

## Arzneimitteltoxikologie

# Immunsuppressiva und Krebs

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Die Verfügbarkeit von immunsuppressiv wirksamen Arzneistoffen ist eine essentielle Voraussetzung für jede Organtransplantation. Die wesentlichen Fortschritte auf diesem Gebiet sind mit der Entdeckung und Entwicklung von Cyclosporin A als Arzneimittel verbunden. Das zyklische Polypeptid wird von dem Pilz *Tolypocladium inflatum* produziert und verursacht im menschlichen Körper eine Reduktion des Interleukin-2 und damit eine Abnahme der zytotoxischen T-Zellen. Nephrotoxische und andere unerwünschte Wirkungen limitieren den möglichen Einsatz dieses Arzneimittels.

## Prokanzerogene Wirkungen

Zu den toxikologisch relevanten Wirkungen zählt seine kanzerogene Wirkung. Von der IARC (*International Agency for Research on Cancer*) wurde es bereits 1990 als Humankanzerogen eingestuft. Klinische Daten zeigen die Dosisabhängigkeit der Wirkung: bei relativ niedriger Dosierung wird Hautkrebs seltener beobachtet, Abstoßungsreaktionen sind aber häufiger - bei höherer Dosierung ist es umgekehrt. Meist handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, langfristig erkranken mehr als 50% der Patienten nach Organtransplantation an Hautkrebs.

Mehrere Mechanismen werden für die kanzerogene Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus diskutiert. In den vergangenen Jahren wurde aus tierexperimentellen und klinischen Daten zunehmend deutlich, dass die kanzerogene Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren nicht nur durch die Immunsuppression hervorgerufen wird. Neben der eingeschränkten *immunosurveillance* sind es Substanz-spezifische

Eigenschaften, welche die kanzerogene Wirkung vermitteln. Vor allem wird diese Wirkung wohl durch Cytokine verursacht, die das Wachstum und die Metastasierung eines Tumors, sowie die Angiogenese fördern. VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ein Angiogenese-fördernder Faktor, war bei Mäusen mit Tumoren nach Behandlung mit Cyclosporin erhöht. Darüber hinaus hemmt Cyclosporin offenbar die Fähigkeit von Zellen, DNA-Schäden zu reparieren.<sup>1</sup>

### **Antikanzerogene Wirkungen**

Immunsuppressiva wie Sirolimus (= Rapamycin) und Everolimus, die als TOR-Inhibitoren (*TOR = target of rapamycin*) bezeichnet werden, zeigen im Experiment bei Mäusen ebenfalls ein kanzerogenes Potenzial. Darüber hinaus besitzen sie antineoplastische Eigenschaften. TOR ist eine Proteinkinase. Die Hemmung des Enzyms unterdrückt die Progression des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase und hemmt somit die Proliferation und Aktivierung der Lymphozyten. In einem Experiment wurden zum Beispiel Sirolimus und Mycophenolsäure hinsichtlich ihrer prokanzerogenen Eigenschaften bei UV-bestrahlten Mäusen verglichen. Sirolimus verzögerte die Entwicklung der Tumoren und verhinderte im Gegensatz zu Mycophenolsäure die typischen, durch UV-Strahlung verursachten Mutationen im *p53*-Gen.<sup>2</sup>

### **Aktuelle klinische Daten**

Da die Relevanz der tierexperimentellen Daten für den Menschen letztlich nur durch klinische Studien bestätigt oder widerlegt werden kann, wurden Patienten, die mit Calcineurin-Inhibitoren behandelt wurden und bei denen ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurde, entweder mit Sirolimus behandelt oder die Behandlung blieb unverändert.<sup>3</sup> Unter Beibehaltung der Therapie entwickelte sich bei 39% der Patienten (22/56) ein weiteres Plattenepithelkarzinom. In der Gruppe, die zu Sirolimus gewechselt hatte, war dies nur bei 22% der Patienten (14/64) der Fall. Die Verträglichkeit von Sirolimus war allerdings schlechter als die der Calcineurin-Inhibitoren – bei etwa jedem vierten Patienten musste die Therapie abgebrochen werden. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch waren ein Exanthem, eine Pneumonitis oder Stomatitis.

Everolimus unterscheidet sich strukturell und pharmakologisch nur geringfügig von Sirolimus. Es ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert. Im Juli 2012 wurde Everolimus von der FDA zur Therapie von postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom in fortgeschrittenen Stadien in Kombination mit Exemestan zugelassen. Damit findet die antikanzerogene Wirkung der TOR-Inhibitoren eine weitere klinische Anwendung.

## **Fazit**

Immunsuppressiva verhindern die Abstoßung des Transplantats nach Organtransplantationen. Mit der Unterdrückung des Immunsystems ist offensichtlich ein Potenzial für prokanzerogene Wirkungen verbunden. TOR-Inhibitoren weisen jedoch auch eine antikanzerogene Wirkung auf und können zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

1. Guba, M. et al. Pro- and anticancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1777-1782
2. de Gruijl, F. R. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer* 2010; 127:796-804
3. Euvrard, S. et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367:329-339