

EudraCT - Clinical Trials Register

Upload results of trial 2008-008754-23 as summary attachment (pdf file):


Abschlussbericht Version 2.0:

A Therapeutic Exploratory Study to Determine the Efficacy and Safety of Calcineurin-Inhibitor-Free de-novo Immunosuppression after Liver Transplantation.

Eine Pilot-Studie zur Sicherheit und Effizienz einer Calcineurin-inhibitor freien Immunsuppression nach Lebertransplantation.

[End of trial date of is before 21st of July 2013]

Approval by coordinating investigator



23.8.2021

PD Dr. med. Thomas Lorf / Date

Universitätsmedizin
Chirurgie / Klinik für Allgemein- Viszeral- und Kinderchirurgie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Studientitel:

Eine Pilot-Studie zur Sicherheit und Effizienz einer Calzineurin-inhibitor freien Immunsuppression nach Lebertransplantation

Prüfsubstanz: Everolimus

Eudra-CT Nummer: 2008-008754-23

Register-Nummer: NCT00890253

Kurzbezeichnung: CILT 08

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Version 2.0 / Datum: 05.09.2013

Sponsor der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. Heyo Klaus Kroemer

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

PD Dr. med. Thomas Lorf

Autor des Abschlussberichtes:

PD Dr. med. Thomas Lorf

Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch-Straße 40

37075 Göttingen

Tel.0551 3922412 / Fax. 0551 3910884

Studienbeginn – Studienabschluss


Einschluss des ersten Patienten 07.01.2010

Regulärer Abschluss 31.05.2012

Unterschriften

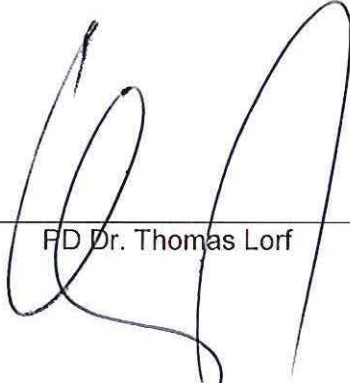
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter


Prof. Dr. Heyo Klaus Kroemer,


Göttingen, 12.09.2013
Ort, Datum

**Leiter der Klinischen
Prüfung / Hauptprüfer**


PD Dr. Thomas Lorf

Göttingen, 18.09.2013
Ort, Datum

Biometriker


Dr. Klaus Jung, (Dipl.-Stat.)

Göttingen, 09.10.13
Ort, Datum

Dr. Klaus Jung (wissenschaftlicher Mitarbeiter/Institut für Medizinische Statistik) hat als Statistiker im DSMB der Studie mitgewirkt und die Anfertigung des Abschlussberichts biometrisch unterstützt.

Titel der Studie	<p>Pilot-Studie zur Sicherheit und Effizienz einer Calzineurin-Inhibitor freien Immunsuppression nach Lebertransplantation</p> <p>Datum der Genehmigung: 18.05.2009</p> <p>Aktuelle Prüfplanversion: 4.1 vom 19.07.2010</p> <p>Amendment 1: genehmigt am 21.01.2010</p> <p>Amendment 2: genehmigt am 28.06.2010</p> <p>Amendment 3: zur Information ans BfArM am 11.07.2011</p>
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase I/II
Sponsor / Vertreter	<p>Name: Prof. Dr. Heyo Klaus Kroemer Institut: Universitätsmedizin Göttingen Adresse: Robert Koch Straße 40, 37075 Göttingen Tel. 0551 399313 Fax: 0551 399920 Email: humed.V1@med.uni-goettingen.de</p>
Leiter der klinischen Prüfung	<p>Name: PD Dr. Thomas Lorf Institut: Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie Adresse: Robert Koch Straße 40, 37075 Göttingen Tel. 0551 3922412 Fax: 0551 3910884 Email: tlorf@med.uni-goettingen.de</p>
Studienzentren	<p>Prüfzentrum Göttingen: Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie PD Dr. Thomas Lorf Universitätsmedizin Göttingen Robert Koch Straße 40 37075 Göttingen Tel.: 0551 3922412 Fax: 0551 3910884 E-Mail: tlorf@med.uni-goettingen.de</p> <p>Prüfzentrum Hamburg: Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie PD Dr. Tsui Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg abgemeldet LB Hamburg: 26.02.2012</p> <p>Prüfzentrum Münster: Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie PD Dr. Wolters Universitätsklinikum Münster</p>

	Waldeyerstr. 1 48149 Münster abgemeldet EK Münster: 20.02.2012 Abmeldung der Gesamtstudie: 31.05.2012
Veröffentlichung der Studie (Reference)	Goralczyk AD, Schnitzbauer A, Tsui TY, Ramadori G, Lorf T, Obed A.: A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free de-novo immunosuppression after liver transplantation: CILT. BMC Surg. 2010 Apr 9;10:15.
Studienzeitraum	Datum des Ersteinschlusses: 07.01.2010 Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 31.05.2012
Studienziele	Gegenstand der klinischen Prüfung war die Evaluation der Sicherheit und Effizienz einer de novo, Calcineurin-Inhibitor freien immunsuppressiven Therapie mit Anti-CD 25 Antikörperinduktion, Mycophenolsäure und mTOR Inhibition mittels Everolimus in Patienten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Lebertransplantation haben.
Primärer Zielparameter	Der primäre Zielparameter war das Auftreten von steroidresistenten Abstoßungen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation. Diese Indikation stellt eine nach wie vor große Unsicherheit in der Lebertransplantation dar und die wissenschaftliche Evidenz zu einer effektiven und nierenprotektiven, immunsuppressiven Kombinationstherapie ist praktisch nicht vorhanden.
Sekundäre Zielparameter	Der sekundäre Zielparameter war eine Konservierung, Besserung oder bestenfalls Normalisierung einer vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung. Der wissenschaftliche Hintergrund hierzu war die Vermeidung von nephrotoxischen Calcineurininhibitoren zur Immunsuppression beginnend mit der Transplantation.
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektiv, nicht randomisierte, zweistufige, monozentrische Phase II Studie - Diese Studie ist in ihrem Ansatz, mit dem Verzicht auf jegliche Gabe von Calcineurin-Inhibitoren einzigartig und stellt damit Neuland dar, so dass keine vergleichbaren Studien existieren. - Die Hypothese in der hier vorgelegten Studie ist, dass eine Kombinationstherapie aus Basiliximab, Mycophenolat und Everolimus eine effiziente, abstoßungsverhindernde Therapie darstellt. - Eingeschlossen wurden Patienten nach Lebertransplantation mit vorbestehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Fallzahl: 15

	<ul style="list-style-type: none"> - Methode der Verblindung: offen - Art der Kontrolle: entfällt - Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm: entfällt - Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte: Die Behandlungsphase betrug 30 Tage, die der Nachbeobachtungszeit 1 Jahr Dokumentationszeitpunkte (Tag): Baseline/Safety-/Efficacy-Parameters: -3 -0 Safety-/Efficacy-Parameters: 1, 2, 3, 5, 10, 14/15, 20/21, 25/26, 30, 90, 180, 365. - s. auch Flowchart (Abbildung 1) im Anhang - Die geplante Zwischenauswertung fand nach Abschluss der Behandlungsphase des 9. Patienten statt (s. Anlage). - Tätigkeit von Sicherheits- oder Daten-Monitoring-Komitees, Evaluations-Komitees etc.
Prüfmedikation Behandlungsstrategie /	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Handelsname:</u> Certican, <u>Wirksubstanz:</u> Everolimus <u>Dosis:</u> loading dose 5mg, dann 2-4 mg/Tag mit Zielspiegel 4-8 ng/m <u>Modus der Verabreichung:</u> beginnend an postoperativem Tag 5, 2 mal pro Tag, <u>Dauer der Behandlung:</u> wenigstens 25 Tage <u>Zusammensetzung:</u> Jede Tablette enthält 0,25 oder 1 mg Everolimus <u>Chargen-Nummer:</u> verschiedene, da aus herkömmlicher Handelsware <u>Spezifische Lagerungsbedingungen:</u> Bei Raumtemperatur, maximal 25 °C 2. <u>Handelsname:</u> Simulect, <u>Wirksubstanz:</u> Basiliximab, <u>Dosis:</u> 20mg <u>Modus der Verabreichung:</u> Tag 0 und Tag 4 <u>Dauer der Behandlung:</u> 2 Einzeldosen <u>Zusammensetzung:</u> Jede Applikation bestand aus 20 mg lyophilisiertem, rekombinantem murin-/human-chimärem monoklonalem Antikörper, gerichtet gegen die Interleukin-2-Rezeptor-α-Kette (CD25-Antigen), mittels in einer Maus-Myelom-Zelllinie mittels rekombinanter DNS-Technologie hergestelltem Pulver, welches in einem Lösungsmittel aufgelöst wurde. <u>Chargen-Nummer:</u> verschiedene, da aus herkömmlicher Handelsware, <u>spezifische Lagerungsbedingungen:</u> Zwischen 2 und 8 °C. 3. <u>Handelsname:</u> Myfortic <u>Wirksubstanz:</u> Mycophenolsäure (als Mycophenolat-Natrium) <u>Dosis:</u> 2160 mg pro Tag in 2 Einzelgaben zu je 1080 mg <u>Modus der Verabreichung:</u> beginnend innerhalb der ersten 12 Stunden nach Transplantation und dann im 12stündigen Intervall <u>Dauer der Behandlung:</u> Festgelegte Dosierung für die ersten 10 Tage (s.o.), dann Anpassung der Dosis bei unerwünschten Nebenwirkungen <u>Zusammensetzung:</u> Tabletten mit 180 bzw. 360 mg

	<p>Mycophenolat-Natrium <u>Chargen-Nummer:</u> verschiedene, da aus herkömmlicher Handelsware <u>spezifische Lagerungsbedingungen:</u> Bei Raumtemperatur, maximal 30 °C.</p> <p>4. <u>Handelsname:</u> Prednisolon (Urbason) <u>Wirksubstanz:</u> Prednisolon (Methyl-Prednisolon) <u>Modus der Verabreichung:</u> 500 mg (iv) intraoperativ, dann orale Applikation beginnend Tag 1 mit 1mg/Kg/KG für 2 Tage, dann Reduktion der Dosis zweitägig um 5 mg bis auf 20 mg, anschließend Reduktion der Dosis um 2,5 mg zweitägig bis auf 7,5 mg (Erhaltungsdosis). <u>Dauer der Behandlung:</u> Wenigstens 30 Tage, danach Absetzen oder Kontinuierung möglich <u>Zusammensetzung:</u> (Prednisolon): Tabletten enthalten 5, 10 oder 20 mg Prednisolon. (Urbason) Trockenampullen mit Methylprednisolon-Pulver zum Auflösen mit mitgeliefertem Lösungsmittel. <u>Chargen-Nummer:</u> verschiedene, da aus herkömmlicher Handelsware <u>spezifische Lagerungsbedingungen:</u> (Prednisolon) bei Raumtemperatur, maximal 25 °C. (Urbason) bei Raumtemperatur 25 °C.</p>												
Behandlung/Intervention	entfällt												
Vergleichsbedingung/medikation	entfällt												
Gesamtzahl Patienten	<p><u>Geplante Fallzahl:</u> 29 Patienten <u>Gescreente Patienten:</u> 22 Patienten <u>Eingeschlossene Patienten:</u> 16 Patienten <u>Randomisierte Patienten:</u> entfällt <u>Drop-outs:</u> 2 Patienten</p>												
Studienpopulation	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten</td><td>16</td></tr> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten, die keine Studienmedikation erhielten</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten, bei denen Abbruchkriterien auftraten, aber die nicht ausgeschlossen wurden</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten mit falscher Behandlung / Dosis</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Eingeschlossene Patienten mit unerlaubter Begleitmedikation</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> <p><u>Beschreibung der Studienpopulation sowie Abweichungen vom Protokoll:</u> In der ausgewerteten Studie befinden sich 14 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen. All diese Patienten wurden erstmalig Lebertransplantiert und hatten zu diesem Zeitpunkt auf Grund einer hepatorenenalen Ursache ein Serumkreatinin von $\geq 1,5$ mg/dL. 1 Patient (det272) wurde zwar</p>	Eingeschlossene Patienten	16	Eingeschlossene Patienten, die keine Studienmedikation erhielten	1	Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten	1	Eingeschlossene Patienten, bei denen Abbruchkriterien auftraten, aber die nicht ausgeschlossen wurden	0	Eingeschlossene Patienten mit falscher Behandlung / Dosis	0	Eingeschlossene Patienten mit unerlaubter Begleitmedikation	0
Eingeschlossene Patienten	16												
Eingeschlossene Patienten, die keine Studienmedikation erhielten	1												
Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten	1												
Eingeschlossene Patienten, bei denen Abbruchkriterien auftraten, aber die nicht ausgeschlossen wurden	0												
Eingeschlossene Patienten mit falscher Behandlung / Dosis	0												
Eingeschlossene Patienten mit unerlaubter Begleitmedikation	0												

	<p>in die Studie eingeschlossen, verstarb aber unmittelbar nach der Transplantation und erhielt somit auch keine Studienmedikation und konnte damit nicht ausgewertet werden.</p> <p><u>Aufstellung der Abweichungen nach Kategorien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Patient (det272) verstarb unmittelbar nach der Transplantation, ohne Studienmedikation erhalten zu haben. Er wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen - Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten: 1 Patient (aaa004) erfüllte bei der retrospektiven Analyse die Einschlusskriterien nicht (Serumkreatinin präoperativ < 1,5 mg/dL)
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die erstmals Leber-transplantiert wurden 2. Patienten älter als 18 Jahre 3. Patienten, die ein Hepatorenales Syndrom entwickelt hatten 4. Weibliche Patienten im fertilen Alter, die sich bereit erklärten eine hoch effektive Kontrazeption während der Studie und darüber hinaus 12 Wochen nach Beendigung ihrer Teilnahme an der Studie zu praktizieren. Eine hoch effektive Methode der Geburtenkontrolle ist definiert als eine, die eine geringe Versagensrate [weniger als 1 pro Jahr], bei konstantem und korrektem Gebrauch aufweist. Dies sind z.B. Implantate, Injektionen, orale Antikonzeptiva als Kombinationspräparate, hormonaktive Intrauterinpessare, sexuelle Abstinenz oder vasktomisierte Partner entsprechend CPMP/ICH/286/95. 5. eGFR < 50 ml/min zum Zeitpunkt der Transplantation 6. Serum Kreatinin Wert > 1,5 mg/dL zum Zeitpunkt der Transplantation
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit vor der Transplantation notwendigen Nierenersatztherapie > 14 Tage 2. Patienten mit nicht leberfunktionsbedingten Ursachen für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion 3. Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegenüber mTOR-Inhibitoren 4. Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegenüber Mycophenolat Mofetil 5. Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegenüber Anti-CD25-Monoklonalem Antikörper 6. Patienten mit weniger als 50 000 Thrombozyten vor Einsatz des mTOR-Inhibitors 7. Patienten mit therapierefraktärer Triglyceridämie (> 350 mg/dl) und/oder Hypercholesterinämie (> 300 mg/dl) vor Beginn der Therapie mit mTOR-Inhibitoren 8. Schwere systemische Infektionen und Wundheilungsstörungen 9. Empfänger von kombinierten Organtransplantationen 10. Patienten mit Anzeichen auf eine Arteria hepatica Stenose vor Einsatz des mTOR-Inhibitors 11. Schwangere Frauen 12. Patienten mit psychologischen, familiären, soziologischen oder geographischen Rahmenbedingungen, die zu einer Beeinträchtigung der

	<p>Compliance bezüglich des Studienprotokolls und des kompletten follow ups führen könnten</p> <p>13. Patienten mit Betreuern (Individuen, die nicht in der Lage sind ihre freiwillige Zustimmung zu geben)</p>
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p><u>Demographische und andere Baseline-Charakteristika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - „all patients with data“: Von den 16 eingeschlossenen Patienten waren 3 Frauen und 13 Männer mit einem mittleren Alter von 55,5 +/- 12, Jahren (Tabelle 1, Anhang) - „per protocol“: Ein Patient (Patienten-ID det272) verstarb unmittelbar nach der Transplantation, ohne Studienmedikation erhalten zu haben. Er wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. - Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten: 1 Patient (aaa004) erfüllte bei der retrospektiven Analyse die Einschlusskriterien nicht (Serumkreatinin präoperativ < 1,5 mg/dL) - Das Durchschnittsalter der 14 eingeschlossenen und ausgewerteten 3 Frauen und 11 Männer betrug 55,5 +/- 12,4 Jahre <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weitere erfasste Faktoren der Patientengruppe (Serum Kreatinin, INR, Bilirubin, MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease), eGFR zum Zeitpunkt der Transplantation sind in Tabelle 1 zusammengefasst) - Andere Therapieresponse beeinflussende Faktoren (Ischämiezeit und Spendercharakteristika) sind ebenfalls in Tabelle 1 (Anhang) dargestellt.
Darstellung der Wirksamkeit	<p><u>Beurteilung der Compliance:</u></p> <p>Bezüglich der Studienmedikation (Everolimus) erfolgte eine regelmäßige Spiegelkontrolle, die bei der langen Halbwertszeit des Präparates (17,5 Stunden) eine gute Beurteilung der Compliance erlaubte. Es ergaben sich keine Hinweise auf etwa selbständiges Absetzen oder unregelmäßige Einnahme der Prüfsubstanz.</p> <p>Everolimus-Zielspiegel war 4-8 ng/ml. Der Serum-Everolimuspiegel bei den einzelnen Studienpatienten während der Beobachtungszeit ist in der Abbildung 3 (Anhang) dargestellt.</p> <p>Eine Zwischenauswertung erfolgte, wie geplant, nach 9 Patienten und ist in der Anlage einzusehen.</p> <p><u>Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Die wesentlichen Ergebnisse der Studie bezüglich der primären (Tabelle 2) und sekundären (Abbildung 2) Endpunkte sind im Anhang dargestellt. Wir beobachteten keine steroidresistente akute Abstoßung. Die Mortalität betrug 36% (s.u.) und bei 7 Patienten war eine zwischenzeitliche Dialyse notwendig.</p>
Darstellung der Sicherheit	Analyse der unerwünschten Ereignisse

Auflistung der Todesfälle, anderen schweren unerwünschten Ereignisse und anderen signifikanten unerwünschten Vorfälle

- Todesfälle

Wir beobachteten während des gesamten Follow-up Zeitraumes 6 Tote Patienten. Ein Patient (Patienten-ID det272) verstarb unmittelbar nach der Transplantation am Herz-Kreislaufversagen, ohne das er Studienmedikation erhalten hatte. Die Ursachen und der Zeitpunkt der übrigen Todesfälle sind in Tabelle 3 (Anhang) zusammengefasst.

Andere bedeutsame AE

Eine Auflistung der als „Serious AE“ charakterisierten Komplikationen ist in der Tabelle 4 und die „SAE“ die im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurden in Tabelle 4a im Anhang aufgelistet.

Weitere „AE“s sind im Anhang in der Tabelle 5 und „AE“s, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurden, in Tabelle 5a zu entnehmen.

- Qualitative Beschreibung von Todesfällen:

Die 69jährige Patientin (**Patienten-ID ppe803**) wurde nach der Lebertransplantation am 10.01.2010 wegen eines Hämatothorax am 20.01.2010 thorakotomiert und dann nach weiter unauffälligem Verlauf in die ambulante Weiterversorgung zeitgerecht entlassen. Ihre tägliche Everolimusdosis betrug für insgesamt 234 Tage zunächst 2,5 mg ab Tag 33 4mg. Als Begleitmedikation erhielt die Patientin Myfortic zunächst 2160 mg, ab Tag 33 1080 mg und ab Tag 90 720 mg/die, Prednisolon, wie im Prokoll beschrieben, als Erhaltungsdosis 7,5 mg/die, Xipamid 20mg/die, Digimerk minor 1x1 Tablette/die, Carmen 10mg/die, Diclophenac 100 mg/die und Pantozol 20 mg/die. Sie war in einem altersentsprechenden Allgemeinzustand mit einer bekannten 3-Gefäß-KHK und hatte vor der Lebertransplantation deshalb Koronarstents implantiert bekommen. Die Operation hatte sie jedoch gut überstanden. Auf Grund ihrer Leberzirrhose hatte sich ein hepatorenales Syndrom entwickelt, welches Sie auch für den Einschluss in die Studie qualifizierte. Zusätzlich wurde bei der Patientin vor über 10 Jahren ein Mamma-Carzinom mittels Radiochemotherapie behandelt. Bei ansteigenden Cholestaseparametern und sonographischem Nachweis einer Gallengangsstauung wurde die Patientin 5 Monate nach der Transplantation einer ERCP und bei Nachweis einer Anastomosenstenose einer Stentimplantation unterzogen. Es kam zu weiteren routinemäßigen Stentwechseln. Sie entwickelte zwischenzeitlich rezidivierende Cholangitiden. Am 24.08.2010 wurde die Patientin wegen zunehmender Cholestaseparameter zur erneuten ERCP vorgestellt, welche am nächsten Tag durchgeführt wurde und bei der bekannten Anastomosenstenose der teiloccludierte Stent gewechselt wurde. Die bei Aufnahme deutlich erhöhten Infektionsparameter (CRP 63,0 mg/l) fielen danach jedoch nicht ab und die Cholestaseparameter stiegen weiter an (AP

	<p>von 250 U/l auf 286 U/l und die GGT von 351 U/l auf 397 U/l) bei normalem Bilirubin. Zu diesem Zeitpunkt klagte die Patientin über Schwindel und zunehmende Abgeschlagenheit. Am 6.09.2010 verstarb die Patientin dann an einer akuten kardialen Dekompensation, ohne dass die Ursache hierfür geklärt werden konnte. Wegen des terminal fulminanten Verlaufs konnte die Studienmedikation vor dem Tode nicht mehr abgesetzt werden. Während dieses stationären Aufenthaltes erhielt die Patientin zusätzlich zu Ihrer Medikation Rocephin 2g/die und Clont 2x400 mg/die. Eine klärende Autopsie wurde von den Angehörigen abgelehnt.</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und der kardialen Dekompensation konnte nicht hergestellt werden und wurde als unwahrscheinlich klassifiziert, da es keinerlei Hinweise auf negative Auswirkungen von Everolimus auf die Herzmuskelfunktion gibt. Es lässt sich aber eine Verbindung der Verabreichung der Studienmedikation mit den Gallengangsentzündungen vermuten, da alle Immunsuppressiva die Infektabwehr herabsetzen und es damit schneller zu systemischen und lokalen Entzündungen kommen kann. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass die Prüfsubstanz einer Stenosierung der Gallengangsanastomose Vorschub leisten könnte, weil es insbesondere bei bradytrophem Gewebe zu Wundheilungsverzögerungen kommen kann.</p> <p>Der 60jährige männliche Patient (Patienten-ID aaa000) wurde am 07.05.2010 wegen einer kryptogenen Leberzirrhose mit HCC, bei Zustand nach hämodynamisch wirksamer Oesophagusvarizenblutung Lebertransplantiert. Bei dem Patienten stellte sich im Verlauf, bei vorbestehendem hepatorenalen Syndrom eine Dialysepflichtigkeit ein. Am ersten postoperativen Tag musste beim Patient wegen eines intraabdominellen Hämatoms eine Relaparotomie durchgeführt werden. Hierbei wurde auch die Gallengangsanastomose revidiert. Zusätzlich erhielt der Patient eine rechtsseitige Pleuradrainage. Als Begleiterkrankungen litt der Patient an einer hepatischen Enzephalopathie, einem Diabetes mellitus und einem arteriellen Hypertonus. Die Studienmedikation wurde bei der sich entwickelnden respiratorischen Insuffizienz zeitverzögert am 14.05.2010 angesetzt (4mg/die). Als Begleitmedikation erhielt der Patient Metoclopramid 20 mg/die, Metoprolol 47,5 mg/die, Nifedipin 20 mg/die, Amlodipin 10 mg/die, L-Thyroxin 100 mg/die, Pantozol 20 mg/die, Lasix 40 mg/die, Spironolacton 100 mg/die, Xipamid 40 mg/die und Ramipril 10 mg/die. Der Patient war dauerhaft am Respirator, wurde tracheotomiert (18.05.2010) und entwickelte eine Leukopenie. Die vor dem Ansetzen der Studienmedikation transient erhöhten Leberwerte bildeten sich zurück. Im Verlauf zeigten sich Anzeichen einer „critical illness neuropathy“ sowie Schluck- und enterale Motalitätsstörung, so dass keine enterale Belastung möglich war. Am 11.06.2010 wurde der Patient extubiert. Die Mobilisierung gestaltete sich jedoch erschwert und der Patient musste nach einigen Stunden wegen respiratorischer Erschöpfung erneut intubiert werden. Es konnten im Verlauf Herzrhythmusstörungen mit</p>
--	--

	<p>Tachyarrhythmien nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Reaktivierung einer Zytomegalieinfektion, so dass eine Therapie mit Gancyclovir nach Serumspiegel initiiert wurde. Darunter kam es erneut zu einer Myelodepression mit Thrombozytenwerten von unter 50 000/μl und Leukozytenzahlen unter 5 000 μl. In der Drainageflüssigkeit konnten Staphylokokken (epidermidis) nachgewiesen werden, die mit Vancomycin behandelt wurden. Bei Nachweis von Candida crusei wurde der Patient mit Caspofungin i.v. therapiert. Unter dem Nachweis von Enterokokken in der Drainageflüssigkeit wurde die antibiotische Therapie um Zienam i.v. erweitert. Im weiteren Verlauf wurden erneut Pilze in den Sekreten aus dem Bauchraum nachgewiesen, so dass der Patient mit Voriconazol (400 mg/die) weiterbehandelt wurde. Bei Hinweisen auf einen pulmonalen Infekt wurde die Studienmedikation am 22.07.2010 beendet. Der Patient wurde empirisch mit Tygazyl (100 mg/die) und Linezolid (1200 mg/die) und gezielt mit Fortum (4 g/die) behandelt. Ein sich unter Heparin und einer Thrombozytopenie entwickelndes Leberhämatom wurde interventionell drainiert. Trotz der breiten Antibiose und des Aussetzen der Immunsuppression schritt das septische Krankheitsbild weiter voran. Der Patient wurde katecholaminpflichtig und es entwickelte sich das Vollbild einer Sepsis. Unter hohen Dosen von Noradrenalin verstarb der Patient in dem septischen Krankheitsbild. Eine Autopsie wurde nicht vorgenommen.</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem dargestellten Verlauf wurde als unwahrscheinlich dokumentiert. Insoweit vermutbar ist, dass die nach Lebertransplantation notwendige Immunsuppression der Entwicklung einer septischen Krankheit Vorschub geleistet hat. Jedoch ist dies auch für alle anderen Immunsuppressiva gültig, so dass auch andere Medikamente zur Entstehung einer Sepsis hätten führen können. Der Patient hatte sich vor der Transplantation wegen der Oesophagusvarizenblutung mit dem daraus resultierenden Volumenmangelschock bereits in einer sehr kritischen Allgemeinsituation befunden, die auch eine vorbestehende Beatmungspflichtigkeit beinhaltete, so dass am ehesten von einer sehr fortgeschrittenen Allgemeinschädigung des Patienten als Todesursache auszugehen ist.</p> <p>Am 19.03.2011 wurde der 72jährige männliche Patient (Patienten-ID hdy631) wegen einer kryptogenen Leberzirrhose mit multifokalem HCC Lebertransplantiert. Als wesentliche Nebenerkrankungen bestand ein arterieller Hypertonus, eine dilatative Kardiomyopathie, ein Vorhofflimmern, Mitralklappeninsuffizienz I°, Trikuspidalklappeninsuffizienz II°, eine Hypothyreose, ein Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und eine Gonarthrose beidseits. Das hepatozelluläre Karzinom war 2008 mittels Radiofrequenzablation behandelt worden und er hatte mehrere Chemoembolisationen erhalten. Bei zunächst unauffälligem postoperativem Verlauf wurde dem Patienten die Studienmedikation ab dem 06.09.2011 (5mg/die) verabreicht. Als Begleitmedikation erhielt er Cordarex 200mg/die,</p>
--	---

	<p>Bisoprolol 5mg/die, Carmen 10mg/die, L-Thyroxin 100mg/die, Spironolacton 100mg/die, Xipamid 80mg/die und Lasix 40mg/die. Am 28.03.2011 wurde wegen steigender Cholestaseparameter und dem sonographischen Nachweis einer Gallenwegsstauung eine ERCP durchgeführt. Hierbei wurde eine Anastomosenstenose nachgewiesen, welche dilatiert wurde. Bei Hinweisen auf eine sich entwickelnde Cholangitis wurde die Studienmedikation am 20.04.2011 abgesetzt und die Immunsuppression 14 Tage später mit Cyclosporin fortgesetzt. Im Verlauf entwickelte der Patient Aszites und Pleuraergüsse, welche drainiert wurden. Nach Erholung des Patienten kam es zur Verlegung auf die Normalstation, wo er weiter mobilisiert wurde. Vom 10.06.2011 bis 15.06.2011 verschlechterte sich der Gesundheitszustand des Patienten mit zunehmender Desorientierung, Anstieg der Transaminasen und Rückgang der Diurese. Er musste erneut auf die Intensivstation verlegt werden, wo man eine Endokarditis ausschließen konnte. Der Patient wurde dialysepflichtig und er zeigte einen zunehmenden Vasopressorbedarf. Er erhielt eine antibiotische Therapie mit Meronem (1000 mg/die) und Linezolid (1200 mg/die) i.v.. Es wurde eine erneute ERCP durchgeführt und bei der bekannten Stenose der Gallengangsanastomose ein Stent implantiert. Darüber hinaus zeigte sich ein Kontrastmitteldotat unterhalb des Hilus wie es bei Gallengangsnekrosen typisch ist. Anschließend kam es zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Zustandes, so dass der Patient extubiert werden konnte. Der Patient konnte erneut auf die Normalstation verlegt werden und erhielt dort weiter die genannte Antibiose. Er blieb weiter dialysepflichtig und erholte sich langsam. Bei Transportstörung des Gastrointestinaltraktes musste der Patient intermittierend parenteral ernährt werden. Es wurde ein Candidanachweis im Serum erbracht, woraufhin der Patient Caspofungin i.v. erhielt. Am 20.09.2011 verschlechterte sich der Zustand des Patienten erneut. Er entwickelte Fieber und wurde hypoton, weshalb er auf die Intensivstation verlegt wurde. Hier musste er bei respiratorischer Insuffizienz beatmet werden und es mussten Katecholamine gegeben werden. Röntgenologisch bestand der Hinweis auf eine beginnende Pneumonie weshalb die Antibiose auf Zienam (1500 mg/die) geändert wurde. Sonographisch war das Abdomen bis auf eine träge Peristaltik unauffällig. Trotz des Absetzens der Immunsuppression und breiter Antibiose erhöhte sich der Vasopressorenbedarf weiter und der Patient verstarb am 30.09.2011 im septischen Schock. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und Verlauf wurde als nicht gegeben dokumentiert. Insoweit ist vermutbar, dass die nach Lebertransplantation notwendige Immunsuppression der Entwicklung einer septischen Krankheit Vorschub begünstigt hat, wobei jedoch zu bemerken ist, dass dies auch für alle anderen Immunsuppressiva gilt. Ein direkter Zusammenhang des Todes mit der Studienmedikation ergibt sich jedoch nicht, da das Everolimus bereits 163 Tage vor dem Tode abgesetzt wurde. Auch hier könnte aber zumindest ein Zusammenhang mit der Entstehung der Anastomosenstenose des Gallenganges bestehen, die möglicherweise am Anfang</p>
--	---

	<p>des infektionsgeprägten Verlaufs stand.</p> <p>Der 70jährige männliche Patient (Patienten-ID nki505) wurde am 30.07.2011 wegen einer äthyltoxischen Leberzirrhose mit hepatozellulärem Karzinom und akuter Dekompensation Lebertransplantiert. Da er ein hepatorenales Syndrom entwickelt hatte, wurde er in die Studie eingeschlossen. Als wesentliche Begleiterkrankungen hatte er einen arteriellen Hypertonus, eine hepatische Enzephalopathie, eine Panzytopenie unklarer Genese, eine Mitralklappeninsuffizienz I°, eine Trikuspidalinsuffizienz II° und eine Aortenverkalkung. Vom 02.08.2011 bis 05.08.2011 musste der Patient bei nicht ausreichender Diurese und steigenden Retentionsparametern dialysiert werden. Am 04.08.2011 wurde mit der Studienmedikation (Everolimus 4mg/die) begonnen. Am 09.08.2011 wurde eine CMV-Reaktivierung nachgewiesen weshalb der Patient mit Valcyte (450 mg/die) therapiert wurde. Ab 17.08.2011 erhielt der Patient bei Verdacht auf Pneumonie mit ansteigenden Infektionsparametern und Fieber Tazobactam (17 g/die) i.v.. Die Antibiose wurde am 19.08.2011 bei Verdacht auf Katheterinfektion um Vancomycin (1000 mg/die) i.v. erweitert. Ab dem 18.08.2011 musste der Patient erneut dialysiert werden. Am 23.08.2011 wurde bei abfallenden Leukozytenzahlen und klinischem Infektionsverdacht die Studienmedikation unterbrochen und der Patient mit Hydrocortison behandelt. Nach deutlicher Besserung des klinischen Zustandes und Erholung der Leukozyten wurde die Studienmedikation (Everolimus 2mg/die) am 03.09.2011 wieder angesetzt. Wegen steigender Cholestaseparametern wurde der Patient am 02.09.2011 einer ERCP unterzogen, die jedoch regelrechte Anastomosenverhältnisse ohne Leckage oder Stenose erbrachte. Am 06.09.2011 wurde der Patient auf die Normalstation verlegt, musste jedoch weiter bis zum 25.10.2011 intermittieren dialysiert werden. Die Cholestasewerte und Infektparameter normalisierten sich jedoch nicht und der Patient blieb weiterhin dialysepflichtig, so dass die Studienmedikation (Everolimus) am 26.10.2011 abgesetzt und eine antibiotische Therapie mit Meronem (1500 mg/die) und Linezolid (1200 mg/die) begonnen wurde. Nach kurzem immunsuppressionsfreiem Intervall wurde die Therapie mit Tacrolimus (5 mg/die) fortgeführt. Am 22.11.2011 entwickelte der Patient einen sichtbaren Sklerenikterus und ab dem 29.11.2011 waren Bakterien (Enterokokken) im Blut nachweisbar. Bei der am 08.12.2011 durchgeführten ERCP zeigte sich das Bild einer ischämischen Cholangiopathie mit rarifizierten intrahepatischen Gallengängen. Es wurde ein Stent in die Gallenwege eingebracht, ohne dass es zu einer Normalisierung der Cholestaseparameter kam. Sonographisch war die Leberarterie zu jeder Zeit offen und gut perfundiert. Wegen der persistierenden Leukopenie wurde Neupogen (48 Mio E/Tag) für 14 Tage verabreicht. Am 22.11.2011 konnte der Patient mit einliegendem Gallenwegsstent in die Rehabilitationsklinik verlegt werden. Auch zu diesem Zeitpunkt war eine regelmäßige Dialyse notwendig. Im Folgenden musste der Patient am 06.12.2011 notfallmäßig wegen einer biliären Sepsis aus der Rehaklinik zurückübernommen</p>
--	--

	<p>werden. Ursächlich zeigte sich eine Stentocclusion. Während der ERCP, bei der ein Stentwechsel vorgenommen wurde, konnte eine Anastomosenstenose, sowie eine ischämische Cholangiopathie dokumentiert werden. Laboranalysen erbrachten neben erhöhten Cholestaseparametern (AP 582 U/l, GGT 561 U/l Bilirubin 3,0 mg/dl auch eine Panzytopenie: Erythrozyten $2.95 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, Leukozyten $1,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, Thrombozyten $71 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient wurde antibiotisch mit Meronem (1000 mg/die) behandelt. Nach Stentwechsel und unter der Antibiose erholte sich der Patient zusehend und er konnte am 23.12.2011 in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden. Am 21.01.2012 musste der Patient erneut wegen einer biliären Sepsis und einer Peritonitis stationär aufgenommen werden, wobei sich ursächlich erneut eine ischämische Cholangitis mit Castbildung und eine Stentocclusion finden ließ, die einen erneuten Stentwechsel und eine Antibiotikatherapie (Meronem [1500 mg/die] Clont [1500 mg/die] i.v.) notwendig machten. Auch hier wurden offene Arterie und Pfortader nachgewiesen. Am 06.03.2011 erfolgte dann die erneute Entlassung in die ambulante Weiterbetreuung, jedoch nur bis zum 24.04.2012, an dem der Patient nunmehr wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie zur stationären Aufnahme kam. Auch jetzt wurden Antibiotika (Vancomycin 2000 mg/die i.v.) appliziert, unter denen sich der Patient langsam klinisch verbesserte, so dass er am 08.05.2012 entlassen werden konnte. Schließlich kam es am 07.06.2012 zu einer akut notwendig gewordenen Übernahme aus einem peripheren Krankenhaus, in das der Patient bei beginnender Sepsis aufgenommen wurde. Eine Fokussuche blieb erfolglos und es bestand der Verdacht auf eine Dialysekatheterinfektion sowie eine linksseitige Pneumonie. Eine Antibiotikatherapie wurde entsprechend der im Blut nachgewiesenen Erreger mit Imipenem (2000 mg/die) und Vancomycin (1500 mg/die) durchgeführt. Der Patient wurde respiratorisch insuffizient, musste beatmet werden und verstarb trotz breiter Antibiose und antimykotischer Therapie (Caspofungin [50 mg/die]) sowie Pausieren der Immunsuppression im Vollbild der Sepsis am 15.06.2012.</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dargestelltem Verlauf ist unwahrscheinlich, da die Studienmedikation bereits 231 Tage vor dem Tode abgesetzt wurde. Jedoch muss als verlaufsbestimmend die ischämische Cholangiopathie in Verbindung mit der sich entwickelnden Anastomosenstenose und den daraus resultierenden Cholangitiden angesehen werden. Ein Verschluss der Arteria hepatica als mögliche Ursache konnte sonographisch und computertomografisch ausgeschlossen werden und eine Mikrozirkulationsstörung an Gallengängen wurde bisher unter Everolimus nicht beschrieben. Auch hier könnte aber zumindest ein Zusammenhang mit der Entstehung der Anastomosenstenose des Gallenganges mit der Everolimusgabe existieren. Die persistierende Leukozytopenie, die bereits vor der Lebertransplantation bestand und die neben der Immunsuppression zu der verminderten Infektabwehr des Patienten beitrug, wurde vermutlich durch die im Protokoll vorgesehene Myforticdosis (2160 mg/die) noch weiter perpetuiert, so dass zumindest die Studienmedikation am</p>
--	--

	<p>Krankheitsverlauf beteiligt sein könnte. Jedoch ist nach jeder Lebertransplantation eine Immunsuppression zum Transplantatschutz notwendig und es bleibt offen, ob andere immunsuppressive Regime einen differierenden Verlauf erbracht hätten.</p> <p>Der männliche 61jährige Studienpatient (Patienten-ID dvo949) wurde am 23.01.2011 wegen einer dekompensierten Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C Lebertransplantiert. Bei seinem bestehenden hepatorenalen Syndrom wurde er in die Studie aufgenommen. Als Begleiterkrankung hatte der Patient eine hepatische Enzephalopathie, einen arteriellen Hypertonus, sowie Oesophagusvarizen III°. Die Operation vertrug der Patient zunächst problemlos. Wegen einer partiellen Gallengangsanastomoseninsuffizienz wurde ihm interventionell ein Gallengangsstent via ERCP zur Überbrückung der Leckage implantiert. Am 18.02.2011 kam es nach seiner Verlegung auf die Normalstation zu einer hämodynamischen Massenblutung, die zu einer sofortigen Notfalloperation führte. Es fand sich eine durch ein infiziertes Biliom arrodierte Arterienanastomose. Die Anastomose der Arteria hepatica wurde zunächst neu angelegt, im Weiteren dann jedoch ligiert, da in dem infizierten Gewebe eine erneute Arrosion vorhersehbar schien und die Transplantation bereits über 20 Tage her war und somit eine notfallmäßige Retransplantation nicht mehr möglich war. Zusätzlich wurde die Gallengangsanastomose bei Teilnekrose des Spendergallengangs aufgehoben und eine biliodigestive Anastomose angelegt. Die Studienmedikation wurde nach dem Ereignis abgesetzt. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte er über 20 Tage 2mg Everolimus pro Tag erhalten. Als Begleitmedikation erhielt der Patient Cell Cept 2g/die, Propranolol 20mg/die, Amlodipin 5mg/die, UDC 750 mg/die, Spironolacton 10 mg/die, Xipamid 40 mg/die und Lasix 40 mg/die. Der weitere Verlauf war zunächst vielversprechend. Er entwickelte jedoch immer wieder Infektionen, zum Teil als Pneumonie aber auch Zeichen der Cholangitis. Im Weiteren entstanden intrahepatische Biliome bei offensichtlich fortschreitender Gallengangsnekrose. Diese infizierten sich und mussten interventionell drainiert werden. Es kam zu einer Pilzpneumonie und der Patient verstarb am 22.05.2012 im septischen Schock. Die Familie lehnte eine Autopsie des Verstorbenen ab.</p> <p>Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Tod wurde als nicht existent beschrieben. Jedoch wäre sie als ursächlich für die Arrosionsblutung verantwortliche Gallengangsleckage prinzipiell denkbar, da mTOR Inhibitoren wie Everolimus zu einer verzögerten Heilung von bradytrophem Gewebe, wie dem Gallengang führen. Da als Ursache für die Anastomoseninsuffizienz jedoch eine Gallengangsnekrose anzuschuldigen ist, sollte man diesen Zusammenhang aber sehr kritisch sehen, da es bisher keine Hinweise gibt, dass Everolimus zur Störung der Mikrozirkulation führt. Es lässt sich aber eine Verbindung der Verabreichung der Studienmedikation mit der Infektion des Bilioms im Hilusbereich vermuten, da alle Immunsuppressiva</p>
--	---

	<p>die Infektabwehr herabsetzen und es damit schneller zu lokalen Entzündungen kommen kann. Als Konsequenz wurde eine Änderung der Gallengangs-anastomosentechnik beschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Andere SAE <p>Die 69jährige Patientin (Patienten-ID ppe803) wurde am 10.01.2010 wegen eines hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose Lebertransplantiert. Die Begleitmedikation ist bei der qualitativen Beschreibung des Todesfalles aufgelistet. Sie erhielt ihre Studienmedikation, wie geplant, ab Tag 5 (Everolimus 2,5 mg/die). Wegen eines ausgeprägten rechtsseitigen Pleuraergusses wurde am 19.01.2010 eine Thoradrainage eingelegt. Dadurch kam es zu einem Hämatothorax, welcher operativ mittels Thorakotomie am 20.01.2010 behandelt werden musste. Die Dosis der Studienmedikation wurde nicht verändert und das SAE als schwer aber nicht mit dieser in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Am 22.07.2010 musste bei ihr wegen einer Gallengangsstenose, die per ERCP gesichert wurde ein Stent eingebracht werden, welcher am 24.08.2010 bei Occlusion des Stentes mit Begleitcholangitis gewechselt werden musste. Die Studienmedikation wurde nicht verändert und das SAE moderat als nicht in Zusammenhang mit dem Ereignis klassifiziert. (Begleitmedikation bei Todesfallbeschreibung).</p> <p>Der männliche 56-jährige Patient (Patienten-ID nmx234) wurde am 12.02.2010 wegen einer dekompensierten Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B Lebertransplantiert. Im Vorfeld wurde der Patient am 19.01.2010 nach einer iatrogenen Colonperforation nach Coloskopie Dickdarmreseziert in deren Verlauf es zur akuten Dekompensation seiner Lebererkrankung kam. Als Begleiterkrankung litt der Patient unter Diabetes mellitus, arteriellen Hypertonus, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die 1995 diagnostiziert wurde. Als Begleitmedikation erhielt der Patient Hepatect (intraoperativ 10 000 E) dann jeden 2.Tag 2000 E für 2 Wochen und dann nach Spiegel (Zielspiegel > 200) etwa alle 4 Wochen 1000 E. Desweiteren erhielt der Patient Amlodipin 5mg/die, Spironolacton 25mg/die Xipamid 20mg/die, Metformin 500 mg/die, Moxonidin 0,2mg/die, Heparin 5000 E s.c., Meronem 1000 mg/die, sowie Prednisolon, Myfortic und Basiliximab nach Protokoll. Ab dem Tag 5 erhielt der Patient 4 mg Everolimus pro Tag, zur Entlassung dann 11 mg/die. Nach einem im Wesentlichen unauffälligen postoperativen Verlauf war der Patient nach 3 Wochen in die ambulante Betreuung entlassen worden. Am 17.03.2010 stellte sich der Patient mit seit 2 Tagen bestehenden Diarrhoen ambulant vor. Er wurde für 3 Tage stationär aufgenommen, rehydriert (Sterofundin 2000 ml/die) und mit Loperamid 6 mg/die behandelt. Das SAE wurde als moderat eingestuft und ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich klassifiziert. Die Everolimusdosis wurde kurzfristig auf 10 mg/die herabgesetzt, zur Entlassung auf 12 mg/die heraufgesetzt. Am 20.03.2010</p>
--	---

	<p>musste der Patient erneut wegen ansteigender Infektwerte (CRP 82 mg/l) und einer Wundheilungsstörung erneut für 2 Tage aufgenommen werden. Es wurde ein Wunddressing vorgenommen und er wurde mit Meronem (1500mg/die) und Fluconaazol (200 mg/die) behandelt. Zur Entlassung am 22.03.2010 erhielt er Avalox (400 mg/die). Das Ereignis (SAE) wurde als moderat und in Zusammenhang mit der Studienmedikation beschrieben, die Dosierung des Studienmedikamentes jedoch nicht verändert. Am Tag nach der Entlassung musste der Patient dann erneut wegen eines Subileus wieder stationär aufgenommen werden. Das SAE wurde als moderat eingeschätzt und als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beschrieben. Die Studienmedikation wurde nicht verändert. Als neue Begleitmedikation erhielt der Patient Zienam 1000 mg/die, Caspofungin 50 mg/die, Bifiteral 10 ml/die, Movicol 1 Beutel/die und Actraphane 10 E/die. Am 06.04.2010 konnte der Patient erneut bei Wohlbefinden in die häusliche Betreuung entlassen werden. Im Weiteren wurde Everolimus schrittweise nach ambulanten Spiegelbestimmungen auf 6 mg/die reduziert. Vom 03.05.2010 bis 04.05.2010 wurde der Patient wegen einer Anämie (Hb 6,9 g/dl) erneut stationär aufgenommen. Er erhielt 4 Erythrozytenkonzentrate und die Everolimusdosis wurde auf 2 mg/die reduziert. Das SAE wurde als moderat und möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert. Vom 07.05.2010 bis 18.05.2010 war der Patient erneut stationär, weil sich eine Cholestasesituation (AP 484 U/l, GGT 631 U/l, Bilirubin 0,6 mg/dl) eingestellt hatte. Bei sonographisch nachweisbarer Erweiterung des Gallenwegssystems wurde eine ERCP durchgeführt, bei der eine Anastomosenstenose dokumentiert werden konnte und ein Stent zur Überbrückung der Stenose implantiert wurde. Bei auftretendem Fieber erhielt der Patient Klacid (250 mg/die). Nach Normalisierung der Cholestaseparameter konnte der Patient am 18.05.2010 dann entlassen werden. Das SAE wurde als moderat und unwahrscheinlich mit der Studienmedikation eingeschätzt und deren Dosis nicht verändert. Vom 19.07.2010 bis 21.07.2010 wurde der Patient wegen einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung mit Unterschenkeloedembildung (Kreatinin 2,8 mg/dl) hospitalisiert. Er erhielt 20 mg Furosemid pro Tag, worunter sich die Oedeme zügig zurückbildeten. Das SAE wurde als mild eingeschätzt und es als unwahrscheinlich erachtet, dass ein Zusammenhang zur Studienmedikation zu sehen ist. Die Everolimusdosis wurde nicht verändert.</p> <p>Der 54-jährige männliche Patient (Patienten-ID rja887) wurde am 05.05.2010 wegen einer postalkoholischen Zirrhose mit Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms Lebertransplantiert. Als Begleiterkrankungen hatte der Patient ein hepatorenales Syndrom, einen arteriellen Hypertonus, einen Diabetes mellitus Typ II, eine Osteoporose, eine diabetische Polyneuropathie, einen Zustand nach Cholecystektomie wegen Cholezystolithiasis und einen Zustand nach Oesophagusvarizenblutung mit hypovolämischen Schock. Der Patient erhielt ab dem 5.</p>
--	---

	<p>postoperativen Tag Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/die. Als Begleitmedikation hatte der Patient neben seinem Prednisolon, Myfortic und Basiliximab nach Protokoll Metoclopramid 10 mg/die, Moxonidin 0,2 mg/die, Ramipril 2,5 mg/die, Nifedipin 10 mg/die, Furosemid 20 mg/die, Vancomycin (1000 mg/die), Zienam (1000 mg/die), Metoprolol 47,5 mg/die und Pantozol 40 mg/die. Der Patient konnte bei unauffälligen postoperativen Verlauf am 22.05.2010 entlassen werden (Everolimusdosis 12 mg/die). Am 21.07.2010 musste der Patient stationär wegen einer Cholestasekonstellation aufgenommen werden (AP 449 U/l, AP 440 U/l, Bilirubin 0,8 mg/dl). Bei der durchgeführten ERCP zeigte sich eine Stenose der Gallenganganastomose welche dilatiert wurde und ein Stent zur Überbrückung der Stenose eingelegt wurde. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Everolimusdosis 8 mg/die. Der Patient wurde nach 2 Tagen erneut entlassen, musste jedoch wegen Stentocclusionen am 12.10.2010 und vom 21.-22.10.2010 wieder stationär zum Stentwechsel aufgenommen werden. Die Everolimusdosis wurde nicht geändert und das SAE als moderat und nicht in Beziehung zur Studienmedikation eingestuft. Der Patient erhielt ab dem 21.07.2010 Ursafalk (750 mg/die).</p> <p>Die 33-jährige weibliche Patientin (Patienten-ID cun990) wurde am 21.05.2010 wegen einer dekompensierten alkoholischen Leberzirrhose Lebertransplantiert. Sie litt darüber hinaus an einer megalozytären Anämie und an einer Niereninsuffizienz auf dem Boden eines hepatorenalen Syndroms. Als Begleitmedikation erhielt die Patientin neben den im Studienprotokoll vorgesehenen Prednisolon, Basiliximab und Myfortic, lediglich perioperativ Piperacillin 4g/die. Nach der Transplantation wurden UDC 750 mg/die, Pantozol 80 mg/die sowie Heparin 5000 E/die angesetzt. Ab dem 5. postoperativen Tag erhielt die Patientin 8 mg/die Everolimus. Drei Wochen nach der Transplantation konnte die Patienten in die Rehabilitationseinrichtung entlassen werden. Zum Entlassungszeitpunkt betrug die tägliche Everolimusdosis 16 mg. Am 28.09.2010 musste die Patientin bei steigenden Leberwerten (AST 560 U/l, ALT 335 U/l, AP 397 U/l, GGT 1298 U/l, Bilirubin 2,7 mg/dl) hospitalisiert werden. Bei sonographisch unauffälligem Bild wurde die Patientin am 29.09.2010 Leberbiopsiert. Bei der eine Abstoßung ausgeschlossen und eine Fettleberhepatitis diagnostiziert wurde. Zum Aufnahmezeitpunkt hatte die Patientin eine Everolimusdosis von 6 mg/die. Das SAE wurde als moderat und nicht in Beziehung zur Studienmedikation beschrieben, die Dosis auch nicht verändert. Nach entsprechender Elektrolytsubstitution mit Natrium und Kalium erholten sich die Laborwerte und sie konnte am 08.10.2010 wieder entlassen werden. Vom 12.10.2010 bis 14.10.2010 musste die Patientin erneut stationär aufgenommen werden. Es hatte sich ein Spätabzess im Laparotomienarbebereich gebildet, welcher inzidiert wurde. Die Wunde wurde mit Alginate versorgt und die Patientin erhielt für 10 Tage eine Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg/die. Die Gesamttagesdosis Everolimus betrug 6 mg. Diese wurde belassen und das SAE als moderat und möglicherweise in Beziehung zur Studienmedikation</p>
--	--

	<p>beschrieben.</p> <p>Der 59-jährige, männliche Patient (Patienten-ID gtg345) wurde am 16.07.2010 wegen eines akuten Leberversagens bei chronischer Hepatitis B nach vorgehabter Chemotherapie wegen eines B-Zelllymphoms Lebertransplantiert. Er litt daneben an einem hepatorenenalen Syndrom, einem arteriellen Hypertonus und an einer hämolytischen Anämie. Als Komedikation erhielt der Patient Metoprolol (95 mg/die), Hepatect (intraoperativ 10 000 E) dann jeden 2.Tag 2000 E für 2 Wochen und dann nach Spiegel (Zielspiegel > 200) etwa alle 4 Wochen 1000 E, Zeffix 100 mg/die, Furosemid 40 mg/die. Neben seiner immunsuppressiven Therapie laut Protokoll (Basiliximab, Prednisolon, Myfortic) erhielt der Patient 1,5 mg/die Everolimus ab Tag 5, mit einer Dosissteigerung auf 16 mg/die entsprechend des Serumspiegels bis zum 19.08.2010. Bei einer CMV Infektion erhielt der Patient ab dem 10.08.2010 Valcyte 450 mg/die. Am 19.08.2010 musste bei dem Patienten wegen einer Leukopenie ($1,9 \cdot 10^3 \mu\text{l}$) und einer unklaren Infektsituation mit Fieber und CRP Erhöhung (66 mg/l) ein Antibiotikum (Zienam 1500 mg/die, Linezolid 1200 mg/die) verordnet werden und die Studienmedikation wurde unterbrochen. Zusätzlich wurde Myfortic pausiert. Am 31.08.2010 wurde das Antibiotikum auf Avalox (400 mg/die) umgesetzt. Das SAE wurde als moderat beschrieben und als unwahrscheinlich in Beziehung im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Nach Verbesserung der Infektsituation und Erholung der Leukozyten wurde Everolimus (7,5 mg/die) und Myfortic (720 mg/die) am 10.09.2010 wieder angesetzt.</p> <p>Der 60jährige Patient (Patienten-ID byv073) war im Jahr 2000 wegen einer Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B Lebertransplantiert worden. Es hatte sich eine chronische Transplantatdysfunktion im Sinne einer chronischen Abstoßung entwickelt, so dass er am 20.08.2010 retransplantiert wurde. Der Patient litt darüber hinaus an einer Niereninsuffizienz, einem arteriellen Hypertonus und einer Thrombozytopenie. Als Komedikation erhielt der Patient neben seiner Immunsuppression laut Studienprotokoll noch Nifedipin (10 mg/die), Amlodipin (5 mg/die), Moxonidin (0,4 mg/die), Metoprolol (47,5 mg/die), Prazosin (2 mg/die), Xipamid (40 mg/die), Spironolacton (100 mg/die) und Hepatect (intraoperativ 10 000 E) dann jeden 2.Tag 2000 E für 2 Wochen und dann nach Spiegel (Zielspiegel > 200) etwa alle 4 Wochen 1000 E, Zeffix 100 mg/die. Ab dem 5. postoperativen Tag erhielt der Patient 12 mg/die Everolimus. Nach unauffälligem Verlauf konnte der Patient 3 Wochen nach der Lebertransplantation entlassen werden. Er musste jedoch am 28.09.2010 bei transfusionspflichtiger Anämie (Hb 6,6 g/dl) wieder stationär aufgenommen werden (Everolimustagesdosis 16 mg). Er erhielt 3 Erythrozytenkonzentrate und konnte am 30.09.2010 wieder entlassen werden. Das SAE wurde als nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen und als moderat klassifiziert. Die Dosis des Prüfmedikamentes wurde nicht verändert. Am 30.09.2010 wurde ein positiver CMV-</p>
--	---

	<p>Virusnachweis erbracht (AE, mild und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend), so dass der Patient mit Valcyte (450 mg/die) behandelt wurde. Vom 05.-06.11.2010 erhielt der Patient erneut 3 Erythrozytenkonzentrate bei erneut aufgetretener Anämie (Hb 6,6 g/dl). Auch dieses SAE wurde als moderat und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet. Die Everolimusdosis wurde beibehalten (16 mg/die).</p> <p>Der 39jährige männliche Patient (Patienten-ID bwc604) wurde am 02.02.2011 wegen einer dekompensierten äthyltoxischen Leberzirrhose Lebertransplantiert. Als Nebendiagnosen wurden ein hepatorenales Syndrom und eine Cholecystolithiasis dokumentiert. Seine Begleitmedikation bestand aus Furosemid (20 mg/die), (Xipamid 20 mg/die), Valcyte (450 mg/die), Spironolacton (50 mg/die), Pantozol (40 mg/die), simvastatin (40 mg/die) und Heparin (5000 E/die). Everolimus wurde an Tag 5 mit 7 mg gestartet und bis zur Entlassung am 22. postoperativen Tag auf 14 mg/die gesteigert. Am 09.06.2011 musste der Patient wegen ansteigender Leberwerte (AST 200 U/l, ALT 259 U/l, AP 591 U/l, GGT 1275 U/l, Bilirubin 1,2 mg/dl) stationär aufgenommen werden. In der ERCP konnte eine Stenose des Gallenganges diagnostiziert werden, es wurde ein Gallengangsstent implantiert und der Patient erhielt ein Antibiotikum (Ciprofloxacin 500 mg/die). Das SAE wurde als moderat und nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation klassifiziert, die in ihrer Dosis auch nicht geändert wurde (14 mg/die).</p> <p>Der 43jährige männliche Patient (Patienten-ID yvs726) wurde am 07.12.2011 wegen einer fortgeschrittenen äthyltoxischen Leberzirrhose transplantiert. Der Patient litt darüber hinaus an einer Niereninsuffizienz, einer Pankreasinsuffizienz und einer alkoholbedingten Polyneuropathie. Als Begleitmedikation erhielt der Patient Kreon (40 000 E/die), Pantozol (40 mg/die), Xipamid (40 mg/die), Furosemid (20 mg/die), UDC (500 mg/die), Spironolacton (100 mg/die) und Heparin (500 E/die). Am 5. postoperativen Tag erhielt er zu seiner Immunsuppression nach Studienprotokoll Everolimus (5 mg/die), welches bis zur Entlassung am 19. postoperativen Tag auf 18 mg/die gesteigert wurde. Am 17.01.2012 musste der Patient bei ansteigenden Leberwerten (AST 122 U/l, ALT 156 U/l, GGT 233 U/l) stationär aufgenommen werden. Bei der durchgeführten ERCP konnte eine Anastomosenstenose diagnostiziert werden, welche mittels Stent überbrückt wurde. Das SAE wurde als moderat klassifiziert und ohne Bezug zur Studienmedikation beschrieben. Die Studienmedikation wurde in ihrer Dosierung belassen (Everolimus 18 mg/die).</p> <p>Der 63-jährige männliche Patient (Patienten-ID muc295) wurde wegen einer akut dekompensierten äthyltoxischen Leberzirrhose am 07.11.2011 Lebertransplantiert. Als Begleiterkrankungen wurden ein hepatorenales Syndrom, eine ventrikuläre Tachykardie, einen Diabetes mellitus Typ II,</p>
--	--

	<p>eine Aortenklappenstenose II°, eine Hyperthyreose, ein Zustand nach spontan bakterieller Peritonitis und Oesophagusvarizenblutung dokumentiert. Neben seiner Immunsuppression nach Studienprotokoll erhielt der Patient Spironolacton (100 mg/die), Thiamazol (20 mg/die), Xipamid (40 mg/die), Zienam (1000 mg/die), Vancomycin (1000 mg/die), Furosemid (20 mg/die) Nexium (40 mg/die), Metoprolol (47,5 mg/die), [ab dem 22.11.2011 Caspofungin 70 mg/die]. Am 5. postoperativen Tag erhielt der Patient erstmalig das Studienmedikament Everolimus (3 mg/die), welches dann auf 6 mg entsprechen des Serumspiegels gesteigert wurde. Am 16.11.2011 entwickelte der Patient ein akutes Abdomen und musste relaparotomiert werden. Als Ursache fand sich eine Gallengangsleckage, weshalb die Anastomose neu angelegt wurde. Die Studienmedikation wurde unterbrochen. Das SAE wurde als moderat eingeschätzt und ohne Bezug zur Studienmedikation. Am 21.11.2011 konnte der Patient dann von der Intensivstation verlegt werden. Wegen einer sich entwickelnden Wundheilungsstörung wurde die Studienmedikation nicht wieder angesetzt. Bei persistierender galliger Abdominaldrainagenflüssigkeit wurde am 24.11.2011 eine ERCP durchgeführt, die eine Leckage und eine Stenose der Gallengangsanastomose zeigte. Es wurde ein Stent implantiert. Auch hier lautete die Einschätzung eines fehlenden Zusammenhanges mit der Studienmedikation und ein moderates SAE. Am 12.12.2011 kam es zu einer akuten intraabdominellen Blutungskomplikation, die eine erneute Laparotomie erforderte. Es wurde keine Blutungsquelle identifiziert und ein Hämatom evakuiert. Der dislozierte Gallengangsstent wurde replaziert. Das SAE wurde als schwer eingeschätzt, jedoch kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.</p> <p>Bei der sekundär heilenden Wunde, die im Sinne eines Abdomen apertum ausheilte, kam es am 30.01.2012 zu einer partiellen, oberflächlichen Nekrose der Leber bei Druck des Xyphoids auf die Leber. Dieser Fortsatz wurde chirurgisch am 01.02.2012 abgetragen. Das SAE wurde als moderat klassifiziert, ohne das ein Bezug zur Studienmedikation gesehen wurde.</p> <p>Am 16.04.2012 hatte der Patient einen Grand-mal-Anfall. In der Bildgebung und mittels Liquordiagnostik wurde eine progressive multifokale Leukoencephalopathie festgestellt. Das SAE wurde als moderat eingeschätzt, jedoch kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.</p> <p><u>Abweichungen vom Protokoll wegen SAE bzw. AE</u></p> <p>Bei acht Patienten (57%) musste die Gabe von Everolimus unterbrochen werden. Dies in drei Fällen wegen Wundheilungsstörungen, bei vier Patienten wegen einer systemischen Infektion, bei einem Patienten wegen einer rekurrenden Anämie und bei einem Patienten wegen einer Blutung bei infizierten Biliom und Gallengangsleckage. Vier Patienten verstarben im Verlauf (s. Tabelle 3 im Anhang). Bei drei Patienten wurde Everolimus im Verlauf wieder angesetzt</p>
--	---

	und ein Patient wurde definitiv auf eine Tacrolimus-basierte Immunsuppression umgestellt. Bei drei Patienten musste die Dosis von Myfortic wegen hämatologischer Störungen (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie) auf die normale Dosis (1440 mg/die) oder niedrige Dosis (720 mg/die) reduziert werden. Bei allen drei Patienten kam es danach zu einer Normalisierung der Werte.
Statistische Methoden:	<p><u>Statistische Analyse</u></p> <p>Die metrischen Parameter wurden beschrieben durch ihren Mittelwert (Standardabweichung + /) und durch deren Median, Minimum und Maximum. Kategorische Parameter wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.</p> <p>Entsprechend des Studienprotokolls wurden primäre und sekundäre Endpunkte weiter um 95%-Konfidenzintervalle für Proportionen mit der Methode der Agresti und Coul analysiert. Serum Kreatinin und GFR wurden zwischen dem Zeitpunkt der LTx und Ende der Behandlung (EOT) durch den Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verglichen und als Boxplots dargestellt. Die Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit Dropouts und fehlenden Werten <p>Wir beobachteten 2 Dropouts in dieser Studie (aaa004, det272), Ein Patient (Patienten-ID det272) fiel bereits am Anfang, unmittelbar nach der Transplantation aus der Studie, bevor er die erste Studienmedikation erhalten hatte. Der 2. Patient (Patienten-ID aaa004) wurde am Ende der Studie aus der Analyse herausgenommen, weil er bei Durchsicht der Daten das Einschlusskriterium Serum-Kreatin > 1,5 mg/dl nicht erfüllte und somit gar nicht in die Studie hätte eingeschlossen werden dürfen. Beide Patienten sind in der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die primären und sekundären Endpunkte waren die Daten komplett.</p> <p><u>Zwischenanalysen und Datenmonitoring</u></p> <p>Beschreibung aller geplanten oder ungeplanten Zwischenauswertungen: Anfertigung eines Report of the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) am 30.08.2010 (Anhang)</p> <p>Zwischenanalyse: A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free de-novo immunosuppression after liver transplantation (CILT): the interim analysis. (Anhang) Vorgestellt: Expertenkommission ILTS 17.5.2012 San Francisco, USA</p> <p>Alle erhobenen Daten wurden in dem Datenbanksystem „SecuTrial“ erfasst und diese für die Zwischenauswertung, den Data Safety Monitoring Bericht und im Abschlussbericht verwendet.</p> <p>Die Studie wurde vorzeitig beendet (31.05.2012). Hauptgrund war, dass nach Rekrutierung von 15 Patienten die Einschätzung getroffen wurde, dass der primäre Endpunkt der</p>

	Studie bereits erreicht worden war und eine Fortsetzung der Studie keinen zusätzlichen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn erwarten lassen würde.
--	---

ZUSAMMENFASSUNG:

Studienendpunkt: Wir beobachteten eine biopsiebestätigte akute Abstoßung (7%) in der Studiengruppe, jedoch war diese durch einen Steroidbolus effektiv zu behandeln und wurde deshalb nicht als steroidresistent klassifiziert. Somit kann festgestellt werden, dass bezüglich des primären Endpunktes es zu keiner steroidresistenten Abstoßung kam. Innerhalb der gesamten Studienzeit (ein Jahr) beobachteten wir 5 Todesfälle in der auswertbaren Studienpopulation (5/14, 36%). Kein Patient der Studiengruppe hatte innerhalb des ersten Jahres ein Transplantatverlust. Bei 7 Patienten (50%) war im Verlauf mindestens eine Dialyse notwendig. Bezüglich der Nierenfunktion konnten wir eine Verbesserung des Serum-Kreatinins von 2,97 +/- 1,17 mg/dl zum Zeitpunkt der Lebertransplantation auf 1,36 +/- 0,66 mg/dl am Studienendpunkt beobachten ($p < 0,01$). Gleichzeitig verbesserte sich die Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) vom Studienbeginn von 29,1 +/- 9,8 ml/min auf 51,6 +/- 14,1 ml/min am Ende der Nachbeobachtungszeit.

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Hinsichtlich der Wirksamkeit der Studie bezogen auf den primären Endpunkt, konnten wir keine steroidresistente Abstoßung beobachten. Somit ist das Ergebnis, mit Einschränkung wegen der geringen Patientenzahl keineswegs den traditionellen Immunsuppressionregimen unterlegen. Auch konnte ein Transplantatverlust bei allen 14 nachbeobachteten Patienten vermieden werden. Bezüglich des sekundären Endpunktes beobachteten wir unter der CNi freien Immunsuppression eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion mit einem Serum-Kreatinin am Studienendpunkt von 1,3 +/- 0,66 mg/dl gegenüber dem Serum-Kreatinin vor Transplantation 2,97 +/- 1,17 mg/dl ($p < 0,01$).

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Wir beobachteten eine Letalität von 36% (5/14), wobei bei keinem verstorbenen Patienten ein eindeutiger Zusammenhang mit der Studienmedikation gefunden werden konnte. Dies insbesondere, da der Tod überwiegend nach längerer Absetzung der Studienmedikation eintrat (s. Tabelle 3). Nur bei zwei Patienten ist ein theoretischer Zusammenhang mit der Studienmedikation vorstellbar (s. ausführliche Beschreibung der Todesfälle). Vier Patienten verstarben an infektionsbedingten Komplikationen, die durch eine immunsuppressive Therapie begünstigt wurden. Da alle Patienten nach Organtransplantationen immunsuppressiv behandelt werden müssen, hätte man ähnliche Verläufe auch mit anderen Protokollen erwarten können. Everolimus liegt in seiner immunsuppressiven Potenz nicht über den Calcineurininhibitoren, so dass die im Protokoll vorgesehene Gabe von 2160 mg Myfortic eher eine zu starke Immunsuppression bedeutet hätte können. Bei anderen Immunsuppressions-Protokollen wird üblicherweise eine Tagesdosis von 1440 mg appliziert. Die im Studiendesign vorgesehene Menge von 2160 mg war der Vermeidung von Abstoßungen geschuldet.

Wir beobachteten darüber hinaus eine Häufung von Nebenwirkungen, insbesondere an Gallengangsanastomosen (Leckage, Stenosen), Wundheilungsstörungen und Hämatologische Störungen (Leukopenie, Anämie). Auch hier sind die hämatologischen Veränderungen durchaus mit der hohen Dosis von Myfortic zu erklären, die hohe Zahl der Wundheilungsstörungen und die Gallengangsproblematik jedoch nicht. Eine erhöhte Inzidenz von Wundheilungsstörungen wurde bei dem mTOR-Inhibitor Sirolimus beobachtet (1) was mit seinem antiangiogenetischen und antiproliferativen Effekt in Zusammenhang steht. Auch das Auftreten von Gallengangsleckagen erscheint so erklärbar. Jedoch ist für die Entstehung von Stenosen nur ein theoretischer Zusammenhang auf Grund des antiangiogenetischen Effektes von Everolimus vorstellbar und deren häufiges Auftreten muss eher mit technischen Fehlern erklärt werden.

Die Notwendigkeit des Absetzens von Everolimus oder die Reduktion von Myfortic war insbesondere wegen der schon als Nebenwirkungen verursachenden Gründe notwendig. Auch

hier ist das Auftreten von Infektionen und hämatologischen Störungen vermutlich vor allem auf die hohe Dosis Myfortic zurückzuführen, während für das Auftreten von Wundheilungsstörungen vermutlich in erster Linie durch Everolimus zu erklären ist.

Das mittlere Alter der verstorbenen Patienten betrug 66,2 (+/- 4,8) Jahre und lag damit 10 Jahre über dem Mittelwert der Gesamtstudienpopulation. Dies scheint ein Risikofaktor für die Behandlung mit dem im Protokoll vorgesehenen Immunsuppressiva-Regime zu sein.

Für weitere Untersuchungen zur CNI-freien Immunsuppression, die sich an diese anschließen könnte, sollten die Ausschlusskriterien ein hohes Patientenalter (z.B. >60 Jahre) berücksichtigen und eine Reduktion von Myfortic bzw. Cell Cept beinhalten.

SCHLUSSFOLGERUNG:

- Die Daten dieser Pilotstudie sind heterogen. Der primäre Endpunkt (Vermeidung einer steroidresistenten Abstoßung) wurde erreicht, womit die vergleichbare immunsuppressive Potenz gegenüber CNI-basierten Protokollen gezeigt werden konnte. Auch hinsichtlich des sekundären Endpunktes wurde das Studienziel erreicht. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion. Einschränkend muss jedoch betrachtet werden, dass die eingeschränkte Nierenfunktion der Patienten im Wesentlichen auf die zugrunde liegende Leberfunktionseinschränkung der Transplantationskandidaten zurückzuführen ist und damit bei verbesserter Leberfunktion nach Transplantation auch eine Verbesserung der Nierenfunktion zu erwarten gewesen wäre. Das Design dieser Studie erlaubt hierzu aber keine Aussage, da keine Vergleichsgruppe betrachtet wurde.
Jedoch beobachteten wir eine hohe Anzahl von Todesfällen und Nebenwirkungen, die sich im Wesentlichen auf Infektionen, Wundheilungsstörungen und Blutbildveränderungen konzentrierten, so dass man feststellen kann, dass die ideale Dosis der Medikamente in dieser Kombination noch nicht gefunden scheint.
- Nach den Ergebnissen der Studie scheint eine de novo CNI-freie Immunsuppression nach Lebertransplantation im Sinne der Abstoßungsvermeidung möglich zu sein. Wegen der hohen Anzahl von unerwünschten Ereignissen sollte die Immunsuppression jedoch in zukünftigen Ansätzen eher reduziert werden. Hierzu bieten sich prinzipiell zwei Ansätze: Verschiebung des Termins der Erstgabe von Everolimus auf den (z.B.) 10. Tag, oder 2. Reduktion des Proliferationshemmers Myfortic bzw. Cell Cept auf normale oder gar reduzierte Dosen.
- Eine der großen Unsicherheiten in der Lebertransplantationsmedizin ist das Fehlen einer immunsuppressiven nicht nephrotoxischen Therapie bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion, die bereits zum Zeitpunkt der Transplantation verabreicht wird. Darüber hinaus haben alle Lebertransplantationsempfänger ein hohes Risiko einer akuten und folgend chronischen Nierendysfunktion, welches ein signifikantes Risiko auf ein vorzeitiges Versterben beinhaltet [Literatur (2,3)]. Mehr als 90% aller Patienten nach Lebertransplantation erhalten Immunsuppression, die Calcineurininhibitoren beinhalten [Literatur(4)] CNIs verursachen eine renale Arteriopathie, die sich in histologischen und funktionellen Veränderungen niederschlägt [Literatur (5)]. Daraus folgt, dass CNI induzierte Nephrotoxizität verschlechtert weiter die eingeschränkte Nierenfunktion und trägt zum erhöhten Risiko von Lebertransplantationsempfängern bei, dialysepflichtig zu werden [Literatur (6)]. Es existieren Ansätze zur Reduktion der Nephrotoxizität der CNI Therapie durch Reduktion derselben im Verlauf nach Lebertransplantation unter Ergänzung mit m-Tor-Inhibitoren, wie Everolimus [Literatur (7)] Da hier aber anfänglich eine CNI basierte Therapie durchgeführt wird, kommt es zumindest für eine gewisse Zeit zu einer Nierenschädigung durch die Medikamente. In der hier durchgeführten Studie wird dieses Problem umgangen. Zukünftig wird man die Immunsuppression eher reduzieren müssen um diesen speziellen Ansatz weiter verfolgen zu können.

ANHANG

A. Abbildungen

Abbildung 1 Flow-Chart zur Studie mit Angaben der durchgeführten Untersuchungen

Study activity	Day										Month		
	-3-0	1	2	3	5	10	14/15	20/21	25/26	30	3	6	12
Patient baseline characteristics and transplant data													
Informed consent	*												
Medical history	*												
Physical examin.	*												
Graft history	*												
Pregnancy test	*												
Safety parameters													
Vital signs	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Blood chemistry [†]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Heamogram	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Coagulation	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
MPA trough level		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Cylex assay	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
FACS	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
EVL trough level						*	*	*	*	*	*	*	*
Ultrasound [‡]		*	*	*		*							
Adverse events		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Rejection [¶]		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Efficacy parameters													
eGFR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Rejection		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Abbildung 2 Darstellung des Serum-Kreatinin (links) und eGFR als Box-Plots zum Zeitpunkt der Transplantation(LTX) und am Ende der Nachbeobachtungszeit (EOT)

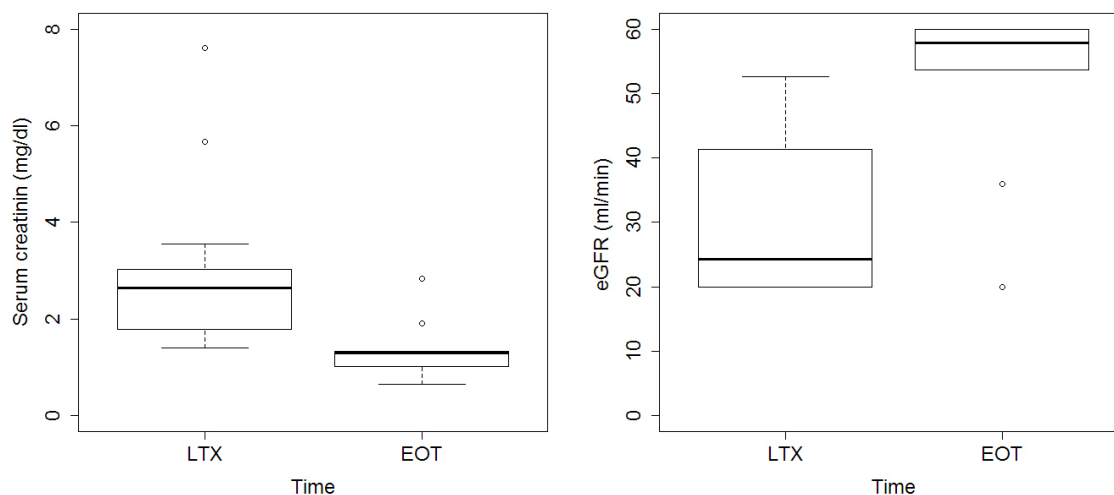
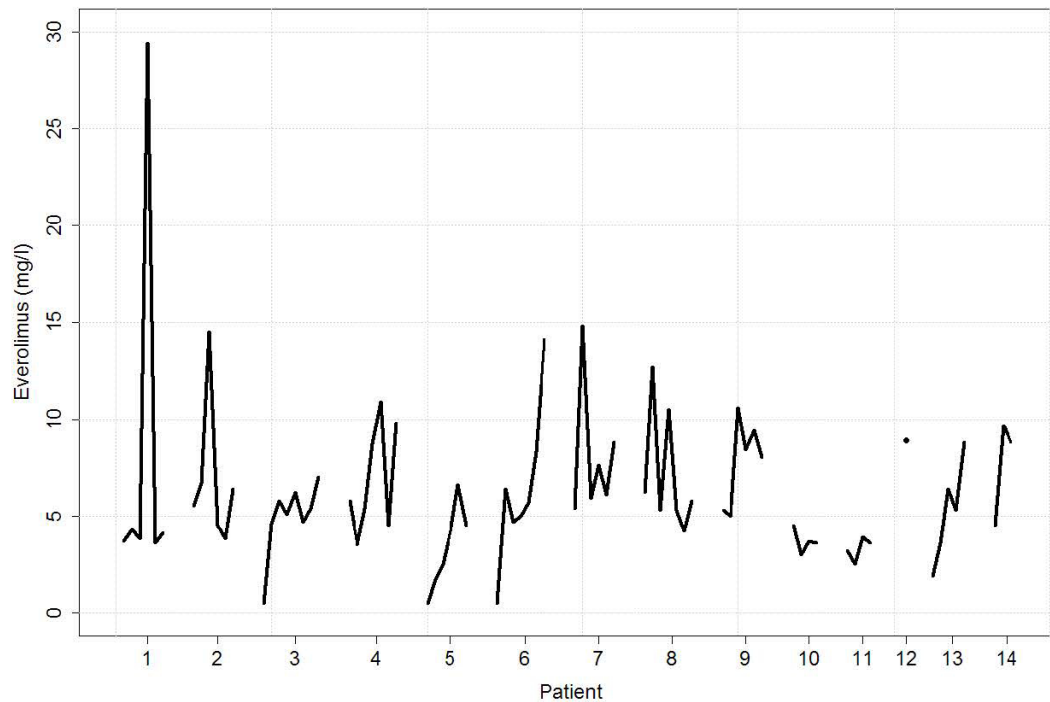


Abbildung 3 Serum-Everolimusspiegel bei den einzelnen Studienpatienten während der Beobachtungszeit. Zielspiegel war 4-8 ng/ml.



B. Tabellen

Tabelle 1 Verteilung von Patienten Baseline-Daten. Die deskriptive Statistik sind absolute (relative) Häufigkeiten, mean +/- Standardabweichungen oder median (minimum, maximum), Liver transplantation (LTX).

Parameter	Statistics
Age at LTX (years)	55.5 +/- 12.4 59.5 (33.0, 72.0)
Sex female	3 (21%)
Sex male	11 (79%)
MELD score at LTX	32.3 +/- 9.8 36.0 (11.0, 44.0)
Serum creatinin at LTX (mg/dl)	2.97 +/- 1.71 2.65 (1.40, 7.60)
eGFR (ml/min) at LTX	29.1 +/- 9.8 36.0 (20.0, 52.7)
INR at LTX	2.2 +/- 0.9 1.9 (1.0, 4.2)
Serum bilirubin at LTX (mg/dl)	17.7 +/- 11.6 25.6 (13.1, 73.7)
Donor age (years)	47.7 +/- 14.9 49.0 (24.9, 76.6)
Donor height (cm)	171.9 +/- 9.3 172.0 (150.0, 188.0)
Donor bmi (kg/m ²)	26.4 +/- 4.1 25.1 (21.3, 35.8)
Cold ischemia (h)	9.8 +/- 1.8 9.5 (7.3, 13.0)

Tabelle 2 Verteilung der Primären und sekundären Studienendpunkte. Die descriptive Statistik sind absolute (relative) Häufigkeiten. Zusätzlich sind die 95% Konfidenzintervalle der Größenverhältnisse dargestellt.

Endpoint	Frequencies	95%-Confidence interval
Sucessfull therapies (no biopsy proven acute rejection)	13 / 14 (93%)	[66%, 100%]
Steroid resistant rejection	0 / 14 (0%)	[0%, 25%]
Mortality (within one year after LTX)	5 / 14 (36%)	[16%, 61%]
Renal replacement therapy	7 / 14 (50%)	[27%, 73%]

Tabelle 3 Todesursache, Zeitpunkt des Todes nach Lebertransplantation (LTx), Angaben zur Studienmedikation zum Zeitpunkt des Todes und Zeitraum des Studienmedikamentenfreien Intervall beim Todeszeitpunkt

Patient	Todesursache	Zeitpunkt nach LTx	Beziehung zur Studienmedikation	Studienmedikation vorher abgesetzt	Zeitpunkt des Absetzens vor dem Tod
ppe803	Akute kardiale Dekompensation	239 Tage	unwahrscheinlich	nein	
aaa000	Sepsis	121 Tage	möglich, eher unwahrscheinlich	ja	49 Tage
hdy631	Sepsis	195 Tage	unwahrscheinlich	ja	163 Tage
nki505	Respiratorische Insuffizienz, Pneumonie	320 Tage	unwahrscheinlich	ja	231 Tage
dvo949	Septischer Schock	119 Tage	möglich, eher unwahrscheinlich	ja	83 Tage

Tabelle 4 Verteilung der als "Serious AE" klassifizierten Kategorien. Die Häufigkeit ist die Anzahl von Patienten, die wenigstens ein Ereignis in der bestimmten Kategorie hatten

Serious Adverse Event	Frequencies
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 / 14 (14%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 / 14 (29%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 / 14 (7%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 / 14 (29%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 / 14 (29%)
Gefaesserkrankungen	2 / 14 (14%)
Herzerkrankungen	2 / 14 (14%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 / 14 (50%)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 / 14 (57%)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 / 14 (7%)
Untersuchungen	1 / 14 (7%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 / 14 (21%)

Tabelle 4a Verteilung der als “Serious AE” klassifizierten Kategorien mit Beziehung zur Studienmedikation. Die Häufigkeit ist die Anzahl von Patienten, die wenigstens ein Ereignis in der bestimmten Kategorie hatten

Serious Adverse Event	Frequencies
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 / 14 (0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 / 14 (0%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 / 14 (0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Leukopenie)	1 / 14 (7%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 / 14 (0%)
Gefäßerkrankungen	0 / 14 (0%)
Herzerkrankungen	0 / 14 (0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 / 14 (0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 / 14 (0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 / 14 (0%)
Untersuchungen	0 / 14 (0%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Wundheilungsstörungen)	1 / 14 (7%)

Tabelle 5 Verteilung der als “Adverse Events” klassifizierten Kategorien. Die Häufigkeit ist die Anzahl von Patienten, die wenigstens ein Ereignis in der entsprechenden Kategorie hatten

Adverse Event	Frequencies
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 / 14 (93%)
Augenerkrankungen	2 / 14 (14%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 / 14 (14%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 / 14 (36%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 / 14 (57%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 / 14 (7%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 / 14 (50%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 / 14 (71%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 / 14 (79%)
Erkrankungen des Nervensystems	5 / 14 (36%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 / 14 (7%)
Gefäßerkrankungen	3 / 14 (21%)
Herzerkrankungen	5 / 14 (36%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 / 14 (71%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 / 14 (7%)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 / 14 (79%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 / 14 (14%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 / 14 (7%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 / 14 (53%)
Untersuchungen	10 / 14 (71%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 / 14 (43%)

Tabelle 5a Verteilung der als “Adverse Events” klassifizierten Kategorien bezogen auf die Studienmedikation. Die Häufigkeit ist die Anzahl von Patienten, die wenigstens ein Ereignis in der entsprechenden Kategorie hatten

Adverse Event	Frequencies
Bluttest anomal	1 / 14 (7%)
Cholesterin im Blut erhöht	2 / 14 (14%)
Wundheilungsstörungen	3 / 14 (21%)
Hyperlipidämie	5 / 14 (36%)
Leukopenie	1 / 14 (7%)

C. Literatur

1. Henrik Ekberg, M.D., Ph.D., Helio Tedesco-Silva, M.D., Alper Demirbas, M.D., Štefan Vítko, M.D., Björn Nashan, M.D., Ph.D., Alp Gürkan, M.D., F.A.C.S., Raimund Margreiter, M.D., Christian Hugo, M.D., Josep M. Grinyó, M.D., Ulrich Frei, M.D., Yves Vanrenterghem, M.D., Ph.D., Pierre Daloze, M.D., and Philip F. Halloran, M.D., Ph.D. for the ELITE–Symphony Study
Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation
N Engl J Med 2007; 357:2562-2575
2. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E.
Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease
Clin Transplant. 2004 Feb;18(1):94-9.
3. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM.
Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ.
N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):931-40.
4. 2007 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1997---2006. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2007.
5. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleit V, Ryffel B.
The side-effects of cyclosporine-A and tacrolimus.
Clin Nephrol. 1998 Jun;49(6):356-63.
6. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment.
Transplantation. 2001 Dec 27;72(12):1934-9
7. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, Jonas S, Sudan D, Fung J, Fischer L, Duvoux C, Chavin KD, Koneru B, Huang MA, Chapman WC, Foltys D, Witte S, Jiang H, Hexham JM, Junge G; H2304 Study Group.
Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial.
Am J Transplant. 2012 Nov;12(11):3008-20.