

H. M. KAUFFMAN, W. S. CHERIKH, Y. CHENG,
D. W. HANTO, B. D. KAHAN

PATIENTEN UNTER BEHANDLUNG MIT mTOR-INHIBITOREN WEISEN WENIGER FRÜHE MALIGNE ERKRANKUNGEN AUF ALS PATIENTEN MIT AUF CICLOSPORIN BASIERENDEN REGIMEN

Neue Daten der OPTN / UNOS (Organ Procurement and Transplant Network / United Network for Organ Sharing)-Datenbank zeigen, dass das relative Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung nach Transplantation bei Patienten unter Erhaltungssimmunsuppression mit mTOR-Inhibitoren wesentlich geringer ist als bei Patienten, die herkömmliche Calcineurin-Inhibitoren erhalten. Konventionelle immunsuppressive Therapien wie z. B. mit Ciclosporin oder Tacrolimus können mit hohen Krebsraten in Verbindung gebracht werden, was bei einer Reihe von Transplantatempfängern letztendlich zum Tod führt.

Dies sind die Schlussfolgerungen aus einer Studie, die von Wissenschaftlern des United Network for Organ Sharing (UNOS) und anderer Einrichtungen auf dem diesjährigen American Transplant Congress (ATC) vorgestellt wurde, einer gemeinsamen wissenschaftlichen Tagung der American Society of Transplant Surgeons und der American Society of Transplantation, die im Hynes Convention Center in Boston abgehalten wurde.

„Wir wissen, dass Transplantationspatienten stärker gefährdet sind, an Krebs zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung, und eine übermäßige Immunsuppression, insbesondere mit bestimmten Medikamenten, trägt dazu leider wesentlich bei“, sagte Dr. H. M. Kauffman, ein leitender Wissenschaftler von UNOS. „Nachdem nun neue Medikamente verfügbar sind und neue innovative Behandlungsstrategien entwickelt wurden, wollten wir wissen, ob sich diese Krebsrate damit beeinflussen lassen könnte. Dies ist die bislang größte Analyse, in der verschiedene Behandlungs-Regime miteinander verglichen worden sind, und sie ergab eindeutig, dass die mTOR-Inhibitoren einen signifikanten Vorteil bei der Reduktion der kurzfristigen Raten von bösartigen Erkrankungen bei Transplantatempfängern bieten.“

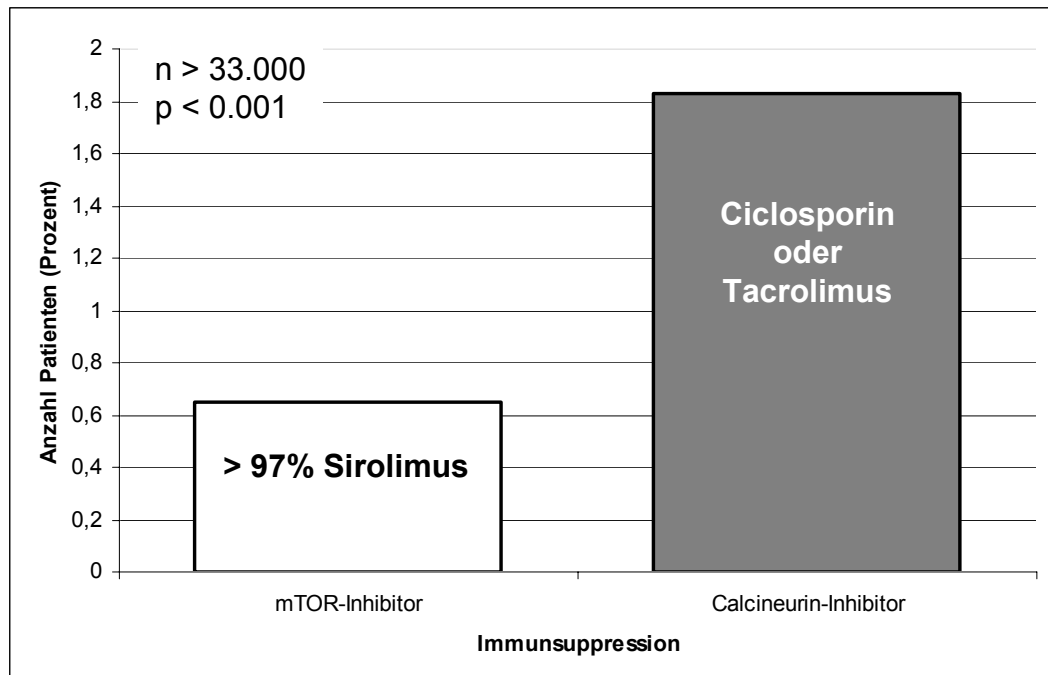
In der retrospektiven Studie wurden über 33.000 Personen untersucht, die zwischen 1996 und 2001 ein erstes Nierentransplantat erhielten. Die Daten zeigten, dass lediglich 0.65% der mit mTOR-Inhibitoren behandelten Patienten (von denen wiederum über 97% Sirolimus erhielten) neue Krebserkrankungen während der 2-jährigen Nachbeobachtungszeit entwickelten. Diese Zahl war signifikant niedriger als bei Patienten, die mit Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin oder Tacrolimus) behandelt wurden (1.83%; $p < 0.001$) (Abb. 1).

In einer risikoangepassten multivariaten Analyse wiesen Patienten, die mit einer auf mTOR basierenden immunsuppressiven Therapie behandelt wurden, ein um 59% verringertes relatives Risiko für sich neu entwickelnde Krebserkrankungen auf (relatives Risiko = 0.412, 95% CI = 0.256, 0.663) im Vergleich zu Patienten mit einer auf Calcineurin-Inhibitoren basierenden Therapie. Dies bedeutete einen hoch signifikanten Rückgang des relativen Risikos ($p = 0.0003$).

„Diese kurzfristigen Ergebnisse müssen sowohl auf langfristiger Basis als auch für andere transplantierte Organe wie Leber, Herz und Lunge evaluiert werden“, sagte Dr. Kauffman.

Ergebnisse aus Tierversuchen legen nahe, dass durch herkömmliche Calcineurin-Immunsuppression die Entwicklung von Krebserkrankungen nicht gehemmt, sondern vielmehr gefördert wird. Für Calcineurin-Inhibitoren konnte nachgewiesen werden, dass sie die Progression einer Krebserkrankung induzieren und die Expression von TGF- β (transforming growth factor- β) steigern, was mit zellulären Veränderungen einhergeht, die für Infiltrationsprozesse charakteristisch sind. Im Gegensatz dazu scheinen sich mTOR-Inhibitoren negativ auf das Wachstum von malignen Zellen auszuwirken. Bei Tieren reduzieren mTOR-Inhibito-

ABBILDUNG 1:
 Anteil nierentransplan-
 tierter Patienten mit
 neuen Krebserkrankun-
 gen innerhalb von 2
 Jahren nach Transplan-
 tation in Abhängigkeit
 von der Immunsuppres-
 sion (OPTN / UNOS,
 2004)



ren die Expression von TGF- β und VEGF (vascular endothelial growth factor) und hemmen die Tumor-Angiogenese.

ÜBER MALIGNER ERKRANKUNGEN UND TRANSPLANTATION

Transplantatempfänger weisen allgemein ein höheres Krebsrisiko auf (1 bis 2 Prozent / Jahr) sowie ein 15 – 20fach höheres Auftreten von bestimmten Krebstypen. Die Gesamthäufigkeit aller malignen Erkrankungen nach Nierentransplantation steigt im Verlauf

der Zeit an und scheint sowohl von der Dauer als auch von der Intensität der Immunsuppression abhängig zu sein.

Zu den nach Transplantation am häufigsten auftretenden Krebstypen gehören Hautkrebs und lymphoproliferative Störungen (PTLD's) wie das non-Hodgkin-Lymphom. Auch das Risiko für ein Zervixkarzinom, Brustkrebs und kolorektale Tumoren ist erhöht.

Quelle: UNOS-Pressemitteilung, American Transplant Congress (ATC), Mai 2004, Boston