

Die medikamentöse Therapie beim Lymphödem: Medikamenteninduzierte Lymphangiogenese

Prof. Dr. Michael Jeltsch, Universität Helsinki & Wihuri Research Institute

Abstract zum 3. Schweizer Lymphsymposium, Zürich, 4. September 2021

Das Lymphgefäßsystem reguliert die Flüssigkeitsbalance zwischen Blut und Interstitium, indem es überschüssige Gewebsflüssigkeit aufnimmt und zurück ins Blut transportiert. Das Wachstum und die Funktion sowohl des Blutgefäßsystems als auch des Lymphgefäßsystems werden von Signalmolekülen reguliert. Die wichtigsten Signalmoleküle für Gefäße sind die Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktoren, deren englische Abkürzung VEGF auch im Deutschen gebräuchlich ist (Vascular Endothelial Growth Factors). Für das Wachstum der Lymphgefäße ist vor allem der Wachstumsfaktor VEGF-C verantwortlich.

Bei Lymphödemen kann man zwischen primären und sekundären Lymphödemen unterscheiden: Primäre Lymphödeme werden durch Gendefekte hervorgerufen, und sind relativ selten. Sekundäre Lymphödeme auf der anderen Seite sind das Resultat von Umwelteinflüssen, so z.B. von Unfällen, chirurgischen Eingriffen, oder von Parasiten.

Allerdings führen bei weitem nicht alle Brustkrebsoperationen zu einem Lymphödem des Arms, ebenso wie nicht alle, die jahrelang auf Lateritböden barfuß laufen, von dem Mineralstaub des Bodens eine Podokoniose entwickeln. Obwohl sowohl Podokoniose als auch das Brustkrebs-OP-assoziierte Lymphödem als sekundäre Lymphödeme betrachtet werden, spielen bei beiden die Gene eine prädispositionierende Rolle. Umgekehrt gibt es auch Probanden mit klassischen "Lymphödem-Mutationen", bei denen klinisch kein Lymphödem diagnostizierbar ist. Bei diesen sind u.a. die Interaktionen bestimmter Gene, die eine Ausprägung des Lymphödems verhindern. Daher sind 100% primäre oder 100% sekundäre Lymphödeme nur seltene Extremfälle auf einem Spektrum, und die meisten Lymphödeme das Resultat eines Zusammenspiels von Genen und Umwelteinflüssen.

Oft wird hervorgehoben, dass es keine pharmakologisch wirksamen Substanzen für die ursächliche Behandlung von Lymphödemen gibt. Dies ist nicht ganz korrekt, abhängig von der Ursache des Lymphödems. Wenn z.B. die erhöhte Durchlässigkeit der Kapillarwände zu einem Ödem führt, können u.U. ähnliche Substanzen wie bei chronisch-venöser Insuffizienz zum Einsatz kommen, um die Durchlässigkeit der Blutgefäße und damit die Bildung von Gewebsflüssigkeit zu reduzieren. Und ohne Zweifel bekämpfen antiparasitär wirksame Medikamente wie z.B. Avermectin und dessen Derivate ursächlich Lymphödeme, die durch Fadenwürmer hervorgerufen werden.

Das Hauptaugenmerk dieses Vortrags liegt allerdings auf solchen Medikamenten, die selbst imstande sind, das Wachstum von Lymphgefäßen (Lymphangiogenese) anzuregen. Tatsächlich gibt es nur wenige Substanzen die dazu direkt in der Lage sind. Die bekannteste unter ihnen ist der Wachstumsfaktor VEGF-C.

VEGF-C wird als inaktive Vorstufe vom menschlichen Körper produziert. Bevor VEGF-C das Wachstum neuer Lymphgefäße anregen kann, muss er durch die enzymatische Entfernung von Teilen seiner eigenen Polypeptidkette aktiviert werden. Zwei andere Proteine, das proteinspaltende ADAMTS3-Enzym und das Helferprotein CCBE1 sind für die Aktivierung von VEGF-C während der Embryonalentwicklung notwendig. Nur das dabei freigesetzte reife VEGF-C ist in der Lage, den VEGFR-3 zu aktivieren, und damit die Neubildung von Lymphgefäßen anzuregen.

Zwei der Medikamente, die in den letzten Jahren in klinischen Studien getestet wurden sind Ketoprofen/Ubenimex und Lymfactin. Dass Ketoprofen beim akut chirurgisch erzeugten Lymphödem eine Volumenreduzierung bewirkt, wurde 2009 in der Maus gezeigt. Nachdem klar wurde, dass die-

ser Effekt auf der Hemmung des Enzyms 5-Lipoxygenase beruht, wurden nachfolgende Studien mit dem ähnlich wirksamen, aber spezifischeren Medikament Bestatin durchgeführt.

Obwohl zwei klinische Pilotstudien mit Ketoprofen kaum Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit zeigten, wurde eine Phase II-Studie mit Bestatin begonnen, die erwartungsgemäß zeigte, dass es sich nicht für die Therapie des chronischen Lymphödems eignet. Die Gründe für das Scheitern liegen wahrscheinlich im Wirkmechanismus von Bestatin, welches die physiologische Regenerierung der Lymphgefäße nach deren Zerstörung (also bei einem akuten Lymphödem) unterstützt, aber unfähig ist, neues Wachstum von Lymphgefäßen bei einem chronischen Lymphödem anzuregen.

Genau diese Anregung des Wachstums ist der Wirkmechanismus von Lymfactivin. Lymfactivin ist eine Gentherapie, bei dem das Gen für VEGF-C mit einem modifizierten Adenovirus der ersten Generation (AdVEGF-C) in den Körper eingeschleust wird. Vom Virus infizierte Zellen beginnen VEGF-C zu produzieren, bis sie nach wenigen Wochen vom Immunsystem ausgeschaltet werden. Daher eignet sich diese Therapie für eine kurzfristige Stimulierung der Lymphangiogenese. AdVEGF-C existiert seit 1999, und wurde in einer Kollaboration der Universitäten Helsinki und Kuopio entwickelt.

Die ersten klinischen Studien mit Lymfactivin wurden 2016 begonnen. Ziel war es, die Erfolgsquote von Lymphknotentransplantationen zu verbessern. Lymphknotentransplantationen werden bei Lymphödemem u.a. eingesetzt, weil Lymphknoten VEGF-C produzieren und damit das Lymphgefäßwachstum anregen. In Maus-Experimenten wurde gezeigt, dass sich die Integrationsquote transplanterter Lymphknoten durch Behandlung mit AdVEGF-C signifikant erhöhen lässt.

Weil die Therapie sicher war und gut toleriert wurde, wurden 2018 in Finnland mit Phase 2-Studien begonnen, die 2019 nach Schweden ausgeweitet wurden. Im Frühjahr 2021 wurden die klinischen Lymfactivin-Studien abrupt abgebrochen, weil sich die Firma auf ihre ZNS-Medikamentenentwicklung konzentrieren will. Gleichzeitig stellte sich heraus, dass die Ergebnisse der Phase-2 bezüglich der Wirksamkeit nicht statistisch ausgewertet werden können, weil die Verteilung der Patienten in die Lymfactivin- und die Placebo-Gruppe nicht zufällig erfolgt war. Seitdem sucht die Firma nach einem Partner, der bereit ist, die unterbrochenen Studien wieder aufzunehmen.

Was braucht eine Lymphödem-Medizin, um erfolgreich zu sein? Ketoprofen/Bestatin war ein Tablette, deren Wirksamkeit sich auf ein kurzes Intervall nach einem operativen Eingriff beschränkte. Die Verabreichung von Lymfactivin ist andererseits logistisch und experimentell nicht einfach. Dazu kommt, dass wir nicht wissen ob ein kurzer VEGF-C-Schub für chronische Lymphödempatienten ausreicht. Was wir benötigen ist eine Kombination: eine oral verabreichte Medizin, die ähnlich wie Lymfactivin lymphangiogen wirkt. Gibt es so eine Medizin? Tatsache ist, dass der Löwenanteil aller potentiellen Lymphödem-Medikamente nie auf ihre Wirksamkeit getestet worden ist. Die zentralen molekularen Ereignisse der Lymphangiogenese kann man in Zellkultur rekapitulieren. Und Zellkultur lässt sich automatisieren. Dieses sogenannte High-Throughput-Screening (HTS) lässt sich auch auf Lymphödem-Medikamente anwenden, aber niemand hat es bisher versucht.

Wir müssen „nur“ unsere bisherigen Zellkultur-Methoden an das HTS anpassen und dann eine Bibliothek von chemischen Verbindungen oder Medikamenten austesten. Der HTS-Roboter und die Bibliothek stehen uns zur Verfügung. Wir suchen zur Zeit nach Geldmitteln für dieses Projekt.

Prof. Dr. Michael Jeltsch
Universität Helsinki & Wihuri Research Institute
Viikinkaari 5E (4051)
FIN-00790 Helsinki
+358-2941-25514 (Labor)
+358-50-3200235 (Privat)
michael@jeltsch.org
<https://jeltsch.org>
<https://mjlab.fi>