Hyperlipidämie
- schwere hämatologische Störung (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
- ausgeprägte Proteinurie > 1g/24 h
- bestehende Wundheilungsstörungen
- Body-Mass-Index > 30 kg/m²
- schwere COPD
- immunologisch bedingte Grunderkrankung wie die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Bei Überempfindlichkeit gegenüber Everolimus, Sirolimus oder einem der sonstigen Bestandteile ist Everolimus kontraindiziert [6]. Darüber hinaus ist die individuelle Beachtung der Risikofaktoren des Patienten und relativer Kontraindikationen (► **Tab. 5**) wichtig [37, 55, 69]. Insgesamt gibt es nur wenige Ausschlusskriterien für die De-novo-Anwendung von Everolimus [19].

Fazit

Organtransplantierte Patienten sollten eine risikoadaptierte individualisierte Immunsuppression erhalten, bei der sowohl Patientenfaktoren wie das immunologische Risiko und Begleiterkrankungen als auch spezifische Eigenschaften der Medikamente beachtet werden. Da es sich bei Immunsuppressiva um Medikamente mit enger therapeutischer Breite und interindividuellen Unterschieden in der Resorption handelt, sollten die empfohlenen Zielspiegel eingehalten werden. Die mTOR-I Everolimus und Sirolimus gehören zur gleichen Substanzklasse, haben aber unterschiedliche pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften. Everolimus wirkt negativen Effekten von CNI auf neuronale und renale Zellmechanismen entgegen, die Sirolimus verstärkt. Everolimus ist besser steuerbar und hat eine breitere Zulassung. Nach Nierentransplantation sollte Everolimus in Kombination mit einer reduzierten Dosis Ciclosporin eingesetzt werden. Ciclosporin sollte im Verlauf weiter reduziert, aber nicht ganz abgesetzt werden, da es zur Vorbeugung einer Abstoßung beiträgt. Die Inzidenz von Wundheilungsstörungen unter Everolimus in der empfohlenen Dosierung ist ähnlich wie unter einem Regime mit MMF. Die De-novo-Anwendung von Everolimus nach Nieren- und Herztransplantation kann dabei helfen, die Nierenfunktion langfristig zu erhalten. Auch der antivirale und der Antitumor-Effekt von Everolimus sind bei De-novo-Anwendung am stärksten ausgeprägt. Richtig angewendet, eröffnet Everolimus eine Chance, das Langzeitergebnis nach Organtransplantation zu verbessern.

Eine De-novo-Immunsuppression mit Everolimus ist wirksam, verträglich und bietet ein gutes Sicherheitsprofil. Ein großer Vorteil der Immunsuppression mit Everolimus ist das geringere Infektionsrisiko, insbesondere die signifikant geringere BKV- und CMV-Inzidenz. Zudem kann das CNI frühzeitig und dauerhaft reduziert werden, was einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion haben und CNI-bedingte toxische Nebenwirkungen verringern kann. Im direkten Vergleich von Everolimus und MMF/MPA konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Wundheilungsstörungen oder Proteinurie festgestellt werden. Individuelle Risikofaktoren (u. a. BMI, Komorbiditäten, Proteinurie > 1 g / 24 h) können eine Kontraindikation darstellen und sollten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Literatur

- [1] Fachinformation Certican®
- [2] Fachinformation Rapamune®
- [3] Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 1055–1070
- [4] Serkova N, Hausen B, Berry GJ et al. Tissue distribution and clinical monitoring of the novel macrolide immunosuppressant SDZ-RAD and its metabolites in monkey lung transplant recipients: interaction with cyclosporine. J Pharmacol Exp Ther 2000a; 294: 323–332
- [5] Serkova N, Jacobsen W, Niemann CU et al. Sirolimus, but not the structurally related SDZ-RAD (everolimus), enhances the negative effects of cyclosporine on mitochondrial metabolism in the rat brain. Br J Pharmacol 2001; 133: 875–885
- [6] Jacobsen W, Serkova N, Hausen B et al. Comparison of the in vitro metabolism of the immunosuppressants sirolimus and RAD. Transplant Proc 2001; 33: 514–515
- [7] Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 83–95
- [8] Shihab F, Christians U, Smith L et al. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcome. Transplant Immunology 2014; 31: 22–32

- [9] Rapamune Tablets. www.drugs.com/pro/rapamune-tablets.html. (Besucht: 24.5.2017)
- [10] Christians U, Gottschalk S, Miljus J et al. Alterations in glucose metabolism by cyclosporine in rat brain slices link to oxidative stress: interactions with mTOR inhibitors. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 388–396
- [11] Bohra R, Schöning W, Klawitter J et al. Everolimus and sirolimus in combination with cyclosporine have different effects on renal metabolism in the rat. *PLoS One* 2012; 7: e48063
- [12] Serkova N, Litt L, James TL et al. Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporine and sirolimus by in vitro multinuclear NMR. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 800–806
- [13] Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1059–1071
- [14] Serkova N, Christians U. Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 1287–1296
- [15] Serkova N, Litt L, Leibfritz D et al. The novel immunosuppressant SDZ-RAD protects rat brain slices from cyclosporine-induced reduction of highenergy phosphates. *Br J Pharmacol* 2000b; 129: 485–492
- [16] Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv* 2004; 4: 97–107
- [17] Klawitter J, Gottschalk S, Hainz C et al. Immunosuppressant neurotoxicity in rat brain models: oxidative stress and cellular metabolism. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 608–619
- [18] Shihab FS, Bennett WM, Yi H et al. Comparative effects of sirolimus versus everolimus in similar doses and blood trough levels on chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2005; 5 (Suppl 11): 222
- [19] Nashan B, Thaiss F, Fischer L. Drug Report Everolimus – Nachhaltigkeit in der De-novo-Immunsuppression bei Nierentransplantation. *Thieme Drug Report* 2008; 6: 1–16
- [20] Tenderich G, Fuchs U, Zittermann A et al. Comparison of sirolimus and everolimus in their effects on blood lipid profiles and haematological parameters in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 536–543
- [21] Baur B, Oroszlan M, Hess O et al. Efficacy and safety of sirolimus and everolimus in heart transplant patients: a retrospective study. *Transplant Proc* 2011; 43: 1853–1861
- [22] Kamar N, Allard J, Ribes D et al. Assessment of glomerular and tubular functions in renal transplant patients receiving cyclosporine A in combination with either sirolimus or everolimus. *Clin Nephrol* 2005; 63: 80–86
- [23] Moro JA, Almenar L, Martínez-Dolz L et al. Tolerance profile of the proliferation signal inhibitors everolimus and sirolimus in heart transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 3034–3036
- [24] Zuckermann A, Barten MJ. Surgical wound complications after heart transplantation. *Transpl Int* 2011; 24: 627–636
- [25] Kamar N Jaafar A, Esposito L et al. Conversion from sirolimus to everolimus in maintenance renal transplant recipients within a calcineurin inhibitor-free regimen: results of a 6-month pilot study. *Clin Nephrol* 2008; 70: 118–125
- [26] Weiler N, Bilge N, Troetschler S et al. Conversion From Sirolimus to Everolimus in Long-Term Liver Graft Recipients. *J Clin Pharmacol* 2017 Jan 30. [Epub ahead of print]
- [27] De Simone P, Petruccioli S, Precisi A et al. Switch to everolimus for sirolimus induced pneumonitis in a liver transplant recipient – not all proliferation signal inhibitors are the same: a case report. *Transplant Proc* 2007; 39: 3500–3501
- [28] Calle L, Tejada C, Lancho C et al. Pneumonitis caused by sirolimus: improvement after switching to everolimus. *Nefrologia* 2009; 29: 490–491
- [29] Neau-Cransac M, Moreau K, Deminière C et al. Decrease in sirolimus-induced proteinuria after switch to everolimus in a liver transplant recipient with diabetic nephropathy. *Transpl Int* 2009; 22: 586–587
- [30] Ram R, Swarnalatha G, Neela P et al. Sirolimus-induced aphthous ulcers which disappeared with conversion to everolimus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 819–820
- [31] Nashan B, Curtis J, Ponticelli C et al., on behalf of the 156 Study Group. Everolimus and Reduced-Exposure Cyclosporine in de novo Renal-Transplant Recipients: A Three-Year Phase II, Randomized, Multicenter, Open-Label Study. *Transplantation* 2004; 78: 1332–1340
- [32] Vítko Š, Margreiter R, Weimar W 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; 5: 2521–2530
- [33] Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM et al.; B251 Study Group. 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; 80: 244–252
- [34] Su L, Tam N, Deng R et al. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 2035–2044
- [35] Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev* 2016; 30: 3–12
- [36] Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus plus reduced exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1401–1413
- [37] de Fijter JW, Vítko Š. Experience and considerations for CNi minimization with everolimus. *Transplantation* 2011; 92: S8–S14
- [38] Cibrik D, Silva HT Jr, Vathsala A et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933–942
- [39] Budde K, Lehner F, Sommerer C et al.; ZEUS Study Investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2012; 12: 1528–1540
- [40] Budde K, Zeier M, Witzke O et al. Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine

- in kidney transplantation from month 3: A multicentre, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017 (in press)
- [41] Budde K, Becker T, Arns W et al.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 837–847
- [42] Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al.; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–858
- [43] Viganò M, Dengler T, Mattei MF et al.; RAD A2411 Study Investigators. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 23–30
- [44] Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant* 2013; 13: 1203–1216
- [45] De Simone P, Nevens F, De Carlis L et al.; H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 3008–3020
- [46] Saliba F, De Simone P, Nevens F et al.; H2304 Study Group. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13: 1734–1745
- [47] Fischer L, Saliba F, Kaiser GM et al.; H2304 Study Group. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015; 99: 1455–1462
- [48] Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation* 2012; 94: 547–561
- [49] Herden U, Nashan B, Koch M. Aktueller Stand der immunsuppressiven Therapie unter besonderer Berücksichtigung des transplantierten Patienten in der Chirurgie. *Allgemein- und Viszeralchirurgie*. up2date 3 2015; 232–245
- [50] Troppmann C, Pierce JL, Gandhi MM et al. Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study. *Transplantation* 2003; 76: 426–429
- [51] Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 681–687
- [52] Pengel LH, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphocele occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2011; 24: 1216–1230
- [53] Azzola A, Havryk A, Chhajed P et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 275–280
- [54] Cooper M, Wiseman AC, Zibari G et al. Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Clin Transplant* 2013; 27: E625–E635
- [55] Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev* 2014; 28: 126–133
- [56] Nashan B. mTOR inhibitors and their role in modern concepts of immunosuppression. *World J Surg* 2014; 38: 3199–3201
- [57] Koch M, Kantas A, Ramcke K et al. Surgical complications after kidney transplantation: different impacts of immunosuppression, graft function, patient variables, and surgical performance. *Clin Transplant*. 2015; 29: 252–260
- [58] Humar A, Ramcharan T, Denny R et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72: 1920–1923
- [59] Mehrabi A, Fonouni H, Wente M et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl 17): 97–110
- [60] Derweesh IH, Ismail HR, Goldfarb DA et al. Intraoperative placing of drains decreases the incidence of lymphocele and deep vein thrombosis after renal transplantation. *BJU Int* 2008; 101: 1415–1419
- [61] Røine E, Bjørk IT, Oyen O. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2542–2546
- [62] Shamseddin MK und Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1786–1793
- [63] Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2009; 88: 1194–1202
- [64] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78: 557–565
- [65] Nashan B, Legendre C, Vitko Š. Everolimus: Mode of action and clinical profile. *Transplantation* 2011; 92: S4–cS8
- [66] Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 3006–3016
- [67] Vitko Š, Margreiter R, Weimar W et al.; RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1532–1540
- [68] Nashan B, Gaston R, Emery V et al. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1075–1085
- [69] Ventura-Aguar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 303–319