

Geschichte von Ciclosporin im Überblick

- 1970** In einer Bodenprobe von der Hardanger Vidda (Norwegen) entdecken Mitarbeiter von Sandoz den Pilz *Tolypocladium inflatum Gams*
- 1971** Isolation von Ciclosporin als Produkt des Pilzes *Tolypocladium inflatum Gams*
- 1977** Erste Berichte über die immunsuppressiven Effekte von Ciclosporin
- 1978** Sir Roy Y. Calne führt erste Therapieveruche an nierentransplantierten Patienten durch
- 1981** Erste Erfolgsmeldungen der Arbeitsgruppe von Calne
- 1983** Einführung von Sandimmun® in Deutschland (Indikation: Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach Organ- und Knochenmarktransplantation)
- 1990** Erweiterung der Indikation von Sandimmun®: Als erste Autoimmunerkrankung zählt die schwere endogene Uveitis zum Einsatzgebiet
- 1993** Erweiterung der Indikation – neue Indikationsgebiete werden schwerste Formen der Psoriasis u. Steroid-abhängiges/ -resistentes nephrotisches Syndrom
- 1994** Einführung der Ciclosporin-Mikroemulsion (Sandimmun® Optoral, Ciclosporin-ME) in Deutschland
- 1998** Erweiterung der Indikation um schwere aktive rheumatoide Arthritis u. schwere therapieresistente Formen einer atopische Dermatitis
- 2000** C2-Monitoring von Ciclosporin-ME wird zur optimierten Therapiesteuerung implementiert

- 2004** Einführung von Immunosporin® als Warenzeichen zum Einsatz von Ciclosporin-ME im Autoimmunbereich
- 2008** Auch 25 Jahre nach seiner Markteinführung ist Ciclosporin das am häufigsten eingesetzte Basis-Immunsuppressivum in der Transplantationsmedizin

Gestern: Aufbruch in eine neue Ära

Entdeckung und Entwicklung von Ciclosporin

Es war die Pionierzeit der Transplantationsmedizin: Weltweit wurden im Jahre 1970 gerade einmal 3500 Nieren transplantiert, mit Ein-Jahres-Überlebensraten um 50% unter einer Immunsuppression aus Azathioprin und Steroiden. Die Gesamtzahl der Herztransplantationen seit dem ersten Eingriff 1967 bis Januar 1970 lag bei 153 – und nur 21 dieser Herztransplantierten lebten im Januar 1970 (2).

In dieser Situation entdeckte ein Forscherteam des Pharmaunternehmens Sandoz auf der Suche nach neuen antimikrobiellen Substanzen in einer Bodenprobe der Hardanger Vidda, einer weitgehend baumlosen Hochebene im Süden Norwegens, einen neuen Pilz und nannte ihn *Tolypocladium inflatum* Gams. Dieser Stamm produzierte mehrere zyklische Polypeptide, die später als Ciclosporine bezeichnet werden sollten. In weiteren Untersuchungen fiel auf, dass die Substanz mit der Codenummer 24-556 zwar bezüglich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften kaum Effekte zeigte, dafür aber die Fähigkeit hatte, Lymphozyten in Kultur zu hemmen (1).

Jean-Francois Borel, der Leiter der Mikrobiologischen Abteilung bei Sandoz in Basel/Schweiz, erforschte die Substanz, die nun Cyclosporin A genannt wurde, weiter. In Tierversuchen konnte er zeigen, dass Cyclosporin A die Aktivität von T-Lymphozyten hemmen konnte, ohne antiproliferativ zu wirken – dadurch unterschied sich das neue Immunsuppressivum von dem damals in der Transplantationsmedizin breit eingesetzten Azathioprin.

Die ersten Berichte über die immunsuppressiven Eigenschaften von Cyclosporin A erfolgten im Frühjahr 1976 auf einer Tagung der Schweizer Gesellschaft für Immunologie sowie auf der Tagung der Britischen Gesellschaft für Immunologie – dort wurde **David White** aus Cambridge/Großbritannien auf die Ergebnisse aufmerksam (3). Zurück in Cambridge, berichtete White seinem Chef **Sir Roy Calne** von dem neuen Immunsuppressivum – und dieser entschloss sich, Cyclosporin A in weiteren Experimenten zur Organtransplantation zu testen.

In ersten Versuchen mit Ratten wurde deutlich, dass Cyclosporin A die Überlebenszeit von allogenen Herztransplantaten deutlich verlängerte (4). Weitere Tierversuche folgten – übereinstimmend zeigten sie, dass ~~Ciclosporin~~ Cyclosporin A in allen getesteten Transplantationsversuchen zu besseren Transplantatüberlebensraten führte als die damals im klinischen Setting eingesetzte Azathioprin-Korti-

kosteroid-Kombination (5, 6). Diese Ergebnisse veranlassten Calne zu der Empfehlung, Cyclosporin A auch beim Menschen zu testen.

Im Sommer 1978 startete Calne die ersten Therapieversuche an nierentransplantierten Patienten – allerdings war die damals gewählte Ciclosporin-Dosierung von 25 mg/kg mit erheblichen nephro- und hepatotoxischen Nebenwirkungen verbunden, und in einigen Fällen traten auch lebensbedrohliche Infektionen auf (7). Doch Calne ließ sich nicht beirren und arbeitete an der Dosisoptimierung. Mit einer Ciclosporin-Monotherapie in reduzierter Dosis von 17,5 mg/kg, die erstmals 6 Stunden nach Operationsende verabreicht wurde, erreichte er schon bald Ein-Jahres-Überlebensraten von 86% (8).

Diese für die damalige Zeit sensationellen Ergebnisse führten zur Inangriffnahme der Europäischen Multizenterstudie, an der auch zwei deutsche Transplantationszentren – die Arbeitsgruppen von Walter Land aus München und von Rudolf Pichlmayr aus Hannover – beteiligt waren. In dieser Studie führte eine Ciclosporin-Monotherapie in der für heutige Zeiten immer noch erschreckend hohen Initialdosis von 17 mg/kg, die später schrittweise reduziert wurde, zu 4-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 72% – dies war signifikant besser als in der Kontrollgruppe, die unter einer Dualtherapie aus Azathioprin und Kortikosteroiden Ein-Jahres-Überlebensraten von 52% erreichte (9).

Dies waren nur die Anfänge einer Erfolgsgeschichte, die gezeigt hat, dass eine Pharmakotherapie auch über Jahrzehnte immer weiter verbessert werden kann. Optimierungen in der Dosis, in den Kombinationsstrategien, in der Substanzformulierung und im therapeutischen Monitoring führten zu einer ständigen Verbesserung der Ciclosporin-Therapie, die sich damit bis heute einen festen Platz in der immunsuppressiven Therapie bewahrt hat. Auch heute ist Ciclosporin das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Basis-Immunsuppressivum. Darüber hinaus wird Ciclosporin nicht nur in der Transplantationsmedizin, sondern mittlerweile auch in weiteren Indikationsgebieten zur immunsuppressiven Therapie erfolgreich eingesetzt.

Struktur und Wirkungsmechanismus von Ciclosporin

Zur Ciclosporin-Familie gehören etwa 25 natürliche, lipophile, zyklische Polypeptide und mehr als 2000 Derivate, die ursprünglich aus den Fermentationsprodukten der Pilzspezies *Tolypocladium inflatum* Gams gewonnen wurden (10). Nur wenige Ciclosporine besitzen immunsuppressive Eigenschaften, und nur Cyclosporin A wird heute therapeutisch genutzt – weshalb es heute auch schlichtweg nur noch als „Ciclosporin“ bezeichnet wird.

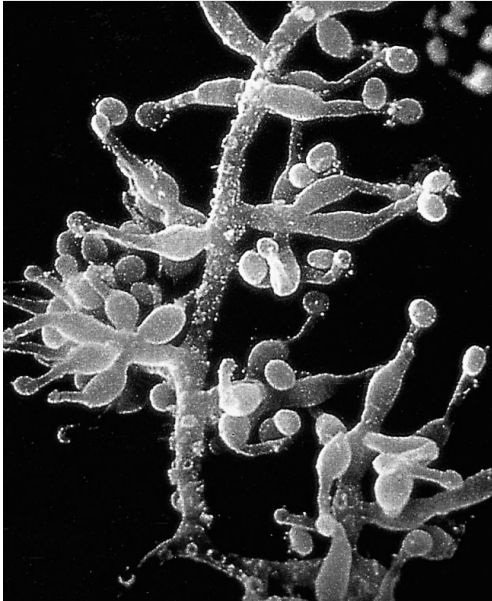
Dieses Ciclosporin ist ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 1202,63 Da (Dalton). Wegen seiner lipophilen Struktur ist Ciclosporin pH-neutral und in vielen organischen Lösungsmitteln und Lipi-



 **Klinisches Projekt-Team "Cyclosporin" der damaligen Sandoz AG: E. Wiskott, T. Beveridge, A. J. Wood, J.-F. Borel (von links nach rechts)**



Hardanger Vidda



Tolypocladium  latum Gams

den hochlöslich, in Wasser jedoch praktisch unlöslich. Die Problematik der Löslichkeit und der damit verbundenen Resorptionsproblematik wurde erst Mitte der Neunziger Jahre mit der Einführung der Mikroemulsionsformulierung überwunden (s. ~~u~~ff. Seiten).

Tolypocladium inflatum Gams

Die immunsuppressive Wirksamkeit von Ciclosporin beruht in erster Linie auf einer Hemmung des Enzyms Calcineurin – dieses Enzym reguliert die Aktivierung von nukleären Transkriptionsfaktoren – z.B. NF-KappaB (nukleärer Faktor ~~kappa~~BKappaB) oder NFAT („nuclear factor of activated T-cells“), welche wiederum bei der Aktivierung verschiedener Zytokin-Gene – darunter auch Interleukin-2 (IL-2) – eine essenzielle Rolle spielen (11, 12). Doch um überhaupt an Calcineurin binden und es inhibieren zu können, bildet Ciclosporin nach seiner Aufnahme in die Zellen zunächst einen Molekülkomplex mit den so genannten Cyclophilinen. Erst der Ciclosporin-Cyclophilin-Komplex ist zur Calcineurin-Hemmung in der Lage. Über diesen Wirkmechanismus wird insbesondere die De-novo-Synthese von Interleukin-2 gehemmt, wodurch die Proliferation und Neuentstehung von zytotoxischen T-Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung hauptverantwortlich sind, supprimiert wird (13, 14).