

Herausforderungen in der Immunsuppression: gestern – heute – morgen

Die Immunsuppression nach Organtransplantation begann noch ganz ohne Medikamente – nur mit Bestrahlung, welche das Immunsystem zerstörte. Die nächste Phase der Entwicklung musste mit Steroiden und Azathioprin bestritten werden. Ciclosporin, das vor 30 Jahren in den USA verfügbar wurde, verbesserte die Ergebnisse nach Transplantation grundlegend. Messbar war dies v. a. am kurz- und mittelfristigen Transplantatüberleben, das sich nach Einführung dieses ersten Calcineurin-Inhibitors weit in Richtung der heutigen Werte steigerte. Auf der Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) in Frankfurt am Main fand eine Art Geburtstags-symposium für Ciclosporin statt (s. Kasten), von dem hier berichtet wird. Dabei ging es nicht nur um Ciclosporin und die letzten 30 Jahre, sondern auch um die optimale Immunsuppression der Gegenwart mit ihrem Fokus auf dem Langzeitverlauf nach Organtransplantation. Außerdem wurde in die Zukunft der Immunsuppression geblickt, in der mTOR-Inhibitoren eine bedeutende Rolle spielen dürften.

Symposium im Rahmen der DTG-Jahrestagung am 25. Oktober 2013 in Frankfurt am Main

Vorsitz:

Prof. Dr. med. Wolf Otto Bechstein, Direktor der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Vorträge:

Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Chefpapotheker der Universitätsapothek Tübingen

PD Dr. med. Daniel Gotthardt, Oberarzt der Medizinischen Klinik IV, Sektionsleiter Lebertransplantation am Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. med. Duska Dragun, Geschäftsführende Oberärztin Nephrologie und Intensivmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

1. Gestern bis heute – 30 Jahre Sandimmun®

Das Zeitalter der Organtransplantation begann 1954 mit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation, das Zeitalter der modernen Immunsuppression aber erst 3 Jahrzehnte später 1983 mit der Einführung von Ciclosporin. Hans-Peter Lipp, Tübingen, beschreibt die folgenden 30 Jahre bis heute als einen langen Lernprozess, weit über den initialen „Quantensprung“ hinaus, den Ciclosporin bei seiner Einführung bedeutete. In seinem Festvortrag zum Ciclosporin-Jubiläum erinnerte der Pharmazeut an bedeutende Elemente dieser Lernkurve in den Bereichen Galenik, Pharmakokinetik, Monitoring und Aut-idem-Problematik.

Wie es mit Ciclosporin begann

Die Geschichte von Ciclosporin begann schon um 1970. Auf der Suche nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen fand sich in einer Boden-



Bild: Novartis

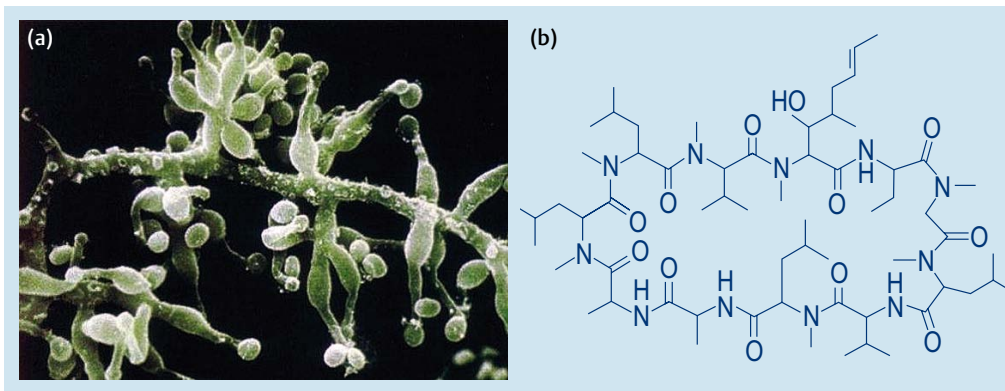


Abb. 1 a) Tolypocladium inflatum Gams; b) Ciclosporin-Struktur.

probe aus Norwegen der Pilz Tolypocladium inflatum Gams (Abb. 1a), der zwar kaum antibiotisch wirkte, aber viele auffallende Polypeptide enthielt. Der Sandoz-Forscher Hartmann Stähelin bemerkte eine unglaublich starke, selektive Inhibition von Lymphozyten-Kulturen. Präklinische Untersuchungen zeigten dann, dass die extrahierte Substanz Ciclosporin (auch: Cyclosporin; Abb. 1b) immunsuppressiver als die Kombination aus Azathioprin und Steroiden war.

Bis zur Einführung von Ciclosporin 1983 in den USA vergingen über 10 Jahre. Nach der Zulas-

sung erwies sich Ciclosporin schnell als einer der großen Durchbrüche in der Geschichte der Transplantationsmedizin: Die neue Möglichkeit, organtransplantierte Patienten mit diesem ersten Calcineurin-Inhibitor zu behandeln, verbesserte das 1-Jahres-Überleben von Nieren- und Lebertransplantaten von 50% auf über 80% (s. auch Abb. 5).

Der Wirkmechanismus des Calcineurin-Inhibitors (CNI; Abb. 2), der heute zum Allgemeingut der Transplantationsmedizin gehört, wurde nach und nach entschlüsselt. Auch der richtige Umgang mit dem Wirkstoff, die richtige Dosie-

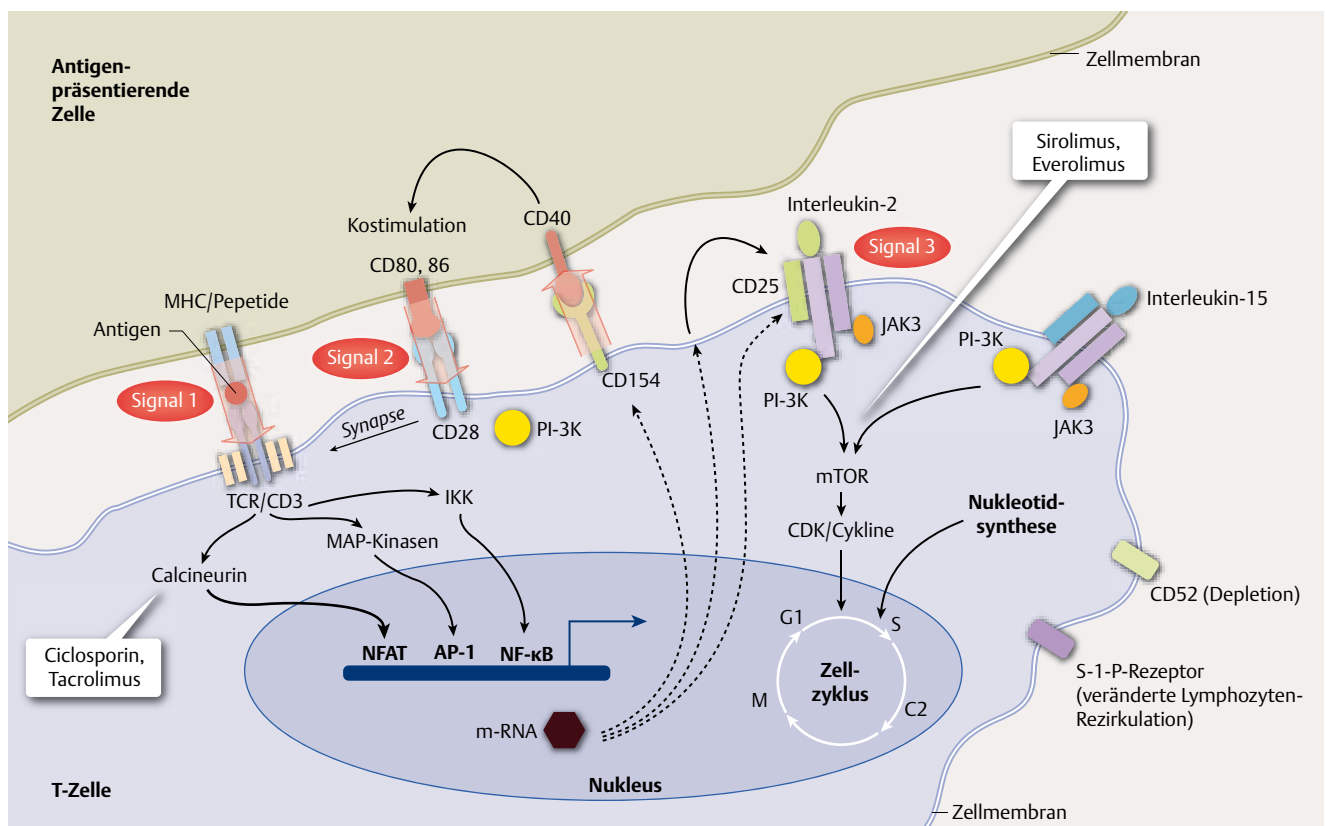


Abb. 2 Calcineurin- und mTOR-Signalweg – Angriffspunkte für Calcineurin- bzw. mTOR-Inhibitoren; mod. nach [1].

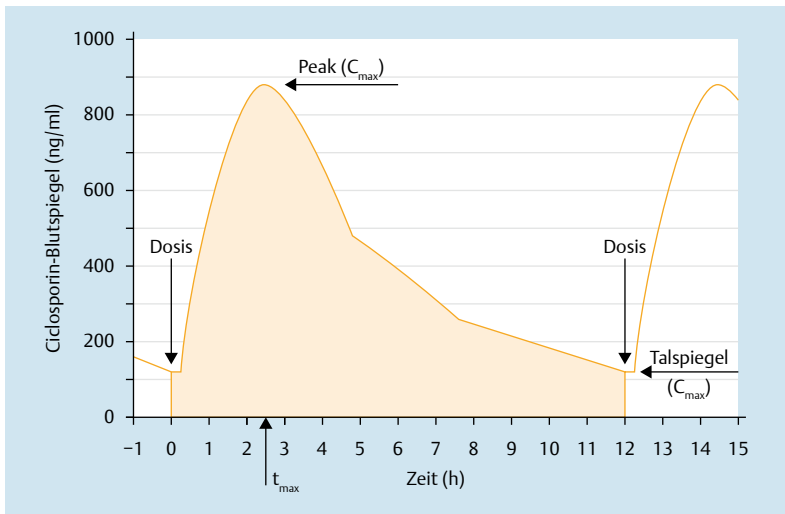


Abb. 3 Pharmakokinetische Parameter für das Therapeutische Drug Monitoring (AUC, C_0): typischer Zeitverlauf der Ciclosporin-Blutspiegelkonzentration nach oraler Einnahme von Sandimmun® Optoral.

zung vor dem Hintergrund der individuellen Pharmakokinetik und das adäquate Monitoring des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels mussten langsam in der Praxis erlernt werden.

Wie die Galenik optimiert wurde

Zuerst wurde Ciclosporin intravenös angewendet. Als schlecht wasserlösliche Substanz mussten der i.v. Formulierung (Sandimmun® i.v.) zahlreiche Hilfsstoffe zugesetzt werden. Auch die später entwickelten oralen Darreichungsformen (Sandimmun® Kapseln) und die



Bild: Fotolia; Wavebreakmedia/Micro.

Trinklösung bedurften des Zusatzes geeigneter Hilfsstoffe.

Da die erste orale Formulierung – abhängig von der Nahrungsaufnahme – relativ große Wirkspiegel-Schwankungen verursachte, wurde eine Ciclosporin-Mikroemulsion (Sandimmun® Optoral) auf den Weg gebracht. Als Ergebnis eines langen Entwicklungs- und Optimierungsprozesses enthält dieses Präparat zahlreiche aufeinander abgestimmte Hilfsstoffe und neue Ko-Emulgatoren. Sandimmun® Optoral ist ein gutes Beispiel dafür, dass ein Problem wie die nahrungsabhängige Absorption durch intensive galenische Forschung gelöst werden kann.

Lipp wies in diesem Zusammenhang darauf hin, das Ciclosporin-Generika zwar die gleiche Ciclosporin-Menge, aber keineswegs dieselbe Rezeptur enthalten, welche für die Wirkung durchaus von Bedeutung ist.

Faktoren der individuellen Pharmakokinetik

Sehr spannend blieb im Laufe der 30-jährigen Ciclosporin-Geschichte die Frage, was die individuelle Pharmakokinetik bzw. interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit dieses CNI beeinflusst. Seit einiger Zeit weiß man, dass die transmembranären Pumpensysteme des Darmepithels dabei eine wichtige Rolle spielen [2]. Diese ABC-B1- und ABC-B2-Transporter haben eine relativ hohe Substrataffinität zu Ciclosporin und steuern den Efflux von absorbiertem Ciclosporin zurück in das Darmlumen. Darüber hinaus unterliegt der CNI einem hepatischen und extrahepatischen Metabolismus via Cytochrom P450 3A (CYP3A), von dem es metabolisiert wird. Entstehende Metaboliten können direkt wieder in den Darm ausgeschieden werden.

Das Ausmaß der Ciclosporin-Resorption und -Bioverfügbarkeit wird daher durch die individuelle genetische Ausstattung in Bezug auf die ABC-Transporter und das CYP3A beeinflusst. Polymorphismen (bzw. Mutationen) in diesem Bereich würden erklären, warum ein Patient, der die Standarddosis erhalten hat und keine Interaktion mit CYP3A-Inhibitoren (Nahrungsmittel oder Arzneimittel) aufweist, einen doppelt so hohen Wirkspiegel wie ein anderer Patient mit ansonsten denselben Voraussetzungen entwickelt.

Als einen weiteren wesentlichen Faktor für den individuellen Ciclosporin-Wirkspiegel

Tab. 1 Zulassungsrelevante Untersuchungen zur Bioäquivalenz bei Ciclosporin gemäß EMA (European Medicines Agency) – pharmakokinetische Studienbedingungen an gesunden Probanden.

AUC		C_{max}	
bisher	jetzt	bisher	jetzt
90%-KI bez. Test/Referenz-Quotient: 80–125%	90%-KI bez. Test/Referenz-Quotient: 90–111%	90%-KI bez. Test/Referenz-Quotient: 80–125%	90%-KI bez. Test/Referenz-Quotient: 90–111%
90%-KI = 90%-Konfidenzintervall: Die Angaben in Tab. 1 sind wie folgt zu verstehen: Der Mittelwert mit seinem 90%-KI muss innerhalb 80–125% des Referenz Mittelwertes liegen.			

nannte Lipp die erwähnten Inhibitoren wie z. B. Nahrungsbestandteile von Grapefruit bis hin zu starken CYP3A-Inhibitoren unter den Arzneimitteln; allen voran Triazolantimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol), die dazu führen können, dass ein Patient nur noch die Hälfte oder ein Drittel (in Einzelfällen auch nur noch ein Zehntel) der üblichen Ciclosporin-Dosis benötigt.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Die benötigte Ciclosporin-Dosis wird heute entweder anhand des Talspiegels (C_0) unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis oder mithilfe der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) kontrolliert und eingestellt. Eine AUC der ersten 4 Stunden im Bereich der Ciclosporin-Spitzenwerte (AUC_{1-4}) korreliert gut mit der Prognose im Hinblick auf Abstoßungsreaktionen. Dies gilt auch für die AUC_{1-2} (Abb. 3).

Generika und Aut-idem-Substitution

Schon 2001 war das erste Ciclosporin-Generikum verfügbar, das Krankenkassen als „bioäquivalent und kostengünstig“ begrüßten. Laut Lipp müssen beide Eigenschaften differenziert beurteilt werden. Zur Beurteilung der Kosten eigneten sich, wie der Klinikapotheker erklärte, die Apothekenverkaufspreise aus der Roten Liste heute nicht mehr, da zu den meisten Immunsuppressiva Sondervereinbarungen zwischen Hersteller und Kostenträgern nach § 130 (8) SGB V bestünden. Bei der Beurteilung der Kosten sollten zudem immer die Effektivität und Verträglichkeit von Original und Generikum berücksichtigt werden, was das Kostenargument sogar umdrehen kann, wie eine Beispielrechnung von Helderman et al. ergab [3].

Als 2008 der Gemeinsame Bundesausschuss in der Neufassung des Rahmenvertrags zu § 129 SGB V die Austauschbarkeit auch auf

Immunsuppressiva ausweitete, entstand eine spürbare Verunsicherung unter Patienten, Apothekern und Ärzten. Tab. 1 zeigt, wie die Bioäquivalenz von Ciclosporin-Generika zulassungsrelevant geprüft wird. Nach wie vor wird die Bioäquivalenz eines Generikums allerdings nur an gesunden Probanden untersucht.

Die verbreitete Skepsis gegenüber Generika im Bereich der Immunsuppression beruht auf der unterschiedlichen galenischen Zusammensetzung der Präparate, auf fehlenden Vergleichsuntersuchungen an transplantierten Patienten und – was noch schwerer wiegt – auf Studienergebnissen, die zeigen, dass eine unkritische Umstellung die Patienten nicht nur in Einzelfällen, sondern auch insgesamt durch mehr Abstoßungsreaktionen gefährden kann [4].

Daher kann auch die neue Regelung einer restriktiveren Bioäquivalenz-Bewertung der EMA (Tab. 1) laut Lipp nicht als ideal gelten. Er bezeichnete einen Crossover-Vergleich von Original und Generikum an transplantierten Patienten als wünschenswert, wie ihn Alloway et al. mit Tacrolimus an Nierentransplantierten durchgeführt haben [5].

Fazit: Ciclosporin gestern bis heute

Ciclosporin verdankt seine Entdeckung einem systematischen Prüfvorgang und der guten Beobachtungsgabe eines Sandoz-Forschers. Die Verfügbarkeit von Ciclosporin verbesserte das 1-Jahres-Transplantatüberleben beträchtlich. Ciclosporin ist ein Musterbeispiel dafür, dass die Verantwortung für ein Präparat eine langfristige Optimierungsaufgabe mit sich bringt, die bei Ciclosporin u. a. durch galenische Forschung gelöst wurde. Der andauernde Erkenntnisgewinn zur individuellen Pharmakokinetik von Ciclosporin ist beeindruckend und wird durch neue Erkenntnisse zu Polymorphismen immer komplexer. Die Aut-idem-Substitution von Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite wie Ciclosporin sollte, wenn überhaupt, nur sehr vorsichtig erfolgen. Was zunächst kostengünstig erscheint, kann unter Berücksichtigung aller Begleitumstände zuletzt sogar teurer werden.

2. Optimale Immunsuppression heute

Die heutige Verfügbarkeit von Immunsuppressiva zum Einsatz nach Organtransplantation ist nach den Worten von Dr. Daniel Gotthardt, Heidelberg, „wie ein großer Werkzeugkasten“. Der enthält nicht nur das bewährte und auch in der Gegenwart noch unverzichtbare Ciclosporin mit seinem CNI-Pendant Tacrolimus. Dort finden sich auch die Mycophenolate, die mTOR-Inhibitoren und die monoklonalen Antikörper. Die Vielfalt der Einzelsubstanzen und möglichen Kombinationen wirft unmittelbar die Frage nach der optimalen Immunsuppression auf.

Die optimale Immunsuppression

Gestern wie heute beginnt die optimale Immunsuppression bei Wirksamkeit und Sicherheit, wobei Wirksamkeit v.a. die Verhinderung einer akuten Abstoßung bedeutet. Darüber hinaus geht es um viele Aspekte, die sich entweder im Rahmen der Grunderkrankung oder auch der Immunsuppression als Langzeitkomplikationen ergeben, also um die Verhinderung von Infektionen, Krebs-, Herz- und Nierenerkrankungen. Ein wesentlicher Aspekt ist auch die gute Lebensqualität (Abb. 4).

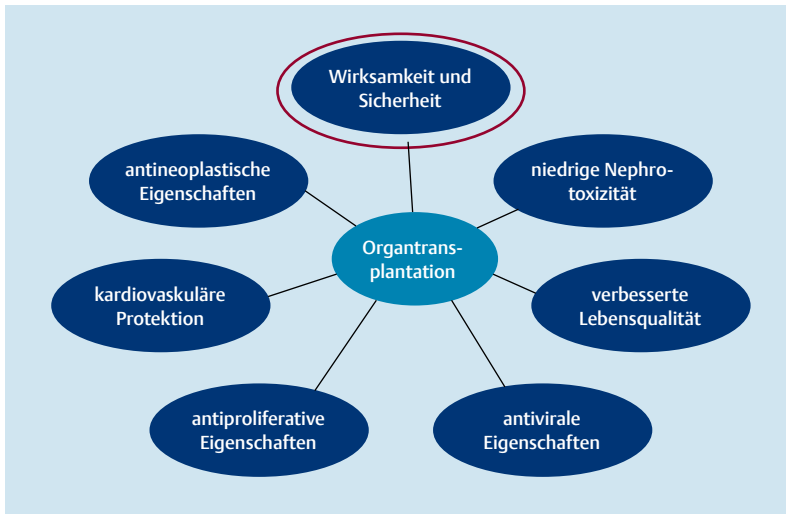


Abb. 4 Die wesentlichen Elemente einer optimalen Immunsuppression.

Bezüglich der Wirksamkeit wurde mit Ciclosporin der erste Riesenschritt gemacht. Abb. 5 zeigt die Entwicklung des kurzfristigen Transplantatüberlebens bei der Nierentransplantation von 1960 bis heute. Die akute Abstoßung liegt heute bei 5% und das 1-Jahres-Organüberleben bei 90%. Ähnliche Zahlen gibt es für die Herz- und Lebertransplantation [6].

Im Prinzip ist die mittelfristige Wirksamkeit der heutigen Immunsuppression so weit gefestigt, dass die übrigen Aspekte der optimalen Immunsuppression in den Vordergrund treten. In dieser aktuellen Situation lohnt es sich, nach dem Beitrag der mTOR-Inhibitoren zur optimalen Immunsuppression zu fragen. Denn zahlreiche Studienergebnisse sprechen dafür, dass sie fast alle diese Aspekte positiv beeinflussen.

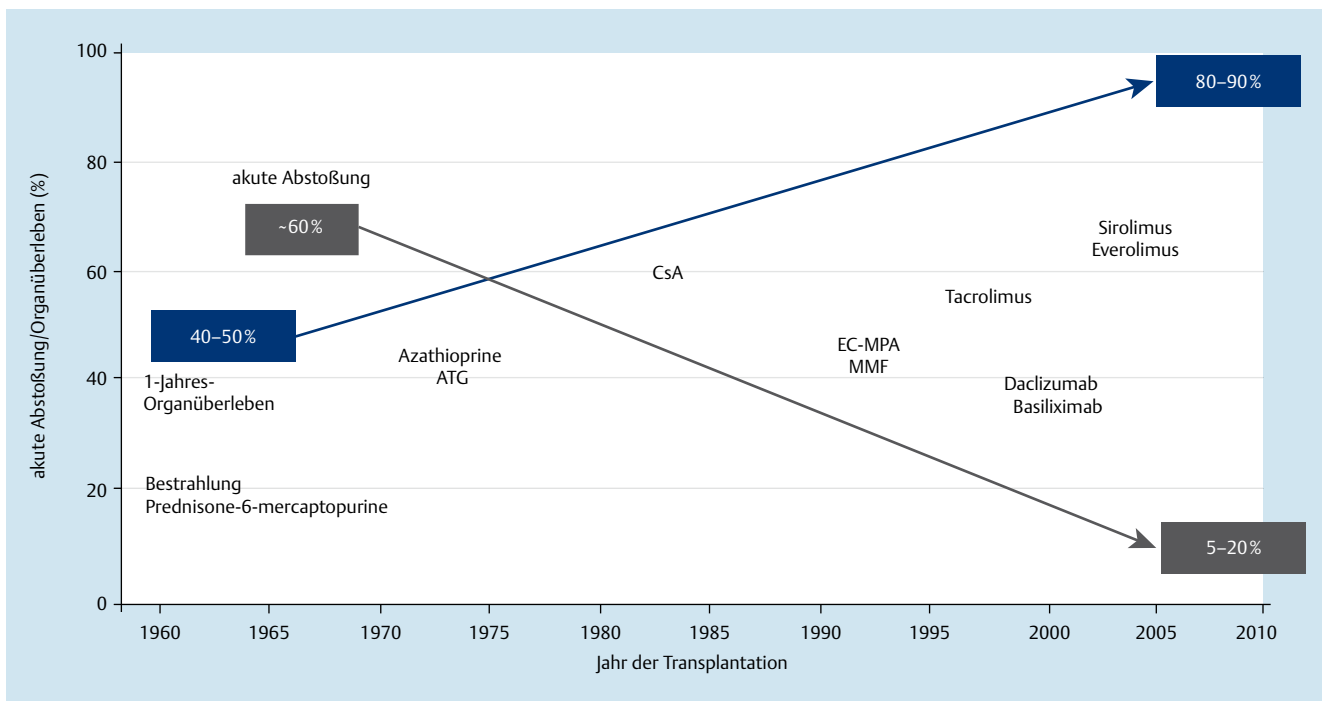


Abb. 5 Verbesserung des Transplantatüberlebens bei Nierentransplantation zwischen 1960 und 2010; mod. nach [7–9].

Beitrag der mTOR-Inhibitoren zur optimalen Immunsuppression

Der Einflussbereich der mTOR-Inhibitoren ist vielfältig. Sie beeinflussen nicht nur die T-Zellen, was ihre immunsuppressive Wirkung ausmacht, sie beeinflussen auch die virale Translation und somit bspw. die CMV-Replikation. Ihre antiproliferative Wirkung reduziert darüber hinaus das Gefäßremodeling und die Fibrosebildung in der Gefäßwand. Immer mehr wird man sich bewusst, dass im Langzeitverlauf der antineoplastische Effekt von Bedeutung ist (Abb. 6).

Durch die **antiviralen Eigenschaften** der mTOR-Inhibition (s. auch Beitrag „CMV-Infektionen nach Transplantation thorakaler Organe“, S. 13) lässt sich eine deutliche Reduktion von Virusinfekten erreichen. Dies zeigen nach der Nierentransplantation vermindert auftretende CMV- und BKV-Infekte [16, 17]. Nach Herztransplantation wurde unter der Kombination aus Everolimus plus niedrig dosiertem Ciclosporin gegenüber MMF plus Ciclosporin in Standarddosierung eine deutliche Reduktion der CMV-Ereignisse beobachtet, und zwar sowohl insgesamt als auch bei der Zahl der CMV-Labornachweise, CMV-Infektionen und CMV-Syndrome [18].

Zur **kardiovaskulären Protektion** durch mTOR-Inhibitoren liegen Studienergebnisse bei herztransplantierten Patienten vor, die auch für andere Organtransplantationen wichtig sein könnten. Eine Transplantatvaskulopathie durch immunologische und nicht-immunologische Endothelschäden gilt als Haupttodesursache im ersten Jahr nach Herztransplantation. Mit Everolimus plus niedrig dosiertem Ciclosporin ließ sich im Vergleich zu MMF plus standarddosiertem Ciclosporin eine deutliche Verringerung der Transplantatvaskulopathie erreichen. Das mit intravaskulärem Ultraschall zeigte geringere Intimawachstum bestand unabhängig von den Blutfettwerten der Patienten [19].

Die Auswertung von Biopsien ergab, dass Everolimus auch das endomyokardiale Remodeling günstig beeinflusst. Dieses ist durch eine Hypertrophie der Kardiomyozyten und/oder eine progressive Myokardfibrose (Vernarbung) gekennzeichnet und führt zu verschiedenen Arten der kardialen Dysfunktion. In einer klinischen Studie über 3 Jahre nach Herztransplantation entstand unter Everolimus deutlich weniger endomyokardiales Narbengewebe (Abb. 7) [20].

Zahlreiche Studien belegen die Verbesserung der Nierenfunktion unter einer Kombinationstherapie aus Everolimus und niedrig dosiertem CNI. Auch in der bereits zitierten Studie von De Simone et al. [6] wurde unter Everolimus plus niedrig dosiertem Tacrolimus im Vergleich zu standarddosiertem Tacrolimus eine bessere Nierenfunktion bei Lebertransplantation erreicht, die unabhängig von den renalen Ausgangswerten entstand.

Des Weiteren riss Gotthardt kurz das weite Forschungsfeld der **antineoplastischen Eigenschaften** der mTOR-Inhibitoren an: Diese Wirkeigenschaften haben nicht nur zur Entwicklung und Zulassung der mTOR-Inhibitoren im onkologischen Bereich geführt, son-

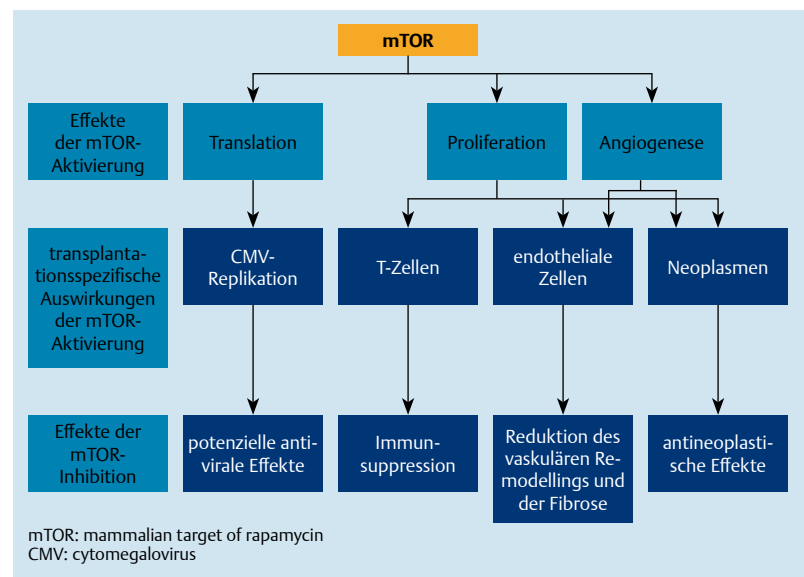


Abb. 6 Einflussbereich der mTOR-Inhibitoren; mod. nach [10–15].

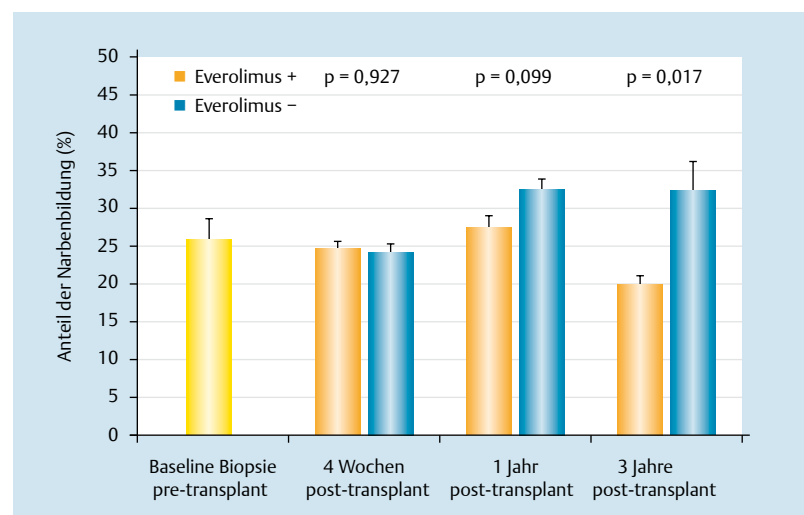


Abb. 7 Deutlich weniger Narbengewebe im Herztransplantat unter Everolimus; mod. nach [20].

Fazit: Optimale Immunsuppression heute

Mit den heute verfügbaren immunsuppressiven Substanzen sind zahlreiche Schemata möglich. Da akute Abstoßung und Organverlust heute im Wesentlichen kontrollierbar sind, hat die optimale Immunsuppression das zusätzliche Ziel, die Langzeitkomplikationen zu minimieren. Die positiven Effekte von mTOR-Inhibitoren – antiviral, kardioprotektiv, nephroprotektiv, antineoplastisch – machen diese Substanzen zu heißen Kandidaten für das optimale Schema.

demn auch zu der Empfehlung, organtransplantierte Patienten mit inzidenten malignen Erkrankungen auf diese Immunsuppressiva umzustellen.

3. Die Zukunft beginnt heute – Ausblick in die Zukunft der mTOR-Inhibitoren

Wie sieht die Zukunft der Immunsuppression nach Organtransplantation und speziell die Zukunft der Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren aus? Frau Prof. Duska Dragun, Berlin, formulierte diese Fragestellung wie folgt: Gibt es eine zukunftsweisende Idee für mTOR-Inhibitoren?

Traditionelles Konzept der mTOR-Kaskade

Im traditionellen Konzept werden mTOR-Inhibitoren als Proliferationssignal-Inhibitoren betrachtet und die mTOR-Kaskade als linearer Weg beschrieben (Abb. 8): Im immunologi-

schen Kontext aktiviert Interleukin-2 (IL-2), in einer homöostatischen Konstellation Insulin-like Growth Factor (IGF), die PI-3-Kinase und diese dann AKT1, um den mTOR-Pathway in Gang zu setzen. Downstream vom mTOR befinden sich unterschiedliche Kinasen und Transkriptionsfaktoren, die für Proteinsynthese, Translation und Proliferation wichtig sind.

Über diesen mTOR-Signalweg werden Signale für die T-Zell-Proliferation, -Expansion und -Migration vermittelt. Ähnliche Effekte wurden auch in kardiovaskulären Zellen beobachtet, weshalb es mit Everolimus-abgebenden Stents weniger Stentstenosen sowie unter Everolimus laut Dragun „weniger fibroblastäre und endotheliale Proliferation, weniger Neoangiogenese und weniger Tumorbildung“ gibt.

Zwei mTOR-Komplexe

Die Anwendung von mTOR-Inhibitoren bei herztransplantierten Patienten hat laut Dragun beträchtliche Vorteile und funktioniert unter Beachtung verschiedener Kriterien gut. Ähnlich verhält es sich bei Lebertransplantierten. Bei nierentransplantierten Patienten verursacht dagegen eine vermutlich hohe individuelle Variabilität im Ansprechen auf mTOR-Inhibitoren kontroverse Diskussionen. Nach Ansicht der Berliner Nephrologin könnte eine zukünftige Lösungsstrategie darin bestehen,

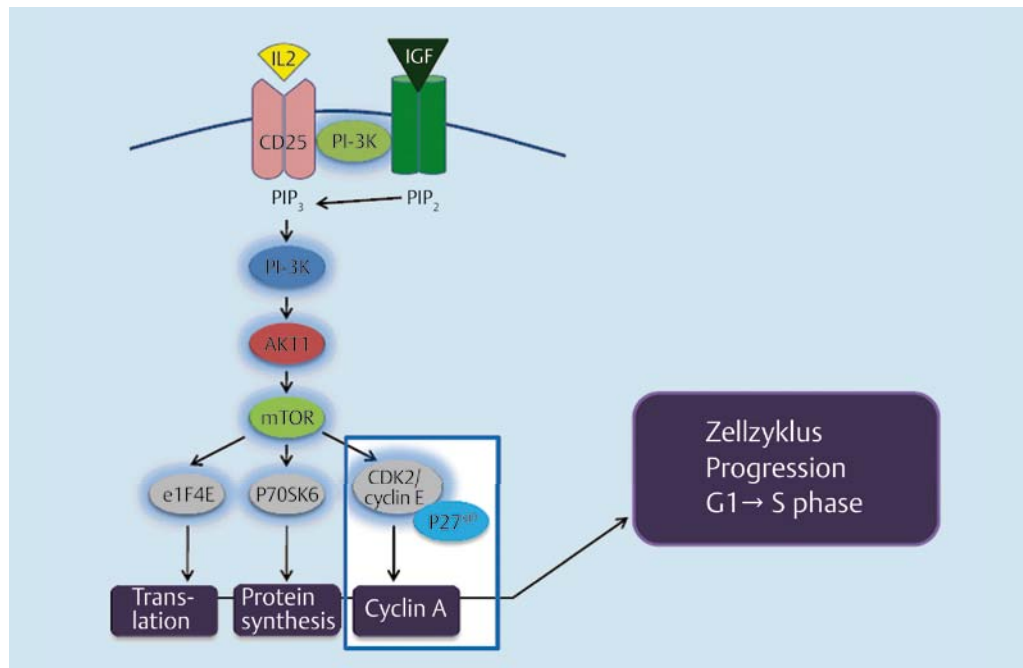


Abb. 8 Traditionelles lineares Konzept der mTOR-Kaskade.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

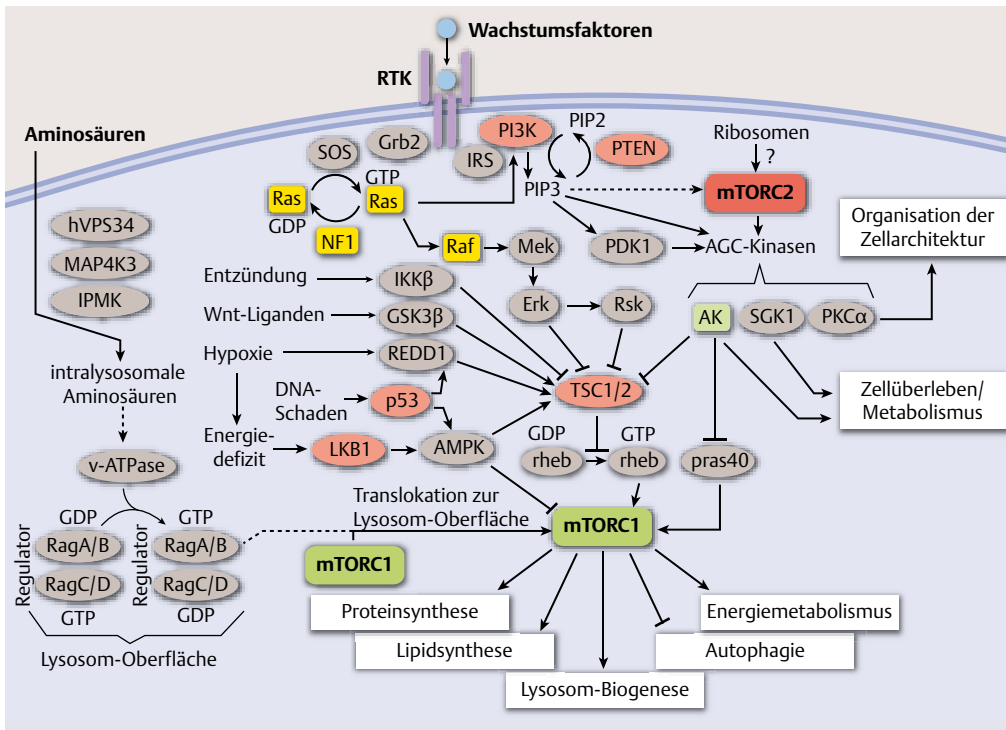


Abb. 9 Komplexe mTOR-Kaskade: mTORC1 und mTORC2 [21].

1. näher zu definieren, welche Patienten Probleme haben,
2. diese Problematik im experimentellen Kontext besser zu erklären, um
3. möglicherweise in der klinischen Situation daraus Nutzen zu ziehen.

Der in Abb. 8 gezeigte lineare mTOR-Signalweg trifft zwar im Prinzip noch zu, stellt sich aber im Lichte einer sehr aktiven Forschung seit Einführung der mTOR-Inhibitoren inzwischen deutlich komplexer dar: Das Grundelement dieser Komplexität besteht darin, dass es nicht nur einen, sondern 2 mTOR-Komplexe (mTORC) gibt, den mTOR-Komplex 1 (mTORC1) und den mTOR-Komplex 2 (mTORC2) (Abb. 9). mTORC1 ist in differenzierten Zellen mit zellulärem Wachstum und in proliferationsfähigen Zellen mit der Zellproliferation verbunden. Eine wachsende oder proliferierende Zelle muss ihre Protein- und Lipidsynthese und ihren Energiemetabolismus aktivieren sowie alle katabolen Signalwege (etwa Autophagie

oder lysosomale Biogenese) ausschalten. Für ein gesundes Zellwachstum ist aber außerdem die Assistenz des mTORC2 notwendig, der für den entsprechenden Aufbau der Zellarchitektur sorgt. mTORC2 stimmt den Metabolismus mit dem Ziel des Zellüberlebens ab, damit die Zelle sich nicht am Wachstum erschöpft.

Die verschiedensten Stimuli – von der Nahrung über Wachstumsfaktoren und Hormone bis zum mechanischen Stress – beeinflussen diese beiden mTOR-Komplexe. Sie regulieren über den mTORC1, der für das Zellwachstum verantwortlich ist, und über den mTORC2, den „Ökonom“ der Zellen, der dieses Wachstum, also den entkoppelten Zellmetabolismus und die Energiehomöostase, und damit das zelluläre Schicksal kontrolliert.

Vor dem Hintergrund dieses differenzierten Konzepts lassen sich in Zukunft möglicherweise auch Responder und Nonresponder auf mTOR-Inhibitoren besser differenzieren.

Fazit: Zukunftsweisende Idee für mTOR-Inhibitoren

Vorliegende Untersuchungen deuten an, dass die funktionelle mTORC2-Wirkung für den protektiven Effekt in unterschiedlichen Zellen wichtig ist. Dies gilt für Kardiomyozyten, für proliferierende Zellen und auch für bestimmte Immunzellen. Auch bei regulatorischen T-Zellen (Tregs) und Memory-Zellen sollte mTORC2 erhalten sein, um antivirale und modulatorische Effekte aufrechtzuerhalten. In Zukunft gewinnt daher eine patientenoptimierte mTOR-Strategie immer mehr an Bedeutung, bei der die Vorteile der mTOR-Inhibition im Langzeitverlauf viel mehr in Betracht gezogen werden.

Literatur

- 1 Halloran P. N Engl J Med 2004; 351: 2715–2729
- 2 Christians U et al. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 813–851
- 3 Helderman JH et al. Appl Health Econ Policy 2010; 8: 61–68
- 4 Opelz G und die Transplant Study Group. Newsletter 1. März 2001
- 5 Alloway RR et al. Am J Transplant 2012; 12: 2825–2831
- 6 De Simone P et al. Am J Transplant 2012; 12: 3008–3020
- 7 Morris PJ. N Engl J Med 2004; 351: 2678–2680
- 8 Sayegh MH et al. N Engl J Med 2004; 351: 2761–2766
- 9 Khurana A, Brennan DC. Current Concepts of Immunosuppression and Side Effects. In: Liapis H, Wand L, eds. Pathology of Solid Organ Transplantation. Heidelberg: Springer; 2011: 11–30
- 10 Contreras A et al. Transplant Proc 2008; 40: S9–S12
- 11 Cruzado JM. Transplant Rev (Orlando) 2008; 22: 73–81
- 12 Ponticelli C. Transpl Int 2008; 21: 2–10
- 13 Ormiston JA et al. Lancet 2008; 371: 899–907
- 14 Hudes GR. Cancer 2009; 115 (10 Suppl): 2313–2320
- 15 Clippinger AJ et al. J Virol 2011; 85: 3930–3939
- 16 Tedesco Silva H Jr et al. Am J Transplant 2010; 10: 1401–1413
- 17 Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- 18 Viganò M et al. Transpl Infect Dis 2010; 12: 23–30
- 19 Pauly D et al. ISHLT 2011, Abstract 57
- 20 Hiemann NE et al. Transplantation 2011; 92: 1165–1172
- 21 Laplante M, Sabatini DM. Cell 2012; 149: 274–293

Young Investigator Award 2013



Bild: Novartis

Auf der 22. Jahrestagung der DTG am 25. Oktober 2013 wurde zum zweiten Mal der Young Investigator Award der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) verliehen. Der Preis für eine herausragende wissenschaftliche Publikation auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin ging an Herrn PD Dr. med. Stefan Reuter (Foto: Mitte) von der Universität Münster für seine Arbeit „PET with 18F-FDG-Labeled T Lymphocytes for Diagnosis of Acute Rat Renal Allograft Rejection“.

Reuter und Kollegen zeigten im Tiermodell, dass der PET-Nachweis der Akkumulierung von T-Zellen, die mit 18Fluor-Desoxyglukose markiert und injiziert wurden, im Nierentransplantat spezifisch für eine Abstoßungsreaktion ist und bei anderen Nierenschäden (Reperfusionsschaden, CNI-Toxizität) ausbleibt. Sie zeigten damit eine einfache Nachweismethode für eine renale Abstoßungsreaktion in diesem Tiermodell.

Der Preis ist mit 5000€ dotiert, die von der Novartis Pharma GmbH gestiftet wurden. Ermittelt wurde der Preisträger von einer unabhängigen Jury.