

Haben die Immunsuppressiva das Immunsystem sicher im Griff?

H.-J. Müller

Klinikum Fulda gAG

Medizinische Klinik III



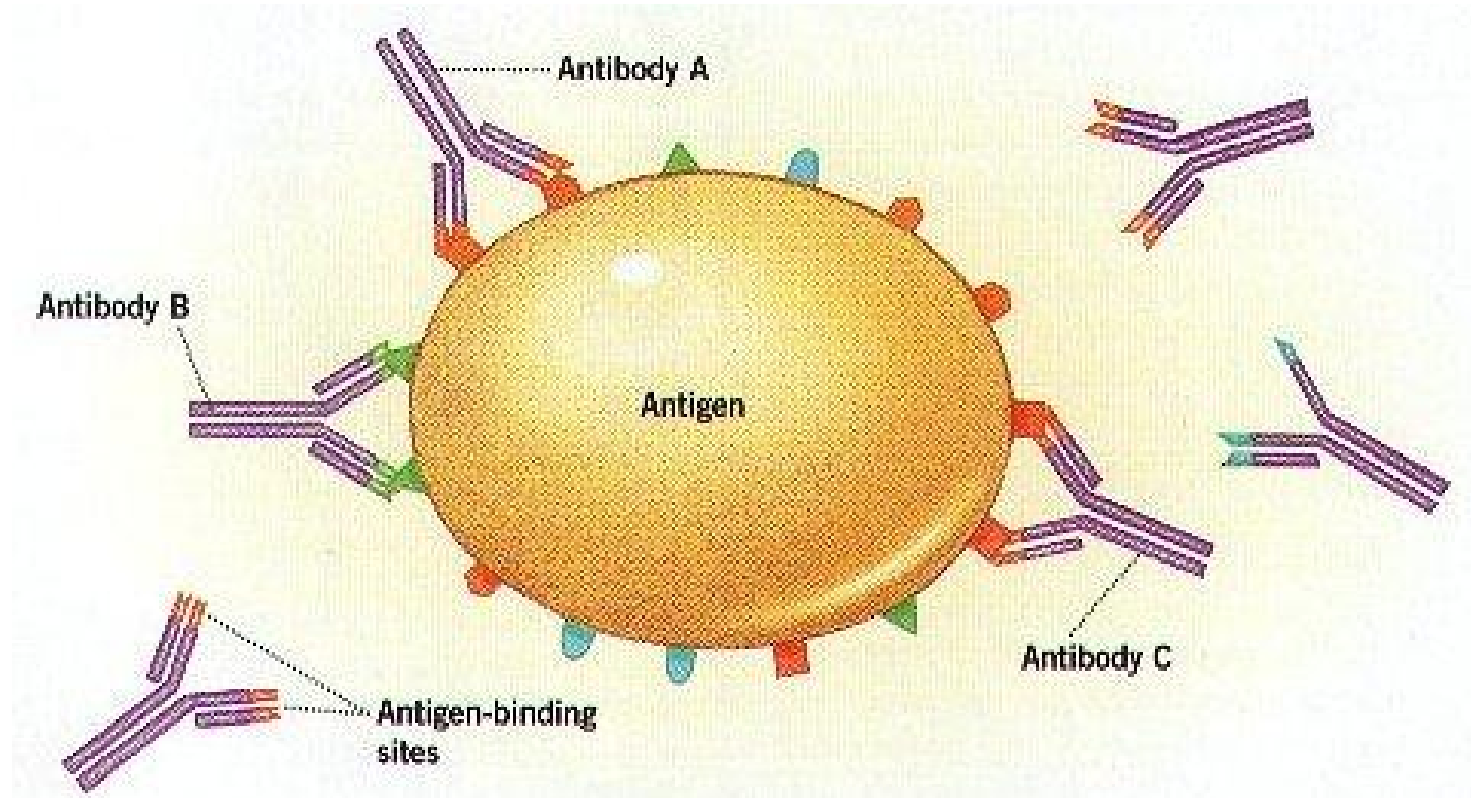


Im Prinzip ja, aber ...

Immunsystem

- Immunkompetente Zellen (weiße Blutkörperchen)
- Lösliche Immunfaktoren (Immunglobuline)

Antigen - Antikörper



Leukozyten (Auszug)

- Leukozyten (neutrophile)
 - Freßzellen
- Lymphozyten
 - T-Lymphozyten
 - Reifung im Thymus
 - T-Helferzellen (CD4)
 - Zytolytische T-Zellen (Effector-Zellen: CD8)
 - B-Lymphozyten
 - Reifung im Knochenmark
 - Bildung von Antikörpern und Gedächtniszellen

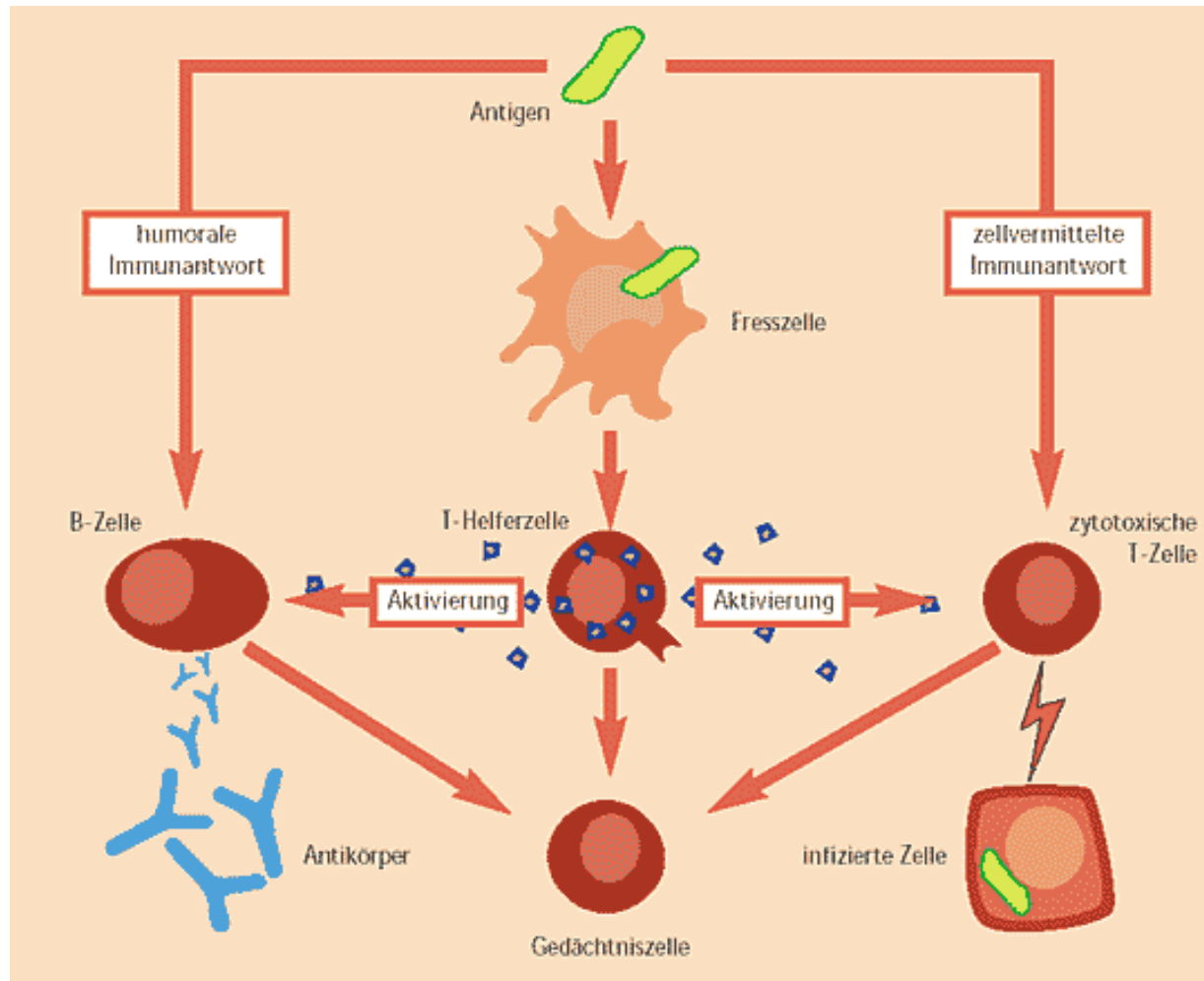
Immunität

- Angeborenes Abwehrsystem (unspezifisch)
 - Erkennung von „Fremden“
 - Erkennung von bakteriellen Strukturen
 - Erkennung von veränderten Zellen/Substanzen (z.B. Tumorzellen)
- Erlerntes Abwehrsystem (spezifisch)

Ablauf der Immunantwort

- Erkennung von Antigenen
- Aktivierung von unspezifischen Antikörpern und Markierung des fremden Materials
- Reifung von B-Lymphozyten zur Bildung von spezifischen Antikörpern
- Reifung von spezifischen T-Lymphozyten zur Unterstützung und Regulierung der Immunantwort
- Vernichtung des fremden Materials durch Antikörper oder Freßzellen
- Speicherung der Antikörper (Immunität)

Immunantwort / Immunität



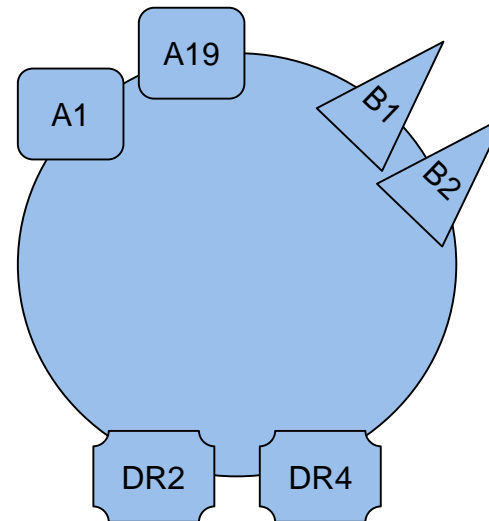
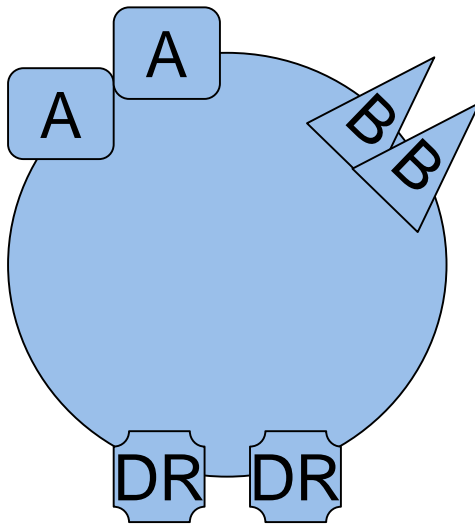
Antigenität des Transplantates

- Fremde Eiweiße
- Streßbedingte Veränderung des Transplantats durch den Hirntod
- Veränderungen des Transplantats durch Explanatation und Kühlung
- Reperfusionstreß

Auswahl des Transplantates

- Blutgruppengleichheit (AB0-System, Rhesus-System)
- HLA-Match (A, B, DR)
 - Für die Immunität wichtige Oberflächenantigene

HLA-System



HLA-System

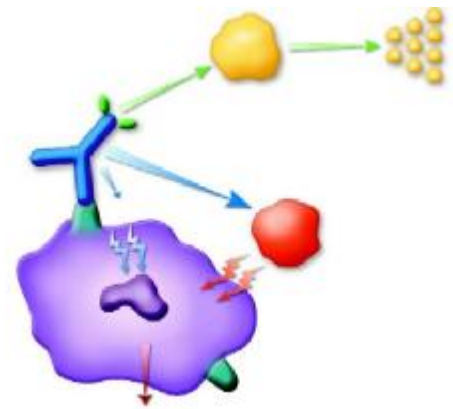
- MHC I: A, B, C (CD8)
 - MHC II: DP, DQ, DR (CD4)
 - Anzahl der Allele:
 - A: 230
 - B: 470
 - C: 120
 - DR: 380
- à $1,6 * 10^{16}$ Kombinationen mit A,B,DR

Warum Immunsuppression?

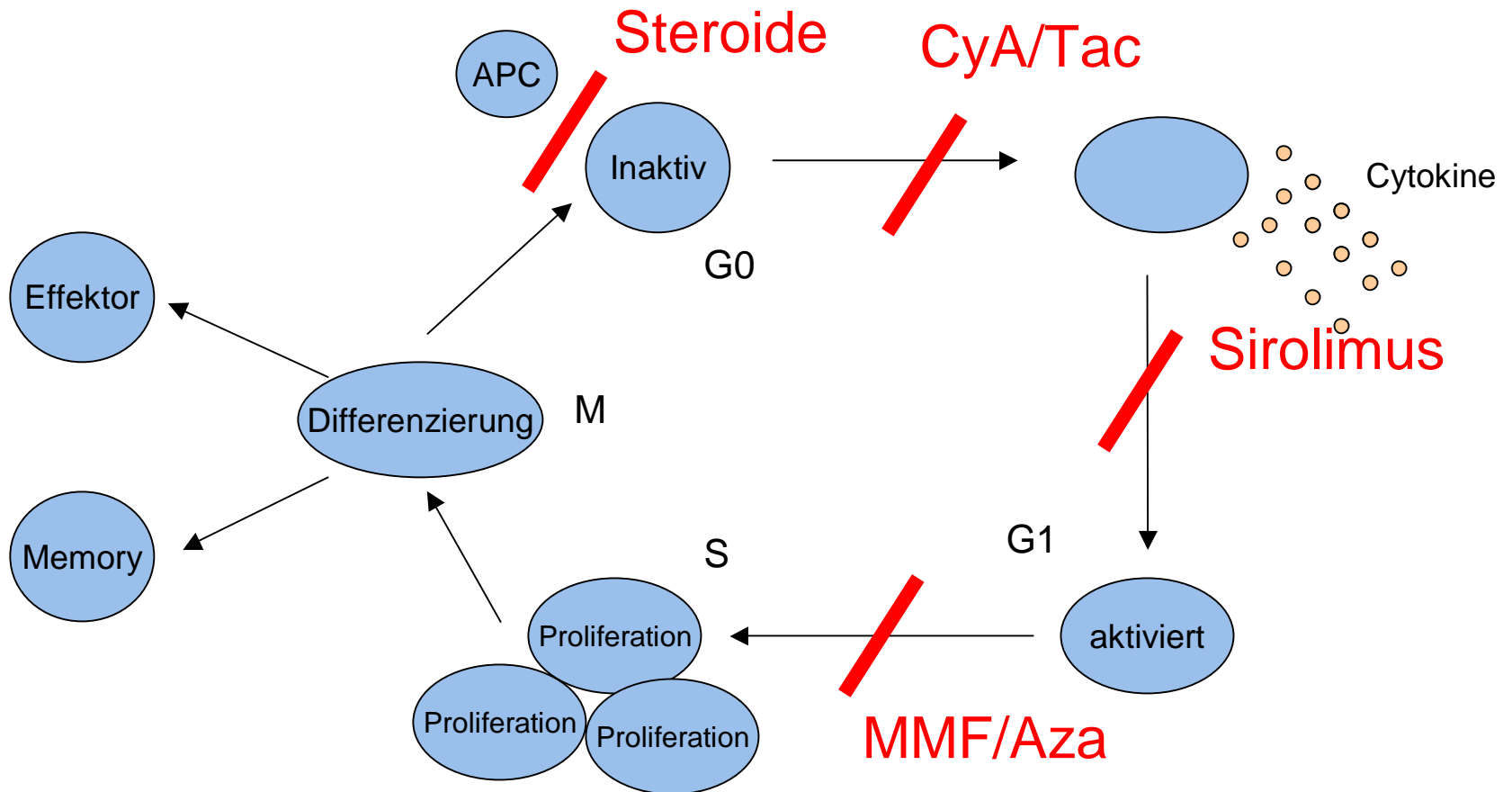
- Nur eineiige Zwillinge sind genetisch „gleich“
- Alle anderen Menschen zeigen mehr oder weniger Unterschiede

Klassifikation immunsuppressiver Strategien

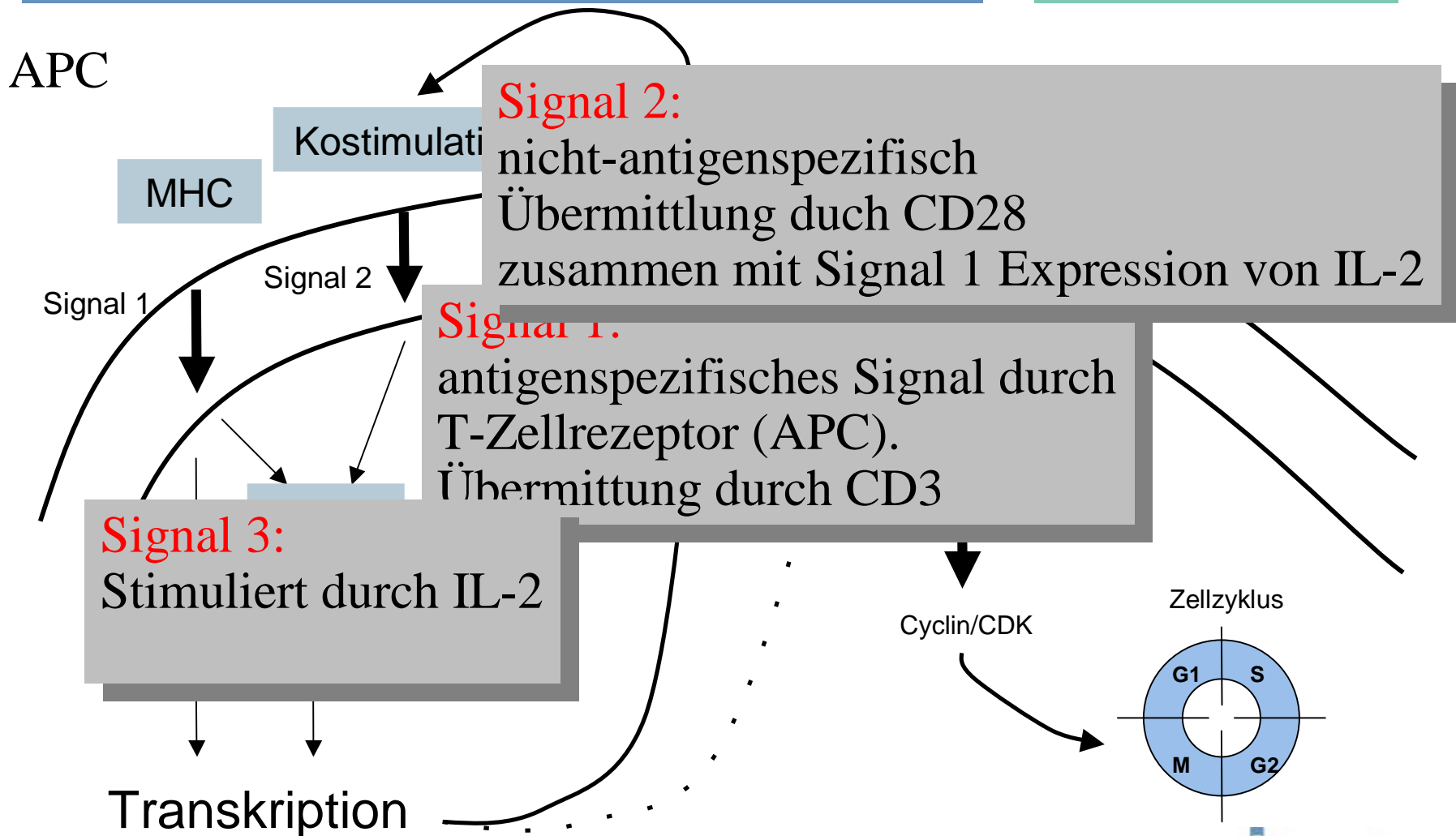
- Pharmazeutisch (Proteine):
 - Antikörper:
 - ALG/ATG
 - OKT3, anti-CD25
 - Anti-IL2R
 - Cytokine
 - Interferon- γ , TGF β , IL10, IL4
 - Immunglobuline



Angriffspunkte der IS im Zellzyklus



Signale des Immunsystems



Anforderungen an eine Immunsuppression

- Potent (Verhindert Abstoßungen)
- Selektiv
- Reversibel
- Zuverlässige Verfügbarkeit
- Sicherheit im Verlauf (geringe Nebenwirkungen)

Probleme bei der Immunsuppression

Keine Spezifität für die
Rejektionsverhinderung

|

Kritische Balance zwischen
Rejektionstherapie und
Überimmunsuppression
(Infektionen, maligne Erkrankungen)

Spezielle Immunsuppressiva

- Basistherapie
 - Kortison (Steroide)
 - CNI (Sandimmun, Prograf)
- Adjuvantien
 - Mycophenolsäure
 - Azathioprin
 - Sirolimus
 - Everolimus

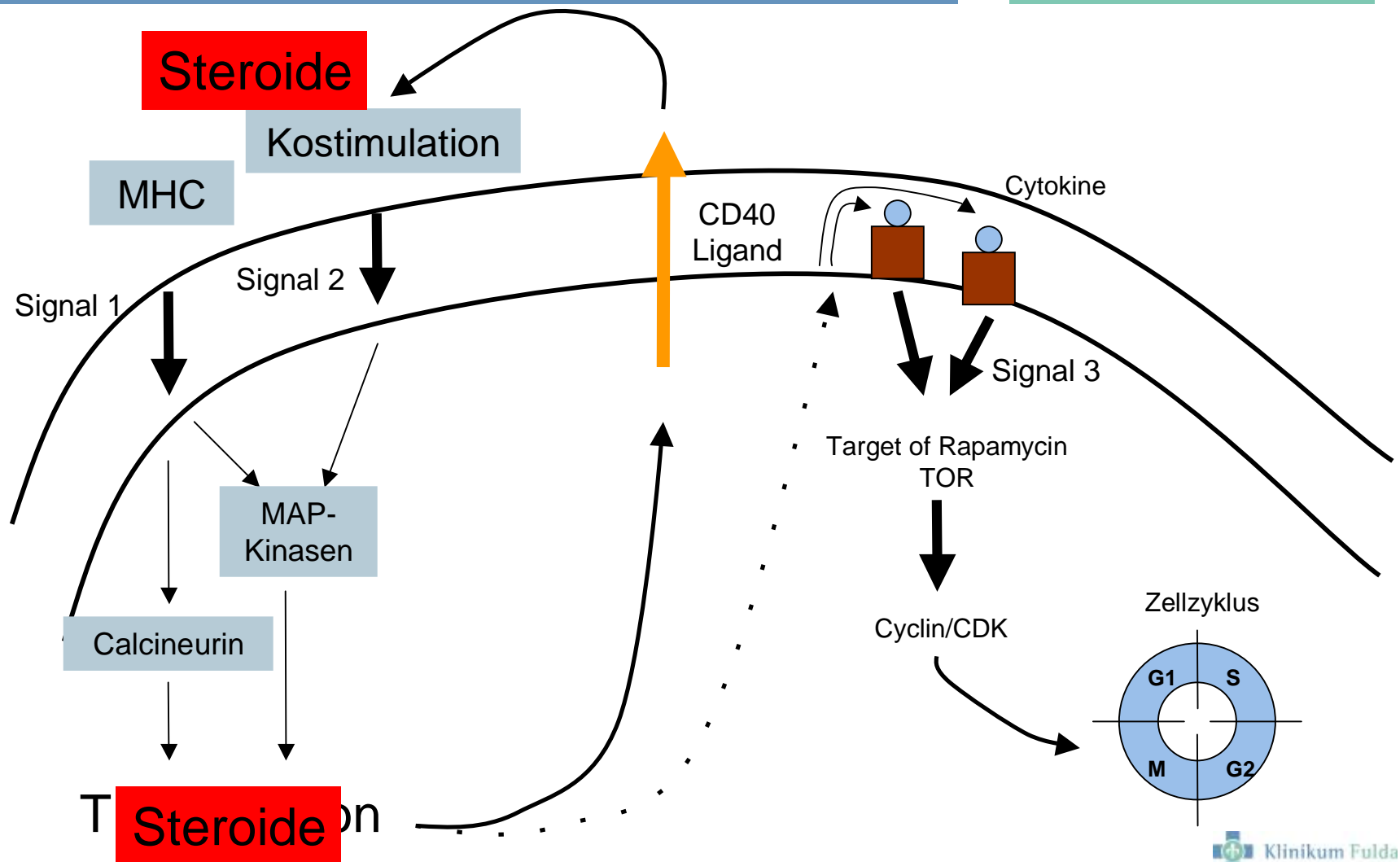
Steroide

- $T_{1/2}$
 - Plasma: 60 – 180 min
 - Biologisch: 18-36 h
- größerer Effekt bei
 - Eingeschränkter Nierenfunktion
 - Bei Frauen
 - Bei Hypalbuminämie
 - Im Alter

Steroide

- Wirkungsweise
 - Bindung an einen speziellen Rezeptor
- Wirkung
 - Verminderung der Lymphozyten
 - Verminderung von Botenstoffen
- Dosierung
 - Hohe Initialdosis (kein Beweis für bessere Wirkung von sehr hohen [1 g/die] Dosen)
 - Reduktion auf Erhaltungsdosis 5 – 15 mg/die als einmalige Morgendosis
 - Abstoßungstherapie:
 - 250 – 500 mg/die für 3 Tage

Steroide



Steroide

- Nebenwirkungen
 - Katarakt
 - Osteoporose
 - Aseptische Hüftkopfnekrose
 - Infektionen

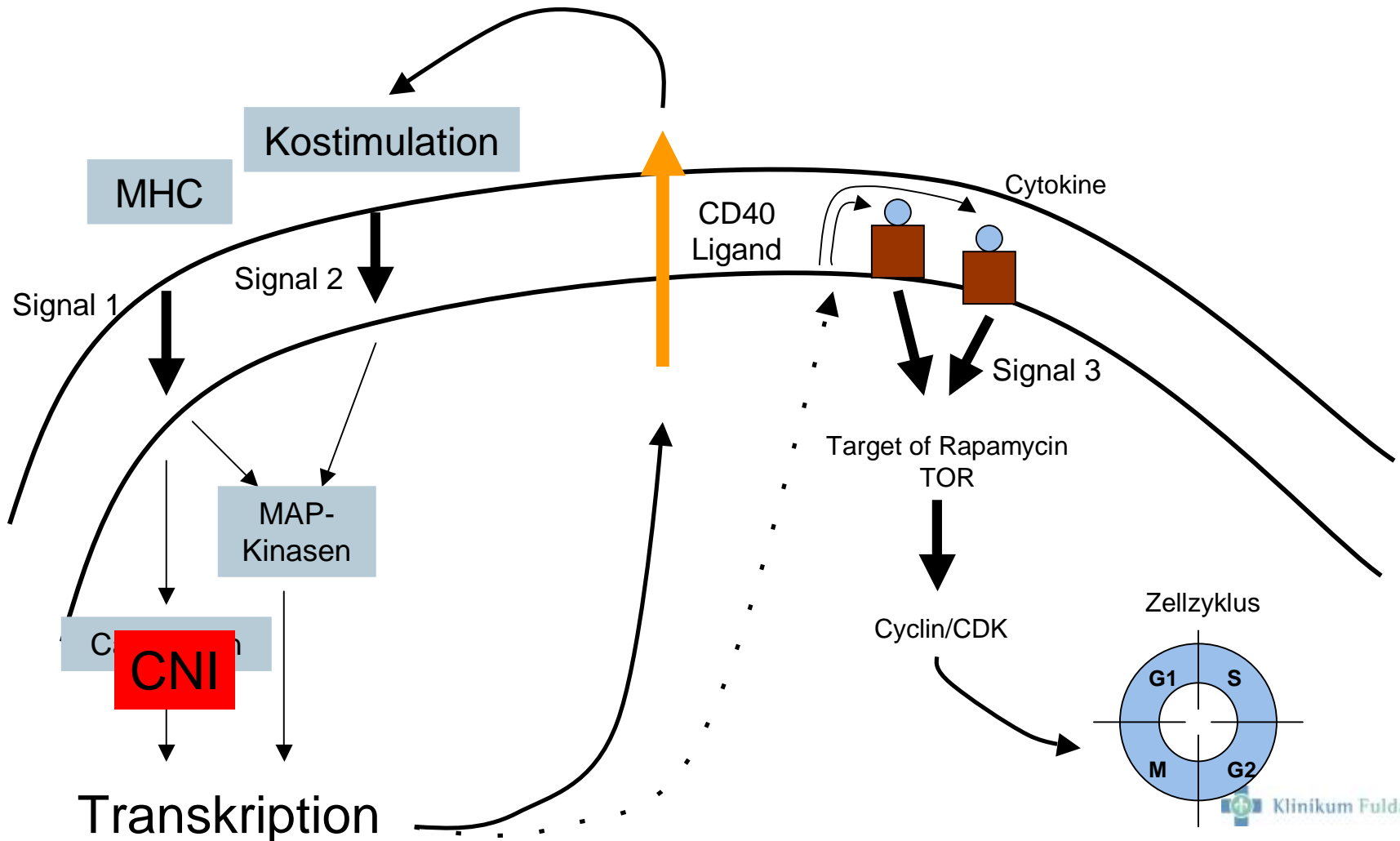
CNI (Calcineurin-Inhibitoren)

- Cyclosporin
 - Sandimmun opt
 - Cycloral
- Tacrolimus / FK506
 - Prograf

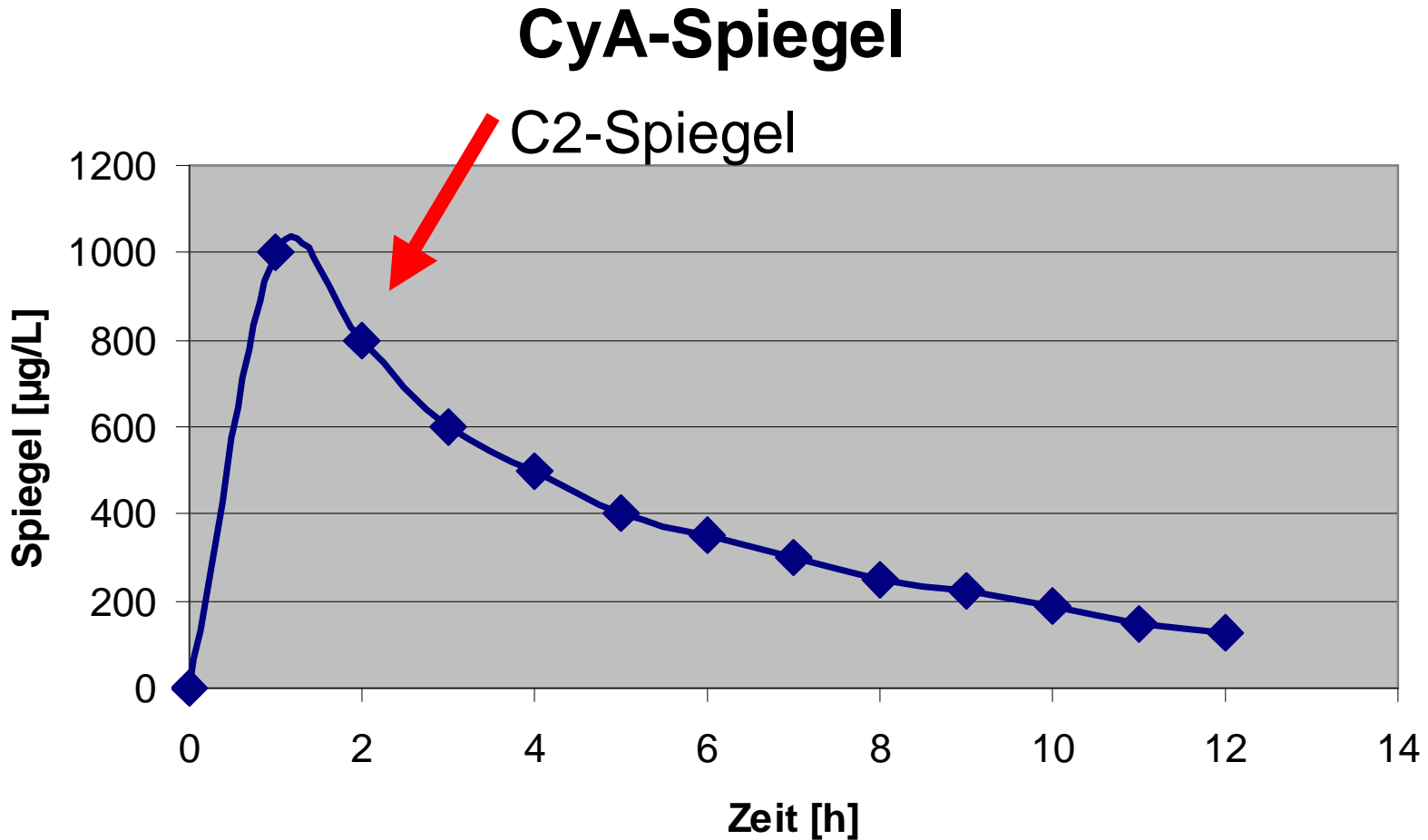
CNI

- Abbau durch die Leber (CyP 450 3A4)
- Keine Abhängigkeit von Nierenfunktion
- Dosierung:
 - Hohe Anfangsdosis bis Wirkspiegel erreicht wird
 - Reduktion der Dosis mit zunehmendem Transplantatalter
- Wirkung
 - Verminderung der Zellteilung
 - Verminderung von Botenstoffen

CNI (Calcineurin-Inhibitoren)



CyA-Blutspiegel



CNI-Nebenwirkungen

- Nierenschädigung
- Hyperkaliämie
- Gichtanfälle
- Diabetes mellitus (FK506 > CyA)
- Zittern (FK506 > CyA)
- Fettstoffwechselstörung (CyA > FK506)
- Bluthochdruck
- Vermehrter Haarwuchs (CyA > FK506)
- Zahnfleischwachstum (CyA > FK506)

CNI-Nebenwirkungen

- Nierenschädigung durch:
 - Reduktion des renalen Blutflusses und GFR
 - Chron. interstitielle Fibrose
 - Thrombotische Mikroangiopathie
 - Verminderte Na-Ausscheidung -> Hypertonie

CNI-Interaktionen

- Medikamente, die die Wirkung der CNI reduzieren (Induktion von P450):
 - Rifampicin
 - Barbiturate
 - Phenytoin
 - Carbamazepin

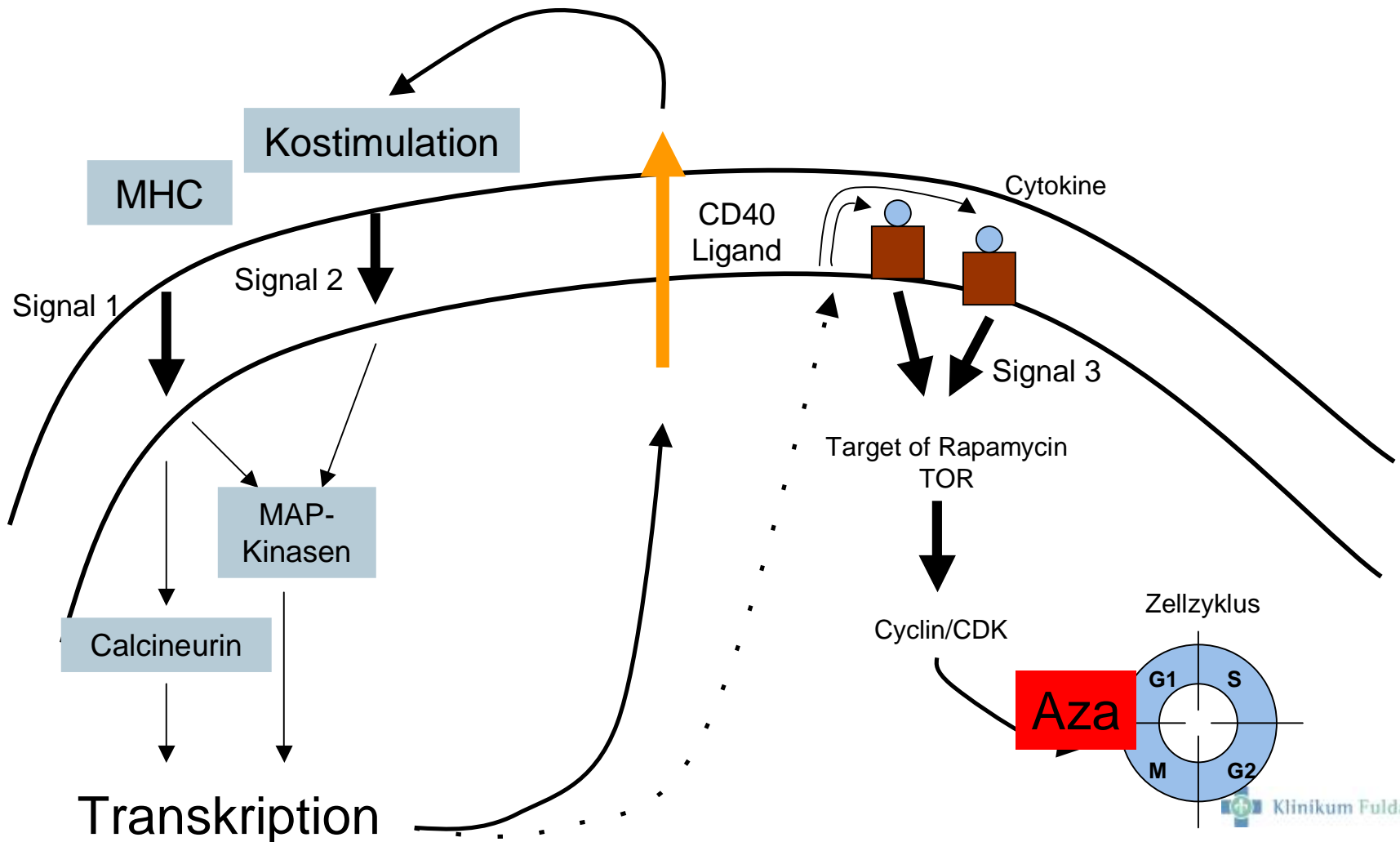
CNI-Interaktionen

- Medikamente, die die Wirkung der CNI steigern (Hemmung von P450):
 - Verapamin, Diltiazem, Amlodipin, Nicardipin
 - Ketoconazol, Fluconazol
 - Erythromycin
 - Hormone (auch Steroide!)
 - Grapefruit-Saft

Azathioprin (Immurek)

- Wirkweise
 - Hemmung der Bildung von DNS
- Nebenwirkungen
 - Knochenmarkschädigung
 - Erhöhtes Krebsrisiko
 - Leberschädigung
 - Haarausfall

Azathioprin



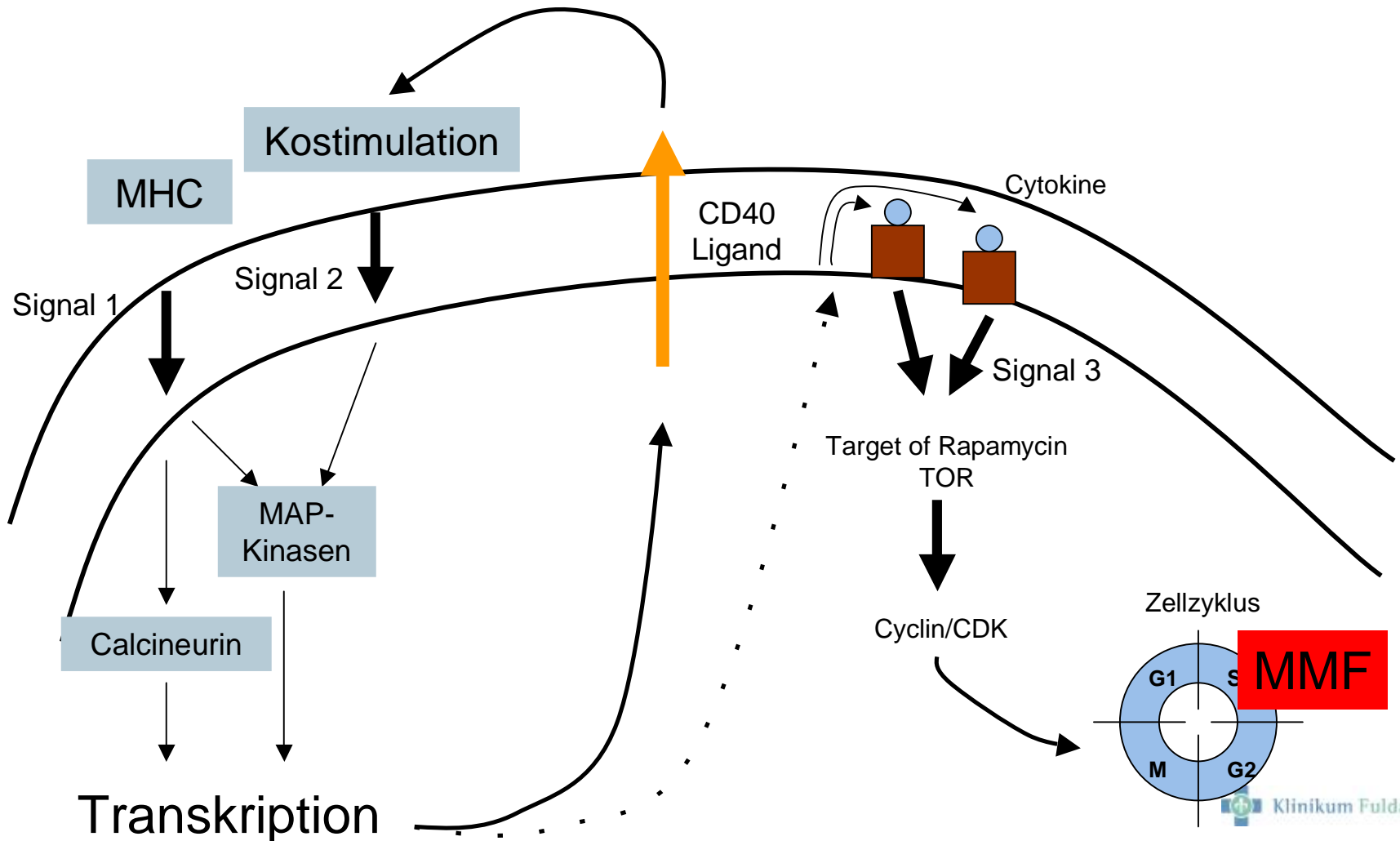
Mycophenol-Säure

- Mycophenolat-Mofetil (MMF): CellCept (1995)
- Mycophenolat: MyFortic (2004)
 - Gleiche Wirksamkeit (Salvadori Am J Transplant, 2004;4:231)
- Wirkung:
 - Blockierung der Synthese von Kernbausteinen
 - Hemmung der Zellteilung
 - Hemmung der Proliferation von B- und T-Zellen
 - Hemmung der Antikörperproduktion
 - Hemmung der Bildung von T-Effektorzellen

Mycophenol-Säure

- Nebenwirkungen:
 - Durchfälle
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Virusinfekte (CMV)
 - Leukopenie
- Interaktionen
 - Ciclosporin reduziert Spiegel
 - Antazida reduzieren Resorption
 - Aciclovir steigert MMF- und Aciclovir-Spiegel
 - Ganciclovir wie Aciclovir

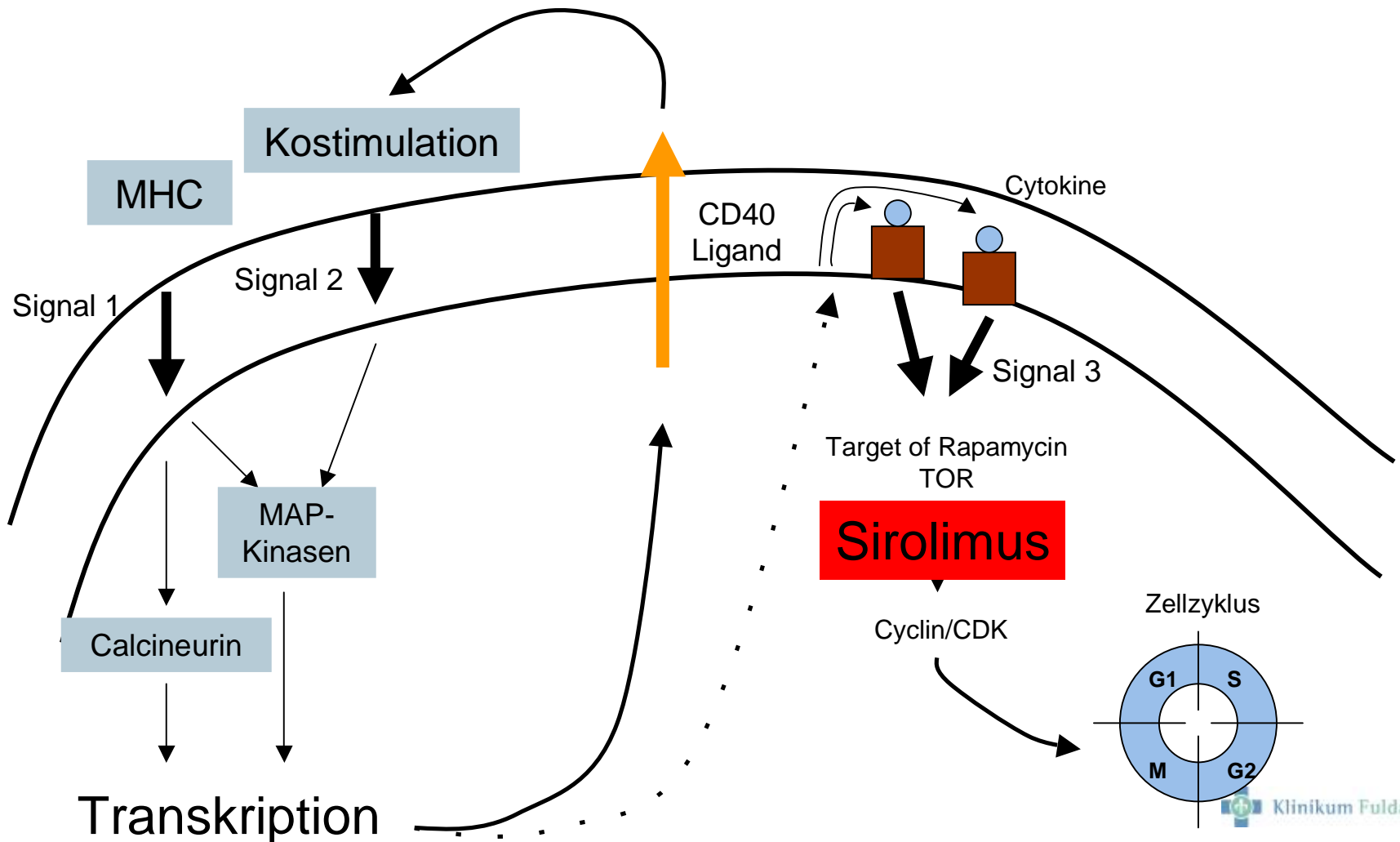
Mycophenol-Säure



TOR (Target of Rapamycin)

- Sirolimus (Rapamune) &
- Everolimus (Certican)
 - Unterdrückt die Zellteilung
 - Blockiert Reaktion der Lymphozyten auf Botenstoffe
 - Abbau in der Leber

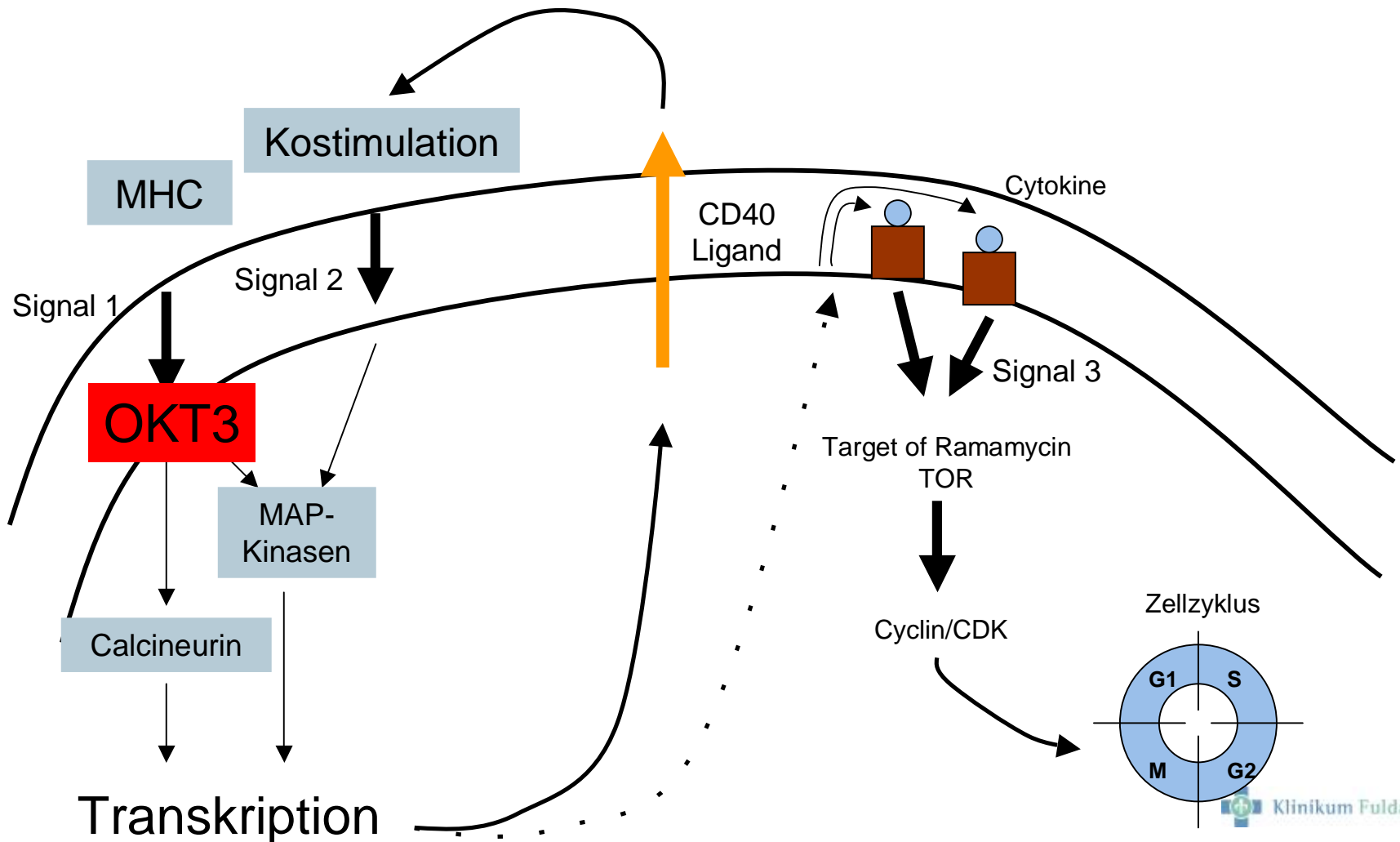
TOR (Target of Rapamycin)



Antikörper

- Monoklonal
 - OKT3 (anti-CD3)
 - Basiliximab (anti-CD25 - Simulect)
 - Retuximab (anti-B-Zell)
- Polyklonal
 - ALG
 - Thymoglobulin (ATG)

OKT3



Basistherapie

- Kortison in abnehmender Dosis
- CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus)
- 3. Medikament
 - Mycophenolsäure
 - Azathioprin
 - Sirolimus
 - Everolimus

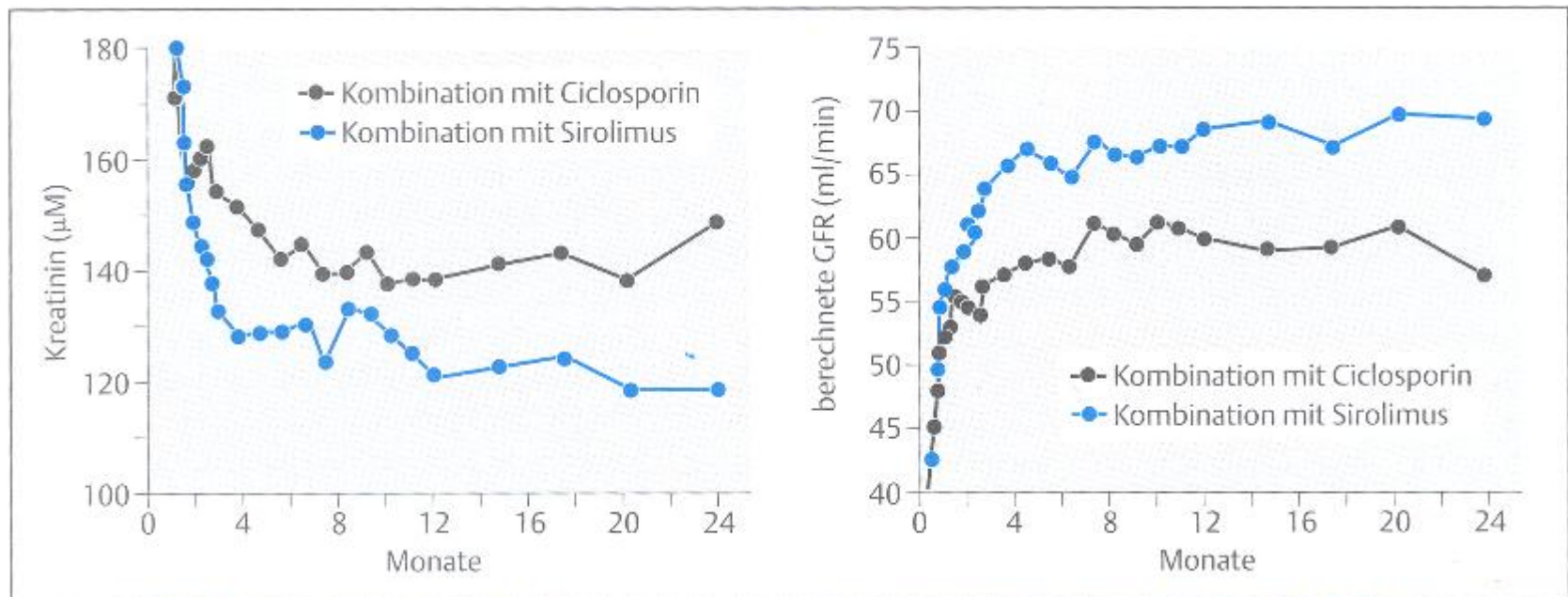
Basistherapie

- Typische Kombinationen mit 90-95%igem 1-Jahresüberleben des Organs und 10-20% akuten Abstoßungen:
 - CyA – Steroide – Mycophenolsäure
 - TAC – Steroide – Mycophenolsäure
 - CyA – Sirolimus – Steroide
 - TAC – Sirolimus - Steroide

CyA oder TAC?

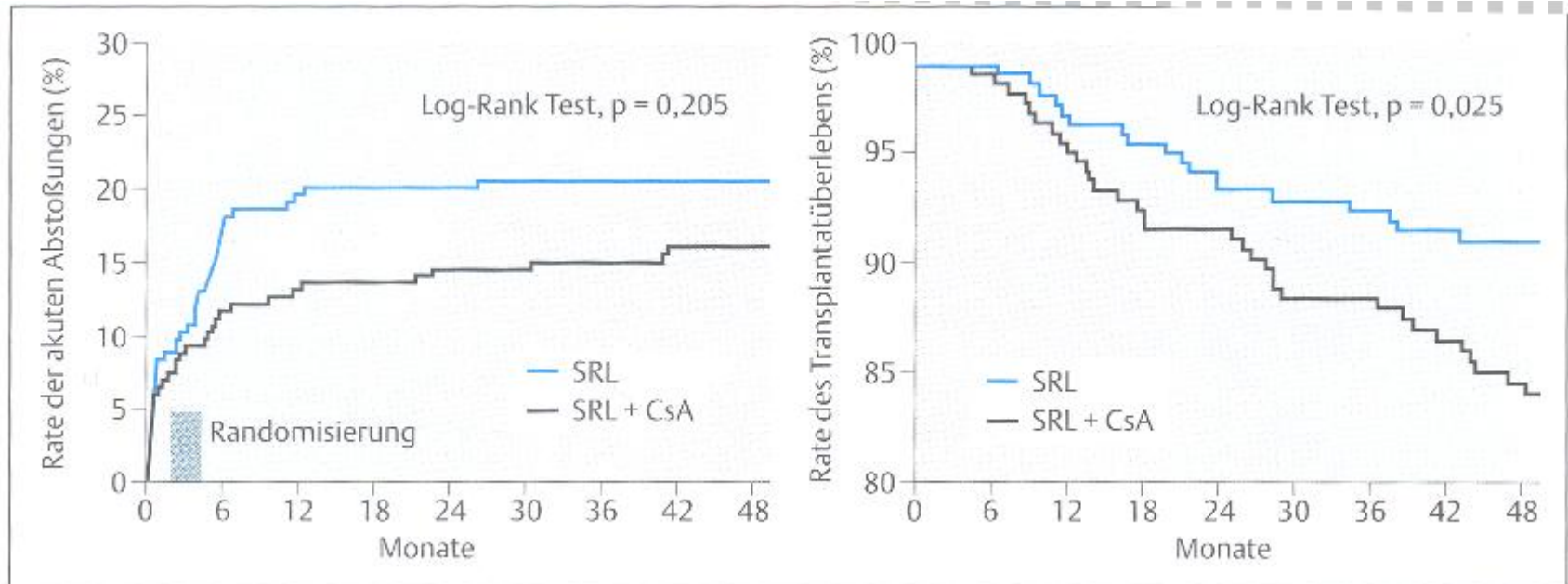
- Je nach Risikoprofil!
 - Induktion DM
 - Hirsutismus
 - Gingivahyperplasie
 - Neurotoxizität
 - Höhere immunsuppressive Potenz von TAC?
 - Abstoßung versus Infektion!

Sirolimus statt CNI?

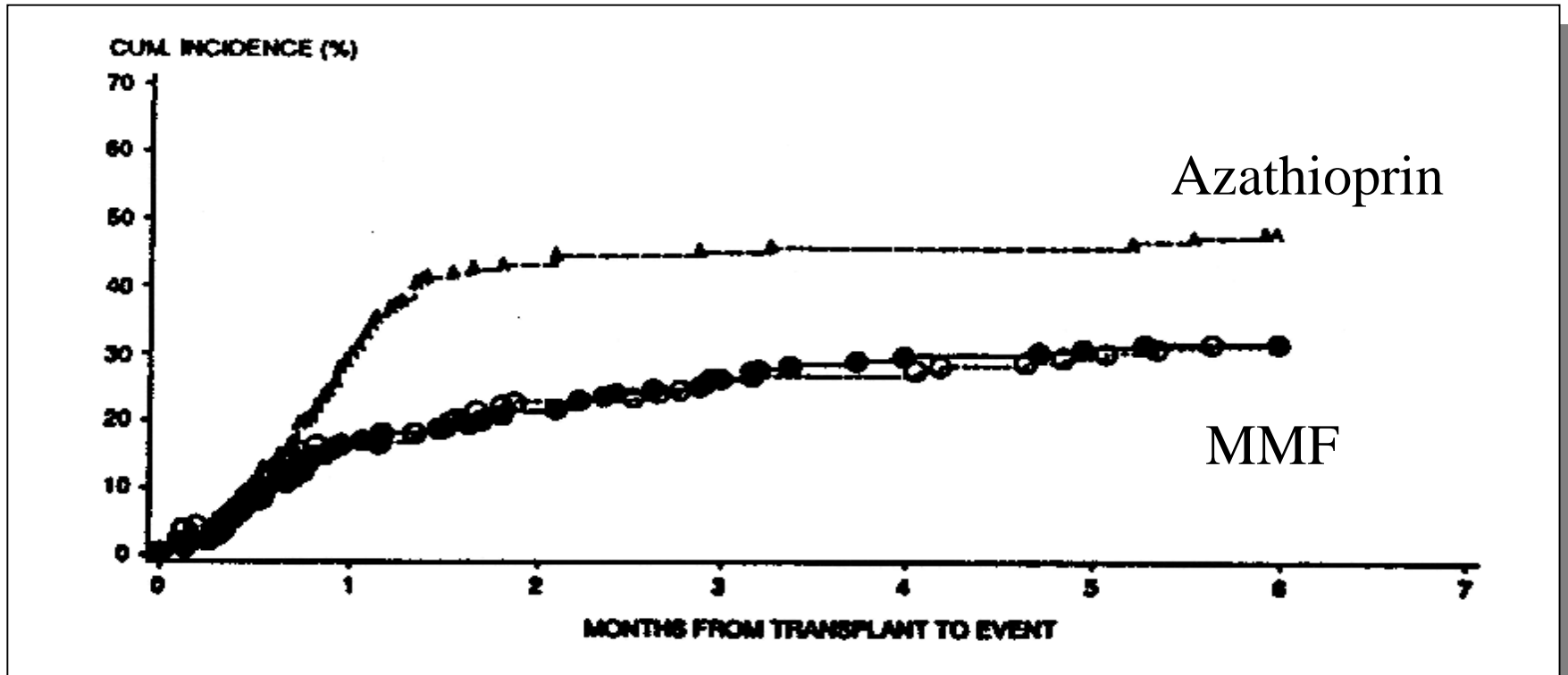


Probleme: Leberfunktionsstörungen, Hypokaliämien, Thrombozytopenien, Gelenksbeschwerden, Ileus, Wundheilungsstörungen

Sirolimus statt CNI?



Aza oder Mycophenolat?

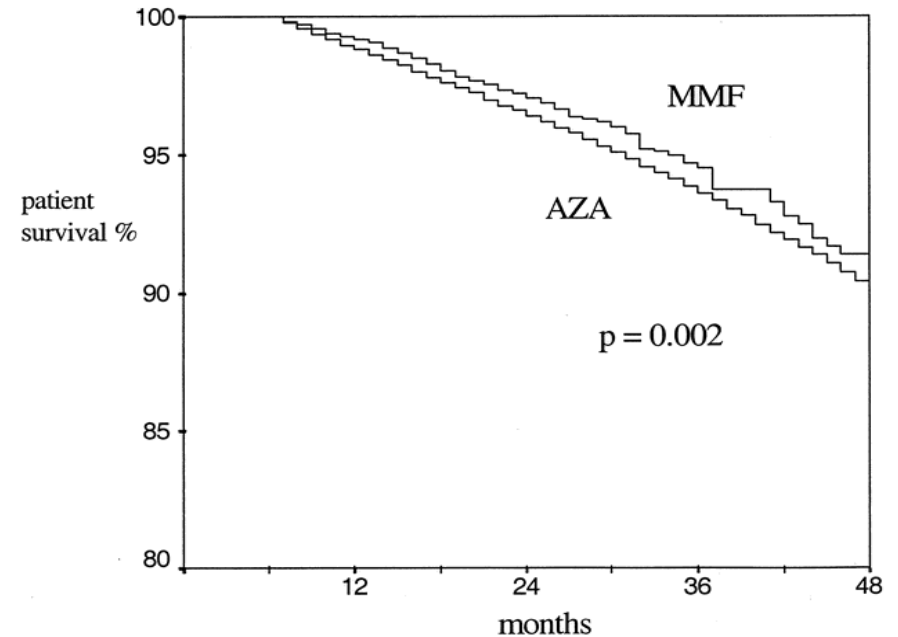
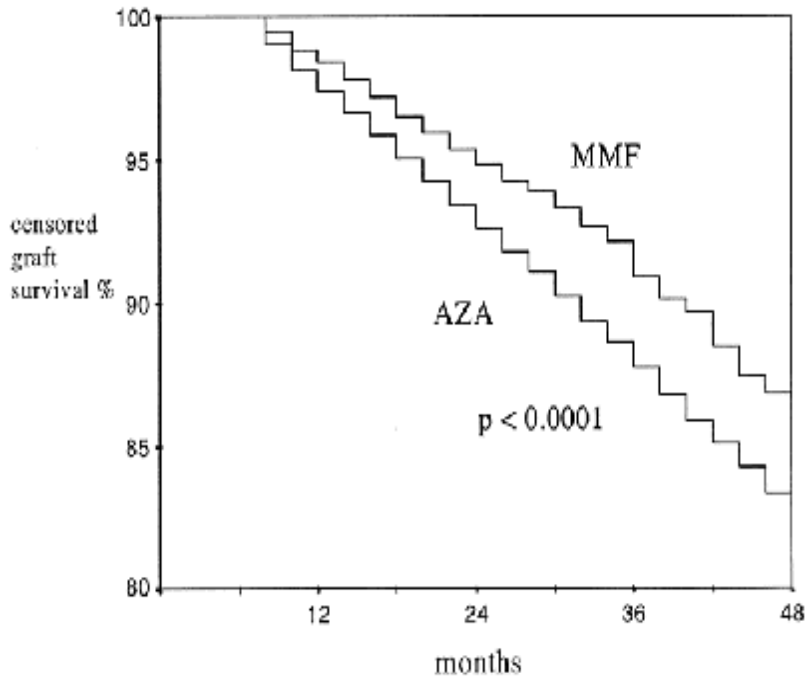


MMF 2x1g/3x1g vs. Aza 1-2 mg/kg/die

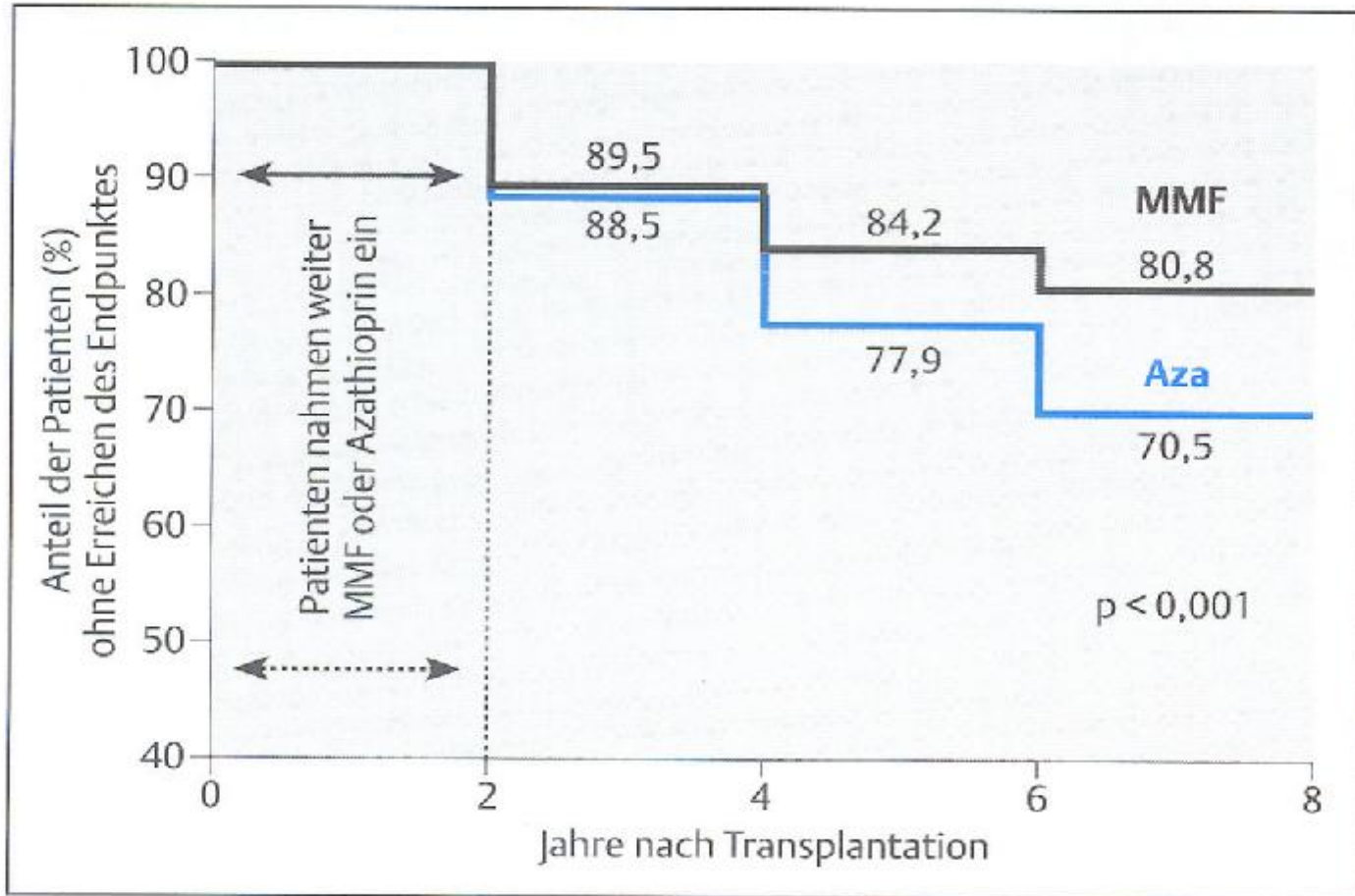
Aza oder Mycophenolat?

- Rejektion
 - Aza: 38,0%
 - MMF (2g / 3g): 19,8% / 17,5%
- Komplette Rejektionstherapie:
 - Aza: 44,5%
 - MMF: 24,8% / 21,1%
- ALG-Therapie
 - Aza: 20,1%
 - MMF 10,3% / 5,4%

Aza oder Mycophenolat?

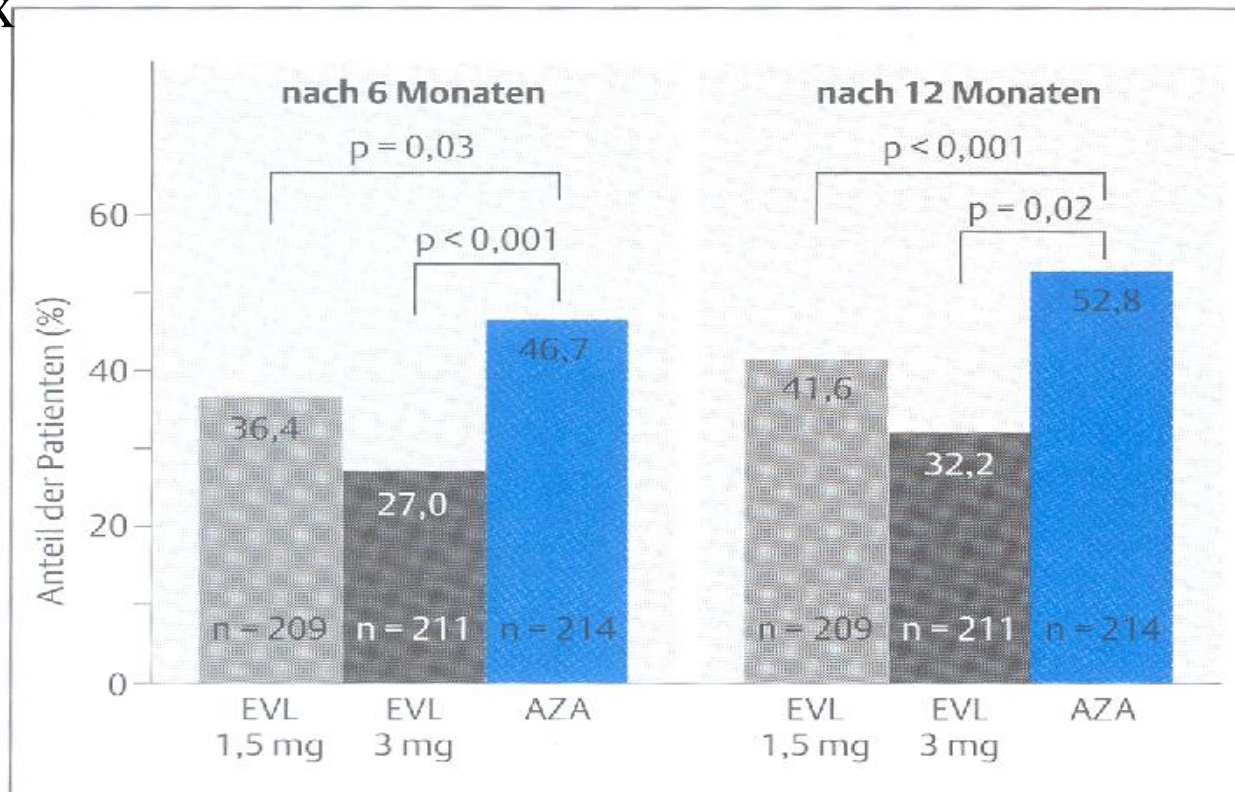


Aza oder Mycophenolat?



Aza oder Everolimus?

Nach HTx

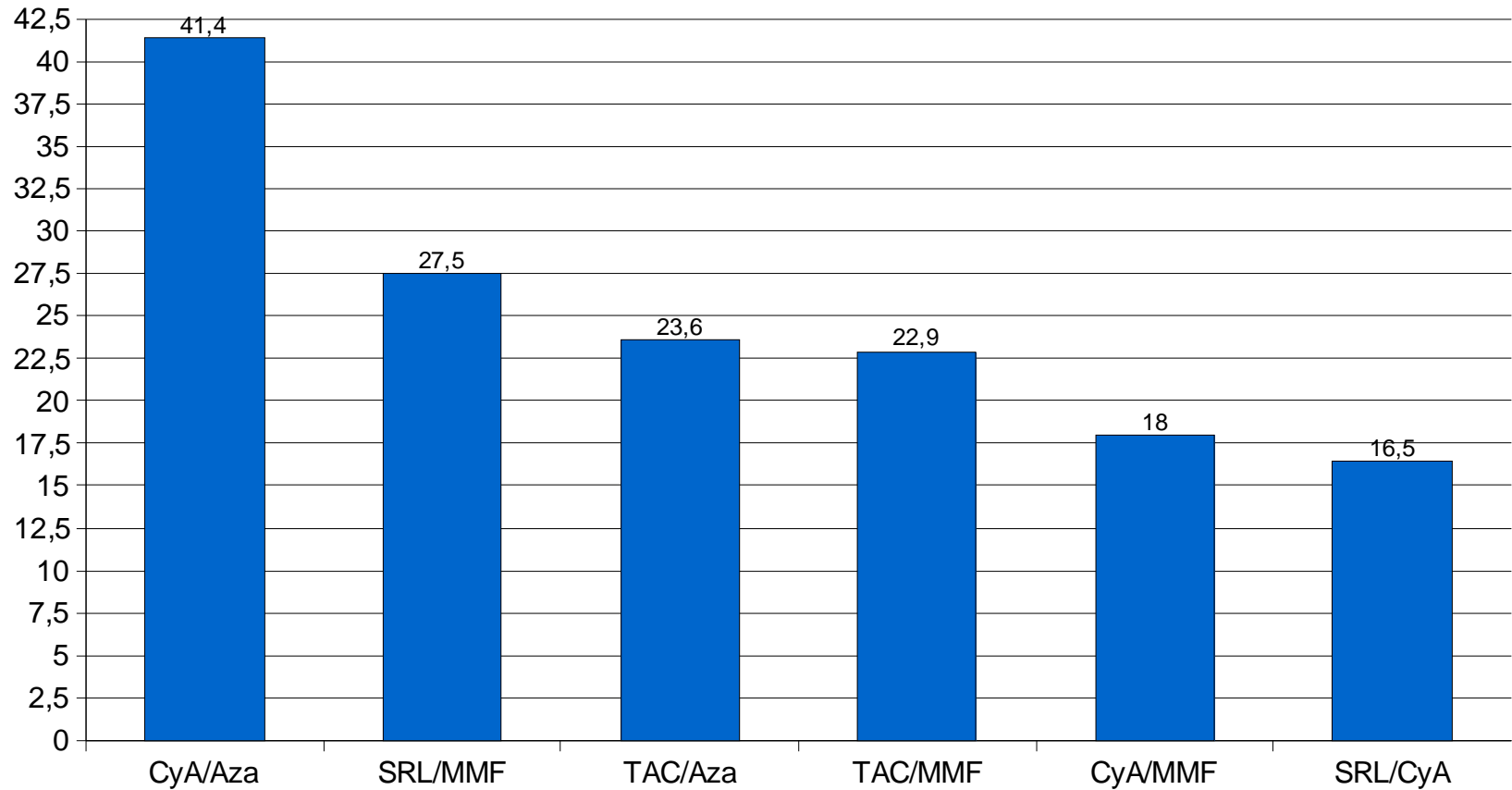


Nach Eisen et al. N Engl J Med 2003; 349:847

Aktuelle Strategien

- Reduktion bzw. Absetzen der Steroide
 - Wenn nach 7 Monaten keine Abstoßung erfolgte, kann ein steroidfreie Regime gefahren werden
- Reduktion der CNI und
- Zusätzliche Gabe eines adjuvanten Medikaments
 - Mycophenolat
 - Everolimus
- Umsetzen von CNI auf Sirolimus

Potenz der Regime



Überlebenszeiten des Organs

	Year of Transplant									
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Number of Transplants	6,594	6,521	6,506	6,680	6,688	6,788	6,886	7,045	7,021	7,624
Three Months										
Survival (%)	92.3%	93.2%	94.2%	94.4%	93.8%	93.9%	94.8%	94.7%	94.7%	94.7%
Standard Error(Pct. Pts.)	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.4%
One Year										
Survival (%)	87.5%	88.9%	89.8%	90.5%	89.3%	89.3%	90.5%	90.5%	90.4%	+
Standard Error(Pct. Pts.)	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	+
Three Years										
Survival (%)	77.1%	78.5%	79.6%	80.9%	79.7%	78.9%	80.3%	+	+	+
Standard Error(Pct. Pts.)	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	+	+	+
Five Years										
Survival (%)	65.6%	67.5%	68.5%	69.9%	69.1%	+	+	+	+	+
Standard Error(Pct. Pts.)	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	+	+	+	+	+

Überlebenszeiten des Organs

	3 Months			1 Year			3 Years			5 Years		
	(Tx 2002 - 2003)			(Tx 2002 - 2003)			(Tx 2000 - 2003)			(Tx 1998 - 2003)		
	N	%	Std. Err.	N	%	Std. Err.	N	%	Std. Err.	N	%	Std. Err.
Total												
All	14,066	94.8%	0.2%	14,066	90.6%	0.2%	27,740	79.8%	0.3%	41,108	68.9%	0.3%
Age at Tx												
<1 Year	0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	+	+
1-5 Years	95	93.6%	2.5%	95	87.9%	3.4%	170	77.1%	4.5%	256	74.7%	3.6%
6-10 Years	131	94.6%	2.0%	131	91.4%	2.5%	240	76.8%	3.6%	365	72.6%	3.1%
11-17 Years	455	96.2%	0.9%	455	92.1%	1.3%	819	78.9%	1.9%	1,203	65.5%	2.0%
18-34 Years	2,143	95.0%	0.5%	2,143	91.0%	0.6%	4,491	80.6%	0.7%	6,901	68.2%	0.8%
35-49 Years	4,548	95.5%	0.3%	4,548	91.7%	0.4%	9,239	81.9%	0.5%	14,013	72.4%	0.5%
50-64 Years	5,228	94.0%	0.3%	5,228	89.9%	0.4%	10,044	79.1%	0.5%	14,578	68.1%	0.5%
65+ Years	1,466	94.3%	0.6%	1,466	88.4%	0.8%	2,737	74.5%	1.0%	3,791	62.1%	1.2%
Recipient Ethnicity/Race												
White	7,036	95.1%	0.3%	7,036	91.2%	0.3%	14,265	81.6%	0.4%	21,662	71.7%	0.4%
African American	4,198	93.8%	0.4%	4,198	88.5%	0.5%	8,213	73.9%	0.6%	11,884	60.1%	0.6%
Hispanic/Latino	1,923	95.4%	0.5%	1,923	91.9%	0.6%	3,563	83.6%	0.8%	5,066	74.4%	0.9%
Asian	747	96.2%	0.7%	747	92.7%	1.0%	1,411	85.5%	1.1%	2,063	77.2%	1.3%
Other/Multi-race	160	94.8%	1.7%	160	94.2%	1.8%	286	83.0%	2.6%	430	72.6%	2.9%
Unknown	2	+	+	2	+	+	2	+	+	3	+	+
Recipient Gender												
Female	5,643	94.7%	0.3%	5,643	91.2%	0.4%	11,074	80.3%	0.5%	16,432	69.9%	0.5%
Male	8,423	94.8%	0.2%	8,423	90.2%	0.3%	16,666	79.4%	0.4%	24,676	68.2%	0.4%

Aktuelles Problem

- Immunsuppression relativ gut mit wenigen Abstoßungen

ABER

- Häufige Nebenwirkungen bei multimorbiden Patienten

Vielen Dank!