

Neue Ansätze in der Transplantationsmedizin, die das Potential haben, diese zu transformieren



Bild: Novartis

Vor 30 Jahren verbesserte Ciclosporin als erster Calcineurin-Inhibitor die Prävention akuter Abstoßungsreaktionen beträchtlich. Heute liegt der Fokus auf der langfristigen Erhaltung des Spenderorgans und der Lebensqualität der Patienten. Wo aber geht die Reise in Zukunft hin?

Der Erhalt der Nierenfunktion im ersten Jahr nach Nierentransplantation ist entscheidend für das langfristige Transplantatüberleben. „Unterhalb einer glomerulären Filtrationsrate von 50 ml/min/1,73m² steigt das Risiko für ein Transplantatversagen deutlich an“, so Prof. Julio Pascual, Barcelona, Spanien. Parallel dazu verdoppelt sich die Gesamtmortalität [1]. Moderne Immunsuppressiva wie der mammalian-Target-of-Rapamycin-Inhibitor Everolimus (Certican®) verbessern die von CNI bekannten negativen Effekte auf die Nierenfunktion. Auch das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis, opportunistische Infektionen oder einen malignen Tumor zu entwickeln, ist deutlich verringert [2–5].

Dem Ziel der weiteren Optimierung des immunsuppressiven Therapieregimes nach Organtransplantation widmet sich die randomisierte TRANSFORM-Studie (TRANSplant eFFicacy and safety Outcomes with an eveRolimus-based regimen), für die 2013–2015 weltweit mehr als 2000 Patienten nach de novo Nierentransplantation rekrutiert werden. Sie vergleicht ein Regime aus Everolimus plus niedrig dosiertem CNI mit einem Regime aus Mycophenolat (MPA) und einem CNI (Ciclosporin oder Tacrolimus)

in Standarddosierung im Hinblick auf die Nierenfunktion nach 12 und 24 Monaten. Im Rahmen einer Extensionsstudie ist eine Auswertung über 5 Jahre nach Transplantation möglich. Alle Patienten erhalten die Immunsuppression ab dem Tag der Transplantation zusätzlich zu einer Induktion mit Basiliximab oder Antithymozyten-Globulin.

In dieser bisher größten Studie an de novo Nierentransplantierten geht es um die Kurz- und Langzeiteffekte eines

Die Zukunft der Transplantation

Neben der TRANSFORM-Studie trägt Novartis durch Forschung an neuen Substanzen und Verfahren dazu bei, die Transplantationsmedizin in Zukunft voranzubringen. Zellbasierte Therapien sollen zukünftig die lebenslange Immunsuppression nach Nierentransplantation ersetzen. Durch einen auf hämatopoetischen Stammzellen (HSC) basierenden Ansatz soll eine stabile Immuntoleranz induziert werden. Zunächst wird durch Gabe des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Antagonisten die Expansion der HSC in der Nabelschnur-Blutzell-Kultur angeregt und deren Pluripotenz erhalten. Anschließend werden die HSC transplantiert, um die durch Chemotherapie und Bestrahlung zerstörten eigenen HSC des Transplantierten zu ersetzen. Derzeit befindet sich dieser Ansatz bei hämatologischen Tumoren in der klinischen Prüfung (Phase II). Novartis forscht zudem mit seinem Forschungspartner Regenerex an der T-Zell-Therapie mit recodierten T-Zellen, derzeit noch in der Indikation akute lymphoblastische Leukämie. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Nierentransplantierten Patienten sind sehr vielversprechend. Erweisen sich diese zellbasierten Therapien als wirksam, könnte dies eine neue Ära auch für die Transplantationsmedizin bedeuten.

neuen Therapieregimes. „Der erstmalig verwendete, primäre Endpunkt aus dem Kurzzeit-Outcome Transplantatüberleben (BPAR, biopsy-proven acute rejection) und dem Langzeit-Outcome Nierenfunktion (eGFR <50 ml/min/1,73 m²) spiegelt den heutigen Anspruch an die Immunsuppression wider“, wie Pascual sagte, der an der Planung der Studie beteiligt war. Sekundäre Endpunkte neben den beiden Bestandteilen des primären Endpunkts sind u. a. das Patientenüberleben sowie kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und maligne Erkrankungen. „Erweist sich der Therapieansatz aus Everolimus und niedrig dosierten CNI (...) als mindestens vergleichbar effektiv, könnte dies das heute gültige Therapieparadigma ändern“, so Pascual.

Der medizinische Bedarf für eine Studie, welche die Nierenfunktion als Prädiktor des Langzeit-Transplantatüberlebens untersucht, wurde auch in Deutschland erkannt. Daher wurde 2012 die randomisierte, prospektive, multizentrische, offene 12-Monats-Studie ATHENA initiiert. In der 3-armigen Studie mit jeweils 204 de novo nierentransplantierten Patienten wird ein Standardregime aus Tacrolimus plus MPA plus Steroiden mit einem Everolimus-basierten Regime plus Steroiden und entweder Tacrolimus oder Ciclosporin verglichen.

Bericht: Dr. Wiebke Kathmann, München

Literatur

- 1 Weiner DE et al. Am J Transplant 2012; 12: 2437–2445
- 2 Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- 3 Eisen HJ et al. Am J Transplant 2013; 5: 1203–1216
- 4 Tedesco Silva H et al. Am J Transplant 2010; 6: 1401–1413
- 5 De Simone P et al. Am J Transplant 2012; 11: 3008–3020

Pressekonferenz „Transforming Transplantation: 30 Years & Building Towards The Future – Celebrating a Legacy of Leadership, Commitment & Innovation“, anlässlich des ESOT-Kongresses, 9.9.2013, Wien, Veranstalter: Novartis Pharma