




Everolimus



Synonyma	<u>RAD</u>
Präanalytik	Blutentnahme am Ende eines Dosierungsintervalls
Material	<u>EDTA-Blut, 2,7 mL</u>
Therap. Bereich	3 - 15 µg/L
Tox. Bereich	> 15 µg/L 
Methode	<u>LC-MS/MS</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Klinische Chemie und Toxikologie</u>

Stoffgruppe Immunsuppressiva

Handelsnamen

- ▶ Afinitor
- ▶ Certican
- ▶ Votubia

Pharmakologie Everolimus, ein Inhibitor des Proliferationssignals, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate. Es übt seine immunsuppressive Wirkung aus, indem es die Proliferation und damit die klonale Expansion antigenaktivierter T-Zellen hemmt, welche durch die T-Zell-spezifischen Interleukine, z. B. Interleukin-2 und Interleukin-15, gesteuert wird.

Everolimus hemmt einen intrazellulären Signalweg, der durch die Bindung dieser T-Zell-Wachstumsfaktoren an die entsprechenden Rezeptoren angestoßen wird, und der normalerweise zur Zellproliferation führt. Die Blockade dieses Signals durch Everolimus führt zu einem Verharren der Zellen im G1-Stadium des Zellzyklus.

Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytoplasmatischen Protein FKBP-12. In Anwesenheit von Everolimus wird die Wachstumsfaktor-stimulierte Phosphorylierung der p70-S6-Kinase gehemmt. Da die Phosphorylierung der p70-S6-Kinase unter Kontrolle von FRAP (auch m-TOR genannt) steht, liegt es nahe anzunehmen, dass der Everolimus-FKBP-12-Komplex an FRAP bindet und auf diese Weise dessen Funktion beeinflusst. FRAP ist ein regulierendes Schlüsselprotein, welches den Zellmetabolismus, das Wachstum und die Proliferation regelt. Die Unterbindung der FRAP-Funktion erklärt somit die durch Everolimus verursachte Unterbrechung des Zellzyklus.

Everolimus hat demnach einen anderen Wirkmechanismus als Cyclosporin. In präklinischen Modellen zur Allotransplantation war die Kombination von Everolimus mit Cyclosporin wirksamer als einer der beiden Wirkstoffe allein.

Die Wirkung von Everolimus ist nicht auf die T-Zellen beschränkt. Es hemmt vielmehr generell die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation von hämatopoetischen als auch nicht-hämatopoetischen Zellen, wie z. B. jene der vaskulären glatten Muskelzellen.

Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen, die durch eine Verletzung der Endothelzellen ausgelöst wird und zur Bildung



Everolimus



einer Neointima führt, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der chronischen Abstoßung. Präklinische Studien mit Everolimus zeigten eine Hemmung der Bildung der Neointima an einem Rattenaorta-Allotransplantationsmodell.

Nach oraler Dosierung treten Everolimus-Spitzenkonzentrationen 1 - 2 Stunden nach Verabreichung auf. Die Blutspiegel von Everolimus verhalten sich bei transplantierten Patienten über einen Dosisbereich von 0,25 bis 15 mg dosisproportional.

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Die Hauptabbauewege, die beim Menschen identifiziert wurden, sind die Monohydroxylierung und die O-Dealkylierung. Die zwei wichtigsten Metaboliten werden durch Hydrolyse der zyklischen Laktone gebildet. Everolimus ist die Hauptkomponente, die im Blut zirkuliert. Keiner der Hauptmetaboliten trägt wahrscheinlich signifikant zur immunsuppressiven Aktivität von Everolimus bei.

Die durchschnittlichen Talkonzentrationen von Everolimus während der ersten 6 Monate nach der Transplantation korrelierten bei Nieren- und Herz-transplantierten Patienten mit der Inzidenz der Biopsie-belegten akuten Abstoßung und der Thrombozytopenie.