

Immunsuppressive Therapie

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Indikationen

- Autoimmunerkrankungen
- Allergische Reaktionen
- Organtransplantation

ADULT LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: Cause Of Death (Deaths: January 1992- June 2006)

CAUSE OF DEATH	0-30 Days (N = 1,427)	31 Days – 1 Year (N = 2,128)	>1 Year – 3 Years (N = 1,827)	>3 Years – 5 Years (N = 1063)	>5 Years – 10 Years (N = 1,097)	>10 Years (N = 148)
BRONCHIOLITIS	6 (0.4%)	103 (4.8%)	505 (27.6%)	319 (30.0%)	295 (26.9%)	35 (23.6%)
ACUTE REJECTION	67 (4.7%)	43 (2.0%)	34 (1.9%)	9 (0.8%)	8 (0.7%)	0
LYMPHOMA	1 (0.1%)	55 (2.6%)	39 (2.1%)	17 (1.6%)	31 (2.8%)	7 (4.7%)
MALIGNANCY, OTHER	1 (0.1%)	55 (2.6%)	104 (5.7%)	83 (7.8%)	94 (8.6%)	11 (7.4%)
CMV	0	72 (3.4%)	22 (1.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0
INFECTION, NON-CMV	290 (20.3%)	775 (36.4%)	439 (24.0%)	195 (18.3%)	198 (18.0%)	24 (16.2%)
GRAFT FAILURE	404 (28.3%)	409 (19.2%)	335 (18.3%)	200 (18.8%)	197 (18.0%)	34 (23.0%)
CARDIOVASCULAR	154 (10.8%)	89 (4.2%)	57 (3.1%)	51 (4.8%)	57 (5.2%)	9 (6.1%)
TECHNICAL	117 (8.2%)	58 (2.7%)	13 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	1 (0.7%)
OTHER	387 (27.1%)	469 (22.0%)	279 (15.3%)	185 (17.1%)	211 (19.2%)	27 (18.2%)



ISHLT

2007

J Heart Lung Transplant 2007;26: 782-795



Nach 3 Jahren leiden über 30 % ,
nach 5 Jahren mehr als 50 %
aller Empfänger an einer
obliterativen Bronchiolitis !!!

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Die hyperakute Abstoßung ...

- ...tritt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Transplantation auf
- ...ist bedingt durch präformierte Antikörper gegen ABO bzw. HLA Antigene des Spenders und...
- ... kaum zu therapieren

Die akute Abstoßung...

- ...beginnt innerhalb von Tagen bis Wochen
- ...ist bedingt durch zytotoxische T-Zellen
- ... kann behandelt werden !

Die chronische Abstoßung...

- ... ist nicht zu verhindern, aber zu verzögern.
- ... führt typischerweise zu Transplantatvaskulopathien, mit Infiltration von CD4 Zellen, Makrophagen usw.
- ... führt zu Fibrosierung, Vernarbung und Funktionsverlust des Organs.

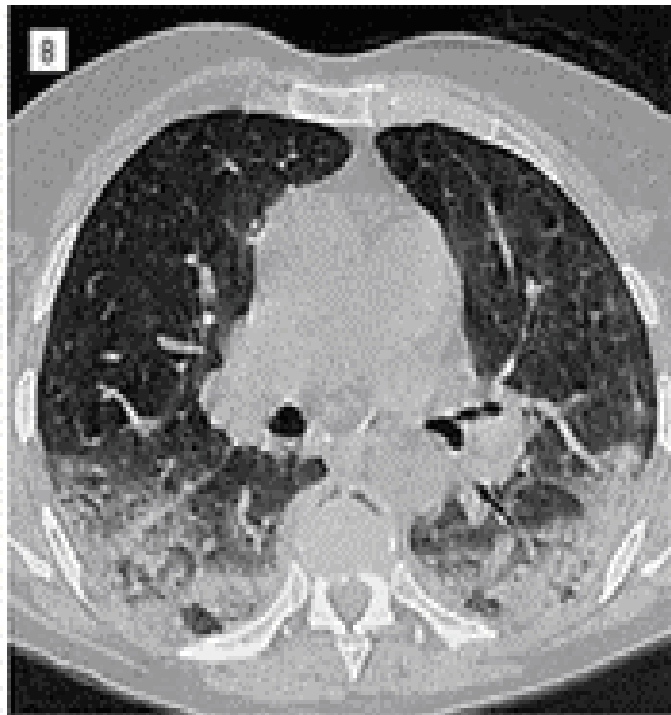
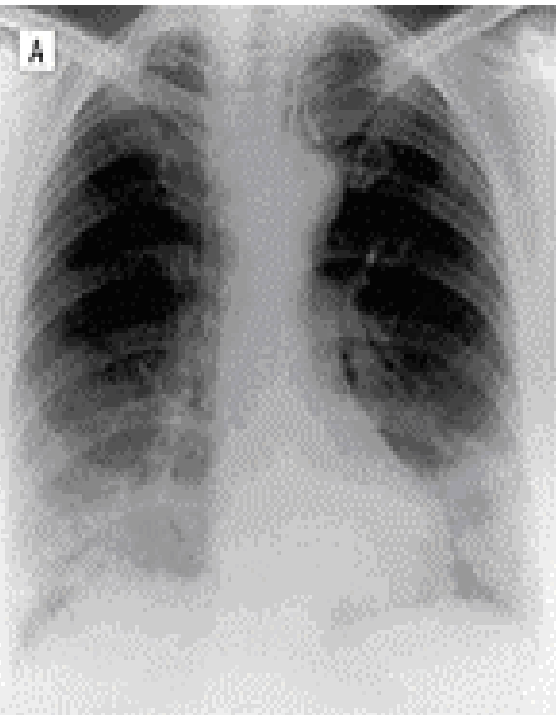
Beispiele für chronische Abstoßung:

- Koronararteriosklerose nach Herz-TPL
- Nephrosklerose nach Nieren-TPL
- Bronchiolitis Obliterans nach
Lungentransplantation

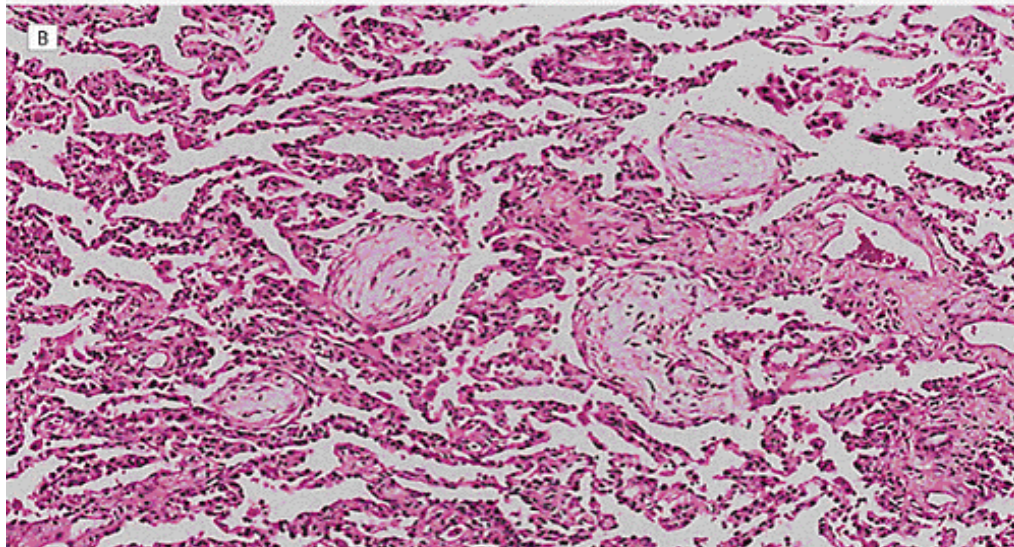
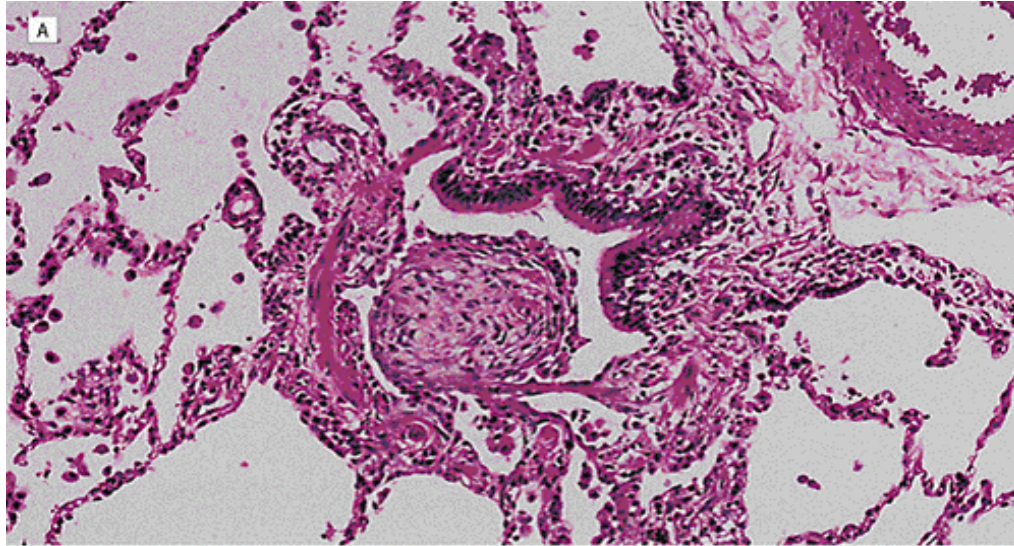
Bronchiolitis obliterans

- langsam beginnend, meist unaufhaltsame Verschlechterung der Lungenfunktion
- Vernarbung und Zerstörung der Bronchiolen
- „Pfröpfe“ in den kleinen Atemwegen und Alveolen
- Einteilung durch Messung des FEV1

Bronchiolitis obliterans (1)



Bronchiolitis obliterans (2)



Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

Medikamentöse Prophylaxe

- IL2-Synthese-Hemmer
- Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation
- Monoklonale Antikörper

Interleukin 2

- Von TH Zellen gebildet
- Wachstumsfaktor für T/B/NK – Zellen
- Hauptangriffspunkt für immunsuppressive Therapie

IL-2 als Therapeutikum

- Metastasierendes Nierenzellkarzinom
- Melanom (?)
- HIV (?)



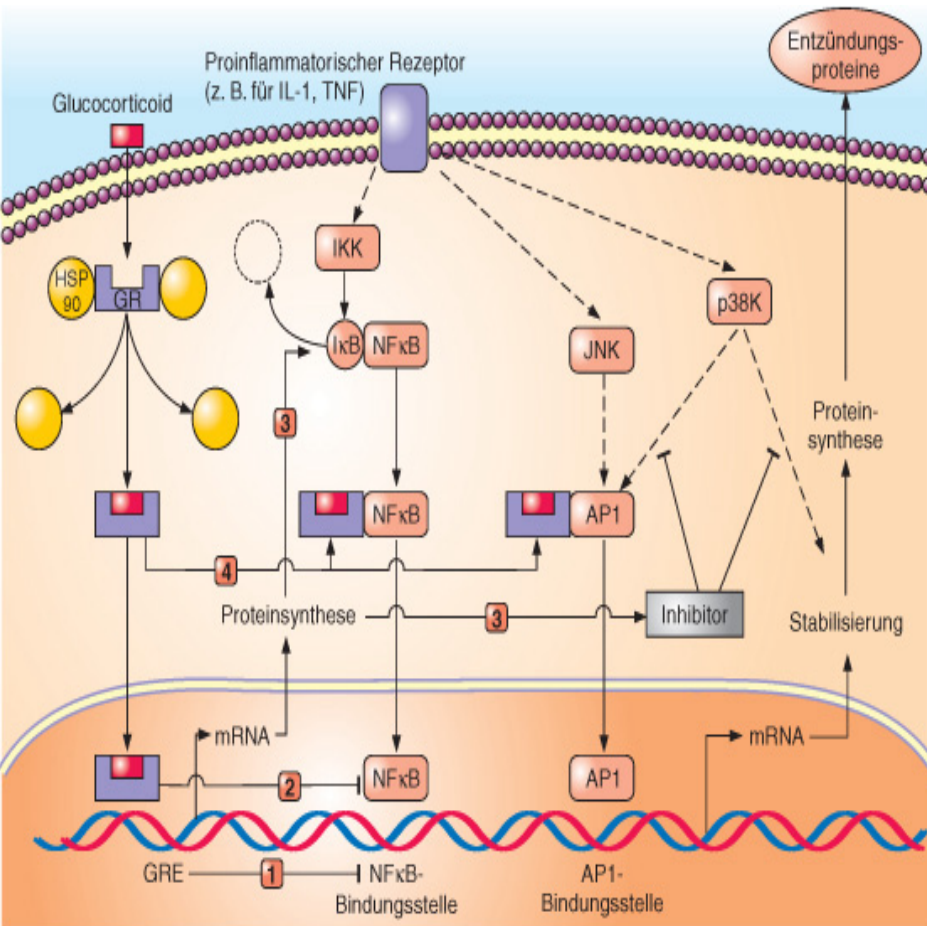
Medikamentöse Prophylaxe

- **IL2-Synthese-Hemmer**
- Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation
- Monoklonale Antikörper

IL2-Synthese-Hemmer

Glucocortikoide, Cyclosporin,
Tacrolimus

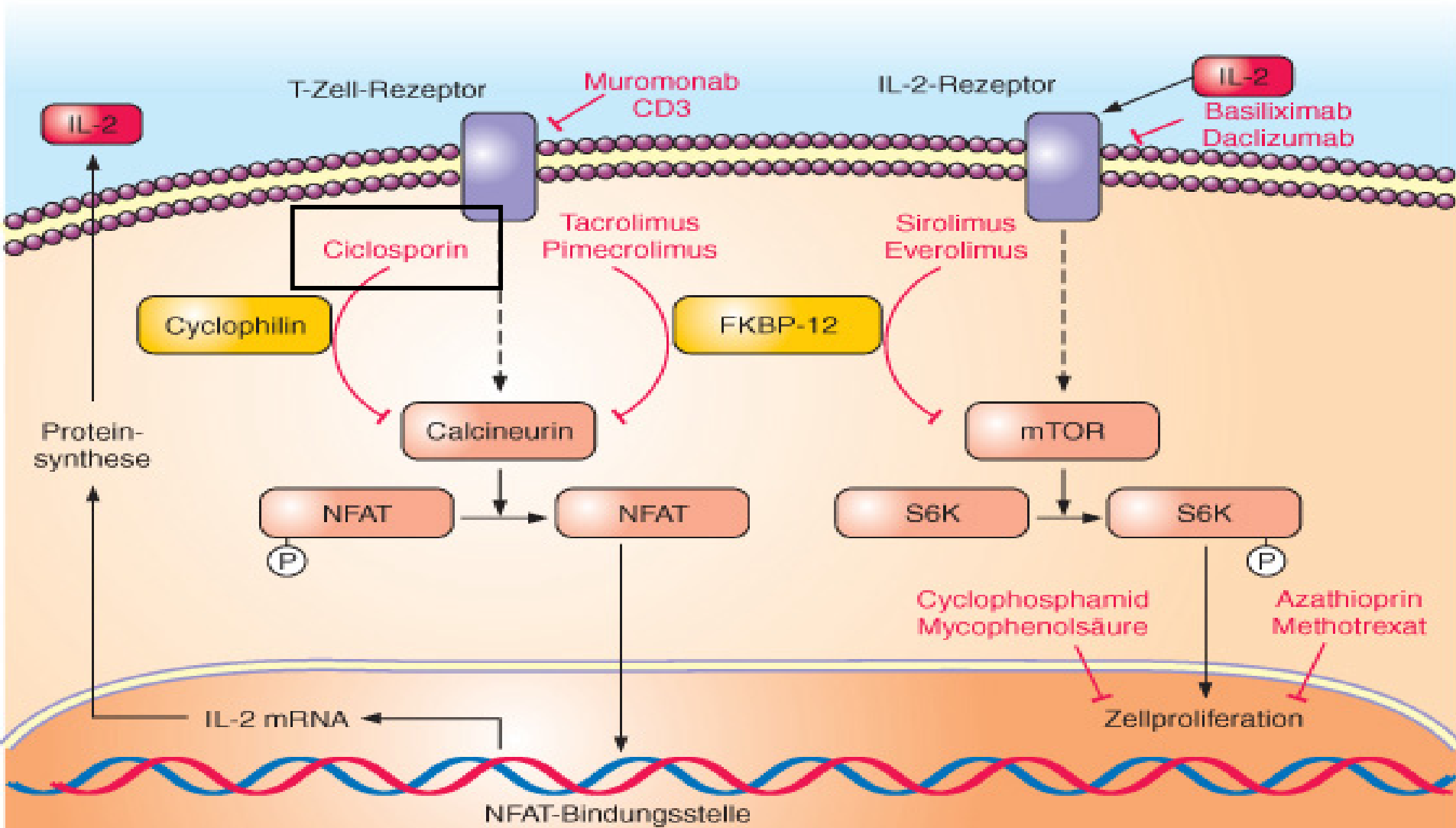
Glucocorticoide



ult.de

- Hemmung der IL-1,2 Synthese
- Breite Anwendung
- CAVE: Cushing-Syndrom

Cyclosporin & Tacrolimus

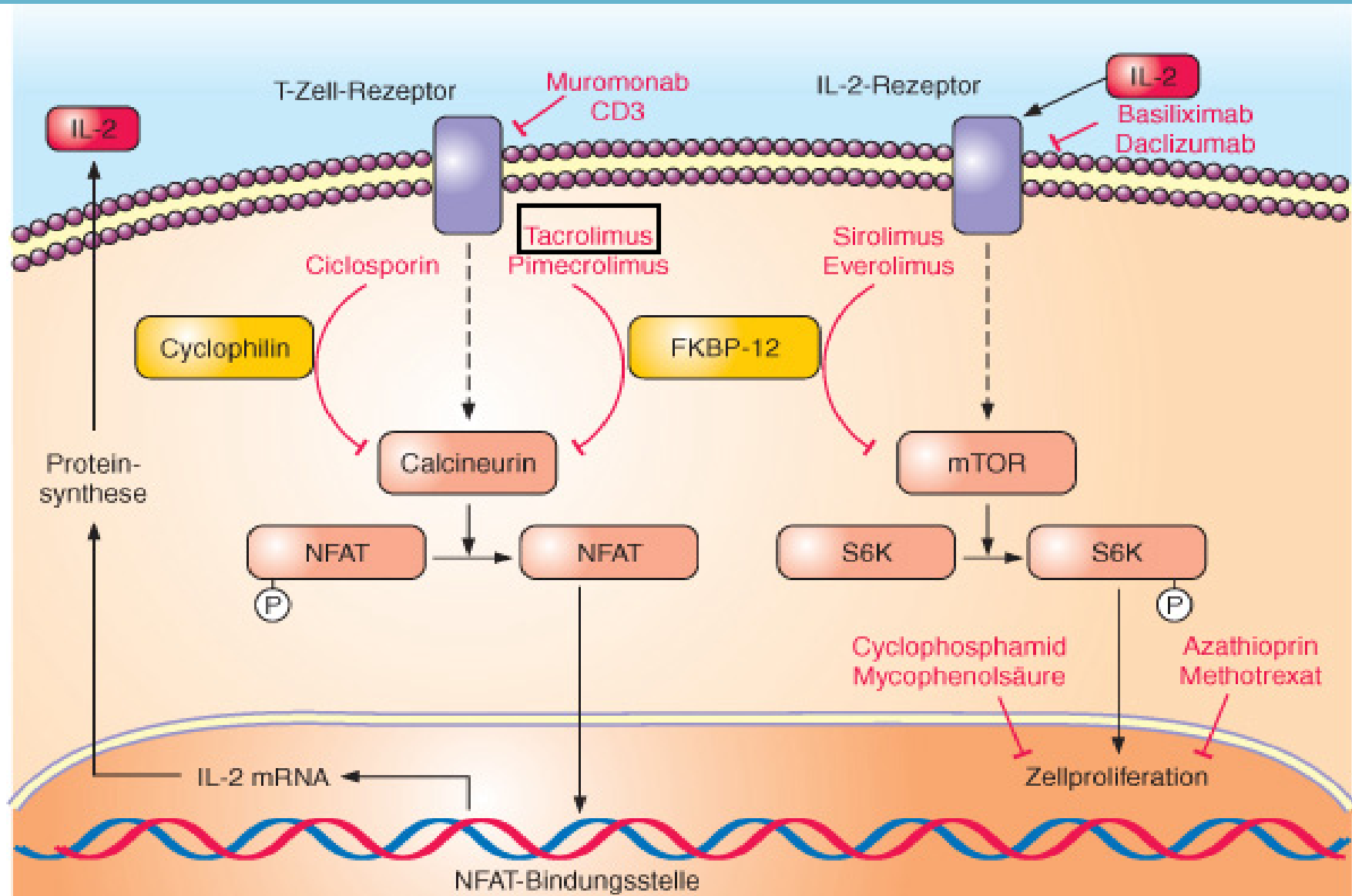


Hemmung der IL-2-Synthese
($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Cyclosporin A

- Goldstandard
- Calcineurin-Inhibitor
- Unterschiedliche Bioverfügbarkeit (P-Glykoprotein, CYP 3A) → Plasmaspiegel messen !
- Nephrotoxisch



Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Tacrolimus

- Makrolid Antibiotikum
- Wirkmechanismus ähnelt Cyclosporin
- FK-binding-protein-12
- Epithelgängig (lokale Anwendung bei atopischer Dermatitis)

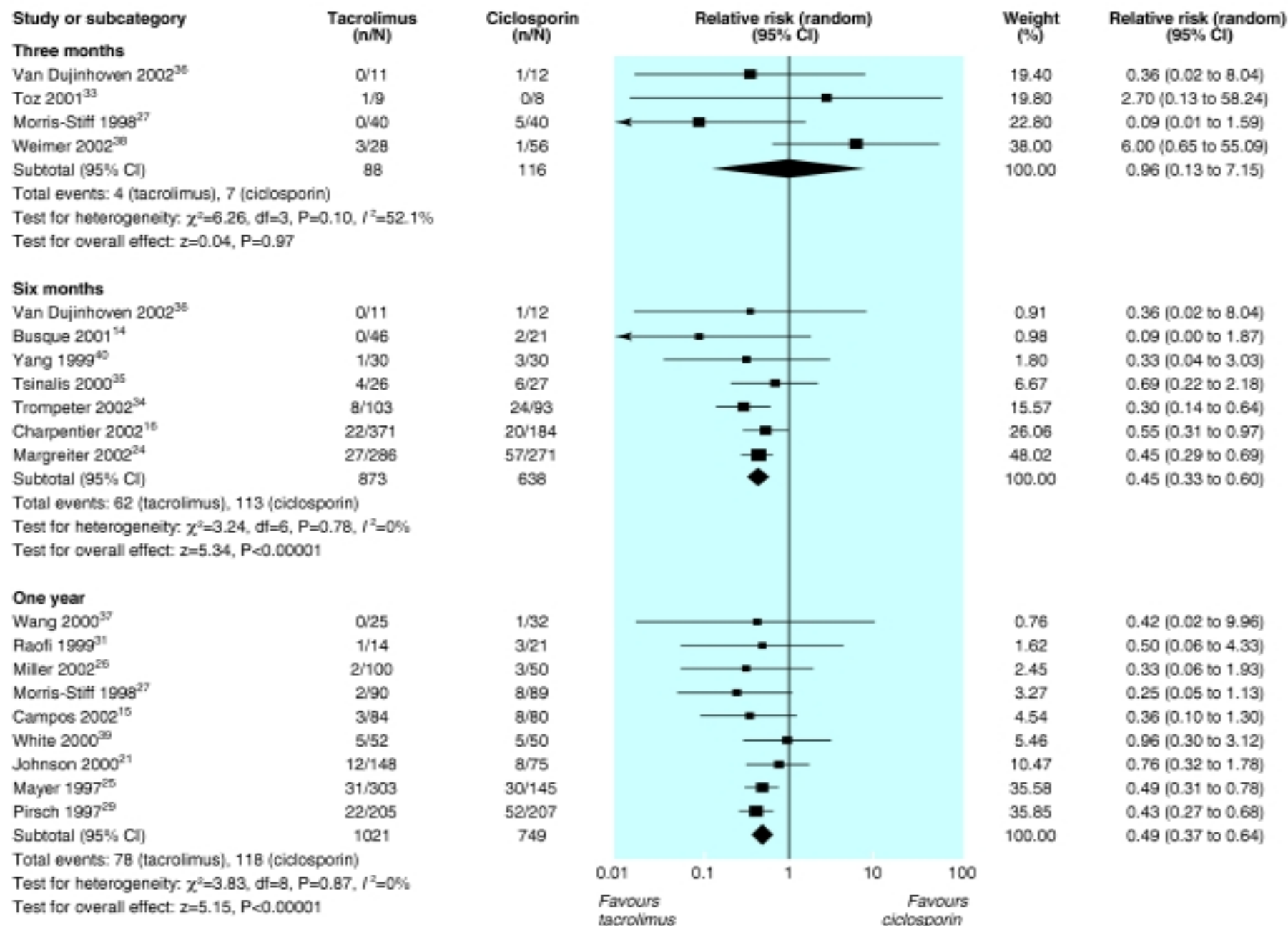
Ciclosporin vs. Tacrolimus

Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data

Angela C Webster, Rebecca C Woodroffe, Rod S Taylor, Jeremy R Chapman, and Jonathan C Craig

BMJ. 2005 October 8; 331(7520): 810. doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE.

PMCID: 1246079

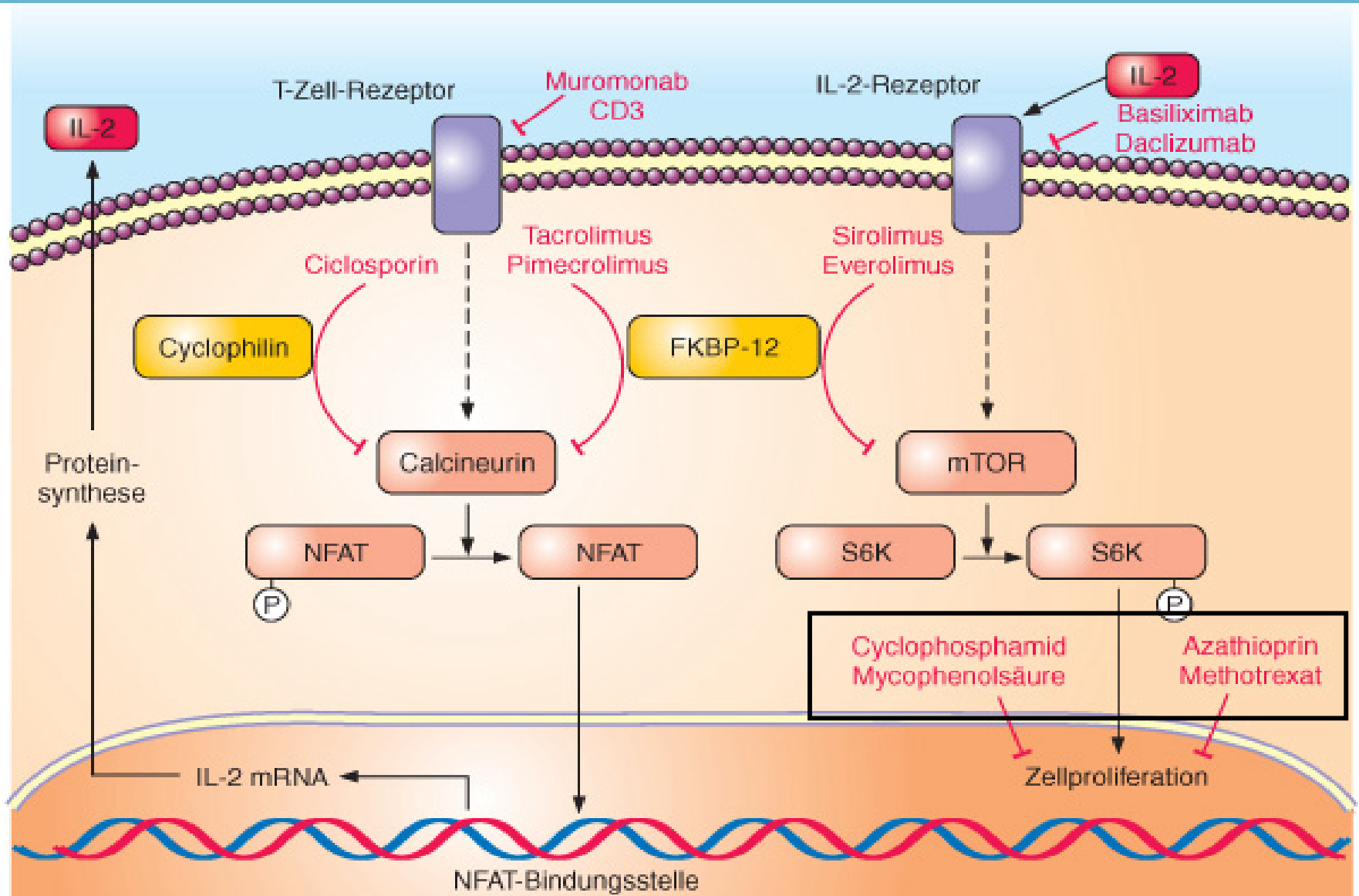


Substanzen

- ~~IL2-Synthese-Hemmer~~
- **Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation**
- Monoklonale Antikörper

Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation

Cyclophosphamid, Azathioprin,
Methotrexat, Mycophenolsäure



Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Zytostatika

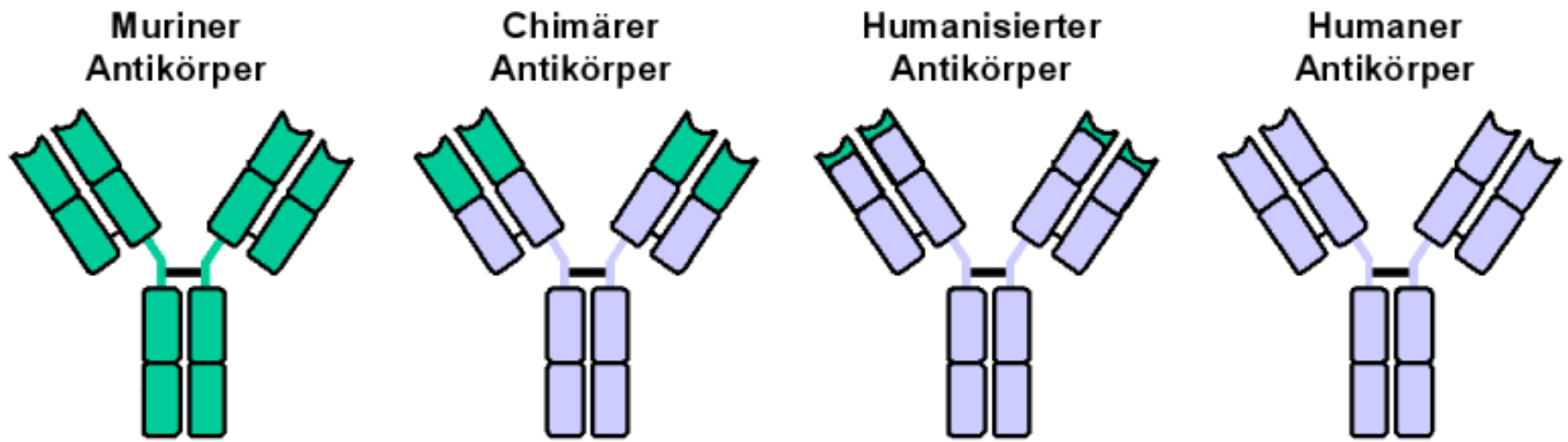
- Cyclophosphamid (alkylierend)
- Azathioprin (Antimetabolit)
- Methotrexat (Hemmung der DHR)
- Mycophenolsäure (Hemmung der Purinsynthese)

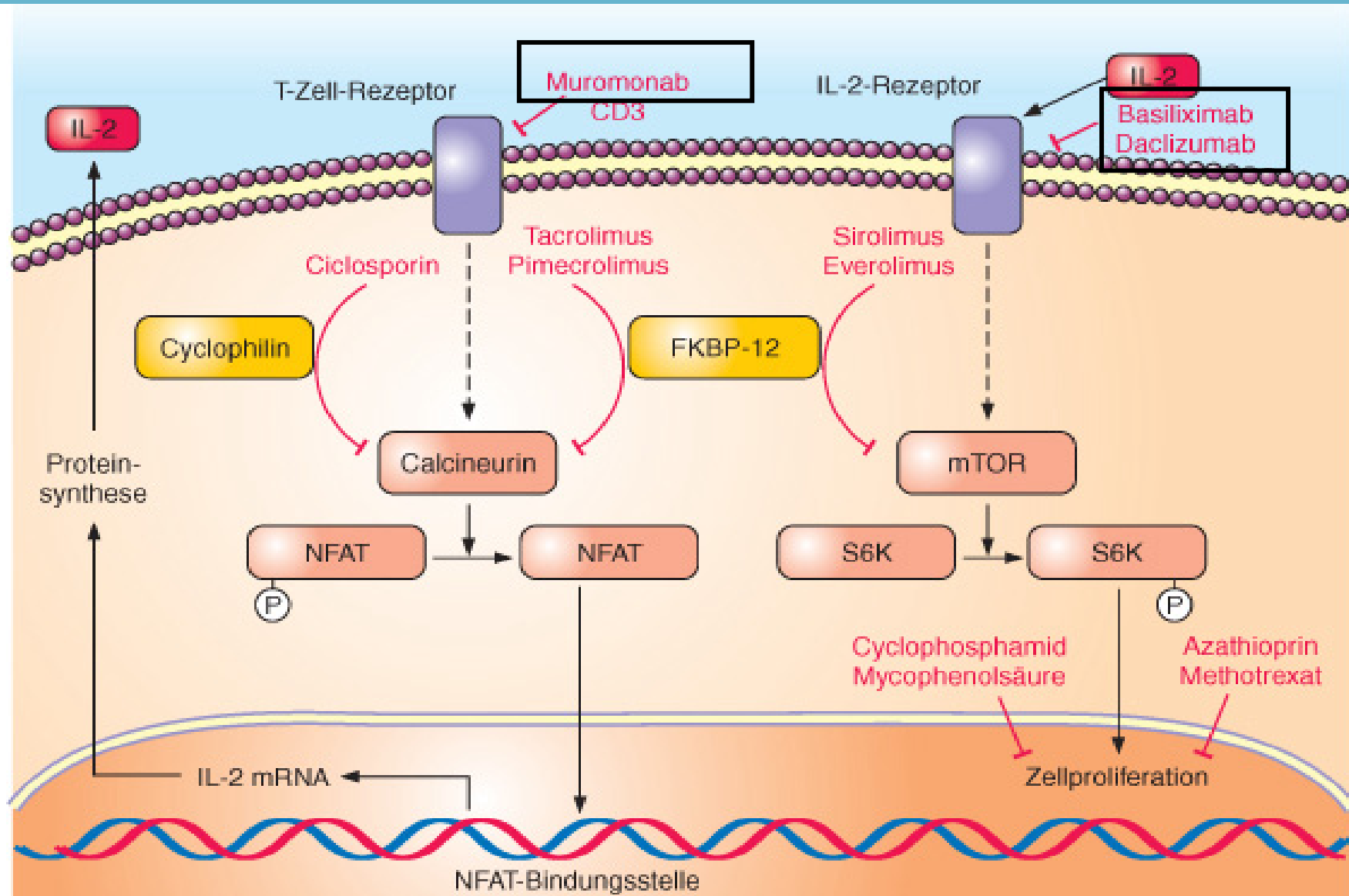
Substanzen

- ~~IL2-Synthese-Hemmer~~
- ~~Hemmer der IL2 induzierten Zellproliferation~~
- **Monoklonale Antikörper**

Monoklonale Antikörper

Muromonab, Basiliximab und Daclizumab





Hemmung der IL-2-Synthese
 ($\rightarrow G_0 \rightarrow G_1$)

Hemmung der IL-2-induzierten
 Zellproliferation ($\rightarrow G_1 \rightarrow S$)

Muromonab

- Muriner CD3 Antikörper
- Therapie von Abstoßungskrisen
- CAVE: Cytokin-Freisetzungs-Syndrom nach komplementvermittelter Lyse von T-Zellen

Basiliximab und Daclizumab

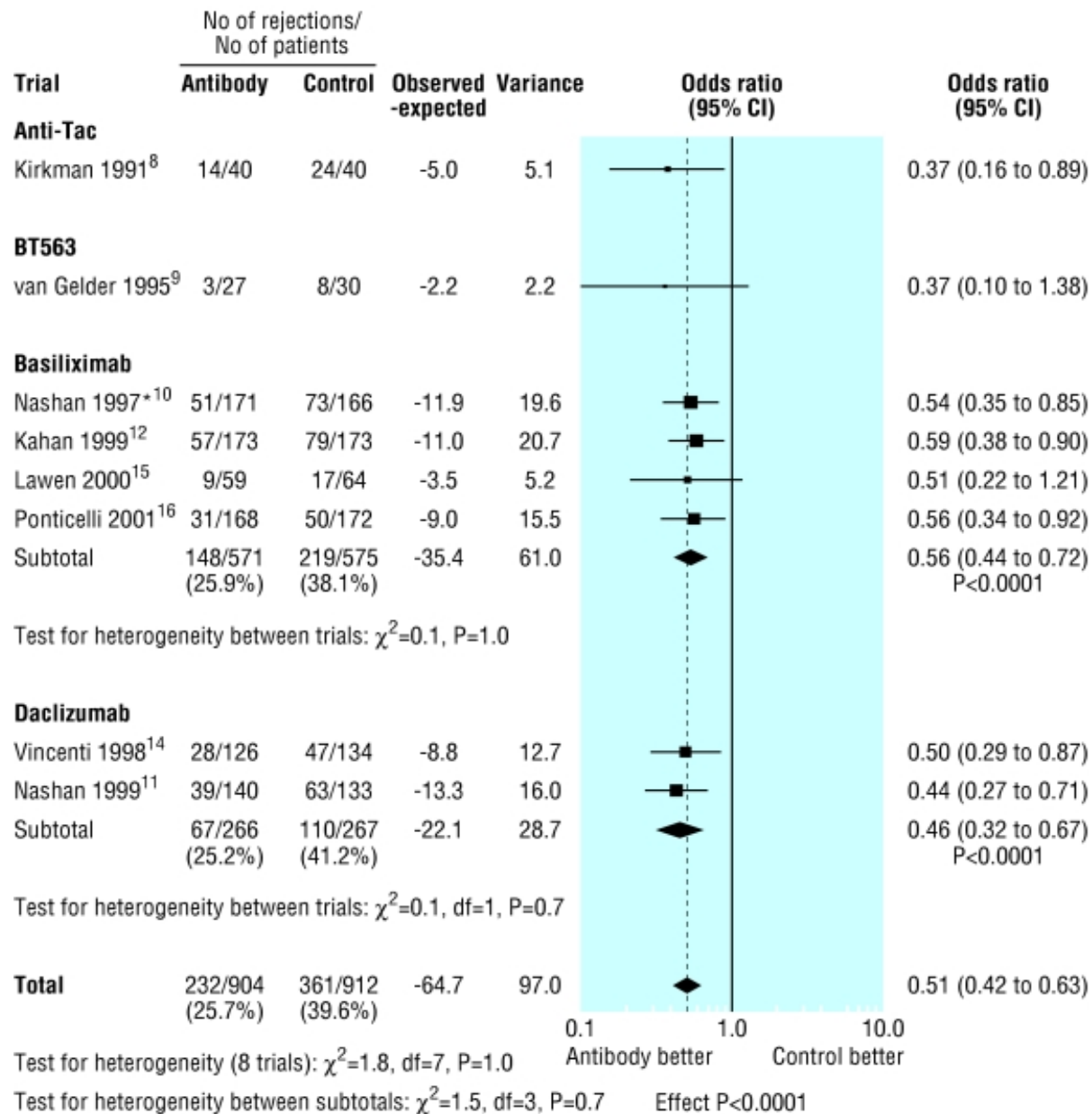
- Chimäre Antikörper gegen IL-2 Rezeptor
- kein CFS

Bringen Antikörper etwas ?

Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials

Dwomoa Adu, Paul Cockwell, Natalie J Ives, Jonathan Shaw, and Keith Wheatley

BMJ. 2003 April 12; 326(7393): 789. doi: 10.1136/bmj.326.7393.789.
PMCID: 153097



* One centre was excluded from this analysis because biopsy samples were not taken according to protocol

Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Triple therapy
 - Induktionstherapie
- **CMV Infektionen**

Therapieschema

- Klassische 3er Kombination:
 - Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison
- Heute immer häufiger:
 - Tacrolimus statt Cyclosporin A
 - Mycophenolsäure statt Azathioprin
- Nebenwirkungen: Infektanfälligkeit, erhöhtes Malignomrisiko

Induktionstherapie (1)

- In den ersten 3 bis 6 Monaten ist das Risiko einer akuten Abstoßung am höchsten
- → Zu Beginn stärkere Immunsuppression
- Cave: PTLD, Virusinfektionen

Induktionstherapie (2)

- ALG (Anti-Lymphozyten-Globulin)
- **ATG (Anti-Thymozyten-Globulin)**
- Thymoglobulin
- Daclizumab (Zenapax®)
- Basiliximab (Simulect®)
- Alemtuzumab (Campath®)
- **Muromonab (OKT3)**

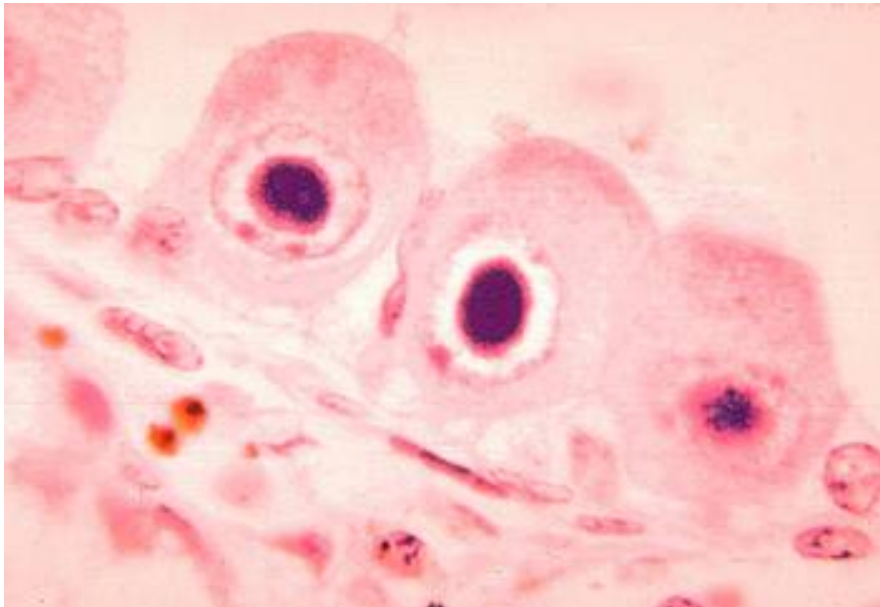
Übersicht

- **Einleitung**
- **Abstoßungsreaktionen**
 - Hyperakut
 - Akut
 - Chronisch
- **Medikamentöse Prophylaxe**
 - Interleukin2-Synthese-Hemmer
 - Proliferationshemmer
 - Antikörper
- **Therapieschema**
 - Induktionstherapie
 - Triple therapy
- **CMV Infektionen**

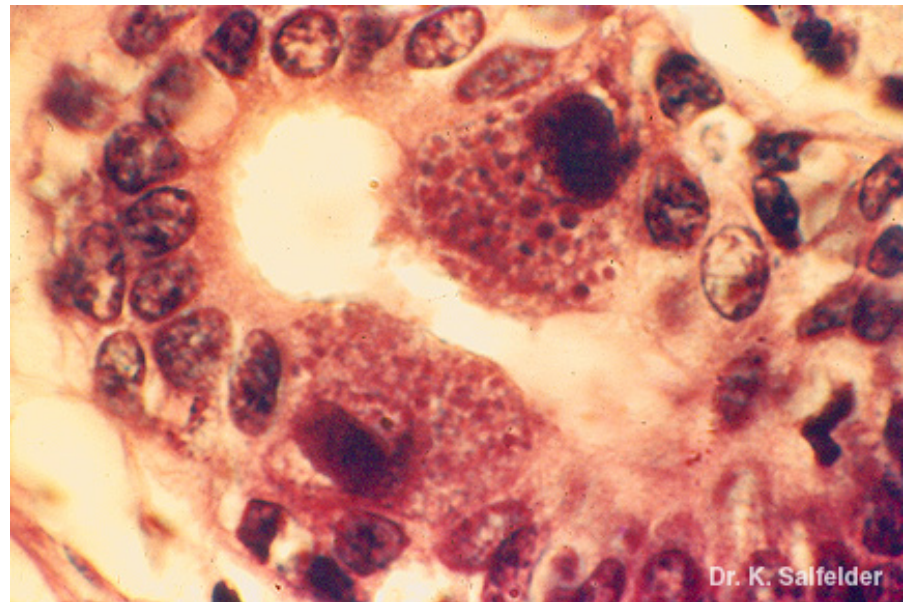
CMV

- DNA-Virus
- Herpesviren
- 60-90 % der Erwachsenen sind CMV-Antikörper (IgG) positiv
- die häufigste Infektion in der Transplantationsmedizin
- Diagnostik: Serologie (PCR, AK)

CMV



CMV infizierte Zelle



Befallener Nierentubulus

Risiko:

- *Tabelle 2.3-2: CMV-Erkrankung in soliden Organtransplantatempfängern*

Transplantiertes Organ CMV-Erkrankung (%)
Prädisponiertes Organ

Niere	8-32
Leber	22-29
Herz	9-35
Niere-Pankreas	50 Pankreas
Dünndarm	22 Darm
Herz-Lunge	39-41 Lunge

Quelle: nach Sia und Patel 2000

- *Tabelle 2.3-1: CMV-Antikörper-Konstellationen und Infektionsrisiko*

Empfänger (E)
Spender(S)/Blutprodukte
Infektionsart

seronegativ (E-) seronegativ (S-)	kein Risiko
seronegativ (E-) seropositiv (S+)	Primäre Infektion
seropositiv (E+) seronegativ (S-)	Reaktivierung
seropositiv (E+) seropositiv (S+)	Superinfektion

CMV Spezifische Immunglobuline

- Passive Immunisierung
- In Österreich zwei Präparate (Cytoglobin® und Cytotect®)
- Keine einheitliche Dosierung
- Kosten/Nutzen Abwägung

Immunglobuline vs. Virustatika

**Prophylaxe/Therapie Dauer der
Behandlung & Preis pro
Gesamttherapie [EUR]**

CMVIG 5 Monate: 2x/Mo. 13.000 –
14.000 EUR.

Ganciclovir 14 Tage: 2x/d i. v. 1.000 EUR.

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit !

Markus Paulhart und Christian Hörth