

Sirolimus als De-Novo-Immunsuppressivum in Kombination mit Tacrolimus nach Herztransplantation



M. Müller, B.M. Meiser, J. Groetzner, I. Kaczmarek, P. Landwehr, I. Adamidis P. Überfuhr, B. Reichart

Herzchirurgische Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern

Studiendesign 1

- Prospektive, offene, kontrollierte, klinische Studie
- Kombination von **Sirolimus**, **Tacrolimus** unter Verwendung **subtherapeutischer Talspiegel** und Steroiden
- Keine Induktionstherapie
- Dosierungen von **Tacrolimus** und **Sirolimus** spiegeladaptiert

Dosierungsschema 2

- **Tacrolimus** verabreicht i.v. bis zum Zeitpunkt der Extubation, anschliessend auf orale Therapie umgestellt.
- **Tacrolimus**: i.v. 0,01- 0,02 mg/kg/d, p.o. 0,03-0,1 mg/kg/d.
- **Sirolimus** verabreicht über Magensonde bis zum Zeitpunkt der Extubation.
- **Sirolimus**: 1. po. Tag: 6mg, anschliessend 2mg/d
- Initiale Steroidosis: 1 mg/kg/d, Erhaltungsdosis von 7,5 mg/d und komplettes Ausschleichen 6 Monate post HTx.

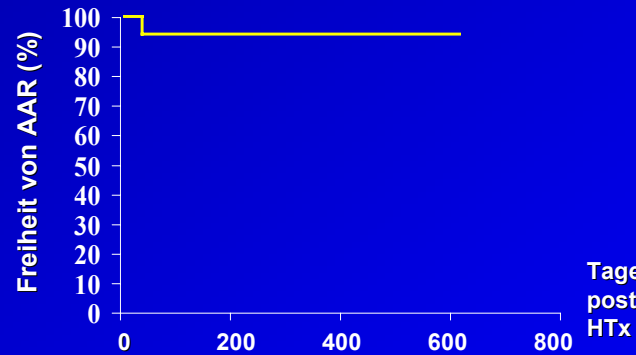
Zielspiegel 3

| | Monat 1-6 | >6 Monate |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| Tacrolimus (ng/ml) | 7 – 10 | 6 - 8 |
| Sirolimus (ng/ml) | 6 – 8 | 5 - 7 |
| Erreichte Talspiegel | | |
| Tacrolimus (ng/ml) | 7,60 | 7,70 |
| Sirolimus (ng/ml) | 6,91 | 7,02 |

Demographische Daten 4

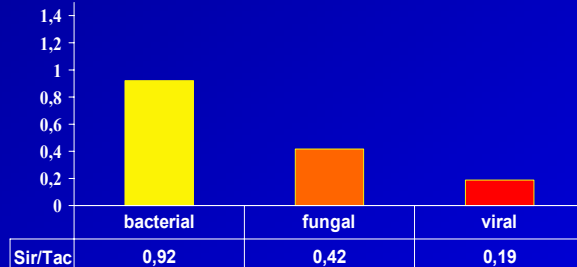
- Anzahl der Patienten (n) 33
- Durchschnittl. Spenderalter (Jahre) 35,2 ± 14
- Durchschnittl. Empfängeralter (Jahre) 52,0 ± 11,2
- Empfängergeschlecht (m/w) 23 / 10
- Indikationen: DCM (n) 21
ICM (n) 10
Andere (n) 2
- Durchschnittl. Ischämiezeit (Min.) 243,1 ± 60,6
- Durchschnittl. Follow-up (Tage) 610 ± 226

Überleben, Inzidenz an Akuten Abstossungsreaktionen (AAR) 5



- **Überleben im Follow-up** 100 %
- **AAR / Pt.** 0.03
- **AAR / 100 Pat.-Tage** 0.004

Infektionen / Patient 6



Nebenwirkungsspektrum Sirolimus 7

- Kein Fall von Wundheilungsstörungen oder Pneumonitiden.
- Perikardergüsse (n=3, 9%), Pleuraerguss (n=1, 3%) mit chirurgischer Intervention
- Persistierende Diarrhoe (n=1, 3%)
- Unspezifisch: akneiforme Hautveränderungen, Aphtenbildung an Mundschleimhaut, gastrointestinale Nebenwirkungen

Einfluss auf Cholesterin und Nierenfunktion 8

| | Monat 3 | 6 | 9 | 12 |
|---------------------------|----------|---------|---------|---------|
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 197±32 | 223±59 | 205±34 | 199±26 |
| LDL (mg/dl) | 111±27 | 131±41 | 115±23 | 113±17 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,4 ±0,5 | 1,6±0,7 | 1,7±0,5 | 1,8±0,6 |

Zusammenfassung

- Die Kombination aus **Sirolimus / Tacrolimus** stellt ein sehr potentes Immunsuppressionsschema nach Herztransplantation dar und verhindert das Auftreten akuter Abstossungsreaktionen suffizient. Darüber hinaus ermöglicht diese Kombination "subtherapeutische" Talspiegel beider Substanzen (im Vergleich zu anderen Kombinationen).
- Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Häufigkeit milder Nebenwirkungen nahm mit der Verabreichungsdauer ab.
- Die Inzidenz an Infektionen war vergleichbar mit der anderer Immunsuppressionsschemata; auffallend war allerdings die deutlich geringere Anzahl viraler Infektionen.
- Cholesterin- and LDL-Konzentrationen bewegten sich in akzeptablen Bereichen und nahmen nach Absetzen der Steroidmedikation ab. Ein protektiver Einfluss auf die Nierenfunktion konnte mit dieser Kombination nicht nachgewiesen werden.