

Neue Wege in der Immunsuppression nach der Organtransplantation - Strategien für das nächste Jahrzehnt -

E i n e F a c h i n f o r m a t i o n d e s B G V

**Bericht anlässlich des AST – 8th Annual Winter Symposiums:
„Revisiting Transplant Immunosuppression: Plans for the Next Decade“
Scottsdale, Arizona, 15.–18. Januar 2004**

Univ.-Prof. (em.) Dr. med. Walter Land

Bundesverband für
Gesundheitsinformation
und Verbraucherschutz
– Info Gesundheit e.V.



Neue Wege in der Immunsuppression nach der Organtransplantation - Strategien für das nächste Jahrzehnt -

Univ.-Prof. (em.) Dr. med. Walter Land

**Bericht anlässlich des AST – 8th Annual Winter Symposiums:
„Revisiting Transplant Immunosuppression:
Plans for the Next Decade“
Scottsdale, Arizona, 15.–18. Januar 2004**

I n h a l t

1. Einleitung: Epochen der angewandten Immunsuppression	Seite 3
2. Neudefinition von Endpunkten in klinischen Studien	Seite 4
3. Aktuelle Studien mit immunsuppressiven Medikamenten	Seite 5
4. Nutzen und Risiken moderner immunsuppressiver Strategien	Seite 6
5. Neue immunsuppressive Substanzen	Seite 8
a. Campath-1H	Seite 8
b. Die Kostimulation blockierende Substanzen	Seite 8
c. FTY720	Seite 9
6. Ausblick	Seite 12
7. Literatur	Seite 12



Einleitung

In den letzten Jahrzehnten gelang es dank großer Fortschritte in der immunologischen Forschung sowie der Entwicklung und Anwendung neuer immunsuppressiver Substanzen, die Behandlungserfolge der Transplantationsmedizin weiter zu verbessern.

Epochen der angewandten Immunsuppression

Seit Beginn der klinischen Organtransplantation unterscheiden wir unterschiedliche Epochen in der Anwendung immunsuppressiver Substanzen. Es beginnt in den fünfziger bzw. sechziger Jahren mit den konventionellen Medikamenten, zu denen wir heute die Glukokortikoide, das Azathioprin und die xenogenen polyklonalen Antilymphozytenglobuline zählen. Man kann ihre Bedeutung für die Entwicklung der klinischen Organtransplantation nicht hoch genug einschätzen. Nur mit Hilfe ihres Einsatzes konnten die Pioniere der Nierentransplantation überhaupt erstmals Behandlungserfolge erzielen, die wiederum die klinischen Forscher dazu stimulierten, andere Organe zu transplantieren, neuere und bessere Operationsverfahren zu entwickeln, innovative Organkonservierungsmethoden zu erarbeiten und Organspender nach medizinischen und ethischen Kriterien exakter zu definieren.

Dann, in den achtziger Jahren, erlebten wir die große Zeit der Entwicklung und Anwendung der Calcineurin-inhibierenden Medikamente (Ciclosporin und Tacrolimus) und des ersten monoklonalen Anti-T-Zell-Antikörpers (OKT3). Mit Recht wird heute in Medizinerkreisen darauf hingewiesen, dass es das Präparat

Ciclosporin war, welches den klinischen Organtransplantationen als etablierten chirurgischen Behandlungsverfahren in Fällen von terminaler akuter und chronischer Organinsuffizienz zum definitiven Durchbruch verholfen hat.

Im Anschluss an diese Zeitepoche haben wir dann in den neunziger Jahren die Entwicklung und Anwendung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-Hemmer, genannt IMPDH-Inhibitoren (Mycophenolatmofetil, magensaftresistente Mycophenolsäure), der TOR (Target of Rapamcin)-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) sowie der ersten humanisierten monoklonalen Anti-T-Zell-Antikörper (Basiliximab, Daclizumab) zu verzeichnen. Die Entwicklung dieser neueren Substanzen erweiterte die Palette immunsuppressiver Therapieoptionen in entscheidender Weise und ermöglichte nunmehr gezielte Kombinationstherapien, die je nach Zusammenstellung und Dosierung sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie bei transplantierten Patienten zum Einsatz kommen konnten. Die Ergebnisse der Organtransplantation wurden daraufhin immer besser – zumindest gemessen an der Möglichkeit, die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen nach der Transplantation drastisch zu senken, d.h.

auf etwa zehn Prozent. Getrübt wurden diese bejubelten Resultate allerdings durch die Erkenntnis, dass die effektivere, d.h. stärkere Immunsuppression im Sinne einer Kombinationsbehandlung zu einer Zunahme des Krebsrisikos und zuvor selten aufgetretener Virusinfektionen führte (vgl. Land W: „Tumoren und Organtransplantation“, 1). Diese Nachteile in der Anwendung moderner immunsuppressiver Maßnahmen können von der Transplantationsfamilie nicht ohne weiteres hingenommen werden. Es gilt nunmehr, für die nächsten zehn Jahre Strategien zu entwickeln, die dazu führen, dass bei jedem Patienten und jeder Patientin nicht nur das Transplantat möglichst lange überlebt. Auch die Transplantierten sollen sich – ohne Bedrohung durch eine potenziell tödliche maligne oder virale Erkrankung – über einen langen Zeitraum einer optimalen Lebensqualität erfreuen können. Das zukünftige Ziel ist also die Entwicklung maßgeschneiderter individueller Behandlungsmöglichkeiten, wie ich sie schon 1997 bzw. 1998 vorgeschlagen habe (2, 3). Diesem Thema widmeten sich intensiv die Referenten auf dem Transplantations-Symposium in Scottsdale, über das auszugsweise im Folgenden berichtet wird.



Neudefinition von Endpunkten in klinischen Studien

Ergänzende Bewertungskriterien zum Wirksamkeitsnachweis neuer immunsuppressiver Substanzen berücksichtigen insbesondere Prognosen zum Langzeitüberleben der Transplantate.



Bewertung immunsuppressiver Substanzen

Die erste Sitzung des Symposiums beschäftigte sich mit dem Überdenken und der Neudefinition von Endpunkten zur Bewertung innovativer immunsuppressiver Medikamente in zukünftigen klinischen Studien.

In den neunziger Jahren war nahezu ausnahmslos die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen nach der Organtransplantation als Studienendpunkt festgelegt worden (konventionelle Endpunkte). Als Maßstab für die Wirksamkeit eines Testpräparates wurde die prozentuale Reduktion der Inzidenz akuter Abstoßungskrisen gewertet.

Diese Politik in der Evaluierung eines neuen Medikamentes hat dazu geführt, dass in der Vergangenheit dasjenige Präparat als das bessere angesehen wurde, welches die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen am stärksten reduzierte, also dasjenige Präparat mit der stärksten immunsuppressiven Wirkung. Nun hat man erkannt, was ich bereits Ende der neunziger Jahre vorgetragen habe (2, 3): Die Anwendung des stärksten immunsuppressiven Protokolls vermag zwar in der Frühphase nach der Transplantation die Abstoßungskrisen unter zehn Prozent zu senken, kann aber später als Bumerang in Form unter Umständen letal verlaufender Malignome und Virusinfektionen zurückkommen.

Im Rahmen des Scottsdale-Symposiums diskutierten S. Hariharan (Milwaukee, Wisconsin), M. Barr (University of Southern California), J. F. Crippin (St. Louis, Missouri) und R. S. Gaston (Birmingham, Alabama) zukünftige Studienendpunkte in klinischen Prüfungen an Patienten nach einer Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation.

Generell einigte man sich auf die zukünftige Festlegung von so genannten zusammengesetzten „Mischendpunkten“ (composite endpoints), die neben Parametern wie akuten Abstoßungskrisen, Transplantatverlust und Tod des Patienten weitere Kriterien enthalten sollten (siehe Tabelle 1).

Bei zukünftigen Studien soll demnach also dasjenige immunsuppressive Protokoll als das beste gewertet werden, das zu den besten Langzeitergebnissen bei einer auch langfristig optimalen Lebensqualität führt. Das kann bedeuten, dass nicht unbedingt das Protokoll das beste sein muss, welches die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen maximal unterdrückt.

Mischendpunkte zur Bewertung immunsuppressiver Medikamente

- a) Früh auftretende „Marker“, welche das Langzeitüberleben von Transplantaten vorhersagen können („Surrogat-Marker“), wie z. B.
 - die Frühfunktion von Transplantaten,
 - histologische Marker (Banff-Klassifikation) und
 - immunologische Marker (Anti-Spender-Antikörper, Zytokine im Urin und andere Befunde).
- b) Nichtimmunologische und immunologische Ereignisse, welche als Risikofaktoren für das chronische Transplantatversagen unter Berücksichtigung der verschiedenen Organtransplantationsformen erkannt wurden.

Tabelle 1: Kriterien der Mischendpunkte



Aktuelle Studien mit immunsuppressiven Medikamenten

Die Ergebnisse aus verschiedenen aktuellen klinischen Studien bei transplantierten Patienten weisen auf die Wirksamkeit von Kombinationstherapien hin.

Bedeutung von Kombinationstherapien



In dieser Sitzung referierten J. D. Pirsch (Madison, Wisconsin), D. O. Taylor (Cleveland, Ohio) und M. R. Lucey (Madison, USA) die Ergebnisse aktueller klinischer Studien an nieren-/pankreastransplantierten, herz-/lungentransplantierten und lebertransplantierten Patienten.

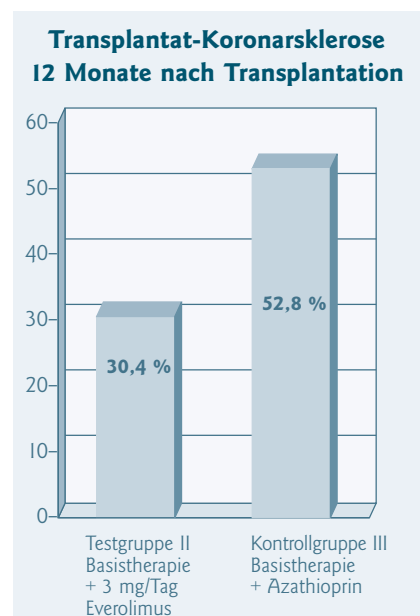
Im Vordergrund standen dabei erste vorläufige Daten aus Studien mit Patienten, die im Zuge von Kombinationstherapien mit TOR-inhibierenden Medikamenten (Sirolimus, Everolimus) behandelt wurden.

Pirsch betonte, dass auf dem Gebiet der Pankreastransplantation der Stellenwert der beiden Medikamente in zukünftigen Studien noch erforscht werden müsse.

Auf dem Gebiet der Lebertransplantation berichtete Lucey u. a. über eine internationale Studie, in der eine auf Ciclosporin/Sirolimus basierende Behandlung mit einer auf Tacrolimus basierenden Therapie verglichen wurde. Die Kombinationstherapie ergab im Vergleich zur Tacrolimus-Therapie eine geringere Inzidenz akuter Abstoßungskrisen, dagegen jedoch eine höhere Rate von Infektionen. Patienten- und Transplantatüberleben waren in beiden Studiengruppen vergleichbar.

Taylor präsentierte unter anderem eine prospektive, multizentrische, kontrollierte „dreiarmige“ Doppelblindstudie an herztransplantierten Patienten, die mit Ciclosporin (Mikroemulsionslösung) als Basistherapie behandelt wurden. Zusätzlich erhielten die Patienten den neuen TOR-Inhibitor Everolimus in zwei unterschiedlichen Dosierungen (Testgruppe I: 1,5 mg/Tag, Testgruppe II: 3 mg/Tag) bzw. Azathioprin (Testgruppe III). Um die Wirksamkeit der unterschiedlichen Protokolle auf die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie exakt und objektiv beurteilen zu können, wurde als zusätzlicher Prüfparameter die sequenziell durchgeführte (0-Wert sowie 12-Monats-Wert) intravasale Ultraschalluntersuchung der Gefäßwanddicke der Spenderherz-Koronarien („IVUS“) durchgeführt. 30,4 Prozent der Patienten, die zusätzlich Everolimus in der Dosierung von 3 mg/Tag erhielten, zeigten nach zwölf Monaten eine Transplantat-Koronarsklerose („Allograft Vasculopathy“) – im Vergleich zu 52,8 Prozent der mit Azathioprin behandelten Transplantat-

empfänger (Grafik 1). Everolimus – kürzlich in Deutschland für die Behandlung von nieren- und herztransplantierten Patienten zugelassen – scheint damit eine wirksame Waffe gegen die Entwicklung der gefürchteten Koronarerkrankung des transplantierten Herzens zu sein.



Grafik 1



Nutzen und Risiken moderner immunsuppressiver Strategien

In der Diskussion sind moderne Therapiestrategien, die dazu beitragen sollen, die mit der Immunsuppression verbundenen Risiken herkömmlicher Behandlungsformen zu reduzieren.



Moderne Therapiestrategien

In dieser Sitzung wurden drei neue Therapiestrategien vorgestellt: Induktionstherapie mit Anti-T-Zell-Antikörpern, Vermeiden/Absetzen von Steroidpräparaten, Vermeiden/Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin/Tacrolimus)

Induktionstherapie mit Anti-T-Zell-Antikörpern (D. J. Norman, Oregon Health & Science University)

Norman wies in seinem Referat auf die Vorteile einer Induktionsbehandlung mit Anti-T-Zell-Antikörpern bei jeglicher Form einer Organtransplantation hin:

- Bei Patienten mit erhöhtem Abstoßungsrisiko können hohe initiale immunsuppressive Indizes erzielt werden.
- Das Verhüten akuter Abstoßungskrisen ist leichter als ihre Behandlung.
- Das Vermeiden früh auftretender akuter Abstoßungskrisen vermag das Patienten-Management zu erleichtern und darüber hinaus die Langzeitergebnisse zu verbessern.
- Unter der Gabe eines Anti-T-Zell-Antikörpers kann unter Umständen auf die initiale Verabreichung eines nephrotoxischen Immunsuppressivums verzichtet werden.

Zur Verfügung stehen heute:

- a) Xenogene polyklonale antilymphozytäre Antikörper (Kaninchen-/Pferde-ATG/ALG), die gegen eine breit gefächerte Zahl von Molekülen auf der Oberfläche von Lymphozyten gerichtet sind.
- b) Ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der ebenso gegen eine breit gefächerte Zahl von Molekülen auf der Oberfläche von Lymphozyten gerichtet ist (Campath-1H).
- c) Ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen das CD3-Molekül gerichtet ist.
- d) Chimärisierte (zu 70 Prozent menschliche Antikörper) bzw. humanisierte Antikörper (zu 90 Prozent menschliche Antikörper), welche gegen das CD25-Molekül auf der Lymphozytenoberfläche gerichtet sind

Vermeiden/Absetzen von Steroidpräparaten

(E. H. Cole, Toronto, Kanada)

(Basiliximab/Daclizumab).
Der Vorteil der monoklonalen Anti-CD25-Antikörper scheint nach Norman in ihrer ausgezeichneten Verträglichkeit zu liegen, während sich die polyklonalen Antikörper offensichtlich durch eine

stärkere Wirksamkeit auszeichnen. Auch wenn das letzte Wort über die routinemäßige Anwendung von Anti-T-Zell-Antikörpern im Zuge einer Induktionsbehandlung noch nicht gesprochen zu sein scheint, sprechen die Ergebnisse zahlreicher Studien und

Metaanalysen für ihren Gebrauch. Die Präsentation von Argumenten und Gegenargumenten für eine primäre Vermeidung bzw. das Absetzen von Steroidpräparaten zu einem späteren Zeitpunkt nach der Transplantation ist eine „uralte Geschichte“. Cole widmete sich erneut diesem Thema: Kürzlich durchgeführte prospektive randomisierte Studien unter Anwendung der neueren Immunsuppressiva weisen jedoch in zunehmendem Maße darauf hin, dass Steroidpräparate im Rahmen einer modernen immunsuppressiven Therapie offensichtlich keinen festen

Platz mehr haben. Insbesondere das frühe Absetzen in den ersten Wochen nach der Transplantation scheint für den Patienten ungefährlicher zu sein und nicht zu dem bekannten „Rebound-Effekt“ zu führen, den man früher beobachtet hat, wenn man nach jahrelanger Verabreichung das Steroidpräparat absetzte und dann doch mit einer akuten Abstoßung konfrontiert wurde. Cole folgerte dann auch vorsichtig, dass „Steroidvermeidungs-Protokolle“ (steroid avoidance protocols) zumindest bei Patienten ohne erhöhtes immunologisches Risiko

Vermeiden/Absetzen von Calcineurin- Inhibitoren (Ciclosporin/Tacrolimus)

(J. R. Chapman,
Sydney, Australien)

sicher angewandt werden können. Chapman widmete sich dem aktuellen und weiterhin kontrovers diskutierten Thema der Vermeidung bzw. des Absetzens Calcineurin-inhibierender Medikamente, welche generell als die stärksten Immunsuppressiva erkannt und akzeptiert worden sind.

Die bekannten Langzeit-Nebenwirkungen dieser Präparate, insbesondere in Form von chronischer Nephrotoxizität und Atherogenität, veranlassten den Autor zur Präsentation von Thesen, die er in Fragen und Antworten kleidete:

- a) Sollen wir von den Calcineurin-Inhibitoren wegkommen?
- Ja!
- b) Können wir sie weglassen, ohne die Patienten zu gefährden?
- Wahrscheinlich!
- c) Ab welchem Zeitpunkt nach der Transplantation sollen wir auf sie verzichten?
- Nach einem Jahr!
- d) Auf welche Art und Weise können wir sie weglassen?
- Erst gar nicht mit ihnen beginnen!
- e) Können wir immer auf Calcineurin-Hemmer verzichten, ohne den Patienten zu gefährden?
- Ich bin mir nicht sicher!



Neue immunsuppressive Substanzen

Neue immunsuppressive Substanzen greifen an unterschiedlichen intra- und interzellulären Signalwegen in die Immunreaktion ein und blockieren dadurch die Abstoßungsreaktion.



Ansatzpunkte zur Blockade der Immunreaktion

In dieser Sitzung berichteten St. J. Knechtle, (Madison, Wisconsin), Ch. Larsen (Emory Transplant Center New York, New York), F. Vincenti (University of San Francisco) und B. D. Kahan (Houston, Texas) über die neueren immunsuppressiv wirkenden Präparate Campath-1H, die eine Kostimulation blockierenden Substanzen CTLA4-Ig und LEA29Y sowie FTY720.

Campath-1H

Knechtle stellte zunächst neuere klinische Daten vor, welche mit dem - in den USA viel beachteten - humanisierten, monoklonalen antilymphozytären Antikörper Campath-1H erzielt wurden. Dabei ging er insbesondere auf eigene Erfahrungen mit 130 nierentransplantierten Patienten ein, die am Transplantationszentrum Madison, Wisconsin, behandelt wurden. Im Rahmen einer Induktionstherapie wurde Campath-1H in der Dosierung von 30 mg an den Tagen 0 und 1 intravenös verabreicht. Daneben erhielten die Patienten MMF und Steroide. Erst bei Eintritt einer guten Nierenfunktion (Kreatinin < 3,0 mg/dl) wurde ein Calcineurin-Inhibitor (neuerdings

auch ein TOR-Inhibitor) eingesetzt. Die Madison-Gruppe konnte mit diesem Regime ihre Ergebnisse nach der Nierentransplantation weiterhin verbessern. So traten insbesondere akute Abstoßungskrisen bei Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantates nur noch selten auf (9 Prozent gegenüber 45 Prozent bei den historischen Kontrollen). Der Referent teilte den Symposiums-Besuchern mit, dass in Zukunft am Madison-Zentrum Campath-1H insbesondere mit dem Ziel eingesetzt werden wird, eine Calcineurin-Inhibitor-freie Immunsuppression im Langzeitverlauf nach der Transplantation durchführen zu können.

Die Kostimulation blockierende Substanzen

„Naive Lymphozyten“ (noch nichtaktivierte Lymphozyten) des Transplantatempfängers können nur dann im Zuge der Interaktion mit reifen, von Spender oder Empfänger abstammenden dendriti-

schen Zellen aktiviert werden, wenn diese „Profis unter den Antigen-präsentierenden Zellen“ kostimulierende Moleküle zur Präsentation ausgebildet haben – also neben Signal 1 (pMHC-Komplex)

zusätzlich Signal 2. Fehlt Signal 2 jedoch, das heißt, interagieren dendritische Zellen nur mit Signal 1, so führt die Interaktion zur Anergie (Ausbleiben der Reaktion auf das Antigen) bzw. zur Apoptose der betroffenen Lymphozyten, also zum Zelltod. Damit bleibt die Alloimmunantwort aus; eine Transplantatabstoßung findet nicht statt.

Wie Larsen den Zuhörern vermittelte, wird eine effektive Kostimulation insbesondere über die Molekülpaare aus der B7-CD28-Superfamilie ausgeübt. Daneben existieren aber weitere kostimulierende Molekülpaare, so das CD40 (auf dendritischen Zellen) und der CD40-Ligand (auf T-Lymphozyten), welche als Zielmoleküle zur Blockierung der Kostimulation in Frage kommen. Aus der B7-Familie sind B7-1 und B7-2 auf dendritischen Zellen exprimiert; aus der CD28-Familie ist CD28 auf ruhenden Lymphozyten, CTLA4 dagegen auf aktivierten

Lymphozyten exprimiert. Zahlreiche Tierversuche, insbesondere an Mäusen, haben nun gezeigt, dass die Hemmung der über B7-CD28 vermittelten Kostimulation nicht nur in eine effektive Immunsuppression, sondern gar in eine Immuntoleranz mündet, wenn zusätzlich andere immunmodulierende Maßnahmen angewandt werden. Kostimulierende Prozesse, die über B7-CTLA4 vermittelt werden, können mit einem gentechnologisch hergestellten Fc-Fusionsprotein inhibiert werden, dem CTLA-Ig – ein Molekül, welches die Signalisierungskaskade B7-CTLA4 blockiert und damit die Aktivierung von Lymphozyten verhindert. Inzwischen wurde die zweite Generation von CTLA4-Ig-Molekülen entworfen und produziert: das LEA29Y, welches eine zwei Mal höhere Affinität zu B7-1 sowie eine vier Mal höhere Affinität zu B7-2 besitzt und außerdem eine zehn Mal stärkere biologische Wirksamkeit aufweist. In Versuchen an nichthumanen Primaten

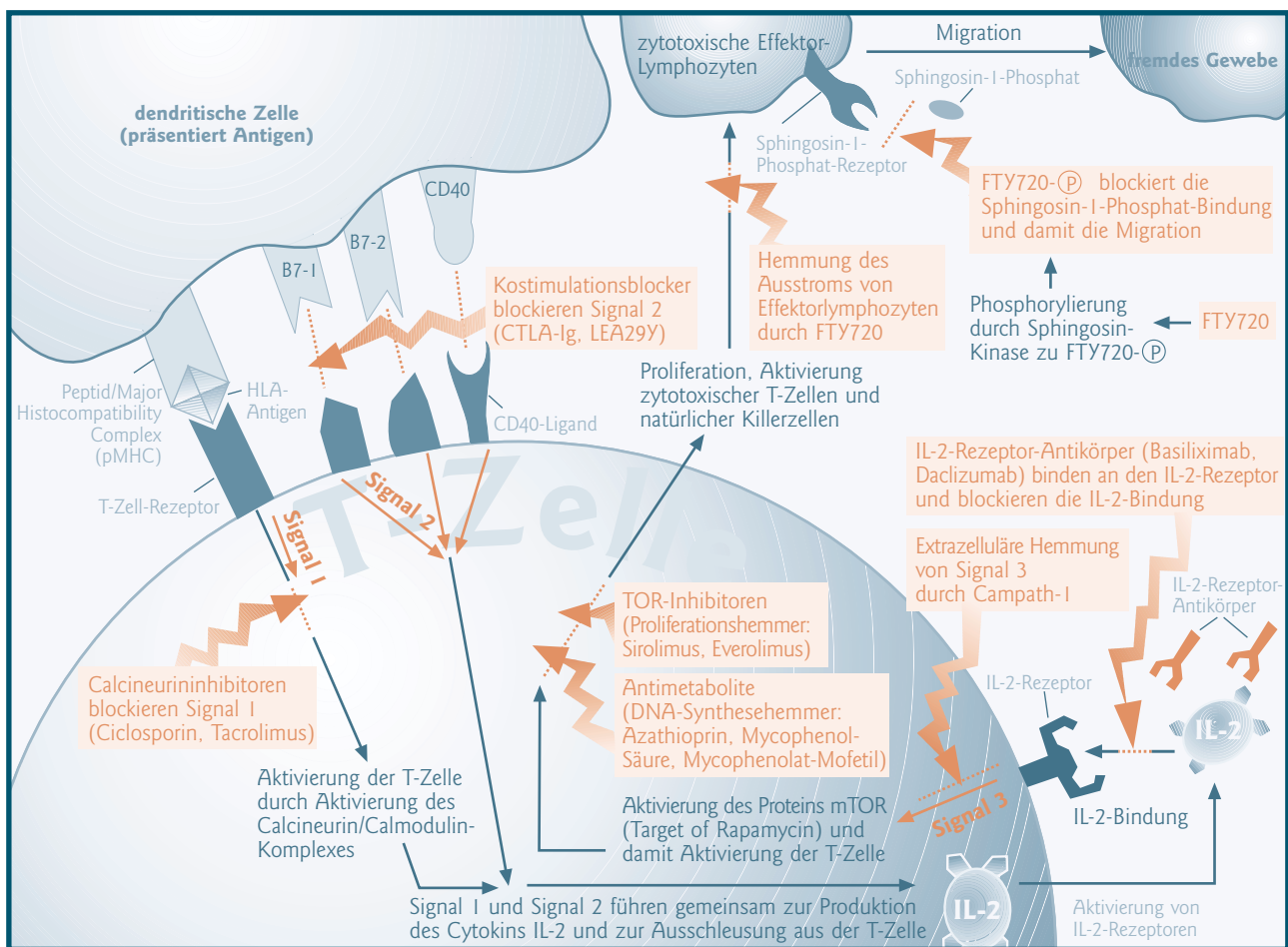
hat sich LEA29Y in Kombination mit anderen Immunsuppressiva als wirksam erwiesen. So konnten akute Abstoßungen und die Alloantikörper-Produktion eindrucksvoll inhibiert werden. In Kombination mit einem anderen Kostimulationsblocker, dem monoklonalen Chimärenantikörper BMS-224819, einem Anti-CD40-Antikörper, erwies sich LEA29Y am Modell der allogenen Inselzell-Transplantation bei nichthumanen Primaten als äußerst wirksam.

Erste klinische Erläuterungen über die Behandlung mit Kostimulations-Blockern wurden von Vincenti präsentiert. Für endgültige Daten verwies dieser jedoch auf den ATC-Kongress 2004 in Boston/USA, wo unter anderem erste Ergebnisse aus klinischen Studien mit LEA29Y bei nierentransplantierten Patienten vorgestellt werden sollen.



Kahan referierte über die Substanz FTY720, deren Wirkungsmechanismus völlig neu – und bisher keineswegs vollständig aufgeklärt – ist. Das Präparat beeinflusst das Migrationsverhalten von Lymphozyten – ohne die Zellen zu zerstören – und wirkt auf diese Weise immunsuppressiv. In der Tat besteht eine weitere Strategie zur Erzielung eines immunsuppressiven Effektes in der Möglichkeit, die Wanderungsgepflogenheiten von T- und B-Lymphozyten in der Weise zu verändern, dass sie am afferenten und efferenten Schenkel der Immunantwort keine Gelegenheit haben, mit dem Antigen zu reagieren – im Falle der Transplantation also mit fremden Histokompatibilitätsantigenen. Wanderungsveränderungen von Zellen, so Lymphozyten, werden beispielsweise unter dem Einfluss von FTY720 (Fujita-Taito-Yoshitomi) beobachtet. Die Substanz ist ein synthetisches Analogon der natürlichen Substanz Myriocin, welche von dem Ascomyceten *Isaria sinclairii* abstammt. FTY720 wird von der Sphingosin-Kinase phosphoryliert und verhält sich dann wie Sphingosin-1-Phosphat, ein pleiotro-

pischer Lysophospholipid-Mediator, der im Sinne eines Agonisten unter Bindung an die korrespondierenden Rezeptoren multiple Signalkaskaden stimuliert, welche zur Mobilisierung von Calcium aus intrazellulären Speichern, zur Polymerisierung von Actin und zur Chemotaxis und Migration von Zellen führen. Derartige Agonisten induzieren zum Beispiel die Sequestrierung von Lymphozyten ins sekundäre lymphatische Gewebe. Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P-Rezeptoren) sind auf der Oberfläche vieler Zellen exprimiert, darunter auch auf der Oberfläche von Lymphozyten. Die neu entdeckte immunmodulierende und immunsuppressiv wirkende Substanz FTY720 verhält sich also wie ein S1P-Rezeptor-Agonist und ist somit in der Lage, das Migrationsverhalten von Lymphozyten zu verändern. Unter dem Einfluss der Substanz sequestrieren naive und aktivierte CD4+ und CD8+T-Zellen sowie B-Zellen vom Blut und der Milz in die Lymphknoten und in die Peyerschen Plaques in der Darmwand. Das heißt, der „Homing“-Effekt dieser Zellen wird verstärkt und



Die Grafik zeigt, an welchen Signalwegen der Immunreaktion die verschiedenen Wirkstoffe ansetzen und die Reaktionskette, die zur Abstoßung des fremden Gewebes führt, hemmen können

beschleunigt, wobei die Aktivierung von Medikamenten-Transportern (engl: multi-drug transporters) sowie die Beteiligung von Chemokinen/Chemokinliganden (= CCL19/CCL21, CCR7, MCP-1-CCR2) eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Außerdem hemmt FTY720 den Ausstrom von spezifischen Effektor-

lymphozyten (CTLs) aus den Lymphknoten in die Blutzirkulation, indem Thymozyten bzw. die Lymphozyten in den T-Zell- und B-Zell-Regionen des lymphatischen Gewebes zurückgehalten werden. Neuere experimentelle Untersuchungen an der Maus weisen darüber hinaus darauf hin, dass auch das Migra-

tionsverhalten von dendritischen Zellen über eine Aktivierung von CCL21 von FTY720 beeinflusst zu werden scheint. Weitere mögliche Wirkungsmechanismen, die derzeit diskutiert werden, schließen eine FAS-unabhängige Apoptose der Lymphozyten ein.

Studien zu FTY720

Eine erste klinische Phase-I-Studie mit FTY720 bei 20 nierentransplantierten CsA-behandelten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion wurde unter Beteiligung deutscher Transplantationszentren durchgeführt und inzwischen publiziert (4). In dieser klinischen Prüfung wurde FTY720 in unterschiedlichen Dosen von 0,25 bis 3,5 mg einmalig oral verabreicht. Das Präparat war gut verträglich; schwer wiegende Nebenwirkungen wurden – abgesehen von einer vorübergehenden asymptomatischen Bradykardie bei 10 der 24 verwendeten Dosierungen – nicht beobachtet. Als Ursache für diese Neben-

wirkung im Sinne einer negativ chronotropen Wirkung kann ein früher additiver Effekt von SIP und FTY720-P auf SIP-Rezeptoren diskutiert werden, welche auf Myozyten im Bereich der Vorhöfe des Herzens exprimiert sind. Die Eliminations-Halbwertszeit der Prüfsubstanz betrug – unabhängig von der Dosierung – 89 bis 157 Stunden. Pharmakodynamische Charakteristika offenbarten sich in erster Linie in einer transienten reversiblen Lymphopenie innerhalb von 6 Stunden. Die Lymphozytenzahlen normalisierten sich bei nahezu allen Patientengruppen innerhalb von 72 Stunden.

Kahan berichtete im Rahmen des Scottsdale-Symposiums über Zwischenergebnisse weiterer klinischer Phase-I- und Phase-II-Studien mit FTY720. Eine klinische Untersuchung prüfte die Wirksamkeit des Präparates anhand vier unterschiedlicher Erhaltungsdosen (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg und 2,5 mg) bei 163 Steroid- und Ciclosporin-A-behandelten nierentransplantierten Patienten. Die Inzidenz registrierter akuter Abstoßungskrisen schwankte – je nach angewandter Dosierung der Substanz – zwischen sechs und 39 Prozent. Gegenstand von Untersuchungen in dieser Studie war insbesondere die Assoziation zwischen FTY720-Tal-Blutspiegeln gegenüber der Intensität der beobachteten Lymphopenie und der Inzidenz akuter Abstoßungskrisen. Die FTY720-Tal-spiegel (C_{\min}) erreichten nach fünf Wochen ein „Steady State“ und erwiesen sich als dosisproportional: (0,25 mg) = 1,3 ng/ml; (0,5 mg) = 2,2 ng/ml; (1 mg) = 4,3 ng/ml; (2,5 mg) = 9,3 ng/ml. Durchschnittliche FTY720-Blutspiegel von > 4 ng/ml in den ersten Wochen nach der Transplantation waren mit einer tiefen Lymphopenie sowie der geringsten Rate akuter Abstoßungs-episoden assoziiert. Diese offensichtlich optimal wirksamen Blutkonzentrationen konnten mit der Dosierung von 2,5 mg des Präparates erzielt werden.

Weiterhin wurde aus dieser Studie gefolgert, dass

- a. Dosisanpassungen auf der Basis von Körpergewicht offensichtlich nicht notwendig sind;
- b. die Blutspiegel trotz Veränderungen in der Transplantatfunktion stabil bleiben;
- c. die gleichzeitige Verabreichung von β -Blockern die Pharmakokinetik von FTY720 nicht beeinflusst;
- d. keine besonderen Patientengruppen existieren, bei denen das Dosierungsprotokoll in spezieller Weise modifiziert werden müsste.

In einer randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-I-Studie unter Beteiligung mehrerer Zentren in den USA wurden pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter unter unterschiedlichen mehrmaligen Dosen von FTY720 (in Kombination mit Ciclosporin und Steroiden) bei Patienten mit stabiler Nierentransplantatfunktion untersucht. Die Patienten erhielten FTY720 in der täglichen Dosierung von 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg oder Placebo über insgesamt 28 Tage. Die Untersucher stellten fest, dass das Präparat, wenn es in einer täglichen Dosierung von über 1,0 mg verabreicht wurde, zu einer ausgeprägten Lymphopenie mit Reduktion der Zellzahlen um 85 Prozent führte, ohne dass irgendwelche Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Die Lymphozytenzahlen erholten sich drei Tage nach Absetzen der Substanz. Eine Bradykardie wurde nur in seltenen Fällen beobachtet.

Kahan stellte ebenfalls erste Ergebnisse aus Phase-II-Studien an nierentransplantierten Patienten vor. Alle Studienteilnehmer wurden mit Ciclosporin-Mikroemulsionslösung und Steroiden behandelt, wobei verschiedene Patientengruppen zusätzlich FTY720 in unterschiedlicher Dosierung erhielten. Die geringste Rate akuter Abstoßungsepisoden (= 9,8 Prozent) wurde bei denjenigen Patienten beobachtet, die neben Ciclosporin und Steroiden auch FTY720 in der Dosierung von 2,5 mg/Tag erhalten hatten. In einer weiteren Phase-II-Studie wurde FTY720 in Kombination mit entweder reduzierten oder vollen Ciclosporindosen an nierentransplantierten Patienten geprüft. Die besten Ergebnisse wurden in der Gruppe derjenigen Patienten beobachtet, die 5 mg FTY720 täglich in Kombination mit reduzierten Ciclosporindosen erhielten: Die Inzidenz akuter Abstoßungskrisen betrug lediglich 19,4 Prozent, Transplantatverlustrate und Mortalitätsrate lagen bei 1,4 Prozent. Der Referent konkludierte aus diesen Daten, dass mit der Behandlung von FTY720 in der Dosierung von 5 mg/Tag in Kombination mit reduzierten Ciclosporindosen

ein äußerst effektives und sicheres immunsuppressives Protokoll zur Verfügung steht – durchaus mit auf MMF-basierenden Protokollen vergleichbar – welches nunmehr in Phase-III-Studien weiterhin verfolgt werden muss.

Kahan ging dann abschließend auf interessante klinische Studien ein, in denen FTY720 in Kombination mit dem TOR-Inhibitor Everolimus untersucht wurde. Eine Studie wurde an 56 nierentransplantierten Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer verzögerten Aufnahme der Transplantatfunktion durchgeführt. Calcineurin-Inhibitoren wurden in dieser klinischen Prüfung nicht eingesetzt. Die Rate einer verzögerten Aufnahme der Transplantatfunktion betrug 48 Prozent. Das Ereignis akuter Abstoßungskrisen in dieser selektionierten Patientengruppe wurde mit 36,5 Prozent angegeben, dabei kam es in 19,2 Prozent der Fälle zum Transplantatverlust.

Klinische Phase-III-Studien mit dem hochinteressanten „immunmodulierenden“ Präparat laufen im Jahre 2004 auf vollen Touren, wobei es unter anderem darum gehen wird, das Nebenwirkungsprofil weiterhin zu senken. Von besonderem Interesse ist sicherlich der klinische Einsatz von FTY720 im Langzeitverlauf nach der Organtransplantation sowie bei bestimmten Autoimmunerkrankungen. Als Dauerbehandlung könnte sich insbesondere eine Kombination von FTY720 mit einem IMPDH-Präparat (z. B. magensaftresistente Mycophenolsäure oder Mycophenolatmofetil) anbieten, da ein derartiges immunsuppressives Kombinationsprotokoll vermutlich das geringste Nebenwirkungsprofil aufweisen würde.



Ausblick und Literatur

Die bereits heutzutage guten Erfolge einer lang anhaltenden und sicheren immunsuppressiven Therapie werden weiter verbessert werden, auch wenn das Ziel, eine „Allotoleranz“ zu erzielen, fraglich bleibt.



Möglichkeiten einer Immuntoleranz

Das Symposium endete mit mehreren Vorträgen über die Möglichkeit, bei transplantierten Patienten eine Immuntoleranz gegenüber ihren allogenen Organtransplantaten zu induzieren. Sicherlich ist die Induktion einer „Allotoleranz“, also die Erzielung einer lang anhaltenden bzw. immer währenden biologischen Nicht-Reaktivität des Empfängers gegenüber seinem Transplantat ohne die tägliche Einnahme eines toxischen immunsuppressiven Medikamentes, das Traumziel aller Transplantologen dieser Welt.

In zahlreichen Tierversuchen sind unter Anwendung unterschiedlicher Prinzipien Zustände einer Immuntoleranz inzwischen erfolgreich induziert worden. Auch bei Transplantationspatienten sind Stadien einer Toleranzinduktion in Einzelfällen bereits beschrieben worden. Im Rahmen der intensiven Diskussion wurden aber auch kritische Stimmen laut: So

wurde geäußert, dass komplizierte Versuchsanordnungen, die zum Erzielen einer Allotoleranz bei transplantierten Patienten notwendig werden, für diese gefährlich sein könnten. Mit anderen Worten: Der Preis für die erfolgreiche Induktion einer Immuntoleranz – eine damit assoziierte Morbidität oder sogar Mortalität – könnte für die Transplantat-

empfänger zu hoch sein. Es stellt sich also die Frage, ob weitere derartige Therapieversuche unternommen werden sollen, wenn heutzutage die Möglichkeiten einer effizienten und gleichzeitig sicheren immunsuppressiven Therapie so gut sind und in Zukunft weiterhin verbessert werden dürften.



L i t e r a t u r

1. Land W: Tumoren und Organtransplantation. Bericht anlässlich des ASTS-Winter-Symposiums in Miami, 24.–26. Januar 2003. MedCom Publishing GmbH, 2003.
2. Land W: Future challenges in immunosuppression. Transplant Proc. 1998; Invited Lecture at the International Congress on Immunosuppression. Orlando, USA, 1997.
3. Land W: Future challenges in immunosuppression. Transplant Proc 1998; 30: 1580.
4. Budde K, Schmodder RL, Brunkhorst R, et al. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator in stable renal transplant patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1073.
5. Ferguson RM, Mulgaonkar S, Tedesco H, et al. High efficacy of FTY720 with reduced cyclosporine dose in preventing rejection in renal transplantation: 12-month preliminary results. Am J Transplant 2003; suppl.5(3): 311.



Impressum