

**Barbara, Katharina Hermann**

Dr.med.dent.

## **Entwicklung und aktueller Stand der klinischen Immunsuppression bei Nierentransplantation**

Geboren am 08.02.1966 in Backnang

Reifeprüfung am 22.05.1985 in Backnang

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 97/98 bis WS 02/03

Physikum am 06.04.2000 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Staatsexamen am 20.12.2002 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Pomer

Der Schwerpunkt der Forschungsbemühungen in der Transplantationsmedizin ist auf die Verhütung von Transplantatabstoßungsreaktionen beim Transplantatempfänger gerichtet. Mit Einsatz von Cyclosporin A (CyA) konnten erstmals 1-jahres Transplantatüberlebensraten von 90% und mehr erreicht werden. Problematisch sind aber hohe Raten an akuten Abstoßungen, die ein maßgebliches Risiko für chronische Abstoßung darstellen. Nephrotoxische Nebenwirkungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, und Cholesterolämie sind weitere Faktoren, die das Langzeit-Transplantatüberleben beeinträchtigen. Die Forschungsaktivitäten konzentrierten sich daher auf die Suche nach weniger toxischen Suppressiva. Seit der Entwicklung von Tacrolimus steht ein potentes Basis-Immunsuppressivum als Alternative zu CyA bzw. zusätzlich ein Mittel zur Therapie Steroid- und/oder OKT3 resistenter Abstoßungen und CyA bedingter Nebenwirkungen zur Verfügung. Der Erfolg von Rescuetherapien liegt bei bis zu 89%, wobei eine Reduktion bzw. vollständiger Verzicht auf Steroide möglich erscheint. In der Primärtherapie hat Tacrolimus neben CyA-Neoral einen hohen Stellenwert erlangt. Es ergab sich eine signifikante Reduktion bioptisch bestätigter akuter Abstoßungsreaktionen. Der Schweregrad der Abstoßungen war milder und Antikörpertherapien selten erforderlich. Zwar traten Tacrolimus-spezifische Nebenwirkungen, wie Hypertonie und Nephrotoxizität auf, doch waren keine Anomalien im Lipidstoffwechsel entstanden. Das Risiko für Malignität und opportunistische Infektionen war vergleichbar. Unter Tacrolimus ist eine erhebliche Senkung der Risikofaktoren für chronische Abstoßungsreaktionen möglich. Hierzu zählt die Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen, die Senkung opportunistischer Infektionen, insbesondere CMV, der geringere Bedarf an Steroid- und Antikörpertherapien, sowie die Normalisierung der Serumlipidspiegel. Damit könnte Tacrolimus eine bedeutende Rolle in der Prävention chronischer Abstoßungen zukommen. Von aktuellen Langzeitstudien wird eine Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens erwartet.

Eine signifikante Senkung der Transplantatrejektionen mit entsprechend geringem Bedarf an Rejektionstherapeutika konnte mit Einführung von Mycophenolate Mofetil (MMF) anstelle von Azathioprin in Standardprotokollen (Tripeltherapie) erreicht werden. Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Neurotoxizität und Myelotoxizität traten nicht auf. Der Zusatz von MMF ermöglicht eine Dosisreduktion von CyA ohne Einbußen bei der Immunsuppression, sodass ein vielversprechender Ansatz zur Reduzierung der CyA-Toxizität gegeben ist. Bei Patienten mit stabiler Nierenfunktion erscheint eine Steroidabsetzung möglich. Steroidbedingte Nebenwirkungen können damit umgangen werden. Charakteristisch ist der signifikante Rückgang vormals hoher Cholesterolvere. MMF leistet damit einen Beitrag zur Reduzierung

kardiovaskulärer Risikofaktoren. Es wird erhofft, dass sich diese Verbesserung auf das Langzeittransplantatüberleben niederschlägt.

Sirolimus erweitert das Spektrum der Immunsuppressiva um ein potentes Pharmakon ohne wesentliche Nephrotoxizität. Als Basis-Immunsuppressivum, ergänzt durch weitere Suppressiva, die je nach individueller Falllage kombiniert werden, wird Sirolimus möglicherweise künftig eine wesentliche Rolle in der Immunsuppression bei Nierentransplantation spielen. Liegt initial eine gute Transplantatfunktion vor, kann Sirolimus in Kombination mit niedrigdosierten Calcineurin-Antagonisten verwendet werden. Akute Abstoßungsreaktionen können mit diesem Ansatz reduziert und in ihrem Schweregrad gesenkt werden. Durch die Dosisreduktion bei den Calcineurin-Inhibitoren werden deren spezifische Nebenwirkungen eingeschränkt. Zusätzlich bietet sich unter dem Einsatz von Sirolimus die Möglichkeit der Steroid-Dosisreduktion. In der Kombination mit CyA übt das Suppressivum eine synergistische Wirkung aus. CyA und Sirolimus beeinflussen aufeinanderfolgende Schritte der Lymphozyten-Aktivierung, wobei sich das Nebenwirkungsprofil nur geringfügig überlappt. Der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor ermöglicht die Blockade der IL-2 vermittelten T-Zell-Aktivierung. Eine Effektivitätssteigerung ist durch Kombination mit Sirolimus möglich, da dann der alternative Aktivierungsweg zur IL-2 Signalübertragung blockiert wird.

Durch die Entwicklung neuer Immunsuppressiva ist eine Individualisierung der Therapieprotokolle möglich und es bestehen Ausweichmöglichkeiten in der Therapie von Risikopatienten. In der Kombination mit der herkömmlichen Standardtherapie sind CyA- und Steroid-Dosisreduktionen möglich. Toxische Nebenwirkungen können teils beherrscht und opportunistische Infektionen sowie Malignität gesenkt werden. Verbesserte Diagnostik erleichtert zudem beispielsweise eine frühzeitige CMV-Erkennung und Therapie. Prophylaxe mit Ganciclo- und Aciclovir ermöglicht virale Infektionen einzudämmen. Damit spielen Virusinfektionen als kanzerogene Risikofaktoren eine potenziell geringere Rolle.

Die Zukunft der Transplantationsforschung liegt in der Toleranzinduktion gegenüber Transplantaten. Mit der Induktion eines Makrochimerismus, der Blockade kostimulatorischer Signale sowie einer gezielten Modifikation von Signal 1 werden vielversprechende Ansätze zur Toleranzinduktion verfolgt.