

3 Pharmakologie und Eigenschaften der Immunsuppressiva

Chronisch-entzündliche Erkrankungen der Haut oder am Auge werden bisher häufig durch lokale, seltener systemische Applikation von Glukokortikoiden therapiert. Dabei wird neben der antiphlogistischen, antiproliferativen, antipruriginösen und vasokonstriktorischen auch ihre immunsuppressive Wirkung ausgenutzt. Letztere beruht auf einer Blockade der T-Zellaktivierung und damit verbunden einer Hemmung der Interleukinfreisetzung. Da bei chronischen Erkrankungen meist eine Dauertherapie erforderlich ist, treten selbst bei ausschließlich topischer Applikation unerwünschte Wirkungen auf, die sich an der Haut in Form von Atrophien, Teleangiektasien und perioraler Dermatitis äussern, am Auge in Form von erhöhtem Augeninnendruck, Katharakten und Hämorrhagien. Auch durch die Entwicklung sogenannter *soft steroids* mit verbessertem Verhältnis von erwünschter zu unerwünschter Wirkung sind solche Effekte nicht gänzlich auszuschließen. Bei längerer, insbesondere großflächiger Anwendung, evtl. auf barrieregeschädigter Haut, sind die infolge systemischer Resorption auftretenden Glukokortikoideffekte gefürchtet. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit der Glukokortikoide bei einer Vielzahl von Erkrankungen unbefriedigend. Zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten erscheint daher die Suche nach alternativen Wirkstoffen mit anderen Wirkmechanismen dringend notwendig. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die Pharmakologie und physikochemischen Eigenschaften moderner Immunsuppressiva, die für eine topische Applikation infrage kommen. Die meisten Immunsuppressiva hemmen die Proliferation aktivierter Lymphozyten. Eine Ausnahme ist der Wirkstoff Fingolimod (FTY 720), der als Agonist von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren zur Akkumulation der Immunzellen im lymphatischen Gewebe führt. Abb. 7 zeigt die molekularen Ansatzpunkte der verschiedenen Immunsuppressiva, während in Abb. 8 die daraus resultierende Arretierung der Lymphozyten in verschiedenen Stadien des Zellzyklus dargestellt wird. Danach wird ein kurzer Überblick über die einzelnen Wirkstoffe gegeben.

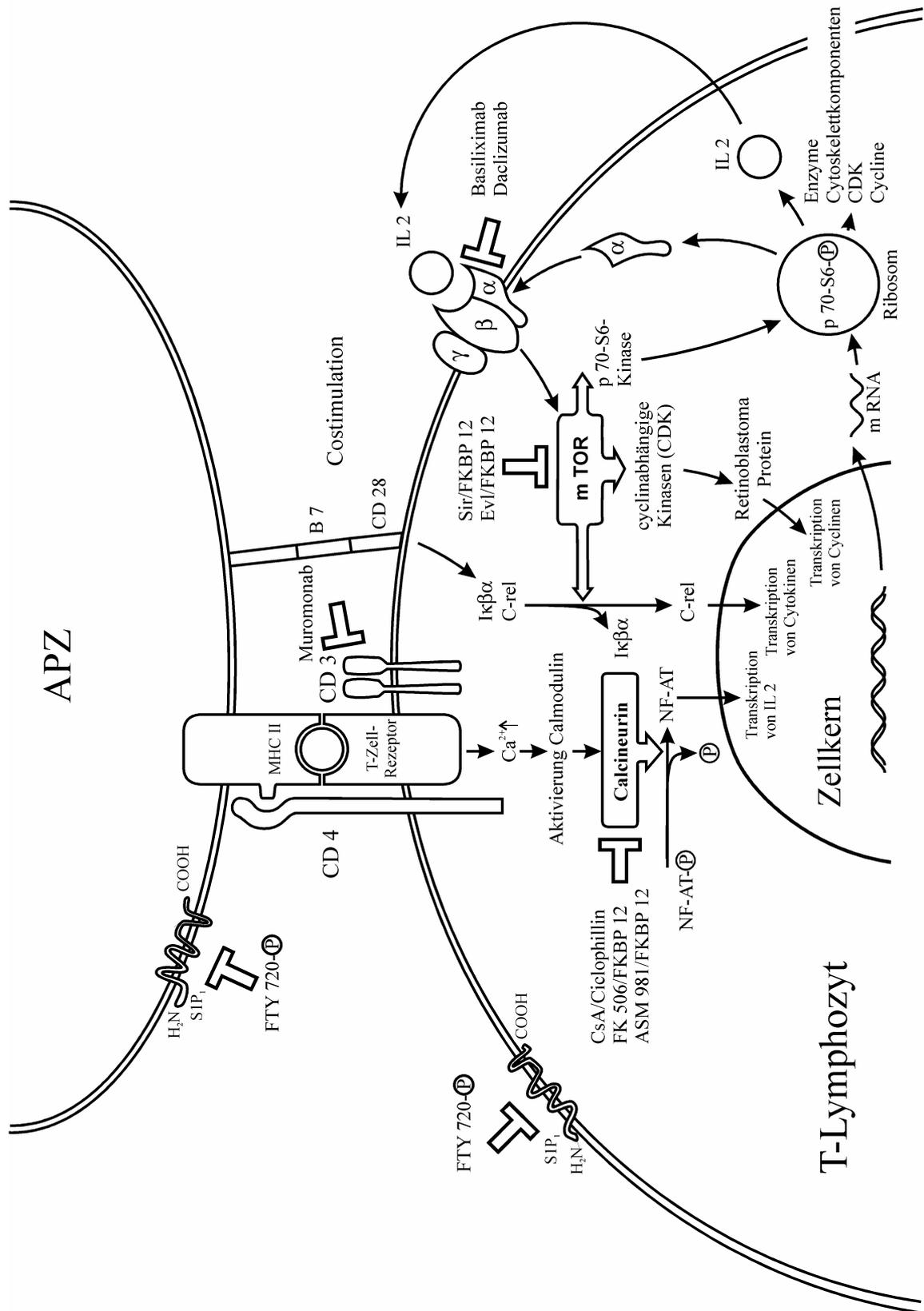


Abb. 7: Angriffspunkte verschiedener Immunsuppressiva an T-Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen (APZ)

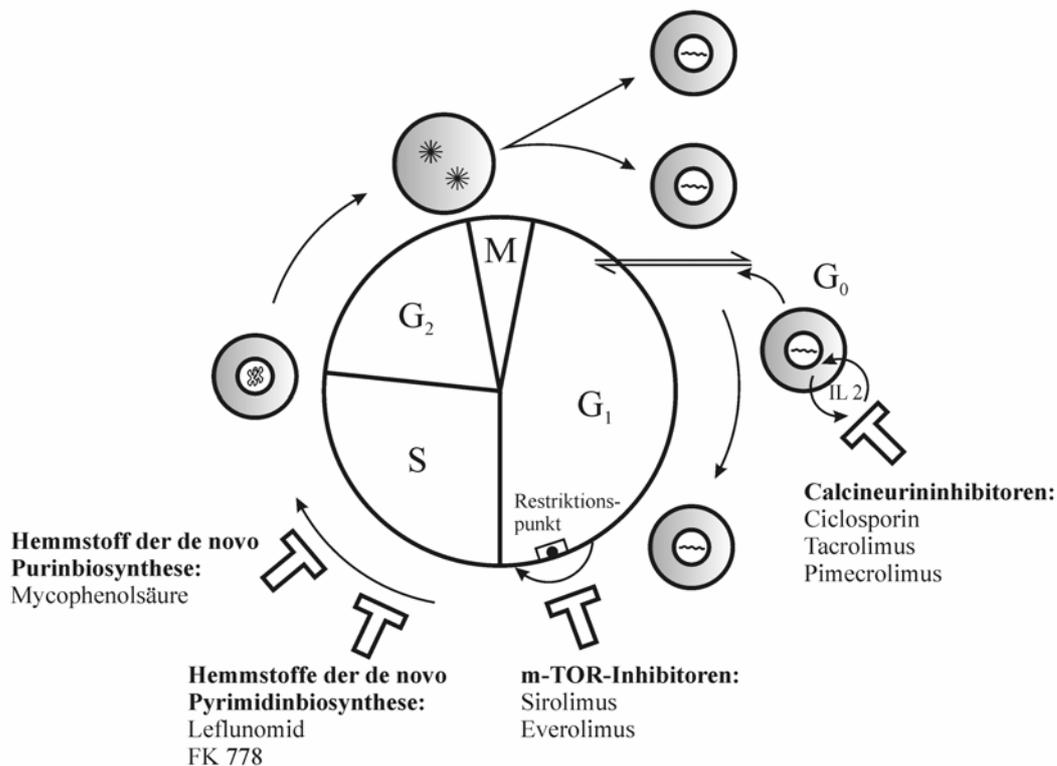


Abb. 8: Hemmung der Lymphozytenproliferation in den verschiedenen Stadien des Zellzyklus

Es liegt auf der Hand, dass eine frühe Hemmung der Lymphozytenproliferation in der G₀-Phase unter Ausschaltung der IL 2 Expression eine stärkere immunsuppressive Wirkung entfaltet als die Hemmung in späteren Phasen. Daher sind die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus bis heute die Hauptpfeiler immunsuppressiver Therapien nach der Transplantation solider Organe geblieben.

3.1 Calcineurininhibitoren (CNI)

3.1.1 Gemeinsamer Wirkmechanismus

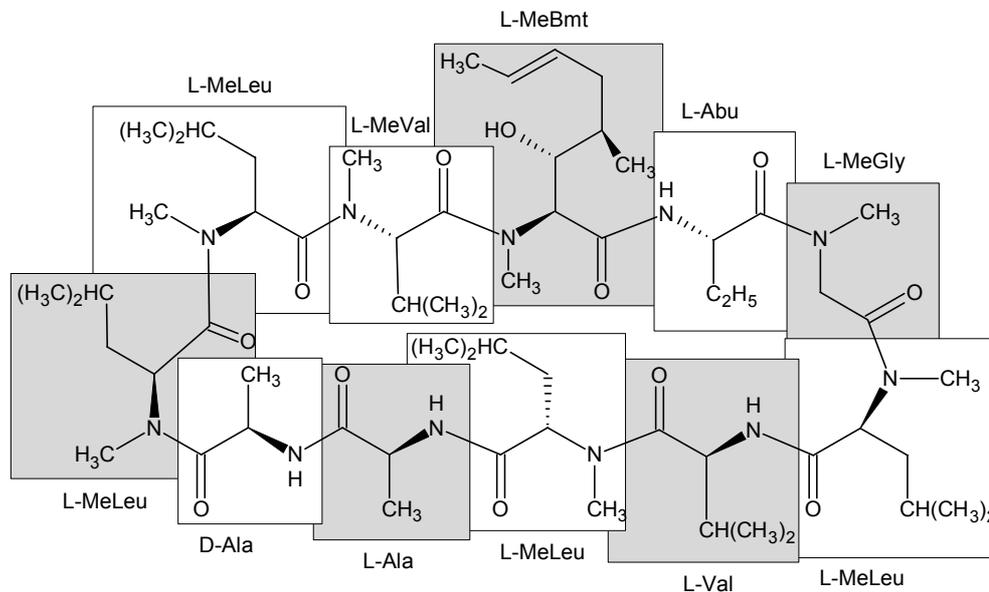
Hauptangriffspunkte der drei CNI Ciclosporin, Tacrolimus (FK 506) und Pimecrolimus (SDZ ASM 981) sind die T-Lymphozyten. Nachdem die Arzneistoffe in die Zelle gelangt sind, bilden sie jeweils einen Komplex mit bestimmten zelleigenen Proteinen, den Immunophilinen. Während CsA einen Komplex mit Cyclophilin ausbildet, binden Tacrolimus und Pimecrolimus ebenso wie die beiden mTOR Inhibitoren Sirolimus und Everolimus an das *FK 506 binding protein 12* (FKBP-12). Der Komplex aus CNI und Immunophilin lagert sich an die Phosphatase Calcineurin, die Phosphatgruppen von

zytosolischen Proteinen abspaltet. Die Aktivität des Calcineurins ist stark von freiem Calcium und Calmodulin abhängig. Unter normalen Bedingungen wird nach der Aktivierung der T-Zelle durch Calcineurin der zytosolische Teil des Kernfaktors NF-ATc (nuclear factor of activated T-cells) dephosphoryliert, so dass dieser die Zellkernmembran passieren kann (Translokation in den Zellkern). Im Zellkern bildet der zytosolische Teil gemeinsam mit dem nucleären Teil NF-ATn den funktionsfähigen Kernfaktor NF-AT (vgl. Mutschler 2001, Taylor et al. 2005). Dieser Kernfaktor aktiviert die Promotoren für die Transkription des DNA-Matrizenstranges im Bereich der Gene proinflammatorischer Zytokine, darunter auch das Gen von Interleukin 2 (IL 2). IL 2 spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Lymphozytenproliferation. Wegen der Komplexierung des Calcineurins durch den Verbund aus Calcineurininhibitor und Immunosuppressin findet keine Dephosphorylierung von NF-ATc mehr statt, so dass das IL 2 Gen nicht mehr transkribiert werden kann. Ohne die Wirkung von IL 2 verharren die Lymphozyten trotz Aktivierung in der G₀- oder G₁-Phase des eukaryoten Zellzyklus (Rupprecht et al. 2005). Neben IL 2 wird auch die Transkription weiterer Zytokine (z. B. IL 4, IL 5, INF γ , TNF α) sowie der Fas- und CD-40 Liganden und der α -Kette des IL 2 Rezeptors durch NF-AT gesteuert.

3.1.2 Ciclosporin

Ciclosporin (CsA, Syn. Ciclosporin A, Cyclosporin A) ist ein neutrales, unpolares cyclisches und sehr lipophiles Peptid, welches als Stoffwechselendprodukt aus den Fermentationsbrühen des imperfekten Bodenpilzes *Tolypocladium inflatum gams* isoliert wird. Die Einführung des Arzneistoffes bedeutete einen enormen Fortschritt für die Transplantationsmedizin, weil damit die Überlebenschancen vieler Transplantatempfänger deutlich gesteigert werden konnten. CsA ist in Form von Kapseln zur peroralen Applikation und als Infusionskonzentrat im Handel. Die Liste der Indikationen umfasst die Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen nach allogenen Transplantationen, die Therapie von schwerer endogener Uveitis mit Erblindungsgefahr, schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, schwere therapieresistente atopische Dermatitis sowie schwere aktive rheumatoide Arthritis (Rote Liste 2006). In der Transplantationsmedizin wird mit einer Dosierung von 10-15 mg/kg Körpergewicht begonnen und dann auf eine Erhaltungsdosis von 2-5 mg/kg

reduziert. Damit werden Blutspiegel von 100 bis 400 ng/ml erreicht. Zur Behandlung der Psoriasis sind Dosen von 2,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht über maximal 12 Wochen üblich (Mrowietz 2001). Bei der niedrigen Dosierung können die Talblutspiegel unter die Nachweisgrenze der üblichen Assays rutschen.



Abu = L- α -Aminobuttersäure, MeBmt = 4 R-4((E-2-Butenyl)-N,4-dimethyl-L-threonin, MeLeu = N-Methyl-L-leucin, MeVal = N-Methyl-L-Valin, MeGly = N-Methyl-L-Glycin

Abb. 9: Strukturformel von Ciclosporin

Physikochemische Eigenschaften. CsA ($M_r = 1202,6$ g/mol, $T_s = 148 - 151$ °C) weist für Peptide untypische Eigenschaften auf. Es besitzt eine besondere ungesättigte C9-Aminosäure in Position 1 (L-MeBmt, vgl. Abb. 9), die als Derivat des L-Threonins aufgefasst werden kann und für die Wirkung essentiell sein soll. Neben überwiegend L-Aminosäuren ist auch D-Alanin enthalten. Bemerkenswert ist, dass von den elf Stickstoffatomen in Peptidbindungen sieben methyliert vorliegen, wodurch ein wesentlicher Beitrag zur hohen Lipophilie und Protease-Stabilität geleistet wird. Die vier restlichen Stickstoff-Atome bilden intramolekulare Wasserstoffbrücken zu bestimmten Carbonylfunktionen aus (Steinhilber 2005). Die geringen Möglichkeiten zur Bildung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen mit den Lösungsmittelmolekülen tragen zur niedrigen Wasserlöslichkeit des CsA von 23-40 $\mu\text{g/ml}$ bei (Jahn 2002, Lopes et al. 2005). Die biopharmazeutischen Probleme werden durch den extrem hohen Verteilungskoeffizienten ($\log K_{o/w} = 2,92$, Lopes et al. 2005) bei gleichzeitig niedriger Wasserlöslichkeit und durch das hohe

Molekulargewicht bedingt. CsA hat in Puffermedien mit steigender Ionenstärke eine noch geringere Löslichkeit als in ungepuffertem Wasser. Daher finden sich in der Literatur in Abhängigkeit vom verwendeten Puffersystem sehr unterschiedliche Wasserlöslichkeiten und Verteilungskoeffizienten. Der $K_{o/w}$ wurde mit 120 bestimmt, während der $\log K_{O/Phosphatpuffer\ pH\ 7,4}$ mit 3,14 angegeben wurde (nach Jahn 2002). Unterschiedliche Sättigungslöslichkeiten und Verteilungskoeffizienten wurden auch für andere Immunsuppressiva wie MMF beschrieben (vgl. Kapitel 3.3.1.2). Folglich sollte in Darreichungsformen zur Erhöhung der Löslichkeit von Immunsuppressiva auf Puffersysteme möglichst verzichtet oder zumindest auf eine geringe Ionenstärke geachtet werden. Bei Ciclosporin ist der seltene Fall einer umgekehrten Proportionalität zwischen Löslichkeit und Temperatur zu beobachten, d.h. mit steigender Temperatur nimmt die Löslichkeit in wässrigen Medien ab. So ist die Löslichkeit in Wasser bei 5 °C ca. zehnmal größer als bei 37 °C (Ismailos et al. 1991). Der Lösungsprozess verläuft exotherm (Raymond 1986). Gut löslich ist CsA u.a. in Ethanol, Methanol, Dichlormethan und DMSO (Merck Index 12). Hohe Löslichkeiten wurden in Propylenglycol (125,6 mg/ml) und in Ölsäure festgestellt (107,8 mg/ml, Jahn 2002).

Technologie der oralen Darreichungsform. CsA ist peroral verfügbar, da aufgrund seiner cyclischen Struktur nur ein sehr geringer Anteil im Magen abgebaut wird. Bei pH 1-3 werden Halbwertszeiten von 63-79 h erreicht (Friis und Bundgaard 1992). Nach seiner Markteinführung wurde CsA zunächst mit Kakao oder Orangensaft verabreicht, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Wegen der geringen therapeutischen Breite bestand Optimierungsbedarf hinsichtlich der Schwankungen der Bioverfügbarkeit. Erste Emulsionen (Sandimmun[®]) führten bereits zu Verbesserungen, aber die Absorption blieb abhängig von verschiedenen Faktoren wie Gallenfluß, gastrointestinaler Motilität, Zusammensetzung der Nahrung und Begleitmedikation. Die wechselnde Wirksamkeit und Verträglichkeit machte häufige Dosisanpassungen nötig. Die absolute Bioverfügbarkeit aus Sandimmun[®] ist gering und intra- und interindividuell sehr variabel (5-70 %). Erst die Formulierung als Mikroemulsion Sandimmun Neoral[®] oder Sandimmun Optoral[®] brachte eine erhebliche Verbesserung auf über 20 % und darüber hinaus eine kleinere Variabilität sowie einen minimierten Nahrungseinfluß. Das Mikroemulsionkonzentrat in Form einer Lösung oder in Weichgelatine kapseln besteht aus einem Tensid (Cremophor RH, Macrogolglycerolhydroxystearat), einem lipophilen (Maisöl-mono-di-triglyceride in ähnlichen Bestandteilen) und einem hydrophilen

Lösungsmittel (Ethanol) sowie einem hydrophilen Kosolvens (Propylenglycol). Zusätzlich sind α -Tocopherol (Antioxidans) und Glycerol enthalten. Die Besonderheit dieser Formulierung besteht darin, dass sie selbstemulgierende Eigenschaften aufweist und erst bei Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten spontan eine Mikroemulsion bildet. Die Darreichungsform Lösung wird vor der Einnahme mit nichtalkoholischen Getränken verdünnt (kein Grapefruitsaft) und dann als o/w Mikroemulsion eingenommen. Bei Einnahme als Weichgelatine kapsel formt sich nach deren Auflösung im Magen Darm Trakt zunächst mit wenig Flüssigkeit eine w/o Mikroemulsion und bei weiterer Verdünnung eine o/w Mikroemulsion, die bis zu einer Verdünnung von 1:10 000 stabil sein kann und dabei Teilchengrößen unter 100 nm aufweist (Schubert 2005).

Pharmakokinetik. Die Pharmakokinetik von Ciclosporin und der Makrolactone Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus ähnelt sich sehr stark (Tab. 1). Die Resorption im Gastrointestinaltrakt ist schlecht und unterliegt meistens hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen, z. B. von 5-89 % bei Tacrolimus (vgl. Bioverfügbarkeit f, Tab. 1). Mit hohem technologischem Aufwand wird versucht, diesem Problem durch ausgeklügelte Darreichungsformen zu begegnen. Maximale Blutspiegel werden nach einer Zeit (t_{\max}) von 1-4 h erreicht. Die hohe Lipophilie der Wirkstoffe führt zu großen scheinbaren Verteilungsvolumina (V) und langen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$), die z. B. für Sirolimus bei 5-17 l/kg und 2,5 Tagen liegen (Tab. 1). Die Plasmaeiweißbindung (PE) liegt in der Regel über 90 % und ist damit sehr hoch. Die Blutspiegel müssen im Vollblut und nicht im Serum gemessen werden, da die Wirkstoffe sich in den zellulären Blutbestandteilen anreichern. Die Metabolisierung erfolgt größtenteils in der Leber, weniger im Dünndarm. Ciclosporin sowie die Makrolactone Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus sind Substrate von CYP3A4 und P-gp (vgl. Tab. 1). Dies führt einerseits zu den starken Schwankungen der Bioverfügbarkeit durch Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen, zieht aber andererseits auch ausgeprägte Interaktionen untereinander und mit anderen Arzneistoffen nach sich. Die Makrolactone können die Resorption von CsA bei einer Kombinationstherapie stark steigern (vgl. Kapitel 3.2). Die Metabolite weisen häufig nur geringe immunsuppressive Aktivität auf. Die Exkretion erfolgt überwiegend über die Galle und den Stuhl, weniger über die Niere (vgl. Tab. 1). Die Ausprägung enterohepatischer Kreisläufe ist aber gering.

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten der Immunsuppressiva

	CsA	FK 506	Sir	Evl	MPA	Lef	FTY 720
ID (mg)	500-1500		6			100	
MD (mg)	100-500	0,5-5	1-2	0,75-1,5	500-1500	10-20	0,25-5
f (%)	≈ 30 (5-70)	≈ 25 (4-89)	≈ 15	≈ 16	> 90	80	40-80
t_{max} (h)	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,5	2 ± 1	1,25 ± 0,7	1,5 ± 0,5	9 ± 3 ^a	17 ± 5
t_½ (h)	15	12-40	60-65 ^b	30-31 ^c	11-16	360-432 ^a	144-200
c_{min} (ng/ml)	100-400	5-20	7-12	8-15	1-10 µg/ml	≈ 30 µg/ml ^a	k.A.
V	3-5 l/kg	> 1300 l	5-17 l/kg	k.A.	50 l	0,13 l/kg ^a	> 1000 l
PE (%)	90	> 98,8	92	74	83-97	99 ^a	99,8
CYP	3A4	3A4	3A4	3A4, 2D6		1A2, 2C19 ^d	4F ^g
P-gp	+	+	+	+	-	-	-
Stuhl (%)	94	98	91	> 80		50 ^e	k.A.
Niere (%)	6	2	2	5	87 ^f	50 ^f	k.A.

ID = Initialdosis, MD = Erhaltungsdosis, f = Bioverfügbarkeit, t_{max} = Zeit bis zur maximalen Blutkonzentration, t_½ = Halbwertszeit, c_{min} = minimale therapeutisch wirksame Vollblutkonzentration, V = Verteilungsvolumen, PE = Plasmaeiweißbindung, CYP = an der Metabolisierung beteiligte Isoenzyme des Cytochrom P450; P-gp = p-Glykoprotein, Stuhl und Niere = prozentualer Anteil über den Stuhl oder die Niere ausgeschiedener Metabolite, k.A. = keine Angaben

^a Werte beziehen sich auf den aktiven Metaboliten A77 1726 ^b Steady State nach 7-14 d, ^c Steady State nach 4 d, ^d geringe Metabolisierung über CYP3A4 und Hemmung von CYP2C9 ^e enterohepatischer Kreislauf, ^f vorwiegend als Glucuronid, ^g Maus-Gen-Cluster

Quellen:

CsA: Bauer 1993, Mrowietz 2001, Jahn 2002, Rupprecht et al. 2005
FK 506: Tamura et al. 2001, Mrowietz 2001, Arzneistoffprofile 2003, Rupprecht et al. 2005
Sir: Svenson et al. 1997, Jones et al. 2000, Maleki et al. 2000, Hofner 2003, Arzneistoffprofile 2003
Evl: Chapman und Perry 2004, DAZ 7/2004, Rupprecht et al. 2005
MPA: Produktmonographie CellCept[®] 1996, Metz 1996, Bullingham et al. 1998, Produktmonographie Myfortic[®] 2004
Lef: Shi et al. 2005, Rupprecht et al. 2005
FTY 720: Böhler et al. 2002, Kahan et al. 2003, Mistry-Burchardi 2005, Kovarik et al. 2005

Die Metabolisierung von CsA erfolgt vor allem in der Leber und den Zellen des Gastrointestinaltraktes, nicht aber in normaler Epidermis oder psoriatischen Läsionen. Hauptabbauwege sind die Mono- und Dihydroxylierung und N-Demethylierung. Die Metabolite besitzen intakte Ringstruktur und zeigen nur geringe immunsuppressive

Aktivität. Die wichtigste UAW der CsA-Therapie besteht in der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich in einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut und einem Absinken der Creatininclearance äußert. Das therapeutische Fenster ist nur sehr schmal und muss individuell optimiert werden. Die zu niedrig dosierte immunsuppressive Therapie führt zu einer Abstoßungsreaktion, die zu hoch dosierte zu einer toxischen Schädigung des Transplantates. Vor allem bei Nierentransplantaten ist dieser Zusammenhang kritisch. Weitere Nebenwirkungen des CsA sind erhöhter Blutdruck, ein Anstieg der Triglyceride und des Cholesterols im Blut sowie der Transaminasen. Meist zu Beginn kann es zu gastrointestinalen Beschwerden kommen, die später abklingen. Das Risiko für maligne Tumoren und lymphoproliferative Störungen ist unter einer CsA Therapie erhöht (Mrowietz 2001, Rote Liste 2006).

Studien zur Anwendung von Ciclosporin in der Dermatologie. Die guten Erfolge bei der systemischen Behandlung der Psoriasis und der atopischen Dermatitis werden durch die schwerwiegenden UAW limitiert. Aus diesem Grunde könnte eine wirksame topische Formulierung die Belastung des Organismus entscheidend minimieren und damit eine verbesserte Therapie in der Dermatologie erlauben.

Die meisten bisher untersuchten Formulierungen zeigten sich allerdings unwirksam. Durch Einarbeitung von Sandimmun[®]-Lösung in eine Salbengrundlage wurde eine Formulierung mit 2 % CsA hergestellt (Griffiths et al. 1987). Nach zweimal täglicher Applikation an sechs Psoriasis-Patienten zeigte sich keine Verbesserung der Symptome gegenüber Placebo. Ein aus Olivenöl, Ethanol, einem Emulgator und Siliciumdioxid bestehendes Oleogel mit 10 % CsA zeigte ebenfalls nach zweimal täglicher Applikation an neun Psoriasis-Patienten über vier Wochen keine signifikante Verbesserung der Beschwerden (Bousema et al. 1990). In einer Konzentration von 5 % wurde CsA in Decoderm[®]-Basiscreme eingearbeitet und an sechs Psoriasis-Patienten über 6 h unter Okklusion über 2-3 Wochen angewendet (Schulze et al. 1990). Die CsA Konzentrationen in Epidermis und Dermis der behandelten Läsionen waren mit denen vergleichbar, die dort mit einer 7 tägigen systemischen Therapie erzielt werden konnten. Dennoch profitierte keiner der Patienten von der Behandlung. Als Ursache wurde in Betracht gezogen, dass der Wirkstoff die T-Lymphozyten in der Dermis möglicherweise nicht erreichen konnte. Für diesen Befund könnte weiterhin die Bindung von CsA an Keratinozyten in der oberen Epidermis verantwortlich sein. Andere Autoren vertreten die Meinung, dass durch die topische Applikation ein zu geringer Anteil der

T-Lymphozyten erreicht wird, während für die vollständige Beseitigung des Entzündungsprozesses eine systemische Inhibition nötig ist (Surber et al. 1992). Dagegen spricht, dass topisch angewendete Mikroemulsionen mit 2 % CsA in Bezug auf die Parameter Erythem, Infiltration und Schuppung mit Calcipotriol und Bethametason-17-valerat vergleichbar wirksam waren (Jahn 2002). Nachteilig ist allerdings der hohe Gehalt an 50 % Propylenglycol, 20 % Tensiden und 5 % Penetrationenhancern wie DMSO, Ölsäure oder Isopropylpalmitat. Auch unter Umgehung der Penetrationsbarriere Stratum corneum konnten durch intradermale Injektion von CsA-Lösungen in psoriatische Läsionen (Burns et al. 1992) sowie durch Applikation auf den offenen Ulcus beim Pyoderma gangraenosum (Theissen et al. 1996) die jeweiligen Krankheitssymptome erfolgreich gelindert werden. Erhöhte Penetration und Permeation von CsA konnte in vitro an Schweineohrhaut mit Mischungen aus Monoolein und Propylenglycol nachgewiesen werden (Lopes et al. 2005). Allerdings können solche Mischungen aus Penetrationenhancern nicht gerade als hautfreundliche Darreichungsform angesehen werden. CsA wurde auch in Nanodispersionen bestehend aus Monoolein, Ölsäure, Poloxamer 407 und Wasser verarbeitet (Lopes et al. 2006). Dabei wurden in vitro mit isolierter Schweineohrhaut sowie in vivo an haarlosen Mäusen erhöhte Penetrations- und Permeationsraten im Vergleich zu einem Kontrollvehikel aus Olivenöl festgestellt. Penetrationssteigernde Methoden wie eine Entfettung der Haut mit SDS-Lösung oder Aceton, die Applikation von 40 proz. ethanolischen Lösungen (Liu et al. 2006) oder die Entfernung des Stratum corneum durch Tape Stripping (Wang et al. 1997) sind zur Therapie chronisch entzündlicher Dermatosen gänzlich ungeeignet und sollen daher nicht weiter betrachtet werden. Die Beeinflussung der dermalen Penetration und Permeation von CsA nach Applikation in Niosomen oder Hautlipid-Vesikeln (Egbaria et al. 1990b und 1991, Niemiec et al. 1995), Cholat-Vesikeln (Guo et al. 2000) sowie in Liposomen mit Ethanol in der hydrophilen Phase (Verma und Fahr 2004) wird detailliert im Kapitel 4.1.2 diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die systemische und intradermale Applikation von CsA bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Dermatosen wirksam ist. Im Gegensatz dazu war die topische Applikation aus konventionellen Cremes, Salben oder Ölen unwirksam, auch wenn in der Epidermis behandelter Patienten Wirkstoff nachgewiesen werden konnte. Die Penetration und Permeation lässt sich unter Verwendung von hohen Tensidkonzentrationen sowie durch die Anwesenheit von

Penetrationenhancern wie Propylenglycol, Monoolein, Ölsäure oder DMSO steigern, was aber für eine Anwendung auf vorgeschädigter Haut nicht verträglich genug erscheint. Generell kann CsA aufgrund seines großen Moleküldurchmessers, seiner niedrigen Wasserlöslichkeit und seiner hohen Lipophilie als Problemsubstanz bei der topischen Applikation bezeichnet werden. Es sollte daher geprüft werden, ob sich die Penetration von CsA in die Haut mit Hilfe gut verträglicher Lipidvesikel verbessern lässt.

3.1.3 Tacrolimus (FK 506)

Tacrolimus ($M_r = 822,05$; $T_s = 127 - 129 \text{ }^\circ\text{C}$, aus Acetonitril) ist ein 23 gliedriges Makrolacton (Abb. 10), welches aus Kulturen des pilzähnlichen filamentösen und grampositiven Bakteriums *Streptomyces tsukubaensis* isoliert werden kann.

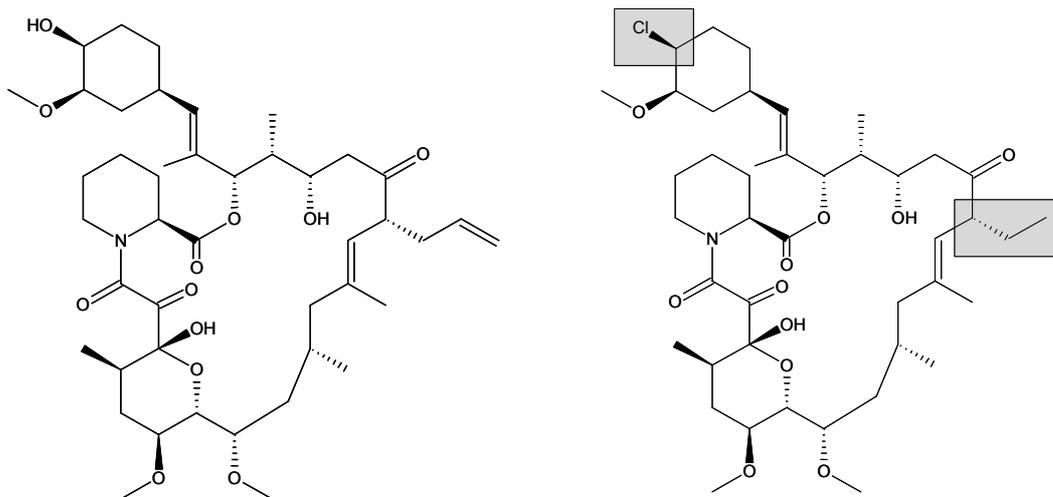


Abb. 10: Struktureller Vergleich zwischen Tacrolimus (links) und Pimecrolimus (rechts), Unterschiede sind am Pimecrolimus grau unterlegt

Streptomyceten sind von besonderem Interesse, weil sie wichtige Arzneistoffe wie Antibiotika (z. B. Streptomycin, Erythromycin, Vancomycin), Antimykotika (z. B. Amphotericin B, Nystatin), Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus, Sirolimus) sowie Zytostatika (z. B. Bleomycin, Doxorubicin, Mitomycin C) produzieren.

In vitro ist Tacrolimus in Bezug auf die Hemmung der gemischten Lymphozytenreaktion und der IL 2 Synthese etwa 10-100 fach stärker wirksam als CsA (vgl. Mrowietz 2001).

Tacrolimus ist sehr hydrophob. Es ist löslich in Methanol, Ethanol, Aceton, Chloroform, Ethylacetat oder Ether (Merck Index 12). Nach unterschiedlichen Quellen liegt die Wasserlöslichkeit zwischen pH 1-9 gleichbleibend niedrig bei 1-12 µg/mL (Prüfzertifikat Astellas GmbH, Tamura et al. 2001, Kawai et al. 1998). In Abhängigkeit vom verwendeten Puffersystem wurden stark schwankende Verteilungskoeffizienten gemessen. Der $K_{o/w}$ wurde mit 550 bestimmt (Lauerma et al. 1997). Andere Quellen sprechen von $\log K$ 4,36 (pH 6,5) und 4,38 (pH 7,4), ohne dabei die hydrophile und lipophile Phase anzugeben (Kawai et al. 1998). Mit chromatographischen Methoden wurde ein experimenteller $\log K_{o/Puffer\ pH\ 7,4}$ (Elog D_{Oct}) mit 6,09 bestimmt, so dass Tacrolimus als etwa 8 mal hydrophiler als Pimecrolimus eingeschätzt wurde (Billich et al. 2004). In einem Zweiphasensystem aus Hexan/tert-Butylmethylether/Methanol/Wasser (1:3:6:5) wurde ein Verteilungskoeffizient von $K = 0,917$ ($\log K = -0,038$) gemessen, wobei $\log K$ aus der Differenz der logarithmischen Konzentrationen in der lipophilen und hydrophilen Phase berechnet wurde (Wang Fan et al. 2000).

3.1.4 Pimecrolimus (SDZ ASM 981)

Beim Pimecrolimus ($M_r = 810,47$, Abb. 10) handelt es sich um ein partialsynthetisches 32-epi-Chlor-Derivat des Ascomycins, welches von *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus* gebildet wird. Die stark hydrophobe Substanz ist gut löslich in Ethanol und DMSO, dagegen nahezu unlöslich in Wasser (vgl. Jahn 2002). Die sehr niedrige Löslichkeit lag in Phosphatpufferlösung pH 5 und 7,4 zwischen 6,86 und 13,08 µg/ml (Fröhlich 2000). Es wurde ein experimenteller $\log K_{o/Puffer\ pH\ 7,4}$ (Elog D_{Oct}) von 6,99 bestimmt (Billich et al. 2004). Im Gegensatz zu Tacrolimus sind die UAW für einen systemischen Einsatz in der Transplantationsmedizin zu stark. Die orale Tagesdosis in Ratten für ein 100 Tage andauerndes Überleben nach Nierentransplantation betrug 15,4 mg/kg/d, während an Cynomolgusaffen bereits bei 15 mg/kg/d Lymphome beobachtet wurden (Hultsch et al. 2005). Pimecrolimus ist daher nur zur topischen Therapie zugelassen. Die immunsuppressive Wirksamkeit von Pimecrolimus bei systemischer Applikation ist je nach Prüfmodell 48-66 mal schwächer als bei Tacrolimus und 3-8 mal schwächer als bei CsA. Pimecrolimus hemmt dosisabhängig im nanomolekularen Konzentrationsbereich die Histaminfreisetzung in humanen dermalen Mastzellen und in basophilen Leukozyten und ist damit stärker wirksam als Dexamethason oder CsA (Zuberbier 2005). Darüber hinaus hemmte es die Freisetzung

von Tryptase und TNF- α . Bei der topischen Therapie beeinflusst Pimecrolimus die folgenden Zelltypen dagegen nicht: Langerhans-Zellen, basophile Granulozyten, B-Lymphozyten, Keratinozyten, Fibroblasten, und Endothelzellen. Während die antientzündliche und antiallergische Wirkung also stark ausgeprägt ist, wird im Gegensatz zu den Glukokortikoiden die immunologische Abwehr bakterieller oder viraler Infektionen und das Hautwachstum nur wenig durch Pimecrolimus beeinflusst.

3.1.5 Wirksamkeit und Sicherheit von dermal appliziertem Tacrolimus und Pimecrolimus

Tacrolimus ist seit 28.2.2002 in der EU in Form einer 0,1 proz. und 0,03 proz. Salbe (Protopic[®]) für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten zugelassen, die zuvor auf eine herkömmliche Therapie nicht angemessen reagiert haben oder diese nicht vertragen (DAZ 12/2002). Pimecrolimus ist in Form einer 1 proz. Creme (Elidel[®], Douglan[®]) seit dem 21.02.2002 in der EU für die Kurzzeit- und intermittierende Langzeitbehandlung für Kinder ab 2 Jahren zugelassen, die an leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis erkrankt sind (PZ 45/2002). Die atopische Dermatitis stört die Barrierefunktion der Haut. Daher kann diese zunächst durch Tacrolimus und Pimecrolimus überwunden werden. Im Laufe des Heilungsprozesses wird die weitere Wirkstoffpenetration durch zunehmende Wiederherstellung vermindert, was eine Überdosierung erschwert. Das Spektrum lokaler Nebenwirkungen umfasst bei bis zu 50 % der Patienten Brennen und Juckreiz, die meistens nach 3-4 Tagen wieder verschwinden, weiterhin häufig Hautprickeln, Follikulitis, Akne und Herpes Simplex sowie erhöhte Empfindlichkeit gegen Kälte und Wärme, aber keine Hautatrophie. Das Brennen der Haut tritt bei Pimecrolimus mit ca. 10-12 % der Patienten weniger häufig auf als bei Tacrolimus mit 31-61 % (Nghiem et al. 2002). Andere Autoren fanden am ersten Behandlungstag bei Tacrolimus eine größere Anzahl von Patienten mit Brennen und Jucken, nach längerem Zeitraum aber keinen Unterschied mehr zwischen Pimecrolimus (Brennen 9,6 %, Juckreiz 7,1 %) und Tacrolimus (Brennen 10,9 %, Juckreiz 7,0 %) (Paller et. al 2005).

Wirksamkeit. 0,1 proz. Tacrolimuscreme zeigte sich vergleichbar wirksam wie 0,1 proz. des stark wirksamen topischen Glukokortikoids Hydrocortisonbutyrat und war

effektiver als eine kombinierte Behandlung aus 0,1 proz. Hydrocortisonbutyrat angewendet am Körper und 1 proz. Hydrocortisonacetat im Gesicht (Ashcroft et al. 2005). 0,1 proz. Tacrolimus ist stärker wirksam als 1 proz. des schwachen Glukokortikoids Hydrocortisonacetat. Tacrolimus in der niedrigen Konzentration von 0,03 proz. war außerdem wirksamer als 1 proz. Hydrocortisonacetat, aber schwächer als 0,1 proz. Hydrocortisonbutyrat. 1 proz. Pimecrolimus erreichte nicht die Wirkstärke von 0,1 proz. des starken topischen Glukokortikoids Bethamethasonvalerat. Im direkten Vergleich war Tacrolimus gegenüber Pimecrolimus signifikant stärker wirksam und wies einen schnelleren Wirkungseintritt auf (Paller et al. 2005). Nach sechs Wochen zeigten die Tacrolimus-Patienten (n=528) im Mittel eine Verbesserung des EASI Scores (Eczema Area Severity Index) um 52,8 % gegenüber 39,1 % bei den Pimecrolimus-Patienten (n=532). Kinder profitierten stärker von der Behandlung (EASI Verbesserung 67,2 % bei Tacrolimus und 56,4 % bei Pimecrolimus) als Erwachsene (54,1 % bei Tacrolimus und 34,9 % bei Pimecrolimus). Dies lässt sich vermutlich auf die noch nicht völlig ausgeprägte Barrierefunktion der Haut sowie deren stärkere Beeinträchtigung durch das atopische Ekzem zurückführen. Beide Zubereitungen waren deutlich besser wirksam als arzneistofffreie Vehikel. Aufgrund fehlender Wirksamkeit brachen 2,5 % der Tacrolimus Patienten, aber 6,6 % der Pimecrolimus Patienten die Studie ab.

Die stärkere Wirksamkeit von Tacrolimus lässt sich zunächst mit seiner etwa 8 mal höheren Hydrophilie im Vergleich zu Pimecrolimus erklären (Billich et al. 2004). Es wurde eine bis zu 9-10 fach höhere Hautpermeation von Tacrolimus im Vergleich zu Pimecrolimus gefunden, wenn beide Wirkstoffe gleich hoch konzentriert in dem gleichen Vehikel eingearbeitet wurden. Die Permeationsraten von Tacrolimus aus der am Markt befindlichen 0,1 proz. Salbe war immer noch 6 mal höher als die von Pimecrolimus aus der 1 proz. Creme (Hultsch et al. 2005). Die Hautpermeation von Pimecrolimus bleibt auch bei entzündeter oder glukokortikoid-vorbehandelter Haut niedrig, und zwar sowohl bei exzidiierter Ratten-, Schweine- und Humanhaut (Meingassner et al. 2005). Tacrolimus hat außerdem im Vergleich zu Pimecrolimus eine dreifach höhere Affinität für FKBP 12, was eine größere in vivo Effektivität erklärt (Hengge und Ruzicka 2005).

Der Einsatz der beiden CNI außerhalb der Zulassung bei Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ hat sich dagegen nicht bewährt (Scheinfeld 2003). Dies wurde auf Penetrationsprobleme durch die schuppigen Läsionen zurückgeführt, die sich unter Okklusion verringern ließen. Bei fehlender Schuppung im Bereich des Gesicht und in

Hautfalten konnte dagegen für Tacrolimus eine gute Wirksamkeit bei Erwachsenen und Kindern gezeigt werden (Lebwohl et al. 2004, Steele et al. 2005). Eine Wirksamkeit für Pimecrolimus wurde zwar nachgewiesen, jedoch war die Substanz einer 0,1 proz. Bethametason-Zubereitung signifikant unterlegen (Kreuter et al. 2006).

Sicherheit. Die stärkere Wirksamkeit und die höhere Permeationsfähigkeit von Tacrolimus spiegelt sich auch in der größeren Gefahr schwerwiegender UAW wieder. Es wurden der EMEA 19 Meldungen zu Neoplasien unter topischer Tacrolimus Therapie sowie 10 Fälle unter topischer Pimecrolimus Therapie übermittelt, darunter Lymphome und Hauttumore (Arzneimitteltelegramm 16.2.2005). Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass Pimecrolimus etwa fünf mal häufiger als Tacrolimus verordnet wurde. In Tierexperimenten wurde bei hochdosierter Anwendung der beiden CNI eine dosisabhängig ansteigende Inzidenz von Tumorneubildungen gefunden (AMK Mitteilungen 71/2005, Hultsch et al. 2005). Bei 45 fach höherer mittlerer Einwirkung von Pimecrolimus als maximal für den menschlichen Gebrauch vorgesehen sind am Menschen keine toxikologischen Wirkungen zu erwarten, jedoch bei 77 fach höheren Dosen sind sie wahrscheinlich. Für Tacrolimus liegt dieser Abstand mit Faktor 10 und 26 etwas niedriger. Bei der topischen Applikation von Tacrolimus besteht bei gestörter Hautbarriere die Gefahr einer systemischen Kumulation (AMK Mitteilungen 377/47/05). Nach Applikation von 0,1 proz. Tacrolimus-Salbe entwickelte eine 42 Jahre alte Patientin eine Rhabdomyolyse, die sonst nur bei systemischer Applikation auftritt. Ein Kind mit schwerem atopischem Ekzem erlitt eine Sepsis, nachdem topisch 0,1 proz. Tacrolimus in größeren Mengen appliziert wurde (vgl. Hultsch et al. 2005). In diesem Fall wurde noch zwei Wochen nach dem Ende der Tacrolimusapplikation eine Blutspiegelkonzentration von 3,5 ng/ml gemessen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine Sepsis auch durch die Grunderkrankung begünstigt wird. Jedenfalls führte die FDA im März 2005 einen besonders strengen Black Box Warnhinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen durch Anwendung der beiden topischen CNI ein. Damit sollte den stark steigenden Verordnungszahlen infolge der intensiven Vermarktung entgegengewirkt werden, der nach Meinung der FDA insbesondere Kinder mit einem erhöhten Risiko gefährdete. Das BfArM empfahl zunächst im Mai 2005 die strenge Beachtung der in der deutschen Zulassung genannten Einschränkungen, engte aber im April 2006 die Indikation von Pimecrolimus auf Patienten ein, von denen topische Glukokortikoide nicht vertragen werden, nicht wirken

oder eine längere Behandlung ratsam ist (AMK Mitteilungen 117/14/06). Damit haben die beiden topischen CNI nun Reservestatus. Die Langzeitanwendung von Glukokortikoiden in sensiblen Bereichen wie Gesicht, Achselhöhlen oder Genitoanallbereich bleibt allerdings weiter sehr problematisch. Die topischen CNI stellen hier ebenso wie bei chronisch betroffenen Kindern und Jugendlichen eine wichtige Alternative mit möglicherweise besserem Nutzen/Risikoverhältnis dar (Werfel und Wahn 2005). Für eine abschließende Bewertung des Risikos topischer CNI sollte die Anzahl maligner Erkrankungen unter den weltweit 8-25 Millionen behandelten Patienten mit einer gleich großen Gruppe nicht-behandelter Menschen verglichen werden. Dermatologen schätzen die Inzidenz von Lymphomen unter topischen CNI niedriger ein als in der Normalbevölkerung (Luger 2005).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 0,1 proz. Tacrolimus bei atopischer Dermatitis die gleiche Wirksamkeit wie das stark wirksame topische Glukokortikoid 0,1 proz. Hydrokortisonbutyrat besitzt. 1 proz. Pimecrolimus und 0,03 proz. Tacrolimus erreichen etwa die Wirkstärke des schwachen Glukokortikoids 1 proz. Hydrokortisonacetat. Pimecrolimus verursacht aber auch deutlich weniger UAWs als Tacrolimus. Insbesondere ist die Gefahr systemischer Resorption niedriger. Pimecrolimus sollte daher bei mildereren Erkrankungsformen sowie bei Kindern gegenüber Tacrolimus bevorzugt werden. Insgesamt muss das Nutzen/Risiko Verhältnis der topischen CNI im Vergleich zu den Glukokortikoiden weiterhin durch den Hautarzt in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

3.2 mTOR Inhibitoren

3.2.1 Gemeinsamer Wirkungsmechanismus

Ebenso wie für die CNI sind die T-Lymphozyten Hauptangriffspunkte von Sirolimus (Sir) und Everolimus (Evl). Beide binden wie Tacrolimus und Pimecrolimus an das intrazelluläre Immunophilin FKBP 12. Wegen der Bindung an das gleiche Immunophilin sollten Sir oder Evl nicht gemeinsam mit Tacrolimus gegeben werden, sondern in Kombination mit CsA. Sir und Evl haben keinen Einfluss auf die Calcineurinaktivität, so dass die Biosynthese von IL 2 nicht gehemmt wird (Kaeffer und

Raesch 2005). Stattdessen sind die Sir/FKBP12 und Evl/FKBP12 Komplexe spezifische Inhibitoren der Kinase mammalian target of rapamycin (mTOR, auch als FRAP bezeichnet), welche eine Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase-Aktivität besitzt. Durch Aktivierung von mTOR wird die ribosomale Serin/Threonin-Kinase p70-S6 phosphoryliert. Diese Kinase p70-S6 ermöglicht ihrerseits die Translation von Proteinen wie cyclinabhängige Kinasen (CDK) und Cycline, die für die Steuerung der Zellproliferation unentbehrlich sind (Böhler 1998, Löffler 2003, Taylor et al. 2005). Die Translation anderer, sogenannter Cap-Proteine, wird ebenfalls über mTOR reguliert, allerdings durch Aktivierung des eukaryotischen Translations-Initiationsfaktors 4E (eIF4E) (Rupprecht et al. 2005). Normalerweise registriert mTOR den Versorgungszustand der Zelle mit Nährstoffen und steuert bei ausreichendem Angebot den Übergang von der G₁ in die S Phase des eukaryotischen Zellzyklus. Während CNI die Lymphozytenproliferation also schon in der G₀ Phase unterbrechen, führen mTOR-Inhibitoren erst nach der Stimulation der T-Lymphozyten durch IL 2 zu einer Proliferationshemmung in der G₁ Phase. Dies erklärt, warum mTOR Inhibitoren auch noch wirksam sind, wenn sie erst 24 h nach Aktivierung der T-Lymphozyten zugegeben werden (vgl. Hofner 2003). Allerdings ist die Wirkung der mTOR Hemmer nicht auf T-Lymphozyten beschränkt. Es wurde eine Blockade der Proliferation humaner Keratinozyten-Stammzellen nachgewiesen (Javier et al. 1997). Die epidermale Hyperproliferation bei der Psoriasis ist durch gesteigerte Proliferation solcher Stammzellen gekennzeichnet. Die Hemmung des Fibroblastenwachstumsfaktors (FGF), welcher zur Geweberegeneration unentbehrlich ist, äußert sich bei den UAW in Form von verzögerter Wundheilung. Der gleiche Effekt kann bei der Proliferation glatter Muskelzellen beobachtet werden, welche nach einer Verletzung von vaskulären Endothelzellen zur Bildung einer Neointima führt. Da der Bildung dieser Neointima eine wichtige Rolle bei der Pathogenese chronischer Abstoßungsreaktionen zugeschrieben wird, erhofft man sich durch die mTOR Inhibitoren langfristig Vorteile für die Überlebenszeit transplanterter Organe im Vergleich zu CNI (DAZ 7/2004). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass während einer systemischen Immunsuppression mit den beiden mTOR Inhibitoren im Vergleich zur Therapie mit CNI ein signifikant geringeres Langzeitrisiko auftritt, solide bösartige Tumoren zu entwickeln (Kauffman et al. 2005). Die mTOR Inhibitoren sind zwar selbst nicht nierentoxisch, erhöhen aber die Toxizität von CsA. Für diesen Befund sowie die synergistische Wirksamkeit von CsA und mTOR Inhibitoren ist neben den verschiedenen Wirkungsmechanismen auch die

pharmakokinetische Interaktion über CYP3A4 und P-gp verantwortlich (vgl. Tab. 1). Die Bioverfügbarkeit der mTOR Inhibitoren steigt bei gleichzeitiger Gabe mit Ciclosporin um 240 % an und ist bei 4 h Abstand der Einnahme immer noch 80 % höher (Rupprecht et al. 2005).

3.2.2 Sirolimus (Rapamycin)

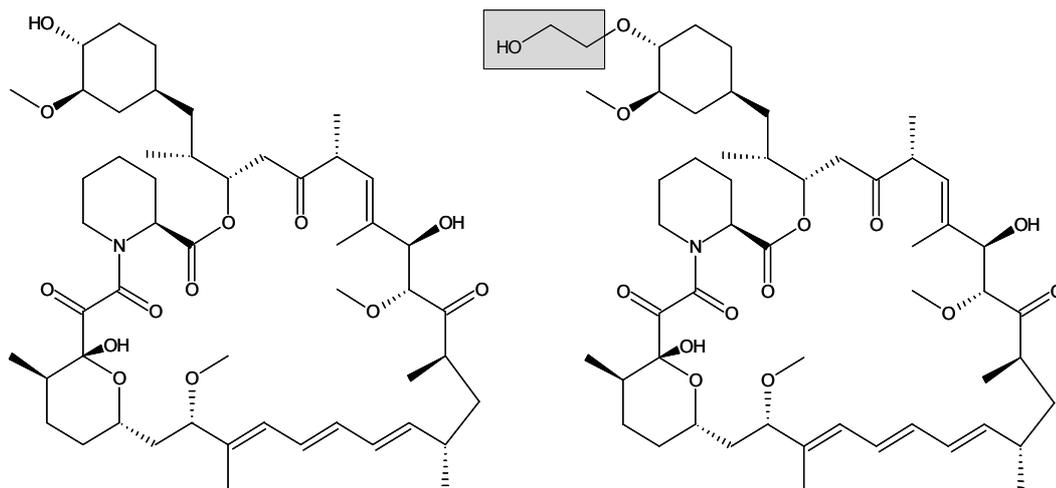


Abb. 11: Struktureller Vergleich des mTOR Inhibitors Sirolimus (links) mit seinem partialsynthetischen Derivat Everolimus (rechts), es besteht eine hohe Ähnlichkeit zu den CNI Tacrolimus und Pimecrolimus

Sirolimus ($M_r = 914,2$; $T_s = 183 - 185 \text{ }^\circ\text{C}$, aus Ether auskristallisiert) ist ein 31-gliedriges Makrolacton (vgl. Abb. 11) und wird als Stoffwechselendprodukt des Bakteriums *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen. Sirolimus ist mit $2,6 \mu\text{g/ml}$ praktisch unlöslich in Wasser und besitzt im pH-Bereich von 1 bis 10 keine ionisierbaren funktionellen Gruppen (Simamora et al. 2001). Damit liegt die Wasserlöslichkeit der Substanz immerhin um eine Zehnerpotenz niedriger als beim ebenfalls schon schwerlöslichen CsA. Sirolimus ist löslich in Methanol, Ethanol, Ether, Chloroform, Aceton oder Dimethylformamid, aber wenig löslich in unpolaren Lösungsmitteln wie Hexan oder Petrolether (Merck Index 12). Es wurde ein Verteilungskoeffizient von $K = 1,401$ bzw. $\log K = 0,146$ in einem Zweiphasensystem aus Hexan/tert-Butylmethylether/Methanol/Wasser (1:3:6:5) bestimmt (Wang-Fan et al. 2000).

Technologie der oralen Darreichungsform und Pharmakokinetik. Sirolimus hat eine sehr starke Wirksamkeit. Als perorale Initialdosis werden am ersten Tag 6 mg gegeben, danach beträgt die Erhaltungsdosis nur noch 1-2 mg (Tab. 1). Sirolimus wird für die Herstellung des Fertigarzneimittels Rapamune[®] zunächst unter Verwendung des Tensids Poloxamer 188 als Nanosuspension vorformuliert. Die Nanokristalle haben Teilchengrößen unter 1 µm und bestehen aus einem Arzneistoffkern, der mit Tensiden umhüllt ist. Die kleine Teilchengröße und die Benetzbarkeit durch das Tensid führt zu einer großen Krümmung, einem erhöhten Lösungsdruck sowie einer Übersättigung der Lösung bei der Freisetzung. Die fertigen Nanocrystals[®] werden zu einer Schichttablette verarbeitet, deren oberste Schicht Pigmente zum Lichtschutz enthält (Schubert 2005).

Die hauptsächlichsten UAWs des Sirolimus lassen sich in metabolische, hämatologische, und wachstumsfaktorhemmende Effekte einteilen (Kahan et al. 2000, Montalbano et al. 2004). Der hauptsächlichste metabolische Effekt liegt in deutlich erhöhten Cholesterol- und Triglyceridspiegeln im Serum, die bei fast der Hälfte der Patienten eine Komedikation mit Lipidsenkern nach sich ziehen. Die verminderten Zahlen von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten führen häufig zur Anämie und machen vor allem bei Nierenfunktionsstörungen eine Behandlung mit Erythropoetin notwendig. Hautausschläge, Ulzerationen im Mund, Herpes simplex und Wundheilungsstörungen werden mit den wachstumsfaktorhemmenden Eigenschaften in Zusammenhang gebracht (vgl. Kapitel 3.2.1).

Studien zur Anwendung in der Dermatologie und Ophthalmologie. Die systemische Applikation von Sir in Dosierungen von 0,5; 1,5; oder 3 mg/m²/d wurde allein oder kombiniert mit einer subtherapeutischen Dosis von 1,25 mg/kg/d CsA über 2 Monate auf seine Wirksamkeit an 150 Patienten mit schwerer Psoriasis geprüft (Reitamo et al. 2001). Dabei dienten CsA 5 mg/kg/d als Positiv- und CsA 1,25 mg/kg/d als Negativkontrolle. Als Maß für die Wirksamkeit diente die mittlere Reduktion des Psoriasis area and severity index (PASI). Die Monotherapie aus CsA 5 mg/kg/d zeigte mit einer Senkung des PASI von 70,5 % gefolgt von der Kombination aus Sir 3 mg/m²/d und CsA 1,25 mg/kg/d mit 63,7 % signifikant bessere Ergebnisse als CsA 1,25 mg/kg/d allein mit 33,4 %. Dabei war die Nierenfunktion in der Kombinationstherapie deutlich weniger beeinträchtigt als mit hochdosiertem CsA. Sirolimus allein erzielte maximal 22,23 % Reduktion des PASI, die niedrig dosierten Kombinationen waren mit 37,88 % und 42,61 % nur schwach wirksamer als CsA

1,25 mg/kg/d allein. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass die Kombination aus subtherapeutischem CsA und Sirolimus die Nephrotoxizität der systemischen CsA Monotherapie vermindert, der Heilungseffekt aber zu einem großen Teil aus der erhöhten Bioverfügbarkeit und der verminderten Metabolisierung des CsA resultiert.

Die topische Wirksamkeit von 2,2 proz. Sirolimus gelöst in Caprinsäure/Isopropylmyristat/Benzylalkohol (50/40/10) sowie 8 proz. gelöst in Caprinsäure/Benzylalkohol (50/50) wurde an 24 Patienten mit stabiler, chronischer Plaque Psoriasis getestet (Ormerod et al. 2005). Eine signifikante Reduktion des klinischen Scores von 11,2 auf 9,1 wurde gemessen, allerdings zeigte sich keine Verbesserung des Erythems oder der Plaquedicke. Eine signifikante Verringerung der Zahl der CD4⁺ Zellen in der Epidermis konnte registriert werden, während die Zahl der Langerhans-Zellen stabil blieb. Alles in allem können diese Ergebnisse keine ausreichende Wirksamkeit einer topischen Sirolimusbehandlung der Psoriasis belegen. Das schlecht verträgliche Vehikel sowie Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff führten dazu, dass nur 13 der 24 Patienten ausgewertet werden konnten.

Die intramuskuläre Applikation von Sirolimus in extrem hohen Dosen von 10 mg/kg konnte die endotoxin induzierte Uveitis am Kaninchenauge signifikant reduzieren (Ohia et al. 1992). Die systemische Applikation von Sirolimus konnte außerdem die Überlebenszeit allotransplantierte Cornea am Rattenauge erhöhen sowie die Neovaskularisation vor der Abstoßungsreaktion vermindern (Olsen et al. 1994). Die intravenöse Applikation von hochdosiertem Sirolimus oder CsA konnte die Überlebenszeit cornealer Allotransplantate ebenso verlängern wie eine niedrigdosierte Kombination aus beiden Immunsuppressiva (Thompson et al. 1998). Eine Hemmung der retinalen und choroidalen Neovaskularisation an Mäusen wurde nach einer intraperitonealen Injektion von Sirolimus in Dosierungen von 2 oder 4 mg/kg täglich beobachtet (Dejnika et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sirolimus systemisch appliziert nur in Kombination mit CsA ausreichend wirksam zur Psoriasis-Therapie erscheint, wobei durch die pharmakokinetische Interaktion eine Reduktion der Nierentoxizität möglich ist. Eine topische Wirksamkeit erscheint dagegen an der Haut nicht ausreichend belegt. Die hochdosierte systemische Applikation ist zur Therapie entzündlicher Augenerkrankungen ausreichend wirksam, wohingegen über eine topische Applikation noch nichts bekannt ist.

3.2.3 Everolimus (SDZ RAD, RAD 001)

Everolimus ($M_r = 958,25$) ist ein partialsynthetisches Derivat von Sirolimus mit höherer Hydrophilie und Wasserlöslichkeit (Abb. 11). Everolimus hat eine polare Hydroxyethylgruppe in Position 40 und wurde zur Verbesserung der geringen und stark variablen Bioverfügbarkeit sowie zum Erreichen einer günstigeren Pharmakokinetik entwickelt (Böhler et al. 1998). Die Bioverfügbarkeit blieb allerdings mit $\approx 16\%$ weiterhin problematisch, während die Halbwertszeit erfolgreich auf ≈ 30 h halbiert werden konnte (vgl. Tab. 1). Everolimus hat in Wasser eine Löslichkeit von < 20 $\mu\text{g/ml}$, in Ethanol und DMSO dagegen > 100 mg/ml (Prüfzertifikat Novartis 2005). Es wurde ein Verteilungskoeffizient von $K = 0,996$ bzw. $\log K = -0,002$ in einem Zweiphasensystem aus Hexan/tert-Butylmethylether/Methanol/Wasser (1:3:6:5) bestimmt (Wang-Fan et al. 2000). Everolimus ist im pH-Bereich zwischen 4,5 und 7 relativ stabil, jedoch nicht in den anderen pH-Bereichen. Die Reinsubstanz enthält das lipophile Antioxidans 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol (3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol, BHT) in einer Konzentration von 0,2 %. Damit wird die Abbaurate von $> 10\%$ auf 1,5 % in vier Wochen Lagerzeit bei 50 °C gesenkt (Navarro et al. 2000).

Wirkungsmechanismus und UAWs sind vergleichbar zu Sirolimus. Die Metabolisierung erfolgt wie bei den anderen Immunsuppressiva vorwiegend in der Leber. Hauptabbauwege sind die O-Dealkylierung und die C-Monooxygenierung (Kuhn et al. 2001). Bei der Dealkylierung wird also auch Sirolimus gebildet. Weitere wichtige Metabolite entstehen durch Hydrolyse der cyclischen Laktonstrukturen. (DAZ 7/2004, Rupprecht et al. 2005).

Studien zur Anwendung in der Ophthalmologie. Es konnte gezeigt werden, dass die perorale Applikation von 1,5 und 2,5 mg/kg Everolimus dosisabhängig zu einer signifikant verlängerten Überlebenszeit allotransplantierte Rattencornea führt (Reis et al. 2000). Die Überlebenszeiten betragen $32,3 \pm 11,3$ und $37,7 \pm 12,5$ d im Vergleich zu $39,7 \pm 12,5$ d unter Therapie mit 10 mg/kg CsA und $12,3 \pm 0,3$ d in der unbehandelten Kontrollgruppe. Dabei war die Zahl transplantatinfiltrierender CD4^+ und CD8^+ T-Lymphozyten verringert. Weiterhin wurden Monotherapien aus 2,5 mg/kg Everolimus peroral oder 40 mg/kg MMF peroral sowie eine Kombination aus 1,5 mg/kg Everolimus und 20 mg/kg MMF auf ihre Wirksamkeit bei der Prävention der Abstoßungsreaktion cornealer Transplantate an der Maus geprüft (Reis et al. 2001). Die Everolimus

Monotherapie verlängerte die Überlebenszeit mit $25,5 \pm 12,5$ Tagen deutlich effektiver als die MMF Monotherapie mit $19,5 \pm 13,9$ Tagen, während die Kombination aus beiden mit $100 \pm 15,8$ Tagen souverän überlegen war. Damit waren alle Überlebenszeiten signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $12,3 \pm 0,3$ Tagen erhöht. Es kann geschlussfolgert werden, dass die Kombination aus Everolimus und MMF eine synergistische Wirksamkeit aufweist, die nicht durch eine pharmakokinetische Interaktion über CYP3A4 und P-gp erklärt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die systemische Applikation von Everolimus ähnlich wie die von Sirolimus bei der Behandlung von Augenerkrankungen wirksam ist. Dagegen liegen zur topischen Applikation bisher weder an der Haut noch am Auge Erkenntnisse vor.

3.3 Hemmung der Nukleotidbiosynthese

Die meisten Zellen können Nukleotide für die DNA und RNA Biosynthese auf zwei Stoffwechselwegen herstellen, nämlich sowohl über die de novo-Synthese als auch über die Wiederverwertung der beim Abbau der Nukleotide entstehenden Basen (Salvage Pathway). Lymphozyten haben dagegen eine sehr geringe Enzymaktivität für den Salvage pathway und müssen daher ihren Bedarf nahezu ausschließlich über die de novo-Synthese decken. Eine Hemmung von Enzymen der Nukleotidbiosynthese führt daher zu einer relativ selektiven Inhibition der Lymphozytenproliferation und häufig auch der Antikörperbildung. Im folgenden Abschnitt wird ausschließlich auf die neueren Vertreter Mycophenolsäure, Leflunomid und FK 778 eingegangen, während die lange bekannten Substanzen Azathioprin und Methotrexat hier unberücksichtigt bleiben sollen.

3.3.1 Hemmstoffe der Purinbiosynthese

3.3.1.1 Mycophenolsäure

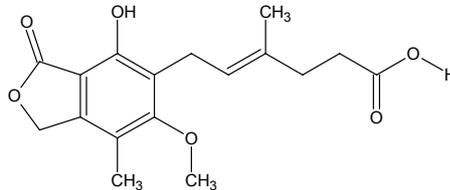


Abb. 12: Strukturformel der Mycophenolsäure

Mycophenolsäure (MPA, $M_r = 320,3$, Abb. 12) ist das Fermentationsprodukt verschiedener *Penicillium*-Arten. Die Substanz ist ein hochaffiner, selektiver, nichtkompetitiver und reversibler Hemmstoff der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase IMPDH (Steinhilber 2005). Dieses Enzym katalysiert die NAD^+ abhängige Oxidation von Inosinmonophosphat in Xanthosinmonophosphat (XMP). XMP wird anschließend im Rahmen eines durch die XMP-Glutamin-Amidotransferase katalysierten Reaktionsschrittes durch Addition einer Aminogruppe aus Glutamin in Guanosinmonophosphat umgewandelt (vgl. Lehninger 2001). Es existieren zwei Isoformen der IMPDH, von denen der Typ I vorwiegend in ruhenden Zellen, der Typ II dagegen vor allem in aktivierten Lymphozyten expremiert wird (Taylor et al. 2005). Mycophenolsäure inhibiert den Typ II fünf mal effektiver als den Typ I (Rupprecht et al. 2005). Die Depletion der Guanosinnukleotide und der Überschuß an Adenosinnukleotiden führt auch zu einer verringerten Aktivierung der 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat(PRPP)-Synthetase und damit zu einer Verminderung der gesamten Purinbiosynthese. Der deutlich antiproliferative Effekt äussert sich in einer Arretierung aktivierter Lymphozyten in der S-Phase des Zellzyklus. Mycophenolsäure hemmt sowohl B- als auch T-Lymphozyten. Darüber hinaus konnte eine apoptotische Wirkung auf humane T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Dagegen bleibt die Produktion von IL 1 und 2 durch die Mycophenolsäure unbeeinflusst (Fulton und Markham 1996). Die Mycophenolsäure ist sowohl als Prodrug MMF (Cellcept[®]) als auch in Form des Natriumsalzes magensaftresistent überzogen auf dem Markt (Myfortic[®]). Letztere Darreichungsform soll durch die gesteuerte Resorption des Wirkstoffes im Dünndarm die Häufigkeit und die Intensität

gastrointestinaler UAW vermindern, welche oft sehr schwerwiegend sind und zu Therapieabbrüchen führen können.

3.3.1.2 Mycophenolat Mofetil (MMF)

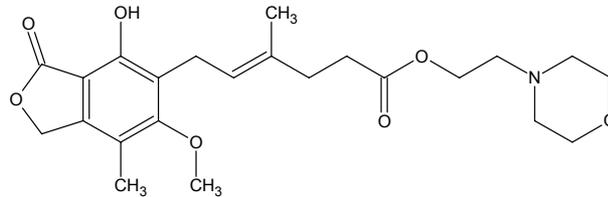


Abb. 13: Strukturformel von MMF

MMF ($M_r = 433,5$; $T_s \approx 96 \text{ °C}$) ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (Abb. 13). MMF ist in Form von Kapseln und Tabletten zur peroralen Anwendung sowie als Pulver zur Herstellung einer intravenös applizierbaren Lösung im Handel (CellCept[®]). Die Zulassung erfolgte zur Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen nach allogener Herz- oder Nierentransplantation in Kombination mit CsA und Glukokortikoiden. Die in der Transplantationsmedizin verabreichten Dosen liegen bei 2-3 g MMF/d, verteilt auf zwei Einzelgaben. MMF ist ein Prodrug. Die Wirkung wird nach Esterhydrolyse durch den aktiven Metaboliten Mycophenolsäure hervorgerufen. Nach peroraler Gabe wird MMF gut resorbiert und durch Gewebsesterasen so schnell hydrolysiert, dass im Plasma kein MMF nachweisbar ist. MPA wird zu ca. 87 % als pharmakologisch inaktives phenolisches Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) renal eliminiert. Biliär ausgeschiedenes MPAG wird zu MPA declucuronidiert, so dass durch den enterohepatischen Kreislauf 6 – 12 h nach der Einnahme ein zweiter Anstieg der MPA-Plasmakonzentration auftreten kann. MPA und MPAG sind im Plasma zu 97 bzw. 83 % an Plasmaproteine gebunden (Rupprecht et al. 2005). Die Halbwertszeit von MPA beträgt im Mittel 11,7 h, die von MPAG 15,7 h.

Die am häufigsten nach Gabe von MMF beobachteten UAW betreffen den Gastrointestinaltrakt. Es können Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abdominalkrämpfe und Diarrhoe auftreten, häufig assoziiert mit opportunistischen Infektionen, z. B. mit dem Cytomegalievirus (Rote Liste 2006). Häufig sind außerdem reversible, dosisabhängige, hämatologische UAW, vor allem Leuko-, Neutro-, und Thrombozytopenie sowie Anämie (Rupprecht et al. 2005). Die UAW treten vermehrt

bei Dosen über 2 g/d auf und verstärken sich bei gleichzeitiger Gabe anderer Immunsuppressiva (Produktmonographie Myfortic[®] 2004). Im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ist die fehlende Nephro-, Neuro- und Hepatotoxizität vorteilhaft. Es treten keine Dyslipoproteinämien, Blutdruckerhöhungen und auch keine erhöhte Inzidenz von Posttransplantationsdiabetes auf (Metz 1996, Rupprecht et al. 2005).

Physikochemische Eigenschaften. MMF ist ein weißes, kristallines Pulver, das leicht löslich in Aceton, löslich in Methanol und wenig löslich in Ethanol ist (Ph. Eur. 2005). MMF hat eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser, die mit 8, 21, 43 bzw. 72 µg/ml in verschiedenen wässrigen Pufferlösungen mit pH 7,4 gemessen wurden (Jahn 2001, Jahn et al. 2002, Produktmonographie CellCept[®] 1996, Scholz 2003). In McIlvains Puffer und in Sörensens Phosphat Puffer von je pH 6 wurden Löslichkeiten von 0,67 bzw. 1,94 mg/ml bestimmt, während in denselben Puffern bei pH 5 Löslichkeiten von 3,33 bzw. 5,08 mg/ml nachgewiesen wurden (Jahn et al. 2001). Folglich kann sich die Löslichkeit in wässrigen Medien bei gleichem pH-Wert in Abhängigkeit vom verwendeten Puffersystem um mehr als 50 % unterscheiden. Die Löslichkeit steigt außerdem mit fallendem pH-Wert an. Bei pH 3,6 wurde eine Löslichkeit von 4,27 mg/ml gemessen (Produktmonographie CellCept[®] 1996), bei pH 2,0 4,07 mg/ml (Lidgate et al. 2002). Die Erhöhung der Löslichkeit beruht auf einer Protonierung des Stickstoffs am Morpholin im sauren Milieu. Der pK_a Wert beträgt 5,6 für die Morpholino- und 8,5 für die Phenolgruppe (Metz 1996, Knapp-Ulrich 2004). Zur Verbesserung der Löslichkeit enthält das Pulver zur Herstellung einer intravenös applizierbaren Lösung daher Citronensäure zur Senkung des pH-Wertes sowie das Tensid Polysorbat 80 zur Lösungsvermittlung. Die starke Abhängigkeit der Löslichkeit vom pH-Wert und der Art der verwendeten Puffersalze schlägt sich auch in einer Vielzahl gemessener Verteilungskoeffizienten nieder. Der Verteilungskoeffizient $\log K_{o/Pufferlösung}$ steigt von -0,5 (pH 2,0) auf 1,99 (pH 5,2) und 2,5 (pH 7,0; Lidgate et al. 2002). Andere Quellen geben den $\log K_{o/w}$ mit 0,47 bei pH 7,0 sowie den $\log K_{o/GBR}$ mit 23,41 an (Scholz 2003), aber auch ein $K_{o/Puffer}$ von 2,95 bei pH 7,0 wurde dokumentiert (Knapp-Ulrich 2004).

Topische Applikation von MMF. 2 proz. MMF eingearbeitet in amphiphiler DAC Basiscreme war bei zweimal täglicher Applikation genauso wirksam bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis wie 0,1 proz. Bethamethason (Jahn 2002). Zur

topischen Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen wurden wässrige Augentropfen auf Basis von HP- β -CD mit 1 proz. MMF entwickelt (Scholz 2003). Am Kaninchenauge appliziert führte diese Zubereitung zu therapeutisch relevanten Konzentrationen an Mycophenolsäure in Cornea und Kammerwasser und war nach 60 min einer 1 proz. MMF Suspension überlegen (Knapp et al. 2003). Der Wirkstoff hat folglich sowohl an der Haut als auch am Auge großes Potenzial für eine topische Applikation, fiel aber durch seine geringe Stabilität auf (vgl. Kapitel 5.2.2). Zur synergistischen Wirksamkeit der systemischen Kombination von MMF mit Everolimus vgl. Kapitel 3.2.3.

3.3.2 Hemmstoffe der Pyrimidinbiosynthese

3.3.2.1 Leflunomid und FK 778

Das Isoxazol-Derivat Leflunomid ($M_r = 270$) ist ein unpolares Prodrug, welches nach peroraler Einnahme rasch schon während des First Pass Effektes in den aktiven Malononitrilamid-Metaboliten A77 1726 umgewandelt wird. Letzterer hemmt reversibel die Dihydrorotat-Dehydrogenase, welche die NAD^+ abhängige Oxidation von Dihydroorotat zu Orotat katalysiert. Diese Reaktion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt zur de novo-Synthese von Uridinmonophosphat, aus dem anschließend die anderen Pyrimidinnukleotide gebildet werden (vgl. Lehninger 2001). Die zelluläre Verarmung an Pyrimidinnukleotiden führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation vor allem in der S-Phase.

Leflunomid (Arava[®]) ist zur Behandlung der aktiven Rheumatoiden Arthritis sowie der aktiven Psoriasis-Arthritis zugelassen. Nach einer Initialdosis von 100 mg/d über drei Tage werden 10-20 mg Leflunomid als Erhaltungsdosis genommen. Zu den UAW gehören gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Diarrhoe (10-30 %), toxische und allergische Hautreaktionen, Haarausfall, Stomatitis, Mundulzera, Gewichtsabnahme, leichte Hypertonie, Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesien und Sehnenscheidenentzündungen.

Anwendung von Leflunomid in der Dermatologie. Leflunomid erhöhte die Überlebenszeit allotransplantierte Haut an der Ratte und war in seiner Wirksamkeit

statistisch nicht von CsA zu unterscheiden (Schorlemmer et al. 1993). Die Wirksamkeit von peroral appliziertem Leflunomid in einer Dosierung von 2,5 – 10 mg/kg bei der Verhinderung der Abstoßungsreaktion allogener Corneatransplantate an der Ratte war vergleichbar zu intramuskulär appliziertem CsA in einer Dosis von 10 mg/kg (Coupland et al. 1994). Am wirksamsten war jedoch die Kombination aus beiden Substanzen.

Im Humanversuch profitierten 58,9 % von 95 Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis von einer Behandlung mit peroralem Leflunomid 100 mg Initialdosis an den ersten drei Tagen und 20 mg/d über vier Wochen, während nur 29,7 % der 91 Patienten aus der Placebogruppe Besserung zeigten (Kaltwasser et al. 2004). 30,4 % der Patienten zeigten eine Verminderung des PASI um mehr als 50 % gegenüber 18,9 % aus der Placebogruppe (Nash et al. 2006). Die einmal tägliche perorale Applikation von Leflunomid scheint daher eine wirksame Therapie der Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zu sein.

FK 778 ($M_r = 308$) ist ein Derivat des aktiven Leflunomid-Metaboliten A77 1726, welches zur Verbesserung der ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften entwickelt wurde. Statt der extrem langen Halbwertszeit des A77 1726 von 15-18 Tagen hat FK 778 nur eine Halbwertszeit von 6-45 Stunden.

3.4 Agonisten von Sphingosin-1-Phosphat Rezeptoren

3.4.1 Einleitung

Sphingosin ist eine der Aminoalkoholkomponenten der Ceramide. Sphingosin wird durch die Sphingosinkinase zu Sphingosin-1-Phosphat (S1P) phosphoryliert (Kleuser 2001). Es konnten fünf G-Protein gekoppelte Rezeptoren des S1P identifiziert werden, die S1P₁₋₅ genannt wurden. S1P stimuliert an diesen Rezeptoren verschiedene Signalwege mit einem breiten Spektrum an Wirkungen, z. B. Mobilisierung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern, Polymerisation von Actin zum Aufbau des Zytoskeletts, Chemotaxis und Zellmigration sowie Flucht der Zellen vor Apoptose (Brinkmann 2004). Die Rezeptoren S1P₁₋₃ sind an verschiedenen Geweben sehr weit verbreitet. S1P₁ ist der dominierende Rezeptor auf Lymphozyten, während S1P₄ vor allem in lymphoiden Geweben und S1P₅ in Milz und der weißen Substanz des

Zentralnervensystems vorkommt. Naive T-Lymphozyten zirkulieren üblicherweise zwischen Blut und lymphatischem Gewebe hin und her. Sowohl B- als auch T-Lymphozyten benötigen den S1P₁ Rezeptor, um aus peripheren lymphatischen Organen in die Blutzirkulation zu wechseln, aber auch die unreifen Thymozyten benötigen ihn, um den Thymus verlassen zu können.

3.4.2 Fingolimod (FTY 720)

FTY 720 ($M_r = 307$; $T_s = 105 - 108$ °C) ist ein synthetisches Derivat des Myriocins (ISP-1), eines Metaboliten des imperfekten Pilzes *Isaria sinclaria*. Diese Ascomyceten Art ist aus der traditionellen chinesischen Medizin bekannt. Wegen der hohen Toxizität des immunsuppressiv wirksamen Myriocins wurden zu Anfang der 90 iger Jahre Strukturanaloga synthetisiert (Fujita et al. 1994, Adachi et al. 1995). Eines davon war FTY 720, welches bei erhaltener immunsuppressiver Wirksamkeit eine deutlich geringere Toxizität als Myriocin aufweist. FTY 720 und Myriocin sind strukturell sehr ähnlich zu Sphingosin (Abb. 14).

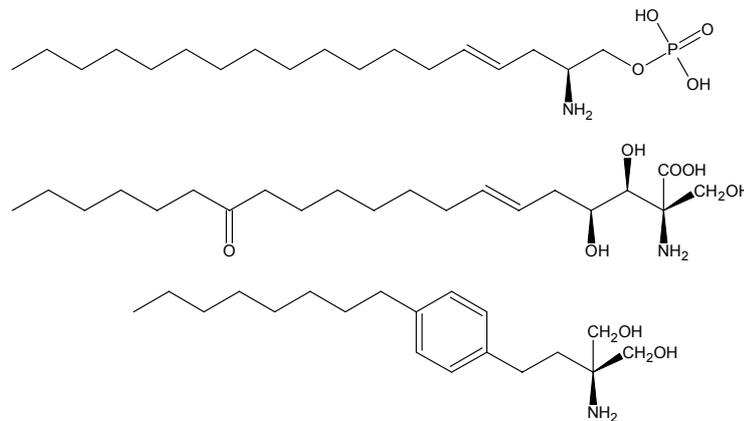


Abb. 14: Vergleich der Strukturformeln von Sphingosin-1-Phosphat, Myriocin und FTY 720

Ebenso wie Sphingosin wird FTY 720 durch die Sphingosinkinase zu FTY 720-P phosphoryliert, welches die eigentliche Wirkform darstellt (Brinkmann et al. 2004). FTY 720-P bindet mit höherer Affinität als S1P an die S1P₁ und S1P₃₋₅ Rezeptoren (Taylor et al. 2005). Von therapeutischer Bedeutung ist vor allem die Bindung an S1P₁, welche die Internalisierung des Rezeptores von der Zellmembran der Lymphozyten mit nachfolgendem Abbau bewirkt. Infolgedessen können die Lymphozyten kein Signal mehr zum Wechsel in die Blutbahn erhalten und verbleiben in den lymphatischen Geweben, z. B. den Lymphknoten oder den Peyerschen Plaques. FTY 720 wirkt auf

naive und aktivierte CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten und auf B-Lymphozyten. Weiterhin wirkt FTY 720 auf Endothelzellen ein und erreicht damit eine Verstärkung der endothelialen Barriere vor allem im Gefäßsystem. Dadurch können die Lymphozyten nicht mehr in die peripheren Entzündungsherde gelangen und damit auch keine transplantierten Organe mehr erreichen. Darüber hinaus zeigten humane Dendritische Zellen in Anwesenheit von FTY 720 eine verminderte immunstimulatorische Aktivität (Müller H. et al. 2005). FTY 720 hemmt im Gegensatz zu den anderen Immunsuppressiva aber nicht die T-Zell-Aktivierung oder Proliferation. Unbeeinflusst bleiben auch die Zytokin- und Antikörperproduktion sowie die restliche humorale Immunantwort. Mit FTY 720 wird daher eine Substanz mit einem völlig neuer Wirkprinzip eingeführt, welche eher immunmodulatorische als immunsuppressive Eigenschaften hat. Die Einzeldosis liegt zwischen 0,25 und 5 mg (Böhler et al. 2002, Kahan et al. 2003, Mistry-Burchardi 2005, vgl. Tab. 1). Ab 1 mg/d ist eine signifikante Reduktion der Blutlymphozytenzahl im peripheren Gewebe zu erwarten.

FTY 720 wird vor allem auf seine Wirksamkeit bei Multipler Sklerose getestet (DAZ 36/2005). Bei dieser Erkrankung greifen die Lymphozyten im zentralen Nervensystem die Myelinscheiden an, welche die Nervenfasern umhüllen und für die Signalübertragung unentbehrlich sind. Kombiniert mit CsA wird die Eignung zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen transplantierten Organe am Menschen untersucht (Kahan et al. 2003). Die Eignung zur Behandlung von Erkrankungen der Haut und des Auges wurde im Tierversuch überprüft. Oral verabreichtes FTY 720 in einer Dosierung von 0,3 und 1,2 mg/kg konnte die Überlebenszeit nach allogener Corneatransplantation an Ratten signifikant erhöhen (Mayer et al. 2004). Die parenterale Applikation von 0,5 oder 3 mg/kg/d führte zu ansteigender Überlebenszeit auf Mäuse transplantierten Rattencornea (Sedlakova et al. 2005). Systemisch appliziertes FTY 720 verminderte dosisabhängig die Intensität der autoimmun Uveoretinitis in Ratten (Kurose et al. 2000). Oral appliziertes FTY 720 in einer Dosierung von 0,1 mg/kg wöchentlich hemmte an Mäusen durch Suppression der IgE Produktion die Entwicklung einer atopischen Dermatitis (Kohno et al. 2004). Es scheint also ein Kandidat für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Auges zu sein. Allerdings ist über die topische Anwendbarkeit noch nichts bekannt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Phytosphingosin könnte eine Einarbeitung von FTY 720 in Ceramidvesikel oder in positiv geladene ceramidhaltige Nanoemulsionen eine interessante Option für eine dermale Applikation sein.