



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Ciclosporin

Bedeutung für Transplantationsmedizin

Stefan Janik



Tolypocladium inflatum = Schlauchpilz 1970



Meilensteine der Transplantationsmedizin(1)

1900 – AB0 Blutgruppensystem -> Bluttransfusionen

1902 – 1. **autogene Transplantation** bei Hunden durch Emerich Ullmann in Wien verwendete Magnesiumröhrchen zur Gefäßverbindung.

1. **Xenotransplantation** Hund – Ziege

1904 – genähte Gefäßverbindungen: Alexis Carrel und Charles Guthrie

1908 – Phänomen der Hypothermie

1933 – 1. **allogene Nierentransplantation** eines toten Spenders in der Ukraine. Die Niere arbeitet jedoch zu keiner Zeit

1944 – Erstbeschreibung der immunologischen Toleranz von Peter Medawar als Problem bei Hauttransplantationen

Meilensteine der Transplantationsmedizin(2)

1954 - 1. erfolgreiche Nierentransplantation am 23.12.1954 durch Dr. Joseph Murray Boston, USA. „**Isotransplantation**“ - eineiige Zwillinge

1958 - Entdeckung des **HLA-Systems** durch **Prof. J. Dausset**, Paris, Frankreich

1959 – Boston, Paris: Nierentransplantation bei zweieiigen Zwillingen. Abstoßungsreaktion wird durch **Bestrahlung** verzögert

1960 Entdeckung und **1962** Markteinführung von Azathioprin als Immunsuppressivum

1963 - 1. **Lebertransplantation** durch Dr. T. Starzl und 1. isolierte **Lungentransplantation** durch Dr. J. Hardy. **1. Xenotransplantation** zwischen Mensch und Schimpanse

- In-situ-Perfusion verlängert Organüberleben
- Kombination von Steroiden und Azathioprin verstärken die Immunsuppression



Meilensteine der Transplantationsmedizin(3)

- 1967 1.Herztransplantation** in Südafrika durch Prof. C. Barnard
Jon Van Rood et al. – HLA Moleküle bedeutenden Einfluss auf die
Annahme von Organen und Überlebenszeit der Patienten (Eurotransplant)
- 1968** - Erste Herz-Lungen-Transplantation durch Prof. D. Cooley, USA
- 1970** – Entdeckung von **Ciclosporin A** in norwegischem Boden
- 1976** – Publikation der immunsuppressiven Wirkung von Ciclosporin A,
nach anfänglichen Schwierigkeiten mit der Gallenik (Olivenöl, Kakaopulver)
- 1977** – hervorragende Ergebnisse im Tierexperiment; klinisch jedoch
nephrotoxische Nebenwirkungen
- 1982** – Ciclosporin A kommt als Sandimmun® auf den Markt -> Zahlen an
Transplantationen steigen massiv an = **1.selektives Immunsuppressivum**

Meilensteine der Transplantationsmedizin(4)

1984 – Tacrolimus wird entdeckt und **1993** in Japan zugelassen

1989 – 100.000ste Nierentransplantation

2000 - ca. 470.000 Nieren, 74.000 Lebern, 54.000 Herzen und etwa 10.000 Lungen (<http://transplantation-cbf.charite.de/27.1.14>)

2013 – Bilanz an Transplantation durch Eurotransplant

- **2959 Nieren**
- **1419 Lebern**
- **59 Pankreas**
- **563 Herzen**
- **663 Lungen (ca. 120 Thoraxchirurgie AKH Wien)**
- **14 Herz-Lunge**

5677 Transplantationen 2013

Ciclosporin A

Erstes selektives und hochpotentes Immunsuppressivum!!!

Standardtherapie bis dahin waren **Azathioprin** und **Steroide**,
welche neben ihrer immunsuppressiven positiven Wirkung,
massive Nebenwirkungen hatten; u.a.

Knochenmarksdepression (Azathioprin), DM, Cushing Syndrom,
Osteoporose, Glaukom, Hautatrophie,...(Steroiden)

Startschuss/Voraussetzung für moderne Transplantationsmedizin

Pharmakologische Facts - Ciclosporin

- Orale Bioverfügbarkeit: 20-50%
- Intensive Cytochrom P450- Oxidation in der Leber
- Hohe Plasmaproteinbindung, 60-70% an Erythrozyten und 10-20% an Leukozyten gebunden

Merke: Spiegelbestimmung im Blut notwendig!!!! (C2 Wert)
zu niedrige Spiegel -> Abstoßung
zu hohe Spiegel -> Toxizität

Beginn 10-14mg/kg -> Reduktion auf 2-6mg/kg/d bis Erreichen des Talspiegels: 100-400ng/ml unter ständiger Kontrolle

Nebenwirkungen:

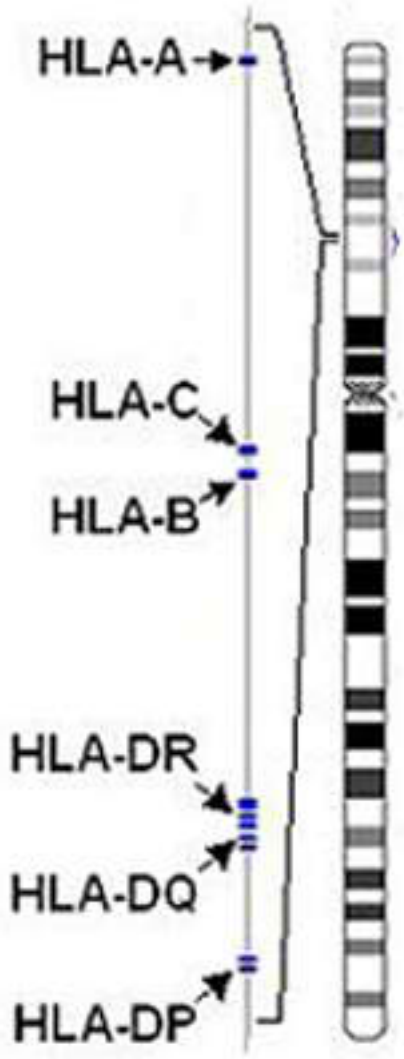
1. Nephrotoxizität: renale Vasokonstriktion, Schädigung von Tubuli, Anstieg von Retentionsparametern

DD: Nierentransplantatabstoßung!!!

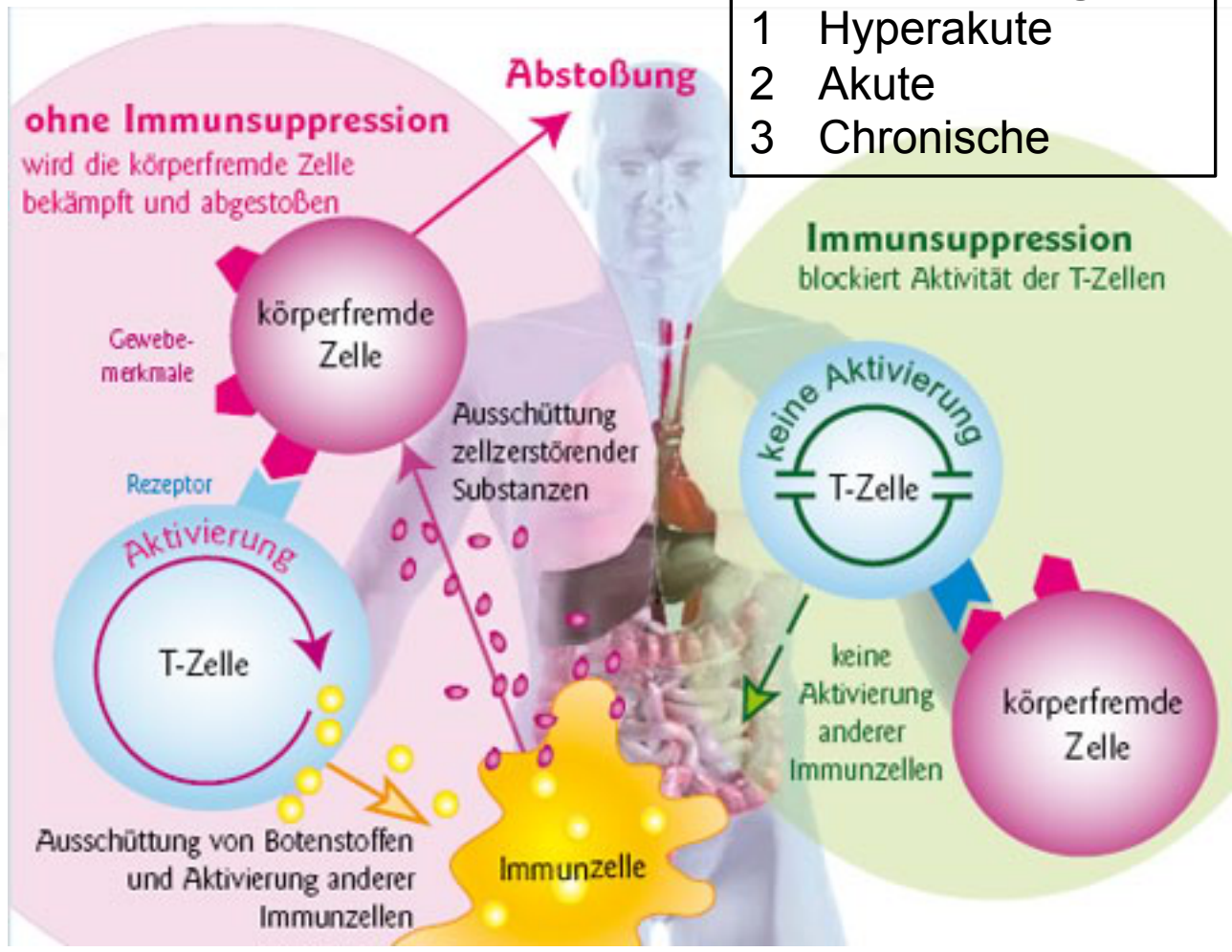
2. Neurotoxisch: Tremor, Parästhesien,...

3. Infekte & Malignome

Warum Immunsuppression???



Abstoßung	
1	Hyperakute
2	Akute
3	Chronische



Nierentransplantation

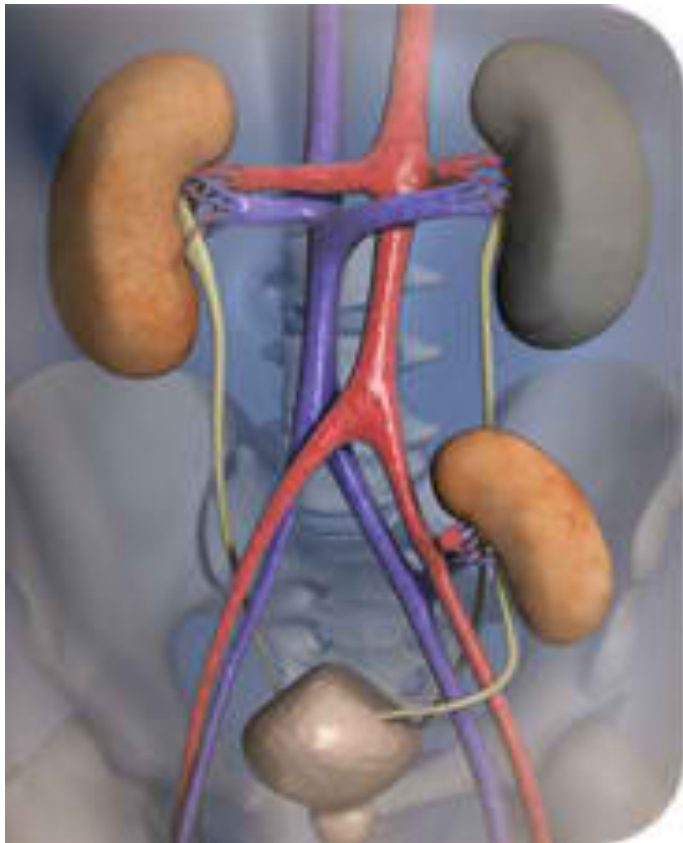
Ursachen: Zystische Nierenerkrankungen, Diabetes, Vaskuläre Nephropathie, Glomerulonephritis, SLE,...

Symptome der CNV

- Oligurie, Anurie
- Polyneuropathie
- Urämie, Pruritus
- Osteopathie, Anämie

Voraussetzung aus immunologischer Sicht

1. HLA – Typisierung (**Niere besonders immunogen!!!**)
2. AB0 - Blutgruppenbestimmung
3. Cross-Match-Test



Management

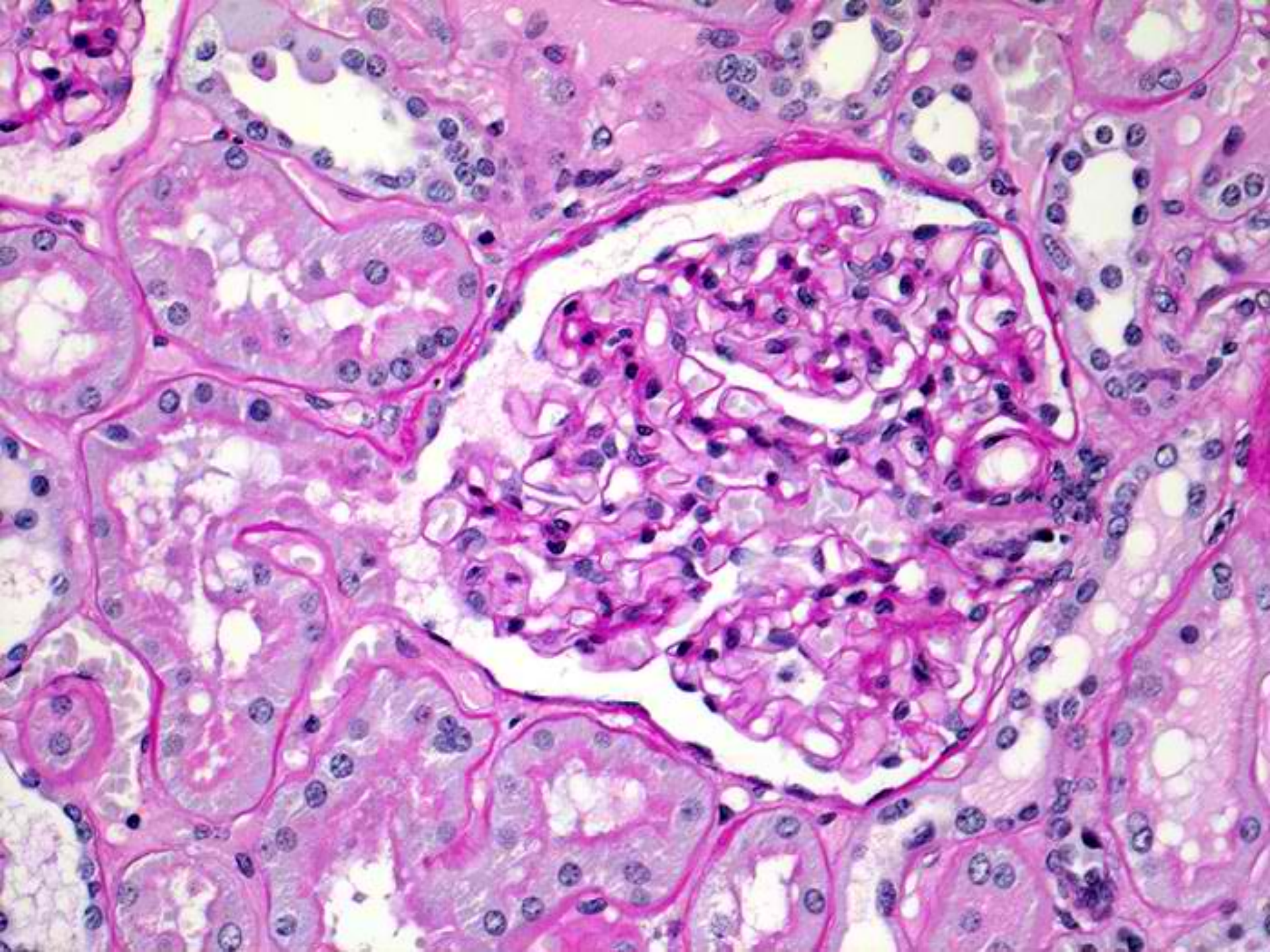
- ✓ Kontrolle von Diurese, Serum-Kreatinin, BUN (Funktionsparameter)
- ✓ **Farb-Doppler-Sonographie** (Thrombose???)
- ✓ **Immunsuppression**
 - Induktionstherapie
 - Erhaltungstherapie
 - Abstoßungstherapie bereits bei Verdacht (Steroide, ATG,,)

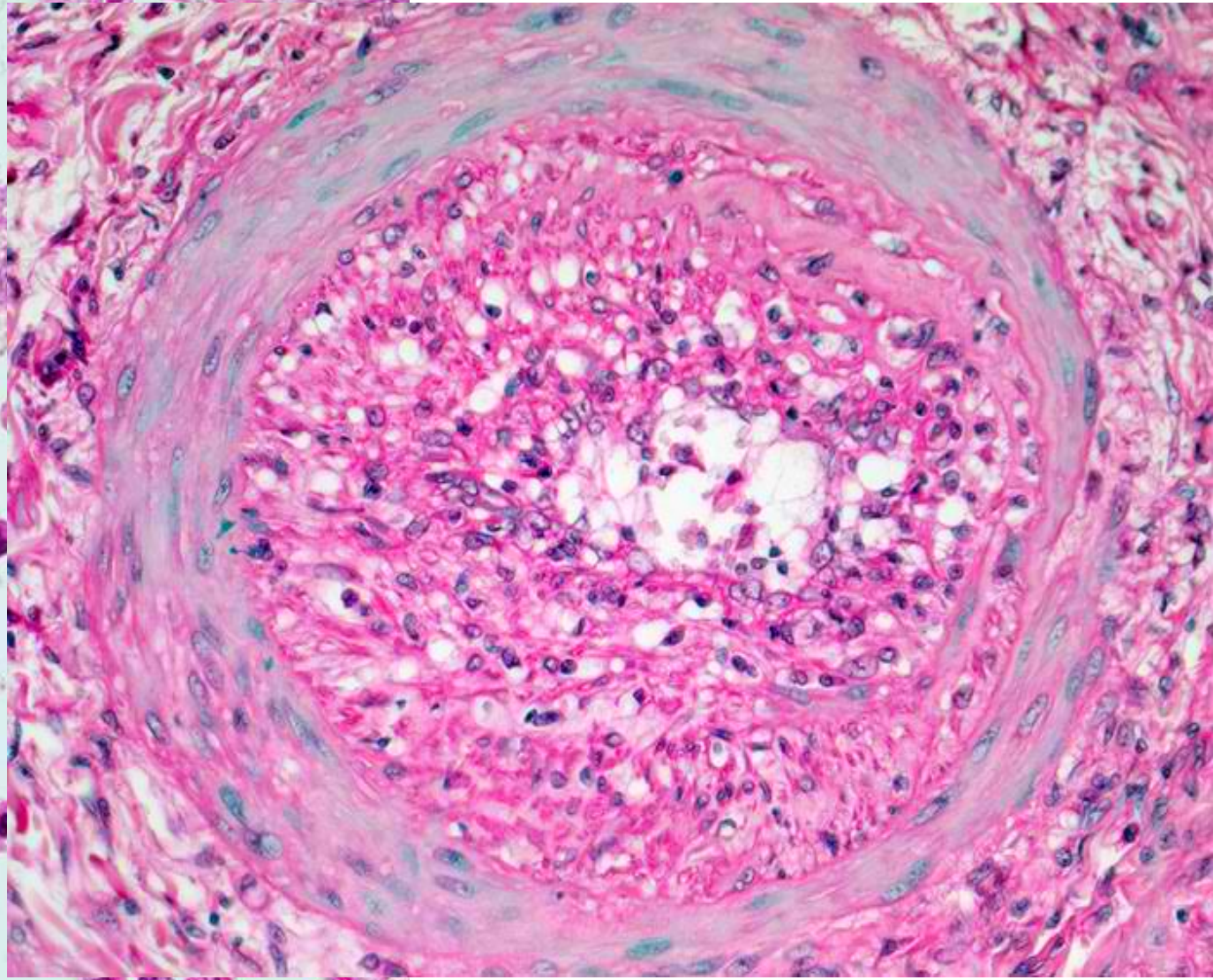
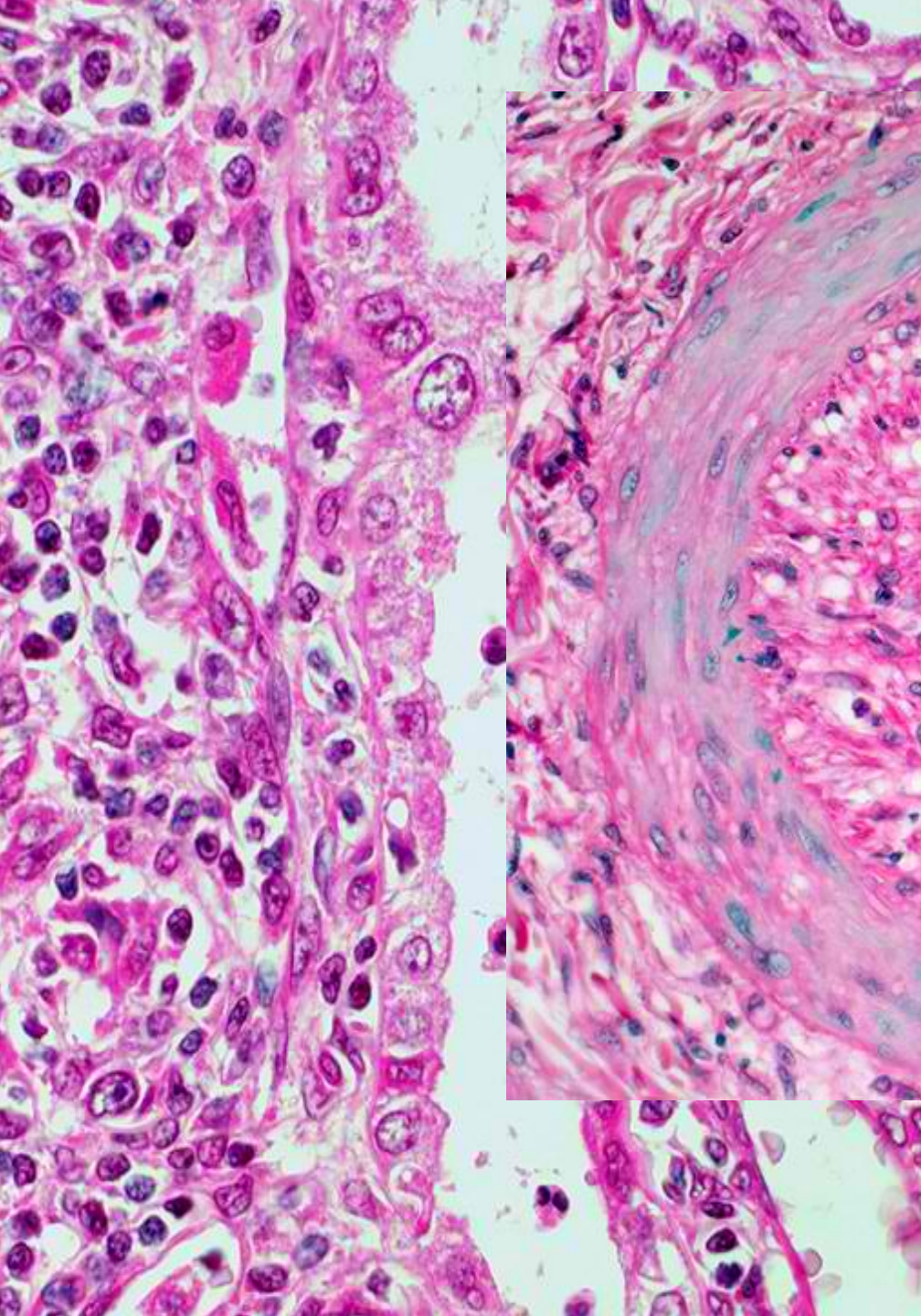
Abstoßung oder Nephrotoxizität der Immunsuppressiva ?

Symptome: Diurese ↓, Kreatinin & BUN ↑

C2 Spiegel: z.B.: EDTA Röhrchen (100-400ng/ml)

Histologie





**Abstoßung: Steroide,
Steroide, Steroide!!!**



Take Home Message

1. **Ciclosporin A:** 1. selektives Immunsuppressivum
=Wegbereiter für moderne Transplantationsmedizin!!!
2. **Abstoßung vs. Nebenwirkung** (C2-Spiegel)
3. **HLA - Typisierung, Cross-Match-Test**
4. **Autogene, allogene, isogene & Xenotransplantation**
5. **Heterotrope vs. Orthotrope TX**