

Immunsuppression und Ergebnisse in der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation stellt die einzige kausale Therapie der terminalen Niereninsuffizienz dar und ermöglicht ein längeres Überleben bei verbesserter Lebensqualität. Durch Anwendung hochwirksamer Immunsuppressionsschemata mit Antikörperinduktion und Erhaltungstherapie mit Steroiden, Calcineurininhibitoren (CNI) und Mycophenolsäurederivaten werden exzellente Kurzeitergebnisse mit 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% erreicht. Demgegenüber steht eine unbefriedigende Langzeitüberlebensrate, welche durch die Toxizität der eingesetzten Medikamente und das Auftreten donorspezifischer Antikörper hervorgerufen wird.

Allgemeine Überlegungen

Die Transplantation von nicht HLA-identem („human leukozyte antigen“) Gewebe führt zu einer Aktivierung des Immunsystems des Empfängers und in Folge zu einer Abstoßung des Transplantats. Bis auf wenige Ausnahmen (HLA-identen Zwillinge) ist daher eine kontinuierliche Suppression des Immunsystems zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen notwendig. Das höchste Risiko für das Auftreten einer akuten Rejektion besteht dabei in den ersten 3 Monaten nach der Transplantation (■ **Abb. 1**, [25]). Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion gelten eine kalte Ischämiezeit von über 24 h, eine ungünstige Alterskonstellation mit älterem

Spender und jungem Empfänger, Blutgruppeninkompatibilität oder eine hohe Anzahl diskrepanter HLA-Moleküle.

» Das höchste Risiko für eine akute Rejektion besteht in den ersten 3 Monaten nach Transplantation

Ein erhöhtes empfängerbedingtes Risiko besteht weiterhin bei positiver Anamnese für vorangegangene Rejektionsepisoden, bei Nachweis donorspezifischer Antikörper (DSA) oder nach immunisierenden Ereignissen (Bluttransfusionen, Schwangerschaften, vorherige Transplantationen). Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Transplantation kommt es durch einen als Adaptation bezeichneten Prozess zu einer Abnahme des Risikos für akute Rejektionen [3]. Gleichzeitig steigt jedoch die Inzidenz von Nebenwirkungen mit zunehmender Dauer der Immunsuppression deutlich an. Negative Effekte beruhen dabei entweder auf den Auswirkungen der Immundefizienz an sich oder auf toxischen Effekten der einzelnen Medikamente ohne Bezug zu ihrer immunsuppressiven Wirkung.

Zu den häufigsten Auswirkungen der persistierenden Immundefizienz gehört eine erhöhte Inzidenz von Infektionskrankheiten und Malignomen (■ **Abb. 2**). Infektionen treten dabei insbesondere während Phasen mit intensiver Immunsuppression auf und können durch ein breites Erregerspektrum verur-

sacht werden. Insbesondere muss auf die erhöhte Gefahr von opportunistischen Infektionen mit Viren [Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), humanes Polyomavirus 1 (BKV)] und Pilzen (Pneumocystis jirovecii, Aspergillus und Candida spp.) geachtet werden [11].

Malignome entstehen als Folge einer Langzeitimmunsuppression und treten häufig erst mit großem zeitlichen Abstand zur Transplantation auf. Typische Tumorentitäten sind nicht-melanotische Hauttumoren, lymphoproliferative Erkrankungen („post-transplant lymphoproliferative disease“, PTLD) und Kaposi-Sarkome [36]. Sowohl Infektionen als auch Malignome stellen wichtige Ursachen für die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität dar [26, 36]. Ihre Inzidenz korreliert mit Dauer und Intensität der Immunsuppression und kann demzufolge durch Dosisreduktion der entsprechenden Medikamente gesenkt werden.

Auch die toxischen Effekte der einzelnen Medikamente weisen zumeist eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Moderne Immunsuppressionsstrategien beruhen daher immer auf einer Kombination unterschiedlicher Präparate mit komplementären Wirkmechanismen, da durch dieses Vorgehen eine Reduktion der Dosis der einzelnen Medikamente bei erhaltener immunsuppressiver Wirkung ermöglicht wird. Auswahl und Dosierung der Immunsuppressiva erfolgt dabei unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils mit dem Ziel einer suffizienten

Hier steht eine Anzeige.



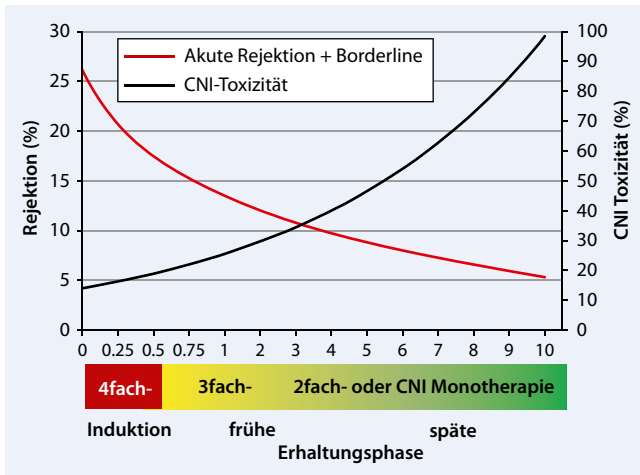


Abb. 1 ◀ Auftreten von Rejektionen und Calcineurininhibitor (CNI-)Toxizität in Abhängigkeit von der Zeit. (Adaptiert nach Nankievell et al. [25])

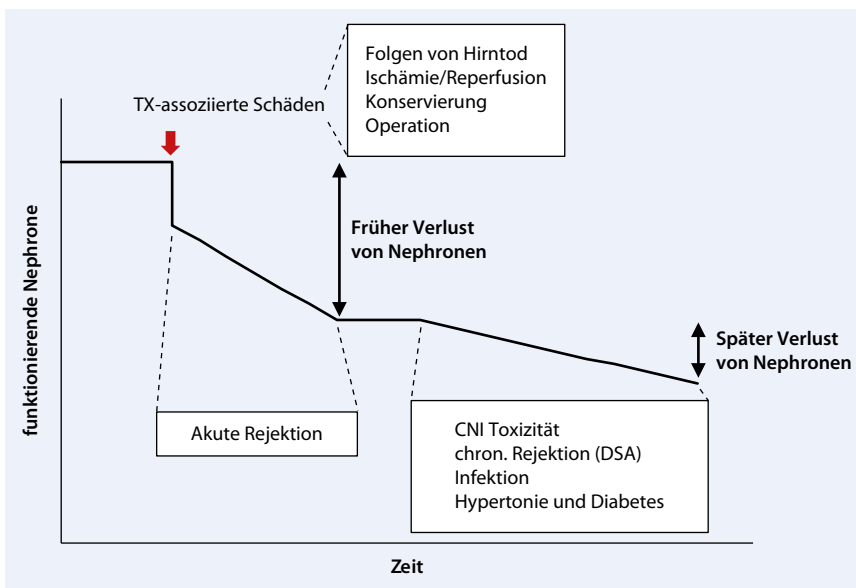


Abb. 2 ▲ Mechanismen der Transplantatschädigung im Zeitverlauf (DSA donorspezifische Antikörper, CNI Calcineurininhibitor, TX Nierentransplantation)

Rejektionsprophylaxe und der Vermeidung von Überimmunsuppression.

In Anbetracht des hohen Rejektionsrisikos in den ersten Monaten nach Transplantation erfolgt die Immunsuppression während der Induktionsphase in den meisten Zentren durch 4fach-Therapie mit Antikörperinduktion und anschließender Erhaltungstherapie mit CNI, Mycophenolsäurepräparaten (MPA) und Steroiden. Mit Abnahme des Rejektionsrisikos nach 6 Monaten kann die Intensität der Immunsuppression schrittweise reduziert werden (▣ **Abb. 1**, [2]).

Die häufigste Ursache für den Verlust der Transplantatfunktion während der Erhaltungsphase stellt die chronischen Allograftnephropathie dar [19]. Die Patho-

genese der chronischen Allograftnephropathie ist multifaktoriell und beinhaltet neben nephrotoxischen Effekten der Immunsuppressiva auch immunologische Prozesse im Sinne einer subklinisch verlaufenden chronisch-progredienten Abstoßungsreaktion (▣ **Abb. 2**). Eine entscheidende Rolle spielen antikörpervermittelte Mechanismen durch neu gebildete DSA [34]. Die Therapie während der Erhaltungsphase muss daher eine sichere Rejektionsprophylaxe bieten, die Bildung donorspezifischer Antikörper verhindern und gleichzeitig die toxischen Effekte der Medikation minimieren. Bei der Auswahl der Erhaltungstherapie müssen neben dem immunologischen Risiko der Patienten auch die renale Grunderkran-

kung und das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen berücksichtigt werden.

In den folgenden Abschnitten sollen die für die Nierentransplantation relevanten Immunsuppressiva mit ihren Wirkmechanismen und unerwünschten Effekten vorgestellt und Strategien zur Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens diskutiert werden.

Antikörper

Basiliximab ist ein rekombinant hergestellter murin-/human-chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher gegen die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2R; CD25-Antigen) gerichtet ist. Der IL-2R wird auf der Oberfläche von antigenstimulierten T-Lymphozyten exprimiert und vermittelt proliferationsfördernde Effekte über eine Aktivierung der JAK3/STAT5- und PI-3K/AKT/mTOR-Signaltransduktionswege. Die Bindung der Antikörper an ihr Zielantigen verhindert die IL-2-induzierte Proliferation der T-Lymphozyten und führt zur Apoptose dieser Zellen. Die klinische Wirksamkeit von Basiliximab für die Rejektionsprävention in Patienten mit einem niedrigen immunologischen Risiko wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt [12]. Basiliximab wird daher heute als Standardbestandteil der 4fach-Kombinationstherapie zusammen mit CNI, MPA und Steroiden während der Induktionsphase eingesetzt [7]. Dieses Vorgehen ermöglicht eine schnelle Reduktion der Steroidmedikation [12] und eine deutliche Verringerung der CNI-Dosis [10]. Eine vollständig CNI-freie Immunsuppression ist jedoch trotz Gabe von Basiliximab nicht möglich [37]. Hervorzuheben ist weiterhin, dass die positiven Einzeleffekte von Basiliximab nicht zu einer Verlängerung des Transplantatüberlebens oder zur Verringerung der Gesamtmortalität führen [38].

» Basiliximab wird als Standardbestandteil der Immunsuppression während der Induktionsphase eingesetzt

Verschiedene Präparationen T-Zell-depletierender polyklonaler Immunglobuline

aus Kaninchen oder Pferden stehen zur Verfügung (ATG®, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®). Diese Antikörper richten sich gegen unterschiedliche Oberflächenantigene von T-Lymphozyten und anderen Leukozyten und führen nach Bindung zu einer Zerstörung der betroffenen Zellen. Eine Induktionstherapie mit diesen Präparaten führt zu einer signifikanten Verringerung von akuten Transplantatabstoßungen im Vergleich zu placebobehandelten Patienten [12]. Weiterhin ermöglichen sie eine frühzeitige Steroidreduktion. Ähnlich wie bei Basiliximab lässt sich jedoch kein Effekt auf das Transplantatüberleben nachweisen. Zusätzlich führen T-Zell-depletierende Antikörper häufig zu einer Überimmunsuppression mit gesteigertem Risiko für opportunistische Infektionen und Malignome. Ihre Anwendung während der Induktionsphase der Nierentransplantation sollte daher auf Patienten mit hohem immunologischem Risiko beschränkt werden [7].

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden seit den Anfängen der Transplantationsära erfolgreich eingesetzt und bilden auch heute noch einen essentiellen Bestandteil der Immunsuppression während der Induktionsphase nach Nierentransplantation und bei der Behandlung von Rejektionen [9]. Die Effekte der Glukokortikoide werden dabei hauptsächlich durch Glukokortikoidrezeptoren im Zytosol der Zielzellen vermittelt. Nach Bindung ihrer Liganden bilden die aktivierten Rezeptoren Dimere und bewegen sich in den Zellkern, wo sie an spezifische Gensequenzen („glucocorticoid response elements“) in der Promotorregion ihrer Zielgene binden. Dadurch wird die Genexpression antiinflammatorischer Proteine gesteigert (Transaktivierung) und die Expression proinflammatorischer Proteine inhibiert (Transrepression). Zu den induzierten Genprodukten gehören Annexin 1, IL 10 und IκB („inhibitor of nuclear factor kappa B“). Hemmende Effekte werden hauptsächlich durch Interferenz mit proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren wie NF-κB („nuclear factor of kappa B“) und AP-1 („activator protein 1“) vermittelt [8]. Zusätzlich wurden auch nicht-genomische

Urologe 2015 · 54:1376–1384 DOI 10.1007/s00120-015-3909-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Paliege · J. Bamouliid · F. Bachmann · O. Staeck · F. Halleck · D. Khadzhynov · S. Brakemeier · M. Dürr · K. Budde

Immunsuppression und Ergebnisse in der Nierentransplantation

Zusammenfassung

Hintergrund. Moderne Immunsuppressiva ermöglichen eine effektive Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen und erlauben bei der Mehrzahl der Patienten eine erfolgreiche Nierentransplantation. Negative Effekte der Langzeitimmunsuppression und die Toxizität der eingesetzten Präparate führen jedoch zu einer erheblichen Steigerung der Morbidität und Mortalität.

Fragestellung. Es sollen Grundprinzipien der Immunsuppression mit den aktuell eingesetzten Medikamenten und Strategien zur Vermeidung von toxischen Effekten vorgestellt werden.

Material und Methode. Eine Auswertung der relevanten Primär- und Sekundärliteratur wird vorgestellt und eigene Erfahrungen diskutiert.

Ergebnisse. Durch Anwendung einer 4fach-Immunsuppression mit Antikörperinduktion, Calcineurininhibitoren, Mycophenolsäurepräparaten und Steroiden werden 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% erreicht. Limitierende Effekte bestehen im vermehrten Auftreten von Infektionen, Malignomen und kardiovaskulären Erkrankungen. Das Trans-

plantatüberleben wird durch die toxischen Effekte der Immunsuppressiva und die Bildung donorspezifischer Antikörper begrenzt. Eine Minimierung der unerwünschten Effekte kann durch Reduktion der kumulativen Gesamtexposition oder durch gezielte Reduktion von Calcineurininhibitoren und Steroiden erreicht werden. Mit den mTOR-Inhibitoren („mechanistic target of rapamycin“) und Belatacept stehen alternative Immunsuppressiva zur Verfügung deren Effektivität jedoch noch in Langzeitstudien überprüft werden muss.

Schlussfolgerung. Aktuelle Immunsuppressionsschemata ermöglichen eine effektive Rejektionsprophylaxe, sind aber mit erheblichen negativen Auswirkungen verbunden. Neue Immunsuppressiva und optimierte Minimierungsstrategien können in Zukunft zu einer Verbesserung des Langzeitergebnisses nach Nierentransplantation beitragen.

Schlüsselwörter

Langzeitimmunsuppression · Transplantatüberleben · Immunsystem · Abstoßungsreaktion · Infektionskrankheiten

Immunsuppression and its use in kidney transplantation

Abstract

Background. Current immunosuppressive protocols effectively prevent acute rejection of renal allografts. Extensive drug toxicity and the deleterious effects of long-term immunosuppression are associated with significant morbidity and mortality.

Objectives. The purpose of this article is to provide an overview over modern immunosuppressants and their unwanted side effects and to discuss strategies for improved long-term transplant survival.

Methods. Review of the current topic-related literature and discussion of our own experience.

Results. The use of antibody induction together with an initial combination therapy of calcineurin inhibitors, mycophenolate and steroids is recommended and results in excellent early outcomes. Detrimental effects include an increased incidence of infections, malignomas, and cardiovascular diseases. Long-term transplant survival is impaired by extensive drug toxicity and the frequent de-

velopment of donor specific antibodies. Reduction of overall cumulative exposure to immunosuppressants or the reduction of specific toxic drugs such as calcineurin inhibitors and steroids may improve long-term results. Alternative immunosuppressants like mTOR inhibitors and belatacept appear to be effective and safe but their long-term effects on patient and allograft survival needs to be established in clinical trials.

Conclusions. Current immunosuppressants provide effective protection from renal allograft rejection. However, their use is complicated by serious side effects. In the future, development of novel immunosuppressants and optimization of minimization strategies may help to improve long-term success after kidney transplantation.

Keywords

Long-term immunosuppression · Transplant survival · Immune system · Graft rejection · Infectious diseases

Effekte beschrieben, welche nach Bindung an Glukokortikoidrezeptoren im Zytosol und in der Zellmembran oder durch direkte Interaktion der Glukokortikoide mit Lipidbestandteilen der Zellmembran ausgelöst werden [32, 33].

» Ein Ausschleichen der Steroidmedikation ist bei der großen Mehrzahl der Patienten möglich

In Kombination bewirken diese Effekte eine robuste Immunsuppression und fördern die Rückbildung von Entzündungsreaktionen [33]. Zusammen mit CNI und MPA stellen Glukokortikoide eine sehr effektive Rejektionsprophylaxe dar. Die klinische Anwendung der Glukokortikoide wird jedoch durch eine Vielzahl von Nebenwirkungen begrenzt. Diese negativen Effekte treten v. a. nach Langzeitexposition auf und umfassen die Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, sowie Muskeltrophien und Osteoporose. Bereits frühzeitig wurde daher versucht, die Steroidmedikation zu reduzieren oder komplett auf sie zu verzichten. Der Erfolg solcher Reduktionsstrategien hängt entscheidend vom individuellen Rejektionsrisiko, von den verbleibenden Immunsuppressiva und vom Zeitpunkt der Reduktion ab. Eine Vielzahl klinischer Studien zeigt, dass ein Ausschleichen der Steroidmedikation bei der großen Mehrheit der Patienten möglich ist [1]. Insbesondere bei frühzeitiger Beendigung innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation besteht dabei jedoch eine stark erhöhte Inzidenz von Rejektionen und chronischer Allograft Nephropathie [16]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass sich Unterschiede im Transplantatüberleben z. T. erst nach mehreren Jahren manifestieren und daher durch Studien mit einem Beobachtungszeitraum von unter 2 Jahren nicht erfasst werden können [30].

Die Frage nach dem optimalen Protokoll für die Steroidreduktion wird aktuell kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko und unter Verwendung einer Immunsuppression mit Antikörperinduktion und

CNI/MPA-basierter Erhaltungstherapie erscheint ein Ausschleichen der Glukokortikoide aber vertretbar. Weitere Studien sind notwendig um die Langzeitergebnisse der einzelnen Strategien zu vergleichen.

Antimetabolite

Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat-Natrium mit magensaftresistenter Beschichtung sind Derivate der MPA und greifen über eine Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) hemmend in die De-novo-Synthese von Guanosinmonophosphat im Purinsäurestoffwechsel ein [31]. Im Vergleich zu anderen Zellen reagieren Lymphozyten dabei besonders empfindlich auf eine Inhibition von IMPDH. Durch MPA kann daher eine präferentielle Inhibition der Funktion und Proliferation von Lymphozyten erreicht werden. MPA verfügt über eine große therapeutische Breite und wirkt nicht nephrotoxisch. In Patienten, die MPA tolerieren, kann daher die Dosis anderer Immunsuppressiva mit größerer Toxizität reduziert werden.

» Aufgrund der guten Wirksamkeit und dem günstigen Nebenwirkungsprofil wird MPA als First-line-Immunsuppressivum empfohlen

Die kombinierte Gabe von MPA, Steroiden und CNI führt zu einer deutlichen Abnahme der Häufigkeit von Rejektionen [31]. Ergebnisse retrospektiver Studien legen zudem den Schluss nahe, dass eine Reduktion der MPA-Dosis zu einem schlechteren Transplantatüberleben führt [4, 5]. Zu den limitierenden unerwünschten Effekten von MPA gehört seine Knochenmarktoxizität sowie die Entwicklung von Diarrhöen und anderen gastrointestinalen Symptomen [31]. Diese Symptome sind für gewöhnlich dosisabhängig und sistieren nach Dosisreduktion. Vor einem solchen Schritt sollte jedoch nach anderen Ursachen für die Symptome gesucht werden, da diese häufig auch ohne Anpassung der MPA-Dosis sistieren [21]. Eine weitere Gefahr der MPA-Therapie besteht in einer Überimmunsuppression, welche haupt-

sächlich bei Kombination mit Tacrolimus auftritt und sich in einer gesteigerten Inzidenz von Polyoma- und CMV-Infektionen manifestiert [13, 29]. Durch regelmäßiges Monitoring der CMV- und BK-Virämie oder durch eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir kann dieser Gefahr entgegengewirkt werden [17]. Aufgrund der guten Wirksamkeit und dem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil wird MPA als First-line-Immunsuppressivum bei der Nierentransplantation empfohlen [7].

Azathioprin ist ein Prodrug und wird im Körper zu seinem aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin verstoffwechselt. 6-Mercaptopurin wirkt als Antimetabolit und greift dadurch hemmend in die Nukleinsäuresynthese ein. Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin beruht auf seinen proliferationshemmenden Effekten in T- und B-Lymphozyten. Die Ergebnisse mehrerer großer Studien zeigen eine gesteigerte Inzidenz von akuten Rejektionen unter Therapie mit Azathioprin im Vergleich zu Mycophenolat-Mofetil (jeweils in Kombination mit Calcineurinantagonisten und Steroiden [22]). Diese Daten haben dazu geführt, dass bei der übergroßen Mehrheit der Patienten aktuell MPA eingesetzt wird. Nur bei Patienten mit geringem immunologischem Risiko kann auch weiterhin Azathioprin eingesetzt werden [27]. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Azathioprin gehören die Entwicklung von Leukopenien, Hauttumoren und seine Hepatotoxizität [22].

Calcineurininhibitoren

Ciclosporin A und Tacrolimus bilden die Gruppe der CNI. Beide Substanzen hemmen nach Komplexbildung mit spezifischen Immunophilinen die Serin/Threonin-Phosphatase Calcineurin. In Lymphozyten führt die Inhibition der Calcineurinfunktion zu einer verminderten Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors NFAT („nuclear factor of activated T-cells“). Dadurch wird die Translokation von NFAT in den Zellkern gestört und die Transkription von NFAT-Zielgenen wie IL 2 oder Tumornekrosefaktor α gehemmt. Dies führt zu einer reduzierten Aktivierung von T-Lymphozyten und wirkt dadurch immunsuppressiv. Die

Hier steht eine Anzeige.



Wirksamkeit beider Medikamente konnte in einer Vielzahl von klinischen Studien belegt werden. Im direkten Vergleich zeigte sich unter Tacrolimus eine bessere Wirksamkeit bei der Prophylaxe von Rejektionen und ein Trend zu einem verbesserten Transplantatüberleben [39]. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Tacrolimus im Gegensatz zu Cyclosporin nicht mit dem Metabolismus von MPA interferiert. Die potentere immunsuppressive Wirkung der Kombination von Tacrolimus und MPA könnte demzufolge auch durch eine erhöhte MPA-Exposition hervorgerufen werden [35]. Aufgrund ihrer Wirksamkeit bei der Rejektionsprophylaxe werden CNI in den aktuellen KDIGO-Leitlinien („kidney disease/improving global outcomes“) als Bestandteil der Standardimmunsuppression empfohlen [7].

» CNI werden in den aktuellen KDIGO-Leitlinien als Bestandteil der Standardimmunsuppression bei der Rejektionsprophylaxe empfohlen

Zu den wichtigsten unerwünschten Effekten der CNI gehört ihre nephrotoxische Wirkung [14, 18, 20]. Im akuten Setting führen CNI zur Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und erhöhen damit den renalen Gefäßwiderstand. Ursächlich für diese reversible akute Arteriopathie ist eine vermehrte Bildung vasokonstriktiver Mediatoren bei gleichzeitiger Hemmung der Produktion von Vasodilatoren. Parallel kommt es auch zu einer Vakuolisierung der Tubulusepithelien im S3-Segment des proximalen Tubulus. In seltenen Fällen kann auch eine thrombotische Mikroangiopathie auftreten.

Chronische CNI-Exposition führt zu einer Hyalinose der afferenten Arteriolen und zu einer Glomerulosklerose. Parallel zeigt sich eine begleitende Atrophie von Tubuluszellen, welche als Folge der Ischämie interpretiert wird. Im Interstitium findet sich eine streifige interstitielle Fibrosierung. Die Morphologie der renalen Schäden unterscheidet sich dabei nicht zwischen den beiden Medikamenten, sodass von einem Klasseneffekt aller CNI ausgegangen werden muss. Zusätz-

lich gibt es auch spezifische Nebenwirkungen der beiden CNI. So führt Tacrolimus im Vergleich mit Cyclosporin häufiger zu neurologischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerz oder Tremor. Weiterhin zeigt sich eine höhere Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen und transplantationsassoziiertem Diabetes mellitus („post transplant diabetes mellitus“, PTDM). Insbesondere in Kombination mit MPA führt Tacrolimus häufig zu einer Überimmunsuppression mit Polyomanephritis [14]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Cyclosporin gehören Hirsutismus, Zahnfleischhyperplasie und Bluthochdruck. Beide Substanzen weisen zudem ausgeprägte interindividuelle Schwankungen beim Metabolismus und eine geringe therapeutische Breite auf. Zusätzlich besteht ein großes Potential für Medikamenteninteraktionen, wodurch eine engmaschige Überwachung der Therapie erforderlich wird.

Durch Talspiegelbestimmung von Präparationen mit verbesserter Galenik wie Cyclosporine A microemulsion (CsA-ME) oder Tacrolimus mit optimierter Wirkstofffreisetzung (Advagraf®, Envarsus®) wird versucht, eine konstantere Exposition und damit eine Reduktion der Nebenwirkungen zu erreichen [6]. Zusätzlich werden große Anstrengungen unternommen, um die CNI-Exposition zu minimieren [2].

mTOR-Inhibitoren

Die Gruppe der mTOR-Inhibitoren [„mechanistic (früher auch mammalian) target of rapamycin“] umfasst die Präparate Sirolimus und seinen Metabolit Everolimus [15, 24]. Beide Substanzen hemmen die Funktion des „mTOR complex 1“ (mTORC1), welcher die Synthese von Schlüsselproteinen der Proteintranslation, der Zellproliferation und des Zellwachstums reguliert.

» Eine Inhibition von mTORC1 führt zur Hemmung der Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten.

Die mTOR-Inhibitoren hemmen außerdem die Bildung von Blut- und Lymphgefäßen und das Wachstum von glatten Muskelzellen. Wichtige Nebenwirkungen sind

Wundheilungsstörungen und Lymphozytenbildung. Eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren ist daher in der Frühphase nach Transplantation kritisch zu sehen. Nach Erreichen einer stabilen Transplantatfunktion und Abschluss der Wundheilung kann die Anwendung von mTOR-Inhibitoren als Ersatz für CNI sinnvoll sein und zu einer verbesserten Transplantatfunktion führen [3, 20]. Häufig kommt es dabei zum Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Zu diesen gehört die Entwicklung nicht-infektiöser Lungenentzündungen (Pneumonitiden), welche regelmäßig eine Beendigung der Therapie erzwingen. Weitere Nebenwirkungen umfassen toxische Effekte auf das Knochenmark und die Ovarien sowie die vermehrte Entstehung von Fettstoffwechselstörungen und Proteinurie [15]. Studien zeigen zudem ein erhöhtes Risiko für die Bildung von DSA unter Therapie mit mTOR-Inhibitoren [20]. Die Gabe von mTOR-Inhibitoren sollte daher auf Patienten mit geringem immunologischem Risiko, guter Nierenfunktion (GFR > 40 ml/min) und geringer Proteinurie (< 0,5 g/Tag) beschränkt bleiben.

Costimulations-Blockade

Zu den wichtigsten Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin gehört Belatacept. Dabei handelt es sich um ein Fusionsprotein aus dem Fc-Fragment von humanem IgG1 und der extrazellulären Domäne von CTLA4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“; CD152). Belatacept greift hemmend in die Signalübertragung zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten ein, indem es die Bindung von CD80/CD86 an CD28 auf T-Lymphozyten inhibiert und damit deren Aktivierung verhindert. Studien zeigen eine exzellente Verträglichkeit sowie eine, im Vergleich zu CNI-basierten Therapieschemata, deutlich verbesserte Transplantatfunktion Morphologie und Funktion des Transplantats. Zusätzlich kommt es zu einer deutlich geringeren De-novo-Bildung von DSA. Die Substitution von CNI durch Belatacept in der primären Immunsuppression führt zu einem verminderten Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Fettstoff-

wechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus.

Zu den wichtigsten unerwünschten Effekten gehört das vermehrte Auftreten von akuten Rejektionen innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation. Diese scheinen sich jedoch nicht auf das Langzeitergebnis auszuwirken. Weiterhin besteht eine erhöhte Inzidenz von Herpes- und Tuberkuloseinfektionen sowie eine höhere Rate von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD [23, 28]). Weitere Studien sind notwendig, um die tatsächliche Überlegenheit von Belatacept bei der Vermeidung der chronischen Allograftnephropathie zu belegen.

Fazit für die Praxis

- Die Nierentransplantation ist Therapie der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.
- Aktuelle Immunsuppressionsschemata mit Antikörperinduktion, Steroiden, CNI und MPA ermöglichen exzellente 1-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95%.
- Das Langzeitergebnis nach Transplantation bleibt unbefriedigend.
- Limitierende Faktoren sind die negativen Auswirkungen der Langzeitimmunsuppression, toxische Effekte der eingesetzten Medikamente und DSA-induzierte chronische Rejektionen.
- Ansätze zur Optimierung der Therapie beinhalten eine Reduktion der kumulativen Immunsuppressionsdosis oder eine Vermeidung nephrotoxischer Medikamente.
- Neue Therapieansätze mit Costimulations-Blockade durch Belatacept sind effektiv und sicher.
- Weitere klinische Studien sind notwendig, um ihre tatsächliche Überlegenheit gegenüber den etablierten Immunsuppressiva zu belegen.

Korrespondenzadresse

K. Budde

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1, 10117 Berlin klemens.budde@charite.de

Danksagung. Wir danken Fr. Drobbe für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes. AP wird durch das Charité Clinical Scientist Programm gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: K. Budde fungiert als Berater für Bristol-Myers Squibb, Hexal, LifeCycle Pharma, Novartis Pharma, TCL Pharma und Pfizer und hat finanzielle Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Studien und Honorare für Vorträge und die Entwicklung von Ausbildungsmaterialien von AiCuris, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Hexal, LifeCycle Pharma, Novartis Pharma, TCL Pharma, Roche AG und Pfizer erhalten. A. Paliege, J. Bamoulid, O. Staack, F. Halleck, D. Khadzhynov, S. Brakemeier und M. Dürrgeben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Adesina S, Alkhdhayri A, Patel JK et al (2014) Steroid withdrawal in kidney allograft recipients. *Expert Rev Clin Immunol* 10:1229–1239
2. Bamoulid J, Staack O, Halleck F et al (2015) The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int* 28:891–900
3. Budde K, Lehner F, Sommerer C et al (2015) Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 15:119–128
4. Bunnapradist S, Ambuhl PM (2008) Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant* 22:815–821
5. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE et al (2006) Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 82:102–107
6. Casey MJ, Meier-Kriesche HU (2011) Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:610–615
7. Chapman JR (2010) The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation* 89:644–645
8. Coutinho AE, Chapman KE (2011) The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 335:2–13
9. Curtis J (2006) Corticosteroids and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:907–908
10. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al (2007) Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357:2562–2575

11. Fishman JA (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357:2601–2614
12. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL (2013) Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int* 26:662–672
13. Hirsch HH, Randhawa P (2013) BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13(Suppl 4):179–188
14. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN (2013) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 37:602–612
15. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR (2014) Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)* 28:126–133
16. Kasiske BL, Chakera HA, Louis TA et al (2000) A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1910–1917
17. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al (2013) Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 96:333–360
18. Lachmann N, Schonemann C (2013) The differential pathogenicity of HLA antibodies: what a large cross-sectional study can tell us. *Clin Transpl* 377–384
19. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU (2011) Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 11:450–462
20. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P et al (2012) Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 12:1192–1198
21. Maes B, Hadaya K, De Moor B et al (2006) Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 6:1466–1472
22. Maripuri S, Kasiske BL (2014) The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. *Transplant Rev (Orlando)* 28:26–31
23. Masson P, Henderson L, Chapman JR et al (2014) Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010699
24. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T (2014) Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 14:2317–2327
25. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al (2003) The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349:2326–2333
26. Pilmore H, Dent H, Chang S et al (2010) Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 89:851–857
27. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M et al (2007) Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 18:1973–1985
28. Satyananda V, Shapiro R (2014) Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 19:573–577
29. Sawinski D, Goral S (2015) BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 30:209–217
30. Sinclair NR (1992) Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *CMAJ* 147:645–657
31. Staatz CE, Tett SE (2014) Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol* 88:1351–1389

32. Stahn C, Buttgerit F (2008) Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:525–533
33. Steiner RW, Awdishu L (2011) Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 33:157–167
34. Vadivel N, Tullius SG, Chandraker A (2007) Chronic allograft nephropathy. *Semin Nephrol* 27:414–429
35. Van Gelder T, Silva HT, De Fijter JW et al (2008) Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 86:1043–1051
36. Vasudev B, Hariharan S (2007) Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16:523–528
37. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C et al (2001) Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71:1282–1287
38. Webster AC, Playford EG, Higgins G et al (2004) Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 77:166–176
39. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al (2005) Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331:810

Gehäuft Knollenblätterpilzvergiftungen bei Flüchtlingen und Asylsuchenden

Die deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) weist auf ein gehäuftes Auftreten schwerwiegender Pilzvergiftungen bei Asylsuchenden in Deutschland in den letzten Tagen und Wochen hin. Mehr als 30 Flüchtlinge mussten mit drohendem oder bereits eingetretenem Leberversagen in deutschen Krankenhäusern behandelt werden. Die DGIIN warnt vor dem Sammeln sowie dem Verspeisen von Pilzen in Unkenntnis der Art und Herkunft der selbigen. Bei Auftreten von Vergiftungserscheinungen nach Verzehr eines Pilzgerichtes sollte unverzüglich eine ärztliche Kontaktaufnahme erfolgen.

Hauptursache lebensbedrohlicher Pilzvergiftungen ist hierzulande der grüne Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*), dessen Fruchtkörper vor allem zwischen Ende Juli bis Oktober erscheint. Dieser kann infolge der Ähnlichkeit mit essbaren Pilzarten (Wiesenchampignon) verwechselt werden. Zu erkennen ist der Knollenblätterpilz an einem 3 - 15 Zentimeter breiten Hut, der glockig bis schirmartig ausgebreitet ist. An der Unterseite befinden sich weiße Lamellen. Der Giftpilz ist grün, grün-gelb oder weiß.

Das Gift des Knollenblätterpilzes bleibt trotz Kochen vollständig erhalten. Bereits ein einzelner verspeister Pilz kann tödlich wirken. Symptome der Vergiftung (wie Brechdurchfall) treten erst mehrere Stunden nach dem Verzehr auf und es schließt sich dann ein symptomfreies Intervall an. Daher ist die Gefahr des unerkannten Voranschreitens der Erkrankung infolge verzögerter Diagnose und Behandlung sehr groß. In der Regel 2-4 Tage nach Pilzverzehr besteht das Vollbild eines akuten Leberversagens, häufig assoziiert mit einem Nierenversagen. Kommt es zu einem Fortschreiten der Erkrankung, kann trotz umfangreicher intensivmedizinischer Therapiemaßnahmen das Überleben oftmals lediglich durch eine Lebertransplantation gerettet werden.

Um Flüchtlinge und Asylsuchende zu informieren, hat die Medizinische Hochschule Hannover ein informatives Plakat entworfen und in verschiedene Sprachen übersetzt. Dies sollte in allen Flüchtlingsunterkünften verbreitet werden.

Link zur Website der MHH
[www.mh-hannover.de/46.html?&tx_ttnews\[tt_news\]=4180&cHash=e2bf2888f1134b648ca89fe740f1a07c](http://www.mh-hannover.de/46.html?&tx_ttnews[tt_news]=4180&cHash=e2bf2888f1134b648ca89fe740f1a07c)

Pressemitteilung der DGIIN