

AMB 2006, 40, 45

Lehren aus der Phase-I-Studie mit dem monoklonalen Antikörper TGN1412

Am 13.3.2006 erhielten sechs gesunde Probanden in London im Rahmen einer Phase-I-Studie in 2-5-minütigem Abstand eine Kurzinfusion (Infusionsdauer: ca. vier Minuten) mit 0,1 mg/kg des humanisierten anti-CD28 monoklonalen Antikörpers TGN1412 (SuperMAB[®]) und zwei Probanden ein Plazebo. Dieser monoklonale Antikörper wurde von Wissenschaftlern der Firma TeGenero AG (Würzburg) entwickelt und von Boehringer Ingelheim produziert. Bei allen sechs Probanden in der Verum-Gruppe traten schwere, z.T. lebensbedrohliche, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf im Sinne eines Toxic-shock-Syndroms mit schweren Kopf- und Gliederschmerzen, starkem Blutdruckabfall, Bewusstseinsbeschränkung und Multiorganversagen. Die Probanden wurden umgehend auf die Intensivstation gebracht und konnten erfolgreich behandelt werden. Inzwischen haben sie das Krankenhaus wieder verlassen können, wobei jedoch Informationen zu etwaigen bleibenden Schäden nicht vorliegen (1, 2).

Wissenschaftlicher Hintergrund: Das CD28-Molekül auf T-Lymphozyten spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Aktivierung als auch bei der Regulation der Immunantwort. Unser Immunsystem unterliegt einer ganzen Reihe von Regulationsmechanismen, die bisher nur ansatzweise verstanden werden, und deren Ziel es ist, einerseits überschießende Immunantworten zu verhindern, andererseits aber eine konsequente und erfolgreiche Abwehr von Krankheitserregern sicherzustellen. Einen solchen Regulationsmechanismus kennt man auch bei der Aktivierung von T-Zellen über den CD28-Rezeptor (3). Vereinfacht ausgedrückt: die T-Zelle kann normalerweise nicht alleine durch die Stimulation über CD28 aktiviert werden, sondern es ist darüber hinaus ein Kontakt der T-Zelle über den T-Zell-Rezeptor mit einem Antigen notwendig, das auf dem MHC-Molekül einer Antigen-präsentierenden Zelle präsentiert wird (Abb. 1). Dies ist unter physiologischen Bedingungen auch sinnvoll, da die T-Zellen nur spezifisch bei Kontakt mit Antigenen von Krankheitserregern aktiviert werden sollen (3). Somit wird diese immunologische Waffe nur nach Entsicherung, d.h. durch die Präsentation eines Antigens über das MHC-Molekül, scharf gemacht.

Grundlagenwissenschaftlern der Universität Würzburg ist es gelungen, monoklonale Antikörper (MAK) gegen CD28 in der Maus herzustellen, die es möglich machen, die T-Zellen zu aktivieren, ohne dass ein Kontakt zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen stattgefunden hat (Abb. 1). Damit wird ein physiologischer Kontrollschritt umgangen und die Sicherung entfernt (4).

Neben der Aktivierung von T-Zellen bewirkt die Stimulation von CD28 jedoch auch eine Hochregulation von Molekülen (z.B. CTLA-4, CD152), welche die T-Zell-Aktivierung antagonisieren und dadurch die Immunantwort regulieren können. Nach relativ neuen Erkenntnissen zur Regulation der Immunantwort wird diese Funktion über CD4-positive T-Zellen vermittelt, die auf ihrer Oberfläche in großer Dichte CD25 (Interleukin-2-Rezeptor) exprimieren. Ein weiteres Merkmal dieser Zellen ist die Expression eines im Zellkern lokalisierten Transskriptionsfaktors (Foxp3). Mäuse mit einer Mutation dieses Transskriptionsfaktors sterben an einer inflammatorischen Autoimmunerkrankung. Diese regulatorischen T-Zellen sind in der Lage, immunologische Antworten herunter zu regulieren. Man kann also durch Zugabe solcher Zellen die Immunantwort auf Antigene abschwächen. Zurzeit ist unklar, ob diese Funktion Antigen-spezifisch oder -unspezifisch ist. Vieles spricht jedoch dafür, dass diese Zellen eher Antigen-unspezifisch sind, und es existieren erste Hinweise, dass solche Zellen nach einer T-Zell-Stimulation, z.B. nach Infektionen, in den betroffenen Geweben vermehrt gefunden werden (Übersicht und Originalzitate zu diesem Abschnitt bei 5).

Der SuperMAB[®] TGN1412: Es konnte beim Nagetier (Ratte, Maus) gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit TGN1412 eine Expansion regulatorischer T-Zellen induziert wird, ohne dass diese Tiere Zeichen einer deutlichen Aktivierung von T-Zellen aufweisen. Diese experimentellen Befunde führten dazu, dass das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet für TGN1412, Stimulation des Immunsystems bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, aufgegeben und stattdessen die immunologische Aktivität des MAK zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose, genutzt werden sollte (4). Auch bei Affen wurden diese experimentellen Befunde bestätigt, jedoch leider bis heute nicht publiziert. Mit diesem Wissen hat man nach Humanisierung des MAK (F_C-Fragment des Maus-MAK wurde gentechnologisch

durch humanes F_C-Fragment ersetzt) dieses Prinzip an freiwilligen, immunologisch gesunden Probanden getestet. Die schweren UAW der Phase-I-Studie am Menschen waren unerwartet. Bisherige, allerdings unvollständige Informationen deuten darauf hin, dass es offensichtlich zu einer überschießenden Stimulation des Immunsystems mit Komplementaktivierung, massiver Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Toxic-shock-ähnlichen Symptomen gekommen ist. Die Probanden haben erfreulicherweise diese akute starke Immunaktivierung überstanden. Eine genaue wissenschaftliche Aufarbeitung der immunologischen Vorgänge muss jedoch noch erfolgen und veröffentlicht werden. Möglicherweise wird bei den Probanden im weiteren Verlauf noch eine Expansion regulatorischer T-Zellen auftreten, die evtl. auch die Anfälligkeit für Infektionen erhöht. Wie lange eine solche Expansion regulatorischer T-Zellen beim Menschen dann anhalten wird, ist bisher unbekannt.

Lehren für die Zukunft: Die Ereignisse im Rahmen der Phase-I-Studie mit TGN1412 verdeutlichen, dass immunmodulatorische Ansätze zwar attraktiv, aber auch sehr gefährlich sein können. Biotech-Firmen, insbesondere aber die pharmazeutische Industrie, haben in den letzten Jahren enorme Profite durch die Entwicklung und den Einsatz von "Biological response modifiers" (BRM) bei Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatoider Arthritis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch bei Tumorerkrankungen gemacht. Häufig wurden diese Wirkstoffe in beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen, ohne dass ihre genauen Wirkungsmechanismen und UAW ausreichend untersucht und verstanden worden waren. Wie gefährlich aber der Eingriff ins menschliche Immunsystem ist, lässt sich keineswegs durch Experimente an Nagetieren oder Affen vorhersagen. Die sehr begrenzte Aussagekraft präklinischer Untersuchungen von BRM, u.a. auch aufgrund Spezies-spezifischer biologischer Wirkungen, ist seit vielen Jahren bekannt und durch unerwartete klinische Toxizität bei der Verabreichung von Zytokinen und MAK bestätigt worden (6). So haben klinische Erfahrungen bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen gezeigt, dass akute Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund verstärkter Freisetzung inflammatorischer Zytokine, lebensbedrohlicher Reaktivierung bakterieller oder viraler Infektionen, aber auch Tumore, vor allem maligne Lymphome, durch MAK ausgelöst werden können (7). Wir haben über das „Cytokine release syndrome“ sowie Parvovirus-B19-Infektionen unter Rituximab

(MabThera[®]; 8, 9), über lebensbedrohliche Reaktivierungen von Tuberkuloseerkrankungen unter dem TNF-alpha-Antagonisten Infliximab (Remicade[®]; 10) und über die Entwicklung tödlicher Infektionen mit dem JC-Virus unter Natalizumab (Tysabri[®]; 11) ausführlich berichtet. Der jetzige Vorfall ist für Experten deshalb keineswegs überraschend, da die Aktivierung des Immunsystems durch TGN1412 mit klinischen Symptomen auch eine der erwarteten UAW dieser Phase-I-Studie sein musste (1-3). Das Ausmaß dieser Reaktion war allerdings überraschend.

Verlautbarungen der Biotech-Firma TeGenero und der englischen Arzneimittelbehörde MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), dass in der Phase-I-Studie keine Fehler (z.B. bei Herstellung und Dosierung des MAK) von Seiten des Herstellers (TeGenero), der mit der Durchführung der Studie beauftragten Firma (Parexel) oder des Produzenten (Boehringer Ingelheim) gemacht wurden, werden nicht ausreichen, um das Vertrauen von Probanden, Patienten und der Öffentlichkeit in Phase-I-Studien wiederherzustellen (12). Gefordert werden müssen neben einer unabhängigen Untersuchung und Publikation der Vorgänge in London insbesondere regulatorische Maßnahmen, die die Phase-I-Studien mit neuen, immunologisch aktiven Wirkstoffen in Zukunft sicherer machen.

Fazit: Man sollte in Zukunft bei der Übertragung tierexperimenteller immunologischer Ergebnisse auf den Menschen wesentlich vorsichtiger sein. Derartige Substanzen dürfen bei ihrem ersten klinischen Einsatz nicht mehreren Personen gleichzeitig, sondern zunächst nur einem Probanden verabreicht werden. Der Proband, der ein neues immunmodulatorisches Arzneimittel erhält, muss klinisch und immunologisch sehr genau und engmaschig untersucht werden. Probanden müssen über mögliche schwerwiegende UAW bis hin zum Tod aufgeklärt werden. Die Kontrolle der Langzeitfolgen dieser Arzneimittel muss über mehrere Jahre fest vorgeschrieben werden. Schließlich ist zu fordern, dass bei der Entwicklung von MAK mehr Geld in die Erforschung ihrer Wirkungsmechanismen investiert wird, damit die biologischen Grundlagen der Wirksamkeit, aber auch möglicher UAW, besser verstanden werden.

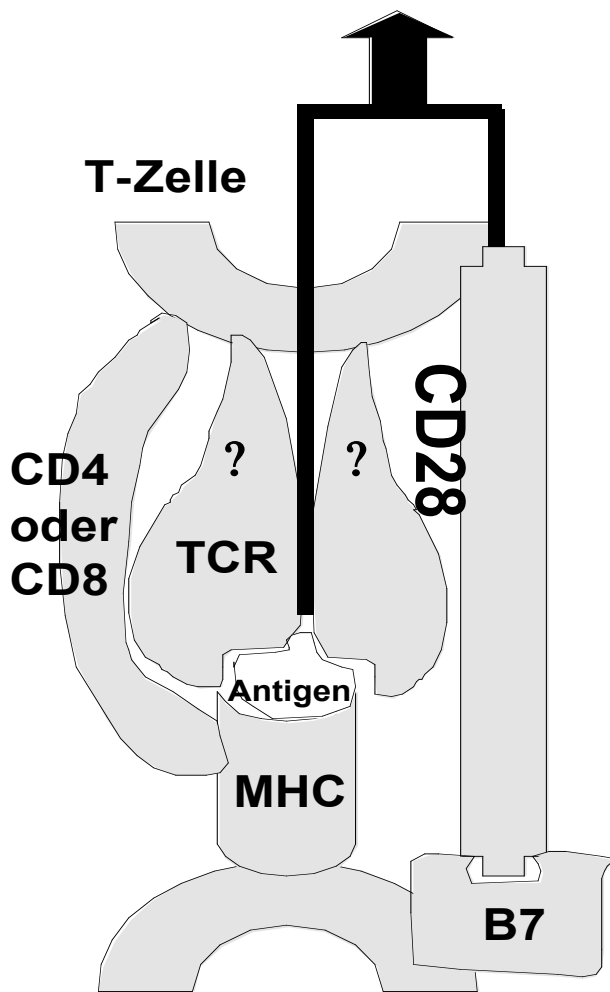
Literatur

1. Goodyear, M.: BMJ 2006, **332**, 677.

2. Marshall E.: Science 2006, **311**, 1688.
3. Bour-Jordan, H., und Blueston, J.A.: J. Clin. Immunol. 2002, **22**, 1.
4. Hünig, T., und Dennehy, K.: Immunology Letters. 2005, **100**, 21.
5. Jiang, H., und Chess, L.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 1166.
6. Principles of Antineoplastic Drug Development and Pharmacology. Hrsg.: R.L. Schilsky, G.A. Milano, M.J. Ratain. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hongkong, 1996.
7. Bongartz, T., et al.: JAMA 2006, **295**, 2275.
8. AMB 2000, **34**, 78a.
9. AMB 2002, **36**, 33.
10. AMB 2002, **36**, 6b.
11. AMB 2005, **39**, 49.
12. Dtsch. Ärztebl.: 2006, **103**, B836.

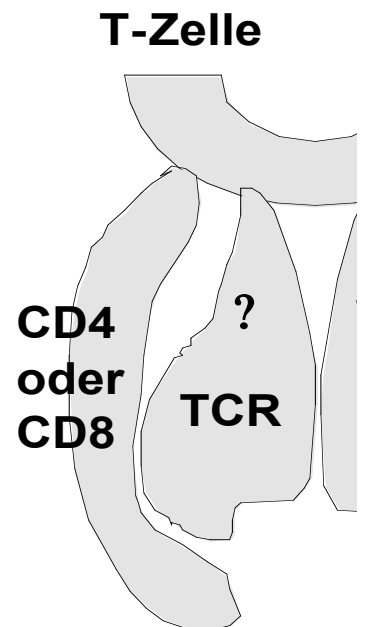
Abbildung 1
Aktivierung von T-Zellen. Physiologischer (links) und pharmakologischer Weg (rechts)

Physiologische T-Zell-Aktivierung



Antigen-präsentierende Zelle

T-Zell-Aktivier Super-anti-C (TGN14'



Super-anti-

Die humane T-Zelle hat eine Schlüsselfunktion in der Regulation des Immunsystems. Physiologischerweise wird die T-Zelle nur aktiviert, wenn zwei Rezeptoren stimuliert werden (linke Seite). Der "Superantikörper" TGN1412, der in der Londoner Phase-I-Studie eingesetzt wurde, kann die T-Zellen über die Stimulation nur eines Rezeptors aktivieren (rechte Seite). TCR = T-Zell-Rezeptor (besteht aus zwei Ketten: α und β); MHC = Haupthistokompatibilitäts-Komplex (Major Histocompatibility Complex); mit diesem Molekül wird das Antigen von der Antigen-präsentierenden Zelle (meist Makrophage) der T-Zelle präsentiert.