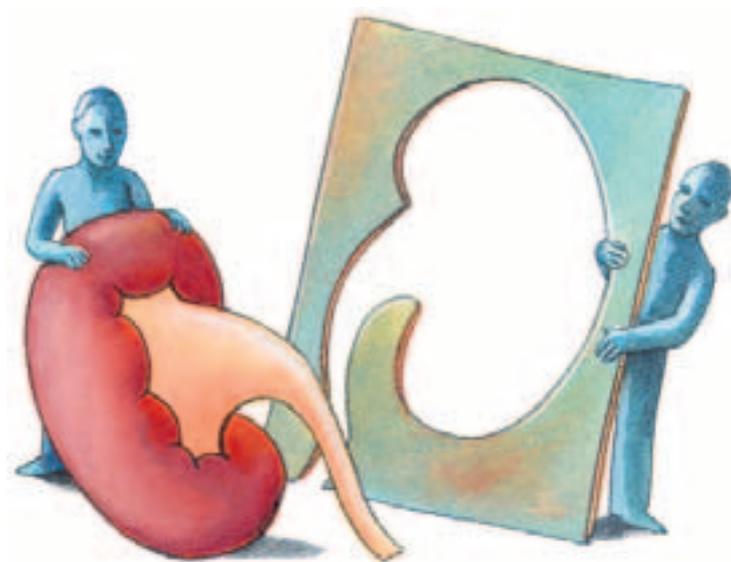




VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

Leben mit fremden Organen

Immunsuppressiva als Schlüssel
zur Transplantationsmedizin



Zum Thema

Die Geschichte der Organtransplantationen gliedert sich in zwei Epochen. Die erste, die vor Jahrhunderten begann, sah im Wesentlichen eine makabere Aneinanderreihung von tollkühnen Operationsversuchen, die allesamt zum Tode der Patienten führten. Mit jedem Versuch wurde es nur gewisser: Die vehementen Reaktionen, mit denen der Körper das fremde Organ abstieß, machten Transplantationen unmöglich!

Die zweite Epoche begann Anfang der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts mit der Entdeckung des ersten Immunsuppressivums – eines Medikaments, das Abstoßungsreaktionen unterbinden kann. Weitere, immer bessere, folgten. In dieser Epoche wurde das Unerreichliche Ereignis, ja, die Transplantation von Herz, Niere oder Leber wurde geradezu zu einem Routineeingriff.

Heute leben allein in Deutschland zehntausende Menschen mit fremden Organen, was sie nicht nur am Leben erhält, sondern ihnen meist sogar die Leistungsfähigkeit zurückgegeben hat, die sie vor ihrer schweren Erkrankung hatten. Sie verdanken das bereitwilligen Spendern, geschickten Chirurgen und nicht zuletzt ihrer täglichen Dosis Immunsuppressiva.

Diese Broschüre zeigt, welche Wege der Therapiefortschritt für Transplantierte genommen hat und welche Aussichten für die nächsten Jahre bestehen. Sie basiert in wesentlichen Teilen auf der Studie „Die Bedeutung von innovativen Arzneimitteln für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland“ des Berliner Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH.* Diese Studie wurde im Auftrag des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. erstellt und im Juni 2002 veröffentlicht.

* Die Studie kann beim Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. angefordert werden. Sie steht auch unter www.vfa.de/innovationsstudie zum Herunterladen zur Verfügung.

Ein Geschenk unter Brüdern

Einen Tag vor Heiligabend, am 23. Dezember 1954, fand im Bostoner Peter Bent Brigham Hospital ein Ereignis statt, das in die Geschichte der Medizin eingehen sollte: Der amerikanische Chirurg Joseph Edward Murray transplantierte dem 23-jährigen Richard Herrick eine Niere, die ihm sein Bruder Ronald gespendet hatte. Die Verpflanzung gelang, das fremde Organ arbeitete im Körper des schwer Erkrankten und rettete ihm das Leben – ein Aufsehen erregender Erfolg, den Murray und sein Patient einer grundsätzlichen biologischen Voraussetzung zu verdanken hatten: Ronald und Richard Herrick waren eineiige Zwillinge.

1954 – die erste erfolgreiche Organtransplantation.



Noch Anfang der fünfziger Jahre hielten es die meisten Wissenschaftler und Ärzte für unwahrscheinlich, dass es jemals möglich werden würde, ein Organ zu verpflanzen. Das Problem war nicht die Operationstechnik, sondern die Abstoßung des Transplantats. Zu viele tragische Fehlschläge hatten die Chirurgen hinnehmen müssen: Auch wenn die Übertragung zunächst funktionierte, wurde doch nach einiger Zeit das Organ zerstört. Die Transplantationsmedizin schien in einer Sackgasse zu stecken. Murray und seine Mitarbeiter wagten bei den Herrick-Zwillingen noch einmal einen Versuch. Nur diese besondere Spender-Empfänger-Konstellation schien den Bostoner Chirur-

gen Erfolg versprechend, weil eineiige Zwillinge wie Ronald und Richard in ihrem Erbgut übereinstimmen und folglich biologisch gleiche Organe haben.

Um sicherzustellen, dass ihre Überlegung richtig war, tauschten die Ärzte zwischen Ronald und Richard zunächst kleine Hautstückchen aus. Tatsächlich wurde die verpflanzte Haut nicht abgestoßen, sondern heilte problemlos ein. Erst nach dieser vorsichtigen Probe übertrugen die Chirurgen die Spenderniere von Ronald auf Richard. Die Operation verlief gut, und das Organ begann zu arbeiten. Einige Wochen später wurden beide Brüder aus dem Krankenhaus entlassen. Auch ein Jahr später war Richard Herrick wohllauf und konnte zusammen mit seinem Bruder das Weihnachtsfest feiern – eine medizinischen Sensation, denn noch nie zuvor hatte ein Nierentransplantierte ein ganzes Jahr überlebt. Richard heiratete später die Krankenschwester, die ihn während seiner Zeit in der Klinik betreut hatte, führte ein glückli-

ches Familienleben und erreichte ein hohes Alter.

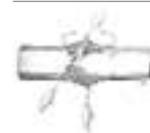
Nach der erfolgreichen Nierentransplantation verpflanzten Murray und sein Team fortan nur Nieren, die vom gesunden eineiigen Zwilling des Empfängers stammten. An den von ihm behandelten Patienten zeigte sich einerseits, dass Transplantationen tatsächlich das Potenzial hatten, Kranken nachhaltig zu helfen, andererseits führten sie vor Augen, dass dieser Therapieansatz weiterhin fast allen Bedürftigen

unzugänglich geblieben war: Nur einer von 130 Menschen hat einen eineiigen Zwilling Bruder oder eine Zwillingsschwester.

Die Hoffnung, Transplantationen doch noch für jeden Patienten zugänglich zu machen, ruhte darauf, dass es gelingen würde, ein Mittel gegen die Abstoßungsreaktionen beim Empfänger eines fremden Organs zu finden; und zwar ein solches, durch das nicht gleich das gesamte Immunsystem zerstört und der Patient dem Angriff jег-

Transplantationen: ein Rückblick

- 17. Jahrhundert: angeblich Versuche, zerstörte menschliche Haut durch tierisches Gewebe zu ersetzen.
- 18. und 19. Jahrhundert: angeblich Schilddrüsen- und Knochen-Transplantationen.
- 1901: Der österreichische Bakteriologe Karl Landsteiner entdeckt das ABO-System der menschlichen Blutgruppen. Dadurch wird die Bluttransfusion – der Prototyp einer Transplantation – möglich.
- 1906: Erste erfolgreiche Transplantation einer menschlichen Hornhaut durch den österreichischen Augenarzt Eduard Zirm. Hornhauttransplantationen gelingen deshalb ohne Immunsuppression, weil das Immunsystem die Hornhaut nicht kontrolliert.
- 1908: Der französisch-amerikanische Arzt Alexis Carrel überträgt erstmals ein Herz von Hund zu Hund. Es schlägt zwei Stunden lang. Seine Gefäßnahtmethode ist eine wichtige Voraussetzung für Transplantationen. Nobelpreis für Medizin 1912.
- Mitte der 30er Jahre: Ein transplantiertes Herz schlägt im Tierversuch acht Tage lang. Die amerikanischen Forscher finden anschließend zwischen den Herzzellen viele weiße Blutkörperchen. Sie postulieren einen „unbekannten Faktor“, der verhindert, dass das fremde Organ überlebt.
- 1954: Erste gelungene Nierentransplantation beim Menschen. Doch Spender und Empfänger sind eineiige Zwillinge, also genetisch identisch. Ein seltener Glücksfall.
- 50er-Jahre: Nach Versuchen mit Tieren unternimmt der amerikanische Chirurg Thomas Starzl die ersten drei Lebertransplantationen an Menschen. Die Patienten sterben.
- 1958-59: Versuche zur Immunsuppression durch Ganzkörperbestrahlung in Boston und Paris scheitern.



Gefäßnahtmethode nach Alexis Carrel

Fortsetzung Seite 4

- Ab 1962: Nierentransplantationen werden erfolgreich auch zwischen genetisch verschiedenen Personen vorgenommen. Schlüssel dazu ist das immunsuppressive Medikament Azathioprin.
- 1967: Christiaan Barnard verpflanzt in Kapstadt das erste menschliche Herz. Sein Patient überlebt 18 Tage. Barnards zweiter Patient mit fremdem Herzen überlebt knapp 20 Monate. Als eigentlicher Pionier der Herzverpflanzung gilt jedoch Norman Shumway, der die medikamentöse Anschlusstherapie entwickelte.
- 1969: Erste, allerdings erfolglose Herzverpflanzung in Deutschland (München). Seit 1981 werden aber auch in Deutschland Herzen mit sehr gutem Erfolg verpflanzt.
- 1983: Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin. Damit bleiben doppelt so viele Nieren über zehn Jahre funktionstüchtig wie zuvor. Weitere Immunsuppressiva steigern die Funktionsrate der Organe in den Folgejahren immer weiter.
- 1989: Erstmals werden einer Patientin in den USA gleichzeitig Herz, Leber und Niere übertragen.
- 1998: Erste Transplantation einer Hand und eines Vorderarms (Lyon, Frankreich).
- 2002: Erste, allerdings erfolglose Transplantation einer Gebärmutter (Saudi-Arabien).

licher Krankheitserreger preisgegeben wurde.

Ab 1958 zeigten Tierversuche, dass ein nur ein Jahr zuvor entdeckter Wirkstoff, der eigentlich zur Behandlung von Leukämien gedacht war, tatsächlich die gesuchten „immunsuppressiven“ Wirkungen hat: Azathioprin. Mit ihm wagte es Murray ab 1961, auch die Nieren genetisch unterschiedlicher Spender auf Patienten zu übertragen. Anfangs kam es zu Komplikationen, so dass zwei Patienten nur wenige Wochen überlebten, aber ab 1962 verliefen Operation und Immunsuppression erfolgreich; und viele weitere sollten folgen. Medikamentöse Immunsuppression und damit Transplantationen als realistische Behandlungsmöglichkeit für viele Kranke waren Realität geworden.

1988 erhielten die Entwickler des Azathioprins, Gertrude B. Elion und George H. Hitchings von der US-amerikanischen Burroughs Wellcome Corp. den Medizin-Nobelpreis für die „Entdeckung wichtiger Prinzipien der medikamentösen Behandlung“, die sie außer zum ersten Immunsuppressivum auch zu potenten und noch heute gebrauchten Wirkstoffen gegen Leukämie, Gicht, Bakterien- und Virusinfektionen geführt hatten.

Nur zwei Jahre später wurde auch Joseph Murray für die erste erfolgreiche Verpflanzung einer Niere und die Entwicklung immunsuppressiver Behandlungsmethoden mit dieser höchsten Auszeichnung geehrt.



Gertrude B. Elion und George H. Hitchings entwickelten Azathioprin.

Lebensrettender Organersatz

Mit dem Herzen eines andern

Eine Organtransplantation kommt immer dann in Betracht, wenn die chronische Erkrankung eines Patienten so weit fortgeschritten ist, dass eines seiner Organe nicht mehr arbeitet oder zerstört ist. Transplantiert werden ganze Organe, Teile von Organen, Gewebe oder Zellen. Sie stammen von einem Verstorbenen oder von einem lebenden Spender. Das Ziel einer Transplantation ist es, dem Empfänger die Funktion seines zerstörten Organs wiederzugeben. Die Transplantation ist zumeist der einzige Weg, das Leben dieses Menschen zu retten.

So gibt es beispielsweise eine Erkrankung des Herzens, die noch vor zwanzig Jahren als unheilbar galt: Bei der dilatativen Kardiomyopathie erweitern sich die Herzhöhlen krankhaft und die Schlagkraft des Herzens nimmt bedrohlich ab. Heute ist die Therapie der Wahl für fortgeschrittene Stadien dieser Herzerkrankung die Herztransplantation: Das schwer geschädigte Organ wird durch ein funktionstüchtiges ersetzt.

Transplantiert wird am häufigsten bei Erkrankungen der Nieren, gefolgt von Herz- und Leberkrankheiten. Auch die Lunge, die Bauchspeicheldrüse und Teile des Darmes können verpflanzt werden. Mehrmals wurden inzwischen Hände übertragen, doch kann man hier noch nicht von medizinischer Routine sprechen. Im Jahr 2002 wurde in Saudi Arabien die Transplantation einer Gebärmutter versucht; das Organ wurde jedoch nach kurzer Zeit abgestoßen.

Vielfach erfolgreich praktiziert werden Transplantationen von Geweben, etwa von Knochenmark oder der Hornhaut des Auges.



Operationsteam bei der Organentnahme.

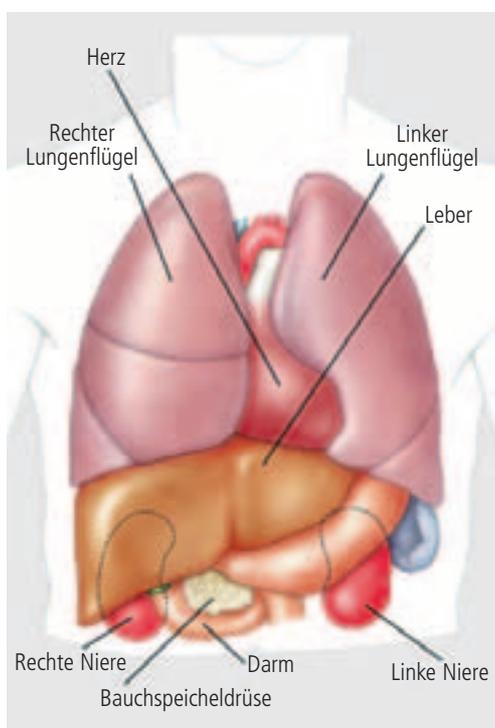
Spender gesucht

Die Transplantation setzt voraus, dass ein Spenderorgan verfügbar ist. Für die Spende von Organen hirntoter Personen gilt in Deutschland die erweiterte Zustimmungsregelung nach dem Transplantationsgesetz. Danach ist eine Organentnahme nur dann möglich, wenn der Verstorbene zu seinen Lebzeiten der Organentnahme zugestimmt hat oder wenn die nächsten Angehörigen dem mutmaßlich letzten Willen des Verstorbenen stellvertretend zustimmen. Bei einer „Lebendspende“ stammt das Organ in der Regel von einem Verwandten.

Seit einigen Jahren werden in einigen Ländern auch erfolgreich Nieren (und seltener Lebern) von Toten trans-

plantiert, deren Herz bereits aufgehört hatte zu schlagen. Die Erfolgsrate – gemessen am Anteil nach über zehn Jahren noch funktionstüchtiger Spenderorgane – ist dabei ebenso groß wie bei hirntoten Spendern, wenn die Organe etwa zehn Minuten nach Abschluss der Wiederbelebensmaßnahmen entnommen wurden. In Deutschland ist die Transplantation solcher Organe jedoch bislang nicht gestattet.

Die wichtigsten inneren Organe, die transplantiert werden können.



Die Verpflanzung eines Organs erfordert eine aufwändige Organisation. Alle Patienten, die in Deutschland, Österreich, Slowenien und den Benelux-Ländern auf ein Organ warten, werden bei der Koordinationsstelle Eurotransplant im niederländischen Leiden gemeldet, ebenso alle Organspender. Die Empfänger für ein konkretes Organ werden dort strikt nach Kriterien wie Blutgruppenverträglichkeit, Dringlichkeit und Wartezeit des Empfängers ausgesucht.

Die Operationsverfahren werden heute als Routineeingriffe beherrscht. Die größte Unsicherheit resultiert noch immer aus der Immunreaktion des Empfängers. Klar ist allerdings, dass die Intensität der Immunreaktion vom Grad der Gewebeähnlichkeit des empfangenen Organs abhängt. Je geringer der Unterschied, desto geringer die Immunreaktion. Für die Gewebeähnlichkeit sind die Blutgruppen und das individuelle Muster sogenannter HLA-Antigene entscheidend (siehe Kasten „Was Mensch und Mensch unterscheidet“). Diese können heute rasch anhand kleiner Blut- oder Speichelproben von Spender und Empfänger bestimmt werden. Der Grad ihrer Übereinstimmung ist ebenfalls ein wichtiges Auswahlkriterium bei Eurotransplant.

Leider macht auch die vollständige Übereinstimmung von Blutgruppen und HLA-Antigenmuster die Einnahme von Immunsuppressiva für den Empfänger nicht entbehrlich.

Niere

In Deutschland sind rund 54.000 Patienten auf Dialyse angewiesen, weil ihre Nieren stark geschädigt sind. Diese Form der Blutwäsche, die mehrmals wöchentlich erforderlich ist, verhindert, dass sie sich durch die Stoffwechselabbauprodukte, die sich in ihrem Blut sammeln, selbst vergiften. Aber ihre Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bleibt eingeschränkt. Zu Nierenversagen kommt es beispielsweise, wenn ein Dia-

Eine Transplantation kann Nierenkranken die Blutwäsche ersparen.



betespatient über mehrere Jahre schlecht oder gar nicht behandelt wurde. Alle diese Patienten kommen grundsätzlich für eine Transplantation in Frage.

Nierentransplantierte Menschen können ein weitgehend normales Leben führen. Pro Jahr erfolgen in Deutschland etwa 2.300 Nierentransplantationen. Die Neuanmeldungen für die Warteliste liegen pro Jahr zwischen 2.700 und 3.000. Etwa ein Drittel aller Nieren wird von lebenden Verwandten gespendet; über zwei Drittel stammen von verstorbenen Spendern. Das Transplantationsverfahren ist verhältnismäßig einfach, die Operation dauert etwa zwei Stunden.

Die Kosten für eine Nierentransplantation haben sich nach rund zwei Jahren amortisiert, da die ebenfalls erheblichen Kosten für die Dialyse eingespart werden. Und schon viel eher spürt der Patient den erheblichen Zugewinn an Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Unabhängigkeit.

Herz

Ein Herz wird vor allem bei Patienten transplantiert, die sich im fortgeschrit-

tenen Stadium einer schweren Erkrankung des Herzmuskels – einer Kardiomyopathie – befinden, bei der die Pumpleistung des Herzens immer schwächer wird. Eine Transplantation ist auch die letzte Möglichkeit, wenn nach mehreren Herzinfarkten so viel Herzmuskelgewebe zerstört wurde, dass der verbliebene Muskel nicht mehr genug Blut in den Körper pumpen kann. Auch bei bestimmten angeborenen Herzfehlern kommt eine Transplantation in Frage.

Der Zugewinn an Leistungsfähigkeit und Lebensqualität nach einer Herztransplantation ist beträchtlich: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei rund 70 Prozent. Fast alle Überlebenden sind normal körperlich leistungsfähig, während sie zuvor oft nicht einmal beschwerdefrei das Bett verlassen konnten; Erwerbstätigkeit war völlig unmöglich.

Jährlich werden in Deutschland etwa 400 Herzen verpflanzt. Könnten alle Patienten, die auf der Warteliste stehen, sofort ein Spenderherz erhalten, wäre die Anzahl der Herztransplantationen doppelt so hoch. Bis zu 25 Prozent der Patienten versterben, weil ein geeignetes Organ nicht rechtzeitig verfügbar ist.

Leber

Die Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Entgiftung des Körpers und dem Aufbau körpereigener Substanzen. Ohne funktionstüchtige Leber kann der Mensch nicht lange überleben. Kann das Organ auf Grund einer Erkrankung, beispielsweise einer Ent-

Was Mensch und Mensch unterscheidet – immunologisch gesehen

Das Immunsystem ist dazu da, alles abzuwehren, was fremdartig ist und damit potenziell gefährlich sein könnte. Wichtige Bestandteile des Immunsystems sind die T-Lymphozyten, eine spezielle Gruppe weißer Blutkörperchen, die in Blutbahn und Lymphe auf Patrouille gehen. Sie überprüfen Körperzellen und zerstören sie, wenn ihnen etwas an ihnen „seltsam“ vorkommt, etwa weil sie von Viren befallen oder zu Krebszellen geworden sind. Leider sehen die T-Lymphozyten auch gesunde, aber von einem anderen Menschen stammende Zellen als fremd an und attackieren sie.

Wie verraten sich Zellen fremder Herkunft, wo diese doch ebenfalls aus „menschlichen Zutaten“ gemacht sind? In der Tat unterscheiden sich die meisten Moleküle von Mensch zu Mensch nicht. Jeder hat das gleiche Cholesterin in den Zellen, das gleiche Adrenalin im Blut und in der Regel auch die identischen Gerinnungsfaktoren. Deshalb kann man letztere aus Spenderblut gewinnen und Blutern (denen sie fehlen) als Medikament verabreichen.

Die bekanntesten Unterschiede von Mensch zu Mensch, die das Immunsystem auf den Plan rufen, sind die Blutgruppen, insbesondere die des ABO-Systems und der Rhesusfaktor. Alle Blutgruppen beruhen auf Molekülen, die auf der Oberfläche von roten Blutkörperchen und einigen anderen Zellen sitzen. Welche Molekülkombination ein Mensch trägt, hängt davon ab, welche Anlagen er dafür geerbt hat.

Ebenso von Mensch zu Mensch verschieden sind die HLA-Antigene. Auch diese Moleküle sitzen auf der Oberfläche vieler Zellen. Sechs der HLA-Antigene jedes Menschen sind für die Transplantation entscheidend. Drei davon erbt man von der Mutter, drei vom Vater.



Ein Viertel der Geschwister stimmen in ihren Gewebsmerkmalen überein.

In der Menschheit gibt es eine enorme Zahl von erblichen Varianten dieser HLA-Antigene. So kommt es, dass nur zwei von rund 500.000 Menschen die gleiche Kombination von Varianten besitzen. Unter Geschwistern ist die Chance dafür mit 25 Prozent erheblich höher, haben sie doch ihre HLA-Antigene aus dem gleichen „Fundus“ ihrer Eltern geerbt. Zwischen Vater und Kind oder Mutter und Kind herrscht dagegen meist zu geringe Übereinstimmung: In der Regel weicht die Hälfte der HLA-Antigene ab.

Der berühmte „kleine Unterschied“ spielt für die Verträglichkeit von Spenderorganen übrigens keine Rolle. Es gibt keine männlichen oder weiblichen Gewebsmerkmale, die berücksichtigt werden müssten. Und so schlägt in mancher Frauenbrust mittlerweile das Herz eines Mannes.

zündung, seine Aufgabe nicht mehr erfüllen, kommt es zu raschem körperlichem Verfall und geistigem Abbau. Dann ist eine Transplantation ebenso angezeigt wie bei größeren Leberkarzinomen. Die Transplantation einer Leber ist schwieriger als die einer Niere oder eines Herzens. Im Jahr 2001 wurden in Deutschland 757 Lebern transplantiert; im gleichen Jahr kamen etwa 1.150 Patienten neu auf die Warteliste.

Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse erzeugt Enzyme für die Verdauung im Darm und stellt die Hormone Insulin und Glukagon her, die den Zuckerspiegel des Blutes regulieren. Eine Transplantation, wie sie 2001 212 mal vorgenommen wurde, kommt für Diabetiker in Frage, deren Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr produziert. Derzeit wird eine Bauchspeicheldrüse aber nur übertragen, wenn gleichzeitig der Ersatz einer Niere notwendig ist. Denn sonst würden Diabetiker nur die Insulin-Abhängigkeit mit der Abhängigkeit von Immunsuppressiva vertauschen. Mit der kombinierten Übertragung von Niere und Bauchspeicheldrüse erzielen die Chirurgen sehr gute Resultate.

Lunge

Eine Lunge wird vorwiegend bei Patienten transplantiert, die an einer fort-

geschrittenen chronisch-obstruktiven Bronchitis oder einer seltenen Enzym-Mangel-Krankheit leiden und zu ersticken drohen. Im Jahr 2001 erfolgten in Deutschland 139 Transplantationen, 280 Patienten kamen neu auf die Warteliste.

Darmabschnitte

Diese Art der Transplantation ist in Deutschland bislang selten. In Frage kommt sie bei Patienten mit einem sogenannten Kurzdarmsyndrom: Der Darm ist zu kurz, um Nahrungsstoffe in ausreichendem Maße aufzunehmen. Das Syndrom kann angeboren sein oder entsteht, weil große Teile des Darmes chirurgisch entfernt werden mussten, etwa infolge einer entzündlichen Erkrankung wie Morbus Crohn. Als Empfänger kommen Patienten in Frage, die eine dauerhafte künstliche Ernährung, die auf Grund ihrer Darmerkrankung erforderlich ist, nicht vertragen.



Organtransport

Immunsuppressiva sichern den Transplantationserfolg

Schutz für die eingepflanzten Organe

Ein dauerhafter Erfolg der Transplantation steht und fällt mit einer zuverlässigen medikamentösen Immunsuppression. Von den vielen Komponenten des menschlichen Immunsystems sind es insbesondere die T-Lymphozyten, die den transplantierten Organen gefährlich werden, indem sie die Zerstörung der fremden Zellen veranlassen.

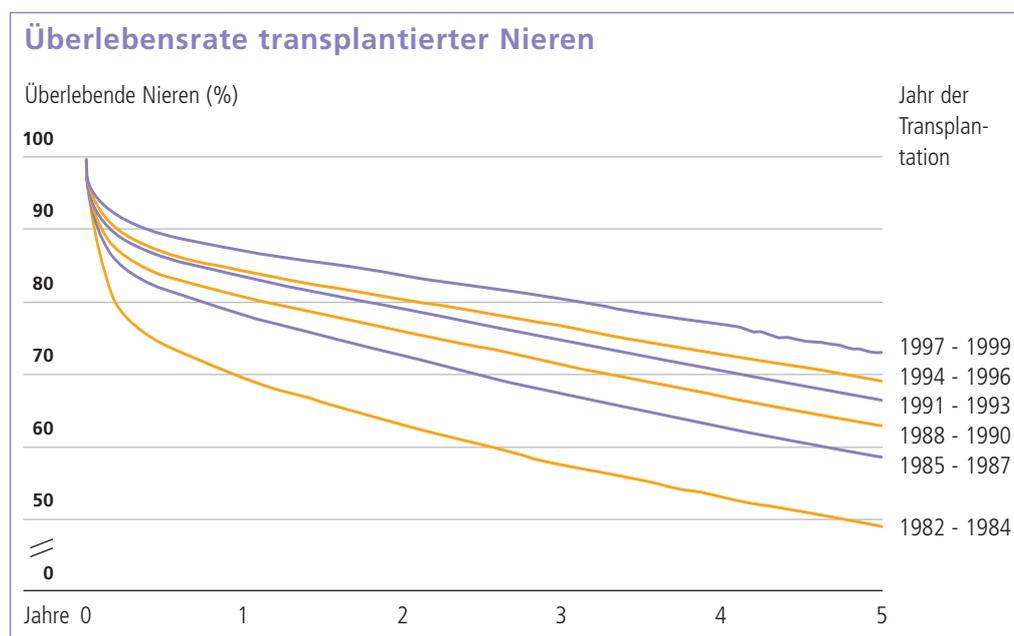
1961 wurde das erste Medikament eingeführt, mit dem sich diese Immunreaktion unterdrücken lässt: Sein Wirkstoff war Azathioprin, ein Stoff, der ursprünglich als Mittel gegen Leukämie konzipiert war. Azathioprin wirkt, indem es die Vermehrung von T-Lymphozyten hemmt – leider auch die Vermehrung anderer Immun- und weiterer Körperzellen. Aber es wurde damit grundsätzlich möglich, fremde Organe zu transplantieren; und bis heute hat das Medikament seinen Platz in vielen Therapiesituationen. Andere Patienten können jedoch mittlerweile mit immunsuppressiven Medikamen-

ten leben, deren Wirksamkeit erheblich verfeinert wurde.

Auch gibt es inzwischen unterschiedliche Medikamente für die verschiedenen Aspekte der Immunsuppression: die Induktions-Behandlung, die Basis-Immunsuppression und die Therapie der akuten Abstoßung.

Induktion: Die Annahme des Transplantats fördern

Eine „Induktionsbehandlung“ sorgt dafür, dass das neue Organ erst einmal vom Immunsystem in Ruhe gelassen wird und es nicht zu akuten Abstoßungsreaktionen kommt. Sie erfolgt

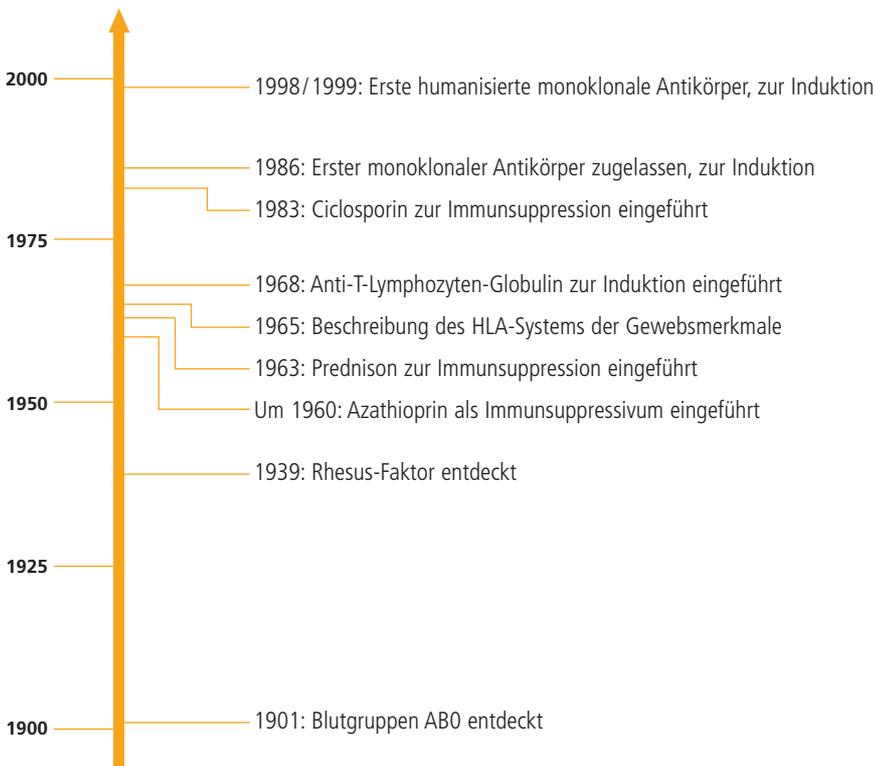


Die Überlebensrate hat sich stetig verbessert, u.a. dank immer besserer Immunsuppression.

Jede Kurve basiert auf mindestens 15.700 Patienten, die erstmals eine Niere erhielten. Alle Organe stammten von toten Spendern.

Quelle: Collaborative Transplant Study 2002

Meilensteine in der Geschichte der Immunsuppression



unmittelbar nach der Operation und dauert ein bis zwei Wochen.

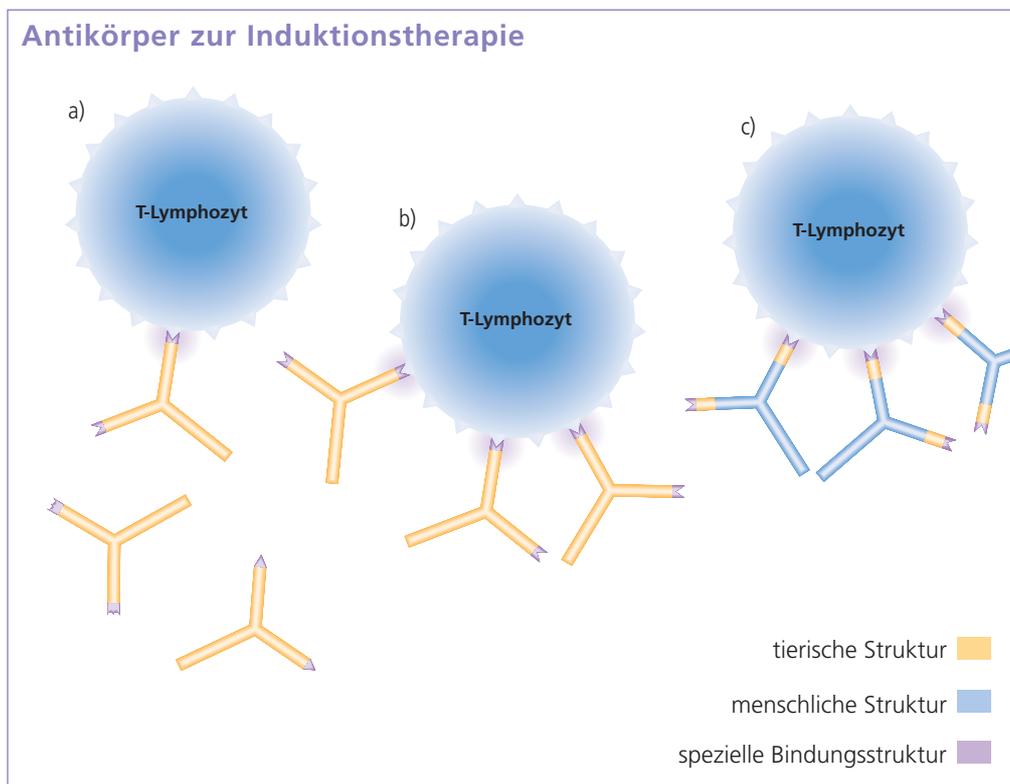
Zu diesem Zweck müssen insbesondere diejenigen T-Lymphozyten abgefangen werden, die das Transplantat angreifen könnten. Seit 1968 ist es möglich, dazu das Immunsystem mit seinen eigenen Waffen zu schlagen: Ärzte setzten Antikörper gegen die T-Lymphozyten ein. Antikörper sind vom Immunsystem gebildete Y-förmige Eiweißmoleküle, die sich an Fremdmoleküle oder fremde Zellen binden können und diese so inaktivieren. Die benötigten Antikörper gegen T-Lymphozyten lassen sich von Tieren, insbesondere von Pferden oder Kaninchen gewinnen. Die Tiere werden dazu mit menschlichen Lymphozyten ge-

impft; und aus ihrem Blut wird dann ein Antikörperkonzentrat gewonnen, das man Anti-T-Lymphozyten-Globulin, kurz ATG nennt. Wird es Patienten gespritzt, verteilen sich die Antikörper daraus im Blut, binden sich an die T-Lymphozyten und legen sie still.

ATG hat jedoch zwei Nachteile: Zum einen führt es, weil es ein Antikörpergemisch ist, zu vielen unterschiedlichen Effekten, von denen nicht alle erwünscht sind. Zum anderen werden die Antikörper, weil sie tierischen Ursprungs sind, im Körper des Patienten wie das transplantierte Organ bald als fremd erkannt und vom Immunsystem attackiert. Sie sind dann Jäger und Gejagte zugleich.

Um den ersten Nachteil zu überwinden, bedienten sich die Arzneimittel-

Antikörper sind Y-förmige Moleküle.
 a) ATG, ein Gemisch tierischer Antikörper, nur zum Teil gegen T-Lymphozyten gerichtet;
 b) Muromonab-CD3: monoklonale tierische Antikörper, nur gegen T-Lymphozyten gerichtet;
 c) Basiliximab/Daclizumab: weitgehend humanidentische monoklonale Antikörper, nur gegen T-Lymphozyten gerichtet.



telforscher einer in den 1970er Jahren entwickelten Technik, mit deren Hilfe sich in Zellkulturen Antikörper herstellen lassen, die alle untereinander struktur- und funktionsidentisch sind, so genannte monoklonale Antikörper. Die ersten auf diese Weise hergestellten immunsuppressiven Antikörper (und 1986 zugleich die ersten monoklonalen Antikörper in einem zugelassenen Medikament) erhielten die Bezeichnung Muromonab-CD3. Diese Antikörper wirken wie erhofft sehr gezielt auf T-Lymphozyten ein. Da sie von ihrem Molekülaufbau her jedoch über weite Strecken einem Mäuseantikörper gleichen, können sie den zweiten Nachteil von ATG nicht überwinden: Auch sie werden als fremd erkannt und können nur kurzzeitig angewendet werden. Danach verlieren sie ihre Wirkung.

Mit Hilfe der Gentechnik ist es aber inzwischen gelungen, auch monoklonale Antikörper herzustellen, die fast vollständig menschlichen Antikörpern gleichen. Sie wirken wie Muromonab-CD3 gezielt gegen T-Lymphozyten, werden aber zudem vom Immunsystem toleriert, können also wiederholt eingesetzt werden. Damit sind sie dem ATG in jeder Hinsicht überlegen. Unter den Namen Basiliximab und Daclizumab werden diese Antikörper in Medikamenten eingesetzt, die 1998 bzw. 1999 zugelassen wurden.

Basisimmunsuppression: Dauerhafte Sicherung des Transplantats

Es genügt nicht, das Immunsystem einmal zu entwaffnen. Es muss lebenslang in Schach gehalten werden. Basis-

Naturstoffe zur Immunsuppression

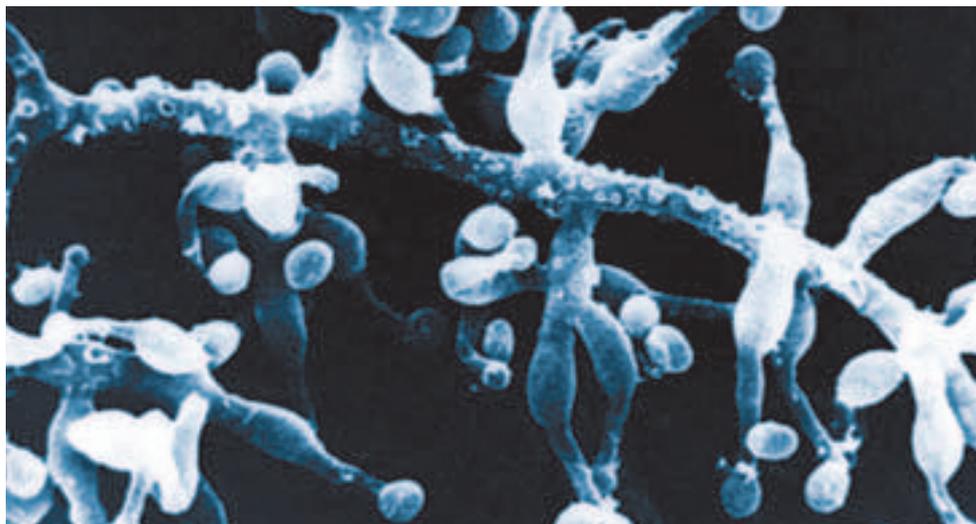
Überraschenderweise sind gleich vier gängige Substanzen zur Basisimmunsuppression Naturstoffe oder leiten sich von Naturstoffen ab.

Ciclosporin wurde 1970 in einer norwegischen Bodenprobe entdeckt. Produziert wird diese Substanz von dem Pilz *Tolypocladium inflatum*, der sich damit gegen andere Pilze zur Wehr setzt.

Mycophenolsäure – Bestandteil des Wirkstoffs Mycophenolat Mofetil – ist ebenfalls ein Pilzprodukt. Es stammt von einem Schimmelpilz der Gattung *Penicillium*.

Tacrolimus und Sirolimus werden von Bakterien produziert, genauer von Streptomyceten. Der artenreichen Gattung der Streptomyceten verdankt die Medizin auch etliche Antibiotika, etwa Streptomycin, Chloramphenicol und Erythromycin. Die Art *Streptomyces tsukubaensis*, die Tacrolimus produziert, wurde 1984 in Japan entdeckt. Der Sirolimus-Produzent *Streptomyces hygroscopicus* ist dagegen bereits in den 1960er Jahren aus einer Bodenprobe von den Osterinseln isoliert worden. Sirolimus wurde aber zunächst nicht als Immunsuppressivum erkannt, sondern auf eine mögliche Eignung als Antibiotikum oder als Mittel gegen Pilze getestet – mit schlechten Ergebnissen. Erst der Erfolg des strukturverwandten Tacrolimus führte die Wissenschaftler auf die Spur des eigentlichen Potenzials dieser Verbindung.

Alle diese Moleküle sind so kompliziert gebaut, dass eine chemische Synthese unwirtschaftlich wäre. Deshalb bedient man sich zur ihrer großtechnischen Herstellung riesiger Pilz- oder Bakterienkulturen, aus denen die kostbaren Wirkstoffe abgeerntet werden.



Der Ciclosporin produzierende Pilz *Tolypocladium inflatum* unter dem Elektronenmikroskop.

suppression nennen das die Mediziner. Für die Patienten bedeutet dies eine dauerhafte Einnahme von zwei bis drei Medikamenten. Gängig ist die Zweierkombination Ciclosporin und Prednison.

Ciclosporin kam 1983 auf den Markt. Es wirkt, indem es die Produktion von Botenstoffen hemmt, die ruhende T-Lymphozyten in aktive, das Transplantat angreifende Killerzellen verwandeln. Die gegen Bakterien gerichteten Teile des Immunsystems lässt es weitgehend unbehelligt. Mit Ciclosporin begann eine neue Epoche in der Transplantationsmedizin; denn mit seiner Hilfe konnte der Anteil an transplantierten Organen, die über zehn Jahre funktionsfähig bleiben, ganz erheblich gesteigert werden. Schon mit dem ersten Ciclosporin-Präparat konnte bei Nierentransplantationen diese Rate etwa verdoppelt werden. Eine neue Zubereitung von Ciclosporin mit besseren Hilfsstoffen sorgte dann ab Mitte der 90er Jahre für eine noch zuverlässigere Dosierung und damit für eine weitere Steigerung der Rate funktionstüchtig bleibender Organe.

Prednison – eine synthetische Variante des entzündungshemmenden menschlichen Hormons Cortisol – verhindert ebenfalls, dass sich die transplantatangreifenden T-Lymphozyten vermehren. Eine Abstoßungsreaktion kann dadurch verhindert oder abgeschwächt werden. Nachteile von Prednison sind, dass bei längerer Einnahme Knochenschwund, grüner Star der Augen, Übergewicht und Diabetes auftre-

ten können. Die Prednison-Dosis wird daher so niedrig wie möglich gehalten.

Das seit 1995 verfügbare Tacrolimus wirkt ähnlich wie Ciclosporin. Zusätzlich blockiert es die B-Zellen des Immunsystems und bremst deren Antikörper-Produktion. Die Ärzte setzen Tacrolimus u. a. ein, wenn es trotz Ciclosporin-Behandlung wiederholt zu akuten Abstoßungsreaktionen gekommen ist.

Mitunter wird der Zweierkombination noch ein drittes Antisuppressivum hinzugefügt: entweder das ältere Azathioprin oder das neuere Mycophenolat Mofetil. Letzteres drosselt gezielt die Herstellung bestimmter Bausteine, die wichtig sind, damit T- und B-Lymphozyten sich vermehren können. Darin ähnelt es dem Azathioprin.

Der jüngste Neuzugang ist Sirolimus. Dieser im Jahr 2001 zugelassene Wirkstoff verstärkt die Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus und dient ebenfalls zur Basissuppression. Unter Sirolimus kann nach einer Nierentransplantation auch nach einigen Monaten Ciclosporin abgesetzt und so dessen in manchen Fällen belastende Wirkung auf die Nieren vermieden werden.

Nebenwirkung der Immunsuppression ist eine zwangsläufig herabgesetzte Abwehrfähigkeit des Patienten gegen virenbefallene und Krebszellen in seinem Körper.

Abwehr der akuten Abstoßung

Trotz Induktion und Basissuppression kann es zu einer akuten Abstoßungs-



Zur Produktion immunsuppressiver Naturstoffe werden Pilze oder Bakterien in riesigen Tanks, den Fermentern, kultiviert.

reaktion gegen das verpflanzte Organ kommen. Das Immunsystem des Patienten veranlasst dann, dass Blutgefäße oder andere Gewebe im transplantierten Organ abzusterben beginnen. Glücklicherweise bedeutet das nicht notwendigerweise das Ende des Transplantats, denn dann kann mit hohen Dosen Prednison behandelt werden.

Hilft auch das nicht, wird entweder ATG oder Muromonab-CD3 eingesetzt. Meist lassen sich damit die Organe retten.

Perspektiven für künftige Therapien

Präzisere Suppression, Toleranz und gezüchtete Organe

Trotz immer weiter verbesserter Immunsuppressionstherapie verlieren noch immer einige Organe schon kurz nach der Transplantation ihre Funktionstüchtigkeit. Aber auch danach fallen durch chronische Abstoßungsreaktionen immer wieder Organe aus. Nach heutigem Stand der ärztlichen Kunst arbeiten beispielsweise nur rund 60 Prozent der transplantierten Nieren zehn Jahre oder länger. Noch wirksamere und noch präziser auf die Abstoßung fokussierte Immunsuppressiva werden daher dringend benötigt.

Der neue Wirkstoff Everolimus (eine chemische Abwandlung von Tacrolimus) richtet sich direkt gegen Faktoren, die eine chronische Abstoßung hervorrufen können, darunter die unkontrollierte Vermehrung glatter Muskelzellen in den Blutgefäßen des Transplantats. Tatsächlich ließ sich in Studien mit Everolimus die Häufigkeit chronischer Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantierten senken.

Alle bislang zugelassenen Immunsuppressiva beeinträchtigen die natürliche Abwehrleistung des Körpers, vor allem die Abwehr von Viren und Krebszellen. So kann es unter Immunsuppression zu schweren Lungen- und Leberinfektionen mit Erregern kommen, die gesunden Menschen nichts oder nur kurzfristig etwas anhaben können. Einer dieser Erreger ist das Cytomegalievirus (CMV). Deshalb wurden und werden neue Virustatika entwickelt, die sich speziell gegen CMV richten.

Doch ist es das Ziel der Arzneimittelforscher, die Immunsuppressiva selbst so zu verbessern, dass sie ihre Wirkung auf diejenigen Teile des Immunsystems

beschränken, die tatsächlich die Abstoßung des Transplantats verursachen. Derzeit werden einige Wirkstoffe erprobt, die diese hohen Anforderungen möglicherweise erfüllen können. Unter Everolimus als Teil einer Kombinationstherapie beispielsweise traten in Studien deutlich seltener CMV-Infektionen auf als bei gängigen zugelassenen Therapieschemata. Ein noch besserer Schutz vor Viren ist möglicherweise durch eine Substanz mit neuem Wirkprinzip und dem Kürzel FTY 720 zu erzielen: Sie sorgt dafür, dass T-Lymphozyten zu den Lymphknoten „gerufen“ und dort festgehalten werden. In Versuchen mit Tieren beeinträchtigte das die Immunität gegen Virusinfektionen gar nicht; ob das auch beim Menschen der Fall ist, wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Neben Kombinationen mit zugelassenen Immunsuppressiva wird auch eine voraussichtlich besonders nierenverträgliche Kombinationstherapie mit Everolimus erprobt.

Einige Forschungsgruppen – etwa im amerikanischen Immune Tolerance



Organe züchten aus einer Zellkultur: Derzeit noch eine Utopie.

Network – untersuchen, wie das Immunsystem dazu gebracht werden kann, das transplantierte Organ ein für allemal zu tolerieren – gewissermaßen zu adoptieren –, so dass einige Monate nach der Transplantation keine weitere Einnahme von Medikamenten mehr nötig ist. Schon lange sind einzelne Fälle von Patienten bekannt, bei denen das – ohne ärztliches Zutun – glückte; diese Patienten stoßen auch ohne Medikamente ihre implantierten Organe nicht ab. Die Abläufe im Körper, die das ermöglicht haben, sollen aufgeklärt und auch bei anderen Transplantat-Empfängern in Gang gesetzt werden. Erste Versuche dazu, bei denen die Organempfänger gleichzeitig mit dem Organ Knochenmark des Spenders erhielten, waren in einigen Fällen erfolgreich: Das fremde Knochenmark half auf noch nicht verstandene Weise,

die Abstoßung zu unterdrücken. Doch nicht bei allen Patienten gelang das.

Eine andere Forschungsrichtung verfolgt die Frage, ob auch Organe von Tieren als Ersatz für menschliche Organe nutzbar gemacht werden können. Damit könnte der dramatische Mangel an Spenderorganen überwunden werden.

Zunächst erscheint es abwegig, dass Tierorgane geeignet sein könnten, wenn bereits die Unterschiede von Mensch zu Mensch so große immunologische Probleme bereiten. Doch könnten solche „Xenotransplantationen“ – das griechische „xenos“ heißt fremd – möglich werden, wenn es gelingt, mit Hilfe gentechnischer Methoden menschliche Gewebsmerkmale in die vorgesehenen Spendertiere einzuführen. Anatomisch passend wären insbesondere Organe von Schweinen. Ehe Tierorgane jedoch

tatsächlich transplantiert werden können, müssen zunächst noch einige Fragen zur Sicherheit beantwortet werden.

Auch die Verwendung von so genannten Stammzellen für den Organersatz wird intensiv erforscht. Aus diesen noch unreifen Zellen, die sich aus verschiedenen menschlichen Geweben isolieren lassen, können theoretisch

Freiwillige Organ-spender werden weiter dringend gebraucht.



alle Zellen eines Menschen hervorgehen; mit geeigneten Methoden lassen sich daraus möglicherweise neue, vollständige Organe heranzüchten – gewissermaßen in der Petrischale. Dies ist aber noch weit von einer Realisierung entfernt. Mit derzeitigen Kultivierungstechniken lassen sich nur einige Gewebe, aber noch keine ganzen Organe hervorbringen.

So bleiben Personen, die bereit sind, nach ihrem Tod Organe zu spenden, und gute Medikamente, die die übertragenen Organe funktionstüchtig erhalten, auf absehbare Zeit die wichtigsten Faktoren, um möglichst vielen Kranken mit schweren Organschäden die Aussicht auf ein längeres und besseres Leben zu geben.

Glossar

Abstoßung	Immunreaktion gegen ein implantiertes Organ.
Antigene	Körperfremde Moleküle, die das Immunsystem zu einer Abwehrreaktion veranlassen. Sie stammen meist von eingedrungenen Erregern oder eingepflanzten Organen. Mit Genen haben A. nichts zu tun.
Antikörper	Y-förmige Moleküle im Blut, die sich an →Antigene binden und ihre Beseitigung veranlassen. Menschen können mehrere 10 Millionen verschiedene A.-Sorten bilden, die sich jeweils an andere →Antigene binden. Bestimmte Antikörper von Tieren werden als →Immunsuppressiva verwendet.
Basisimmunsuppression	Dauertherapie mit →Immunsuppressiva bei Organempfängern gegen eine →Abstoßung des fremden Organs.
Gewebsmerkmale	Molekulare Merkmale, in denen sich die Gewebe und Organe verschiedener Menschen unterscheiden. Zu den wichtigsten gehören die →HLA-Antigene.
Gewebetypisierung	Ermittlung der →Gewebsmerkmale eines möglichen Organspenders oder Organempfängers im Labor.
Globuline	Alte Bezeichnung für →Antikörper und einige andere Proteine.
HLA-Antigene	Moleküle auf der Oberfläche vieler Körperzellen, von denen es viele verschiedene Varianten gibt. Jeder Mensch trägt eine individuelle Kombination von H.n, die er geerbt hat. →Antigene im eigentlichen Sinne sind H. nur, wenn sie mit einem transplantierten Organ in einen Patienten mit anderer H.-Kombination gelangen.
Histokompatibilität	Grad der Übereinstimmung der →Gewebsmerkmale zwischen Empfängerorganismus und transplantiertem Organ.
Immunsuppression	Bremsen oder Stilllegen von Teilen des Immunsystems.
Immunsuppressiva (Singular: -suppressivum)	Medikamente, die eine →Immunsuppression bewirken. Für Transplantatempfänger wichtig: I. gegen →T-Lymphozyten.
Induktionstherapie	Medikamentöse →Immunsuppression in den ersten Wochen nach einer Transplantation.
kompatibel	passend dank gleicher oder sehr ähnlicher →Gewebsmerkmale.
mismatch (Plural: mismatches)	Unterschied zwischen Empfänger und implantiertem Organ hinsichtlich eines Gewebsmerkmals.
Monoklonale Antikörper	Biotechnisch hergestellte →Antikörper, die untereinander völlig identisch sind und an das gleiche →Antigen binden. Einige werden als →Immunsuppressiva eingesetzt.
Stammzellen	Zellen, die sich vermehren und in andere Zellen verwandeln können. Aus Knochenmarks-S. entstehen z.B. alle Blutzellen. Die Zellen eines frühen Embryos sind S., aus denen alle Körperzellen entstehen.
T-Lymphozyten	Zellen des Immunsystems, die in Blut und Lymphe patrouillieren. Sie attackieren Krebszellen, Viren befallene Zellen und Zellen eines implantierten Organs, wenn diese fremde →Gewebsmerkmale aufweisen.
Xenotransplantation	Transplantation eines Tierorgans in einen Patienten (oder zu Forschungszwecken in ein anderes Tier).

Agenda

Die Chancen innovativer Arzneimittel nutzen und fördern

Auch wenn die akademische Forschung wichtige Beiträge liefert, steht und fällt die Erfindung und Entwicklung innovativer Arzneimittel mit dem Engagement der forschenden Arzneimittelhersteller. Sie allein verfügen über das erforderliche Know-how und die technischen und finanziellen Ressourcen, um Arzneimittel-Projekte über mehr als ein Jahrzehnt hinweg voranzutreiben und erfolgreich abzuschließen. Für diese Innovationsleistung benötigen sie jedoch günstige Rahmenbedingungen, zu denen neben qualifiziertem wissenschaftlichen Nachwuchs und einer starken Grundlagenforschung insbesondere eine forschungsfreundliche Gesetzgebung sowie ein verlässlicher Patentschutz zählen. Deutschland hat in diesen Punkten erheblichen Nachholbedarf, wenn es wieder zu den in der Arzneimittelforschung führenden Ländern aufrücken will.

Auch bei der Versorgung der Patienten ist Deutschland im Rückstand: Lediglich 24 Prozent der Arzneimittelausgaben der Krankenkassen entfallen hierzulande auf innovative patentgeschützte Medikamente. Nur in wenigen europäischen Ländern sind es noch weniger. Zudem droht sich die Einführung von Innovationen künftig zu verzögern. Denn es gibt Pläne, für Arzneimittel nach der Zulassung noch ein zusätzliches Verfahren zur Kosten/Nutzen-Bewertung einzuführen. Das kann für Patienten bedeuten, dass sie länger auf dringend benötigte Therapien warten müssen.

Trotz allem Fortschritt können heute erst ein Drittel der rund 30.000 bekannten Erkrankungen angemessen behandelt werden. Deshalb arbeiten die forschenden Arzneimittelhersteller an Tausenden von Projekten für neue und bessere Medikamente. Etliche von ihnen werden in den nächsten Jahren die Erfolgsgeschichte der Arzneimitteltherapie fortschreiben. Und diese Fortschritte müssen möglichst schnell möglichst vielen Patienten zugute kommen.



Herausgeber

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Gestaltung

Winkel Design GmbH, Köln

Titelillustration

Ina Steinmetz

Bildnachweise

Alexis Carrel, Lyons Medical (1902) 3
argus Fotoarchiv GmbH/Janke 7
argus Fotoarchiv GmbH/Schroeder 9
Boehringer Ingelheim 17
Das Fotoarchiv/Markus Matzel 5
Fujisawa Deutschland 6, 15
GlaxoSmithKline 4
Novartis Pharma 2, 13
Stone/Tobi Corney 8
Taxi/Michael Goldmann 20
VFA 12

Diagramme

Collaborative Transplant Study

Druck

Ritterbach Medien GmbH, Frechen

Dezember 2002



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITELHERSTELLER E.V.

Hausvogteiplatz 13 · 10117 Berlin
Telefon 030/206 04-0 · Fax 030/206 04-222
www.vfa.de