

T. J. Dengler

Nachsorge: Immunsuppression

Immunsuppression und Abstoßung sind ein zentrales Thema im Bereich der Transplantation, das auch unsere Patienten immer wieder sehr beschäftigt und worüber sie sich am meisten Sorgen machen. Abbildung 1 zeigt – etwas humorvoll – die Vorstellung unserer Patienten, was denn im Rahmen einer Abstoßung im schlimmsten Falle vielleicht passieren könnte.

Wenn man sich aber, wie in Abbildung 2 dargestellt, die Todesursachen nach einer Transplantation zahlenmäßig vor Augen führt, hier aufgetragen nach dem zeitlichen Abstand von der Transplantation, stellen wir fest, dass die Rejektion nur in den ersten zwei Jahren eine wesentliche Rolle spielt, danach sind es andere Probleme wie z. B. Tumorerkrankungen und eine spezielle Form von Koronarveränderungen, die auch durch das Immunsystem hervorgerufen wird und die schließlich zum Tod des Patienten und somit zum letztendlichen Scheitern der Transplantation führt. Nichtsdestotrotz ist natürlich die Transplantation nur durch die Weiterentwicklung der Immunsuppression eine klinische Realität geworden, daher soll im Folgenden der aktuelle Stand gezeigt und auf einige Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik der Abstoßungen hingewiesen werden.



Abbildung 1

Abbildung 3 gibt in aller Kürze das aktuelle immunsuppressive Schema wieder, das wir hier in Heidelberg verwenden. Wir sind ein Zentrum, das eine Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin durchführt. Die Erhaltungstherapie ist heute durch eine Kombinationstherapie gekennzeichnet aus im Wesentlichen zwei bis manchmal drei Medikamenten, das Cyclosporin A oder ein sehr ähnlich wirkendes Medikament, das Tacrolimus. Als Partner dieser Substanzen fungiert heutzutage überwiegend ein Anti-Metabolit, das Mycophen-

Medizinische Klinik III, Kardiologie,
Angiologie, Pneumologie, Universitäts-
klinikum Heidelberg

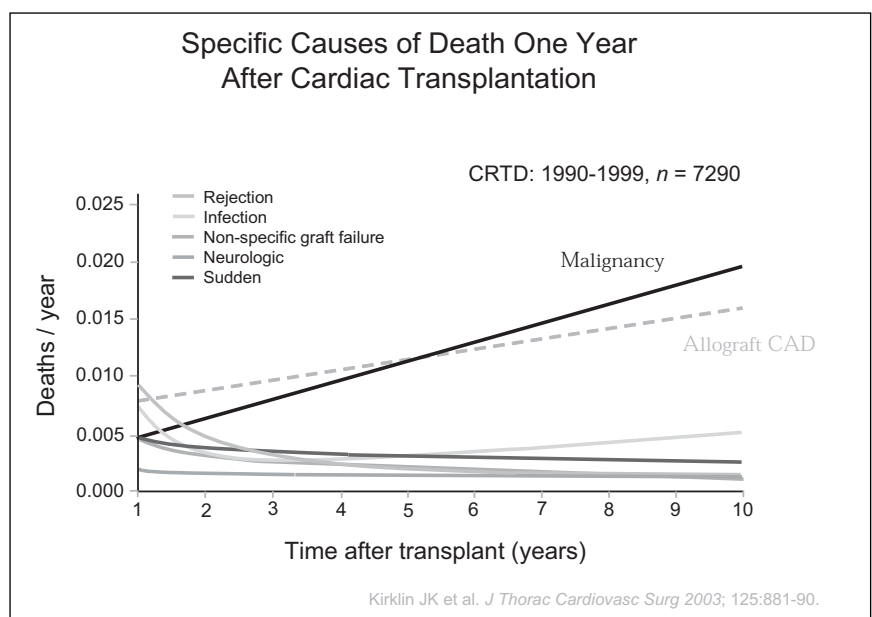


Abbildung 2

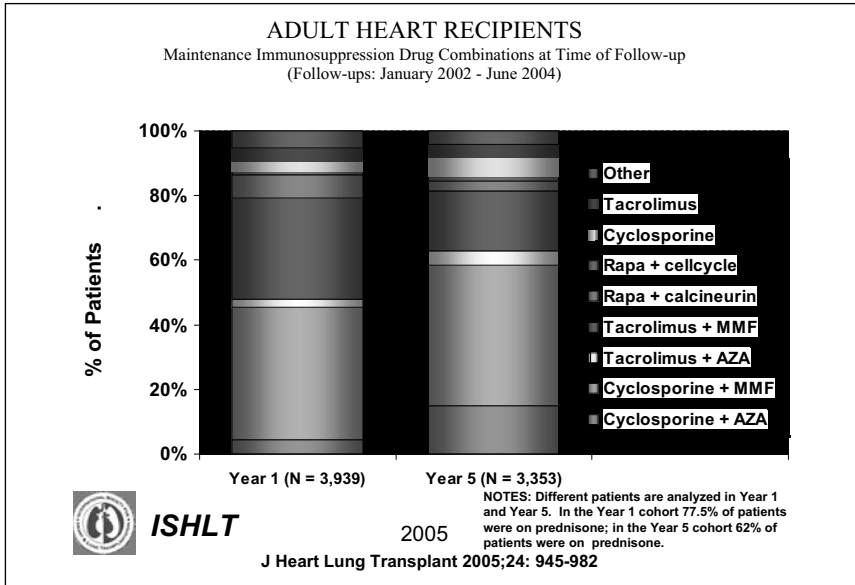


Abbildung 5

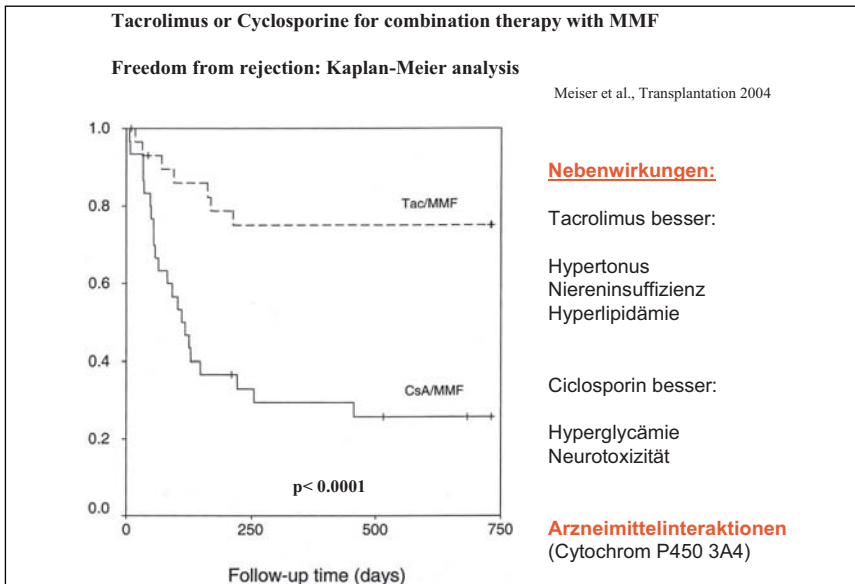


Abbildung 6

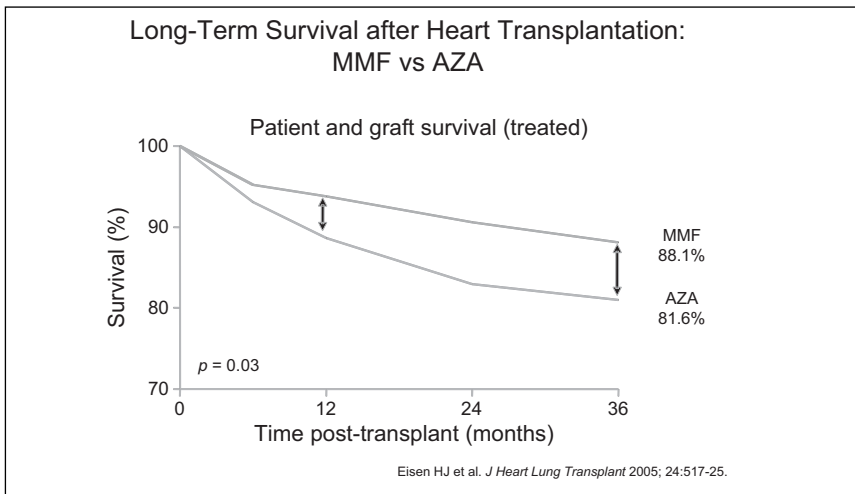


Abbildung 7

Paradebeispiele für Arzneimittel-Wechselwirkungen über den Metabolismus, dies sollte man also bei der Begleitmedikation immer beachten.

Eine wirkliche Bereicherung in den letzten zehn Jahren ist der Einsatz des Mycophenolats, eine Substanz, die den Purinmetabolismus beeinflusst. In der Grafik (Abb. 7) sehen Sie, auch wenn es auf den ersten Blick relativ unspektakulär aussieht, die wahrscheinlich einzige klinische Studie zu einem Immunsuppressivum nach Herztransplantation, die tatsächlich einen Überlebensvorteil zeigen kann. Wenn man sich in der Grafik die Gegenüberstellung der Patienten mit Mycophenolat und der Patienten mit einem früheren Vergleichspräparat (Azathioprin) anschaut, stellt man sowohl bereits nach einem Jahr als auch nach drei Jahren einen Mortalitätsunterschied zwischen den Gruppen fest, d.h. die Überlebensprognose der Patienten mit Mycophenolat ist besser – also ein ganz wesentlicher Fortschritt in der klinischen Behandlung unserer Patienten.

Auch wir in Heidelberg haben in den letzten Jahren an einer Studie teilgenommen, in der diese Standardkombination aus Sandimmun mit Mycophenolat verglichen wurde mit einer Kombination mit etwas reduzierter Sandimmun-Dosierung und einem neuen Medikament, in diesem Falle Everolimus (siehe Abb. 8). Diese *limus*-Medikamente sind den Kardiologen relativ geläufig, da dieselben Wirkstoffe auch auf medikamenten-freisetzenden Stents vorhanden sind, die in den letzten Jahren vermehrt eingesetzt werden. Wirkungsprinzip hier wie dort ist eine Proliferationshemmung, in diesem Falle eben des Immunsystems. Ohne auf das Studienprotokoll im Detail eingehen zu wollen, hier ein paar der wesentlichen Daten im Vergleich: Es zeigt sich, dass in der Kombination mit Everolimus weniger Abstoßungen aufgetreten sind, die behandlungsbedürftig waren; allerdings, und das unterscheidet z. B. diese Studie wieder von dem, was ich weiter oben in Bezug auf das Mycophenolat gezeigt habe, gibt es bezüglich des Überlebens innerhalb der ersten zwölf Monate keinen Unterschied (Abb. 9). Wir haben in den letzten zwei bis drei Jahren vermehrt Erfahrungen mit diesen beiden Medikamenten gesammelt und können im Rahmen einer „individuellen Maßschneidung“ der Immunsuppression die Medikamente entspre-

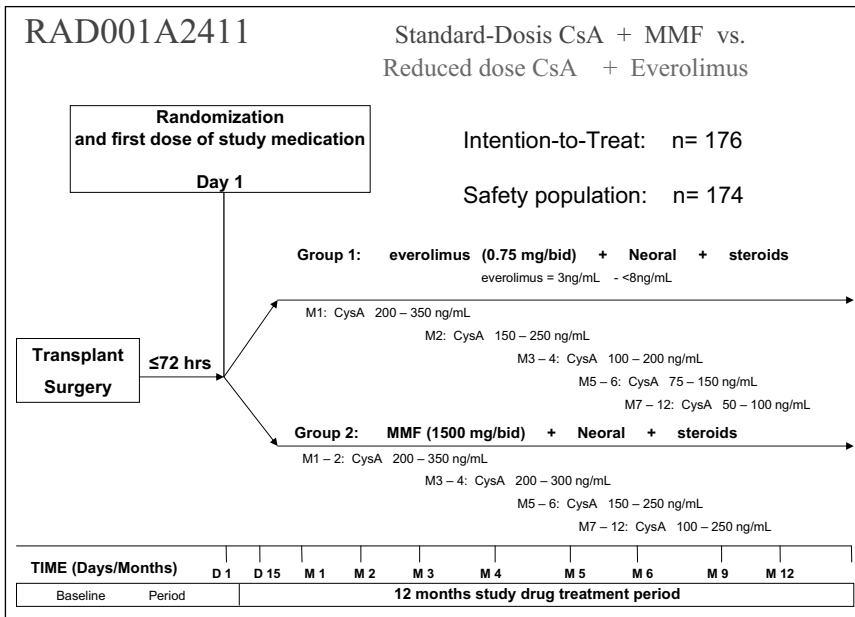


Abbildung 8

A 2411 study

All Efficacy Endpoints are Non-Inferior for Everolimus at 12 Months †

ITT Population

	EVR (n=92)	MMF (n=84)	Difference (95%CI)
BPAR ISHLT grade ≥ 3A (%)	22.8	29.8	-6.9 (-19.9, 6.1)
Composite failure* (%)	32.6	41.7	-9.1 (-23.5, 5.2)
Acute Rejection with HDC (%)	2.2	1.2	1.0 (-2.8, 4.8)
Death or graft loss/retransplant (%)	10.9	11.9	-1.0 (-10.4, 8.4)
BPAR treated with antibody (%)	5.4	2.4	3.1 (-2.6, 8.7)

*BPAR ≥3A, AR with HDC, Death, GL, LTFU
† All endpoints achieve non-inferiority of 10% margin

Abbildung 9

Relative (Dis-) advantages Everolimus versus MMF (in combination with CsA)

Everolimus better	MMF better
Rejection	Renal function
CMV Infection	Hyperlipidemia
GI side effects	Skin lesions / Ulcers
Leucopenia	Edema / Effusions
Vasculopathy	Wound healing
Prognosis	
MACE / Graft function	
Tumors	

Abbildung 10

chend der neuen Nebenwirkungsprofile dieser beiden Wirkstoffe für jeden einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation auswählen (Abb. 10). Für jeden Patienten wird abgewogen, welches womöglich das bessere Medikament bzw. der bessere Kombinationspartner für die immunsuppressive Therapie ist.

Viele immunsuppressive Medikamente üben einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion unserer Patienten aus. Dies ist insbesondere nach Transplantation ein ganz wesentlicher Risikofaktor für das Überleben. Wir haben schon vor einiger Zeit eine Studie mit dem hübschen Namen RAPUNZEL durchgeführt (Abb. 11), in der wir Patienten, bei denen die Nierenfunktion eingeschränkt war und schon eine gewisse Reduktion der Dosierung mit dem Sandimmun (Cyclosporin) vorgenommen worden war, noch einmal medikamentös umgestellt haben, indem wir in einer Gruppe die Therapie mit Sandimmun ganz beendet und diese ersetzt haben durch eine Behandlung mit Sirolimus oder Rapamycin. Das Everolimus war damals noch nicht verfügbar, daher wurde die Studie noch mit dem Vorläufer-Medikament durchgeführt. Aus Abbildung 11 geht hervor, dass es bei diesen Patienten durch die Umstellung, d. h. durch die komplette Beendigung der Cyclosporin A-Therapie, doch zu einer ganz deutlichen Verbesserung der Kreatininwerte oder der glomerulären Filtrationsrate, also der Nierenfunktion, gekommen ist, so dass dies eine der wesentlichen nephroprotektiven Therapieformen ist, die wir heute bei unseren Patienten einsetzen.

Nichts im Leben kommt ohne einen Preis: Abbildung 12 fasst eine sehr aufwendige Datenbankanalyse aller unserer Patienten und ihrer Immunsuppression in den Jahren seit 2002 zusammen. Man sieht, dass in einer Therapie, die ohne Sandimmun oder Tacrolimus, also ohne einen Calcineurin-Inhibitor durchgeführt wird, zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation, die wir analysiert hatten, die Abstoßungshäufigkeit immer etwas höher ist. Ein Vergleich der abgebildeten Daten macht deutlich, dass nach einem Jahr der Unterschied besonders frappierend ist, aber auch in den ersten zwei Jahren und sogar noch nach 5 Jahren nach Transplantation ist das Risiko der Abstoßung unter CNI-freier Immunsuppression signifikant erhöht. Mit der CNI-freien

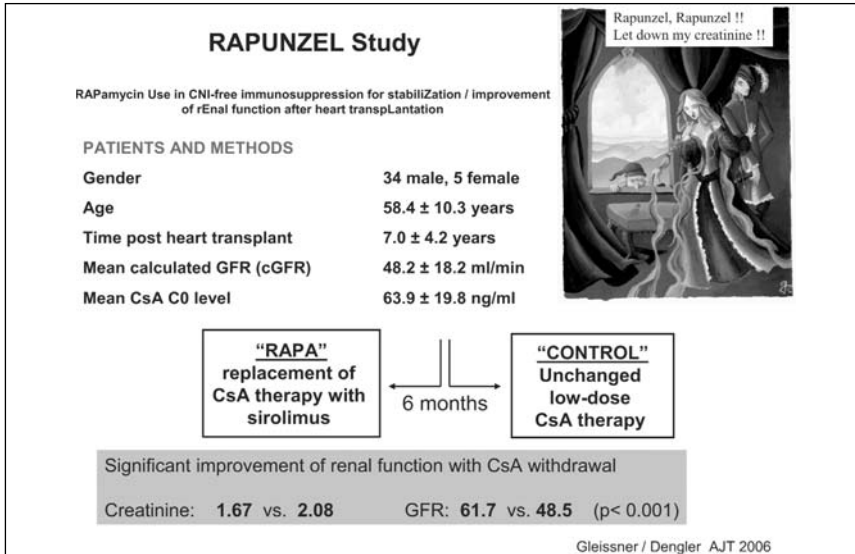


Abbildung 11

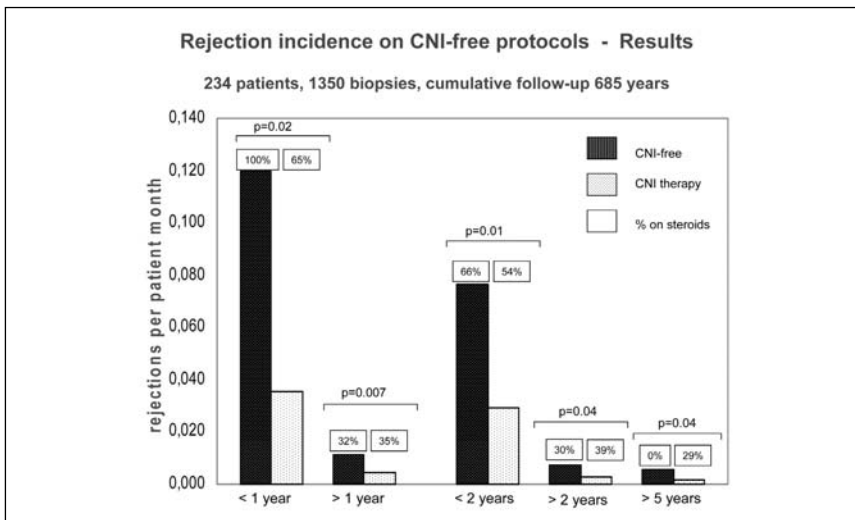


Abbildung 12

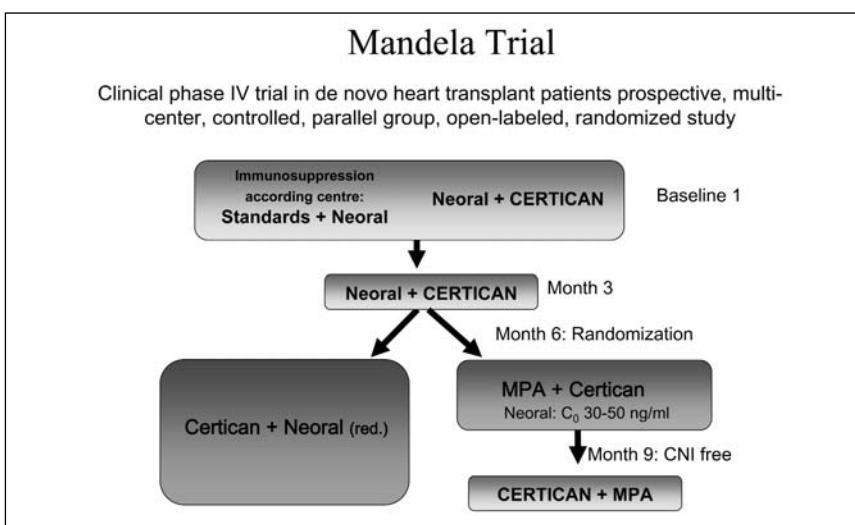


Abbildung 13

Therapie, erhöht sich also das Abstoßungsrisiko, d.h. wenn wir eine solche Therapieumstellung zum Schutz der Niere machen, müssen wir uns um die Abstoßung vermehrt Sorgen machen und auch genauer diagnostizieren. Aufgrund des Erfolgs dieses Konzeptes zum Schutz der Niere wurde jetzt auch von der Firma Novartis eine Studie aufgelegt (Abb. 13), in der sehr, sehr vorsichtig im Laufe des ersten Jahres eine solche Sandimmun-freie Therapie in einem Arm getestet werden soll, um zu beobachten, ob sich dies sicher und zum Vorteil der Patienten durchführen lässt.

Die Gefahr einer Abstoßung ist ja der eigentliche Grund, warum eine Immunsuppression durchgeführt wird. Wie können wir, wenn wir diese Medikamente geben, sicher sein, dass sie wirken, dass sie ausreichend wirken und dass keine Abstoßung stattfindet? Bei dieser Frage haben wir gegenüber unseren Kollegen aus der Nieren- und Lebertransplantation einen ganz wesentlichen Nachteil, da das Herz deutlich schwerer zu monitorisieren ist. Es gibt keinen wirklich griffigen Laborparameter oder Parameter wie z.B. die Urinausscheidung nach Nierentransplantation. Aus diesem Grunde werden Routinebiopsien durchgeführt – ein Verfahren, das ursprünglich in Stanford entwickelt wurde: Über die Halsvene kommt mit der Zange (Bioprom) aus der rechten Herzkammer auf der Trennwand zwischen der linken und rechten Herzkammer ein kleines Stückchen entnommen, das vom Pathologen feingeweblich untersucht wird (Abb. 14). Die Biopsie ist eine relativ teure, nicht ganz ungefährliche und für die Patienten belastende Untersuchung, die wir in der Anfangsphase relativ häufig und später dann immer seltener durchführen.

Das Bild, das wir histologisch als Abstoßung bezeichnen, ist in Abbildung 15 dargestellt.

Natürlich stellt man sich schon seit vielen Jahren die Frage, wie eine Abstoßung ohne diese aufwendige Untersuchung diagnostiziert werden könnte (Abb. 16). Es gab zahlreiche Bemühungen (z. B. Prof. Loebe, Berlin), es wurde eine Art Schrittmacher eingesetzt, mit dem man Impedanzen messen konnte, sowie Echokardiographie, die verschiedensten Laborparameter, usw. Die Heidelberger haben nicht unerfolgreich die Troponin-Bestimmung zur

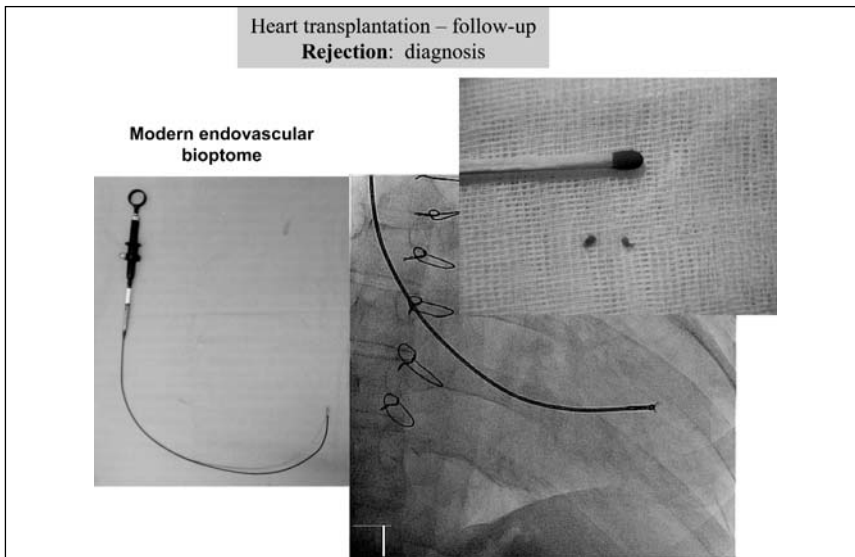


Abbildung 14

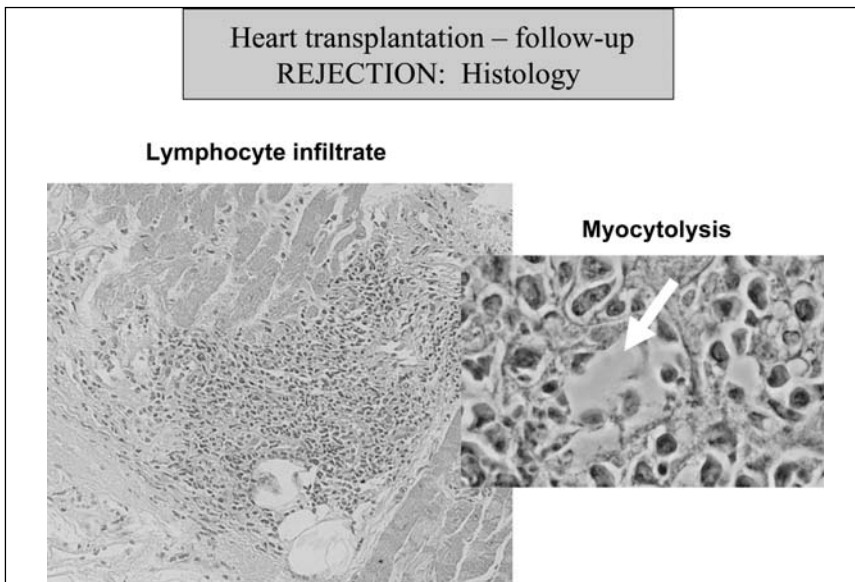


Abbildung 15

Non-invasive diagnosis of heart allograft rejection	
<p>Technical procedures</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMEG (Berlin, Graz) - echo incl. tissue doppler - cardiac MRI - cytoimmunologic monitoring 	<p>Sensitivity / Specificity moderate Limited availability / operator dep. high cost</p>
<p>Serologic markers (selection)</p> <ul style="list-style-type: none"> - CK - LDH - Cytokine (z. B. TNF-α, IL-6) - Perforin - Troponin T 	<p>Multiparameter analysis of gene expression of Graft / Periph. blood</p> <p>– – – ? + (Heidelberg)</p>

Abbildung 16

Abstoßungsdiagnostik eingesetzt, aber endgültig durchgesetzt hat sich keine dieser nichtinvasiven Methoden zur Abstoßungsdiagnostik.

In unserer eigenen Arbeitsgruppe haben wir im Labor auch ein paar Schritte unternommen. Es wurden zum Beispiel die regulatorischen T-Zellen untersucht (Abb. 17) und versucht, mit diesen Zellen die Häufigkeit von Abstoßung vorherzusagen. Leider war dieser Ansatz nicht brauchbar.

Deutlich erfolgreicher erscheint ein ganz neuer Ansatz, den Dr. Konstantin in unserem Labor durchführt: die Bestimmung der Häufigkeit spezieller immunpräsentierender Zellen, von denen wir wissen, dass sie womöglich auch Toleranz induzieren können, und die wir mit sehr aufwendigen 6-farbigem durchflusszytometrischen Methoden untersuchen. Wir können damit tatsächlich zeigen, dass die Patienten mit reduzierter Anzahl solcher antigen-präsentierender dendritischen Zellen häufiger eine Abstoßung erleiden (Abb. 18 und 19).

Eine ganz wesentliche Komplikation wurde bereits in Abbildung 7 gezeigt. Es handelt sich dabei um die chronische Abstoßung, einen immunologischen Prozess, der an den Koronarien angestoßen wird und zu ausgeprägten Veränderungen viele Jahre nach der Transplantation führen kann (Abb. 20). Dieser Prozess tritt nicht nur in Patienten auf, die vorher Veränderungen in den Herzkranzgefäßen hatten, sondern auch in Patienten, die vorher völlig normale Herzkranzgefäße hatten. Man sieht in der Abbildung eine deutliche Veränderung der Innenwand des Blutgefäßes, diese ist aber gerade in der Anfangsphase sehr schwer zu diagnostizieren (Abb. 21 und 22).

Die Herzkatheter-Untersuchung ist in der frühen Diagnose nicht besonders erfolgreich und so gibt es eine ganze Reihe von Verfahren, z. B. Ultraschall in den Koronararterien und viele andere Methoden, die aber sehr aufwendig sind und nicht routinemäßig bei unseren Patienten durchgeführt werden können. Folglich sind wir hier neue Wege gegangen und haben mit einer bestimmten Analyse der Mikrozirkulation am Herzen erste Daten erhoben, mit denen man die Frühveränderungen in den kleinen Gefäßen sehr schön analysieren kann (Abb. 23). Ein weiteres Verfahren, von dem wir uns sehr viel versprechen, ist der Einsatz der Kernspintomographie

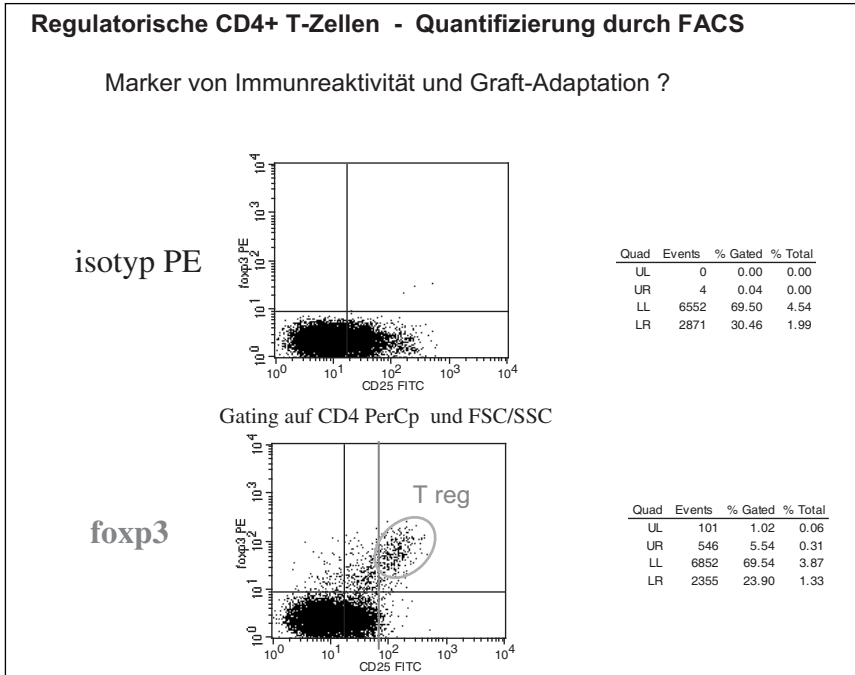


Abbildung 17

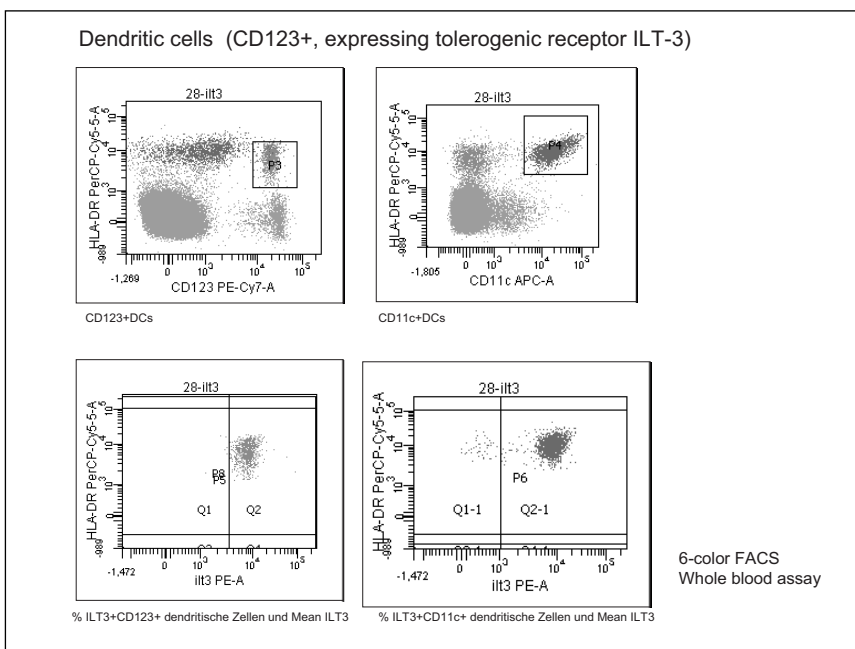


Abbildung 18

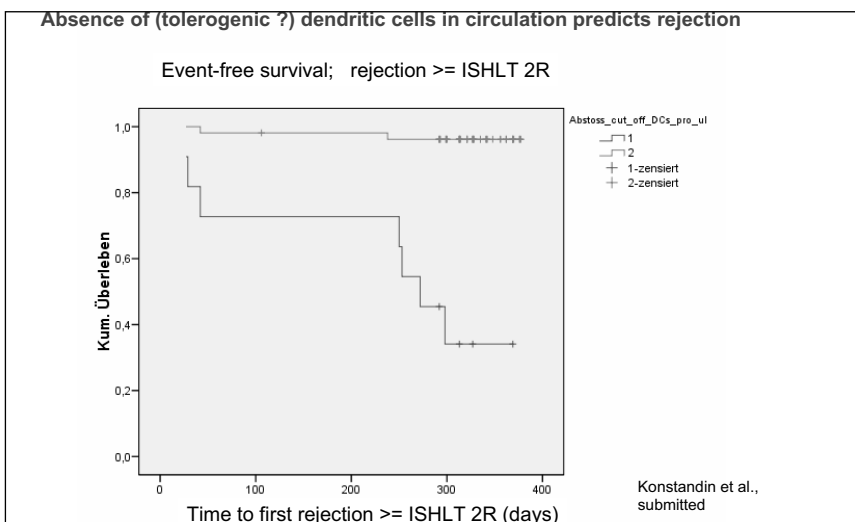


Abbildung 19

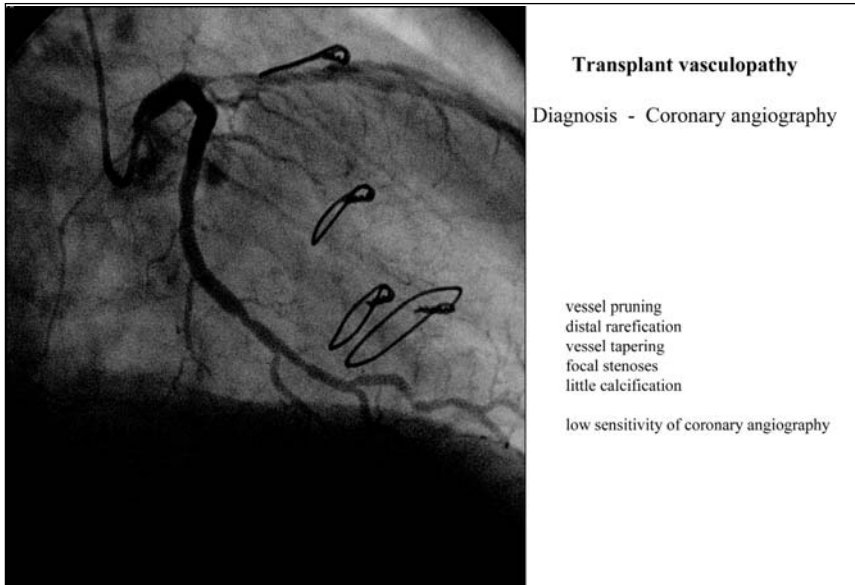


Abbildung 20

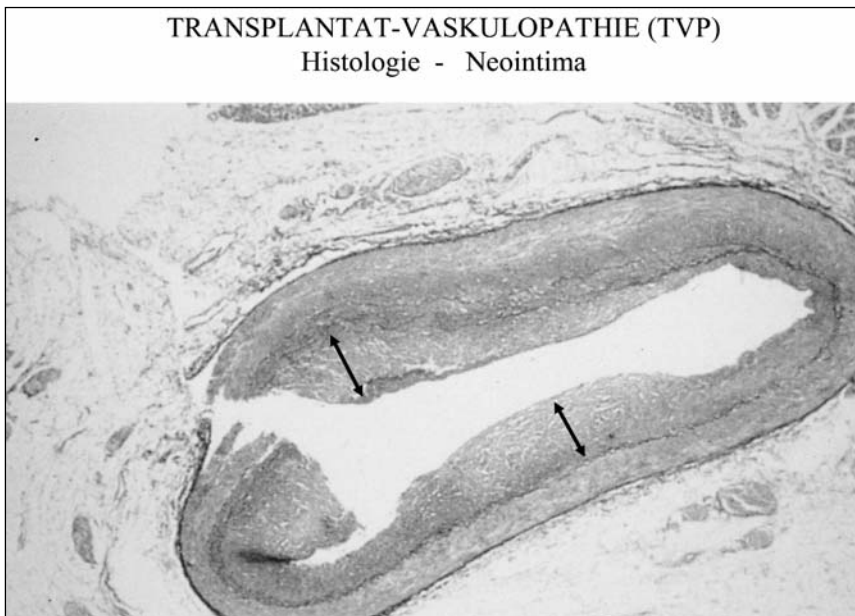


Abbildung 21

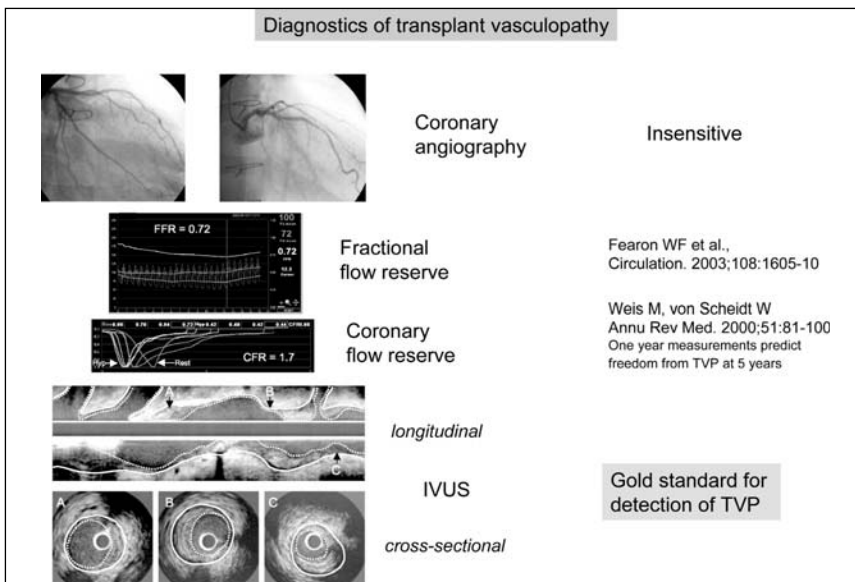


Abbildung 22

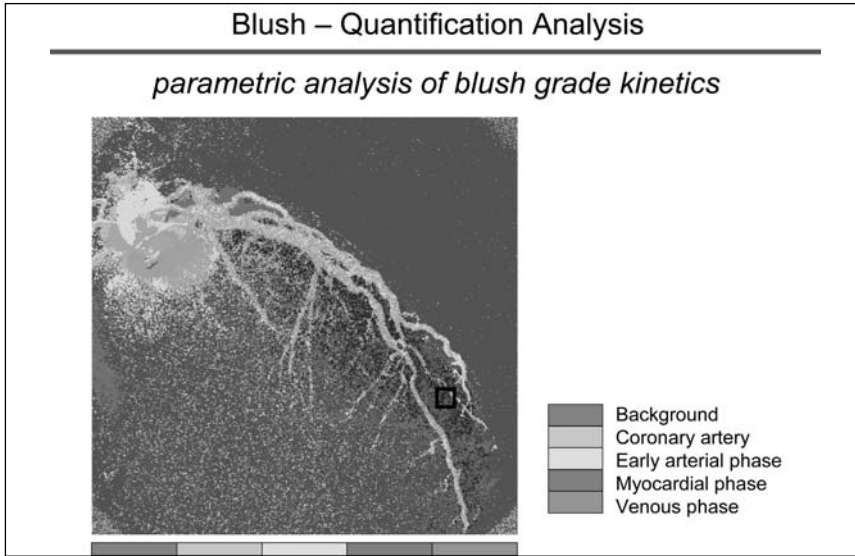


Abbildung 23

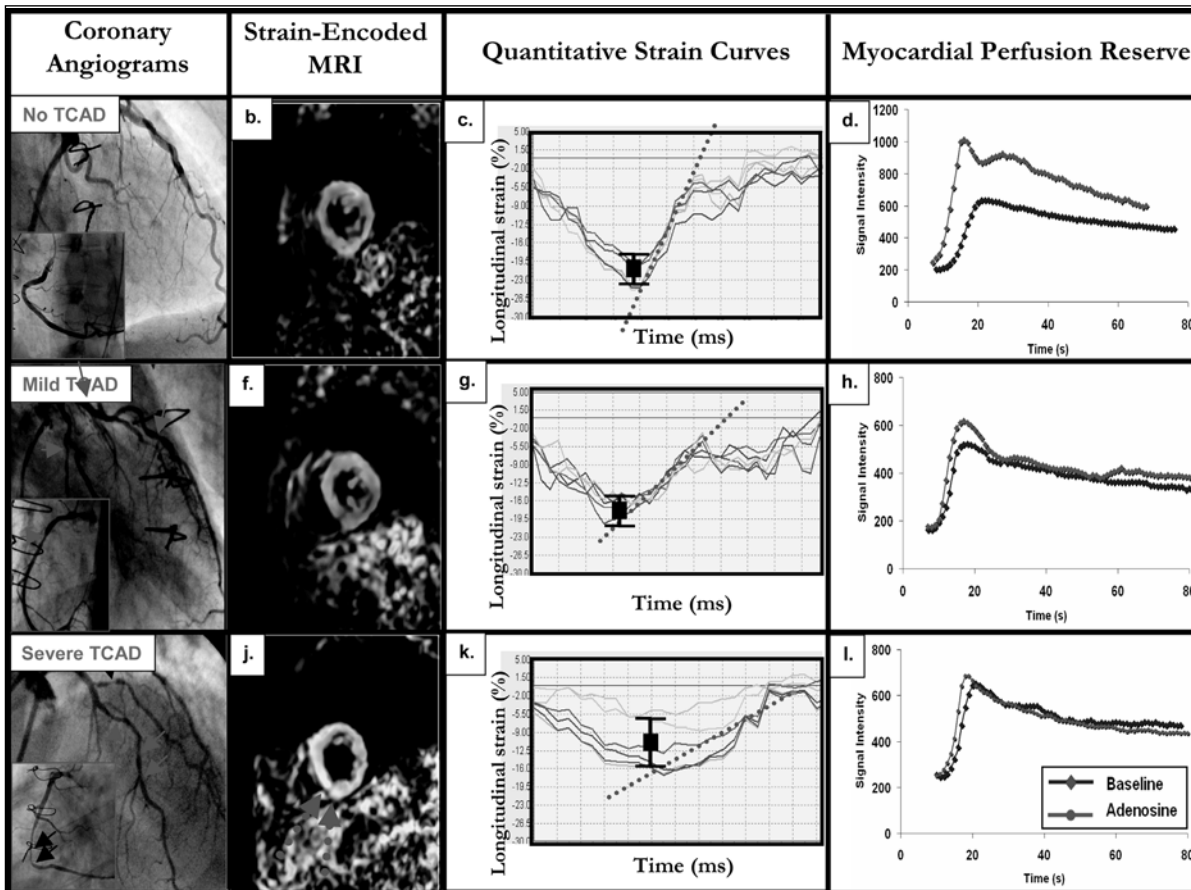


Abbildung 24

am Herzen, um die Frühveränderungen der Transplantatvaskulopathie erkennen zu können. Aus Abbildung 24 wird deutlich, dass dies ein sehr aufwändiges Verfahren ist, bei dem durch Veränderungen im Kurvenverlauf der Schweregrad dieser Koronarveränderungen relativ gut vorhergesagt werden kann. Wie behandeln wir diese chronische Abstoßung? Eine spezifische medika-

mentöse Therapie der Transplantvaskulopathie existiert derzeit nicht. Wir wissen aber zum Beispiel, dass die Statine, also die Cholesterinsenker, sehr erfolgreich eingesetzt werden können. In Abbildung 25 sind langjährige Daten aus der Münchner Arbeitsgruppe dargestellt: Patienten mit einem Statin hatten ein deutlich besseres Überleben und selteneres Auftreten dieser Koronarver-

änderungen. Hier kommen auch wieder die *limus*-Medikamente ins Spiel, in diesem Fall Rapamycin. Selbst bei etablierten Koronarveränderungen war es möglich, nach Umstellung der Patienten auf dieses Medikament das Fortschreiten dieser Koronarveränderungen anzuhalten.

Abbildung 26 zeigt eine 4-Jahres-Analyse der Everolimus-Studie, in der die

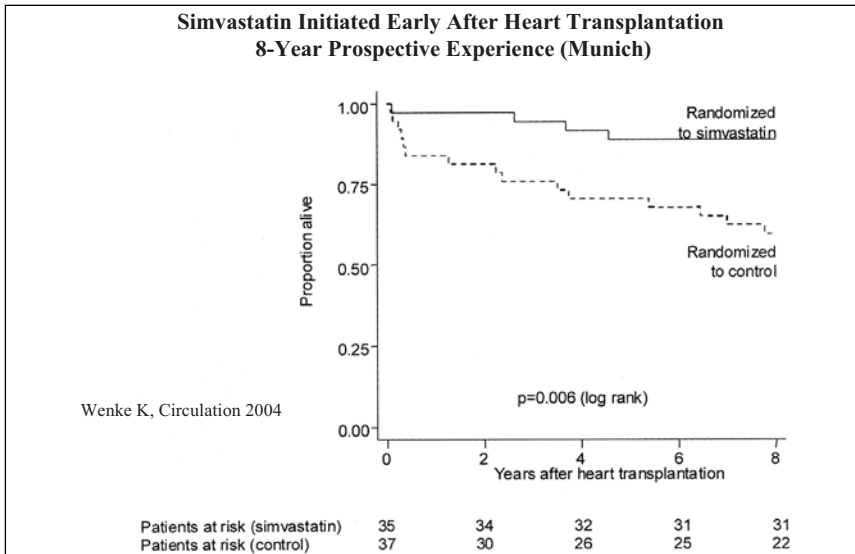


Abbildung 25

Häufigkeit von Koronareignissen mit diesem Medikament deutlich zurückging. Neben diesen zur Verfügung stehenden Medikamenten gibt es natürlich noch eine Unzahl von neu in Entwicklung befindlichen Medikamenten, die auf den Markt drängen (Abb. 27). Wir werden noch viel mehr neue Kombinationen mit womöglich ganz anderen Effekten in den nächsten Jahren einsetzen und klinisch testen können, um dann vielleicht auch unserem Langziel der Toleranzentwicklung oder eben einer noch deutlich nebenwirkungsärmeren immunsuppressiven Therapie näher zu kommen.

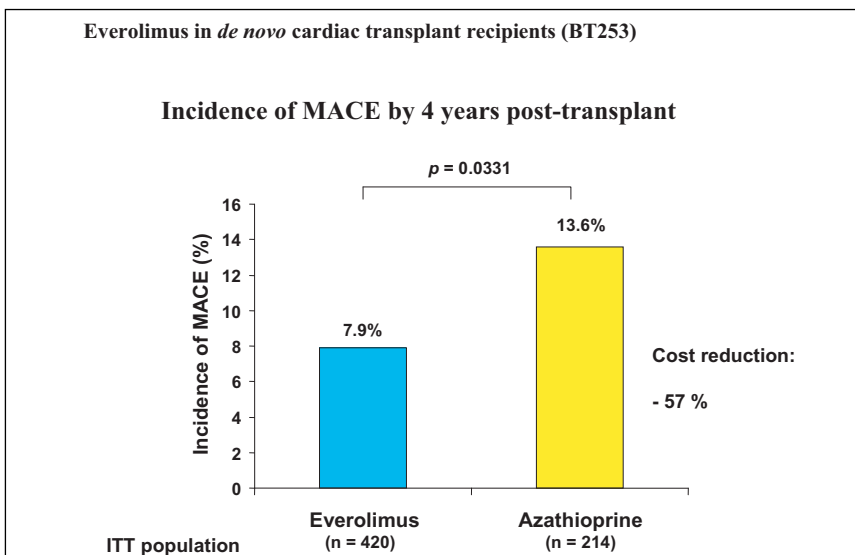


Abbildung 26

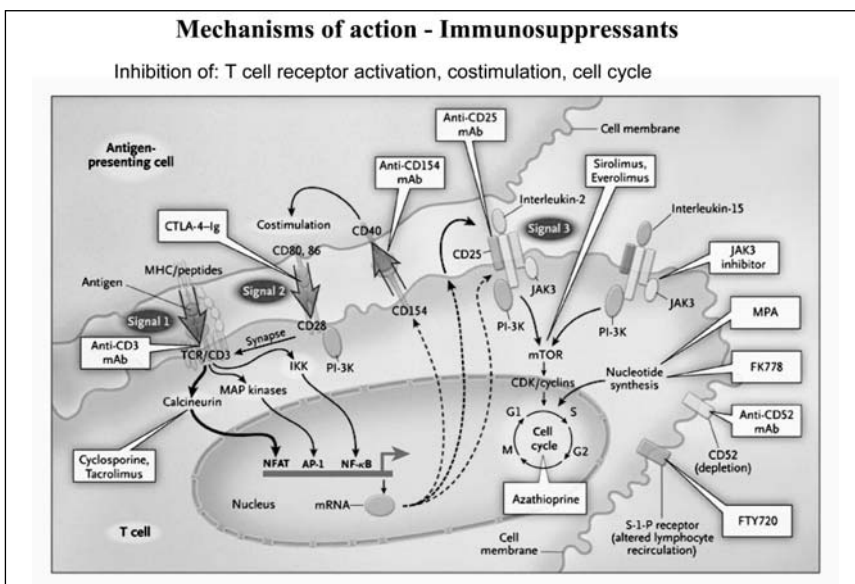


Abbildung 27

Prof. Dr. Thomas J. Dengler
Medizinische Klinik III
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
thomas.dengler@urz.uni-heidelberg.de