

# Inhaltsverzeichnis

<b>■</b>	<b>Grundlagen des menschlichen Immunsystems</b>	<b>14</b>
1.1.	Die unspezifische Immunantwort .....	15
1.2.	Die spezifische Immunantwort .....	15
1.2.1.	T-Lymphozyten .....	16
1.2.1.1.	Entwicklung .....	16
1.2.1.2.	Antigenpräsentation .....	18
1.2.1.3.	Aktivierung .....	19
1.2.1.4.	Effektorfunktionen .....	21
1.2.2.	B-Lymphozyten .....	22
1.2.2.1.	Entwicklung .....	24
1.2.2.2.	Aktivierung .....	25
1.2.2.3.	Effektorfunktionen .....	26
1.3.	Lösliche Mediatoren .....	28
1.4.	Literatur .....	30
<b>■</b>	<b>Akute und chronische Abstoßungsreaktionen</b>	<b>32</b>
2.1.	Immunobiologie der Transplantatabstoßung .....	33
2.1.1.	Direkte oder indirekte Alloantigenpräsentation und -erkennung .....	33
2.1.2.	T-Zellaktivierung durch T-Zell-Rezeptor und ko-stimulatorische Moleküle .....	34
2.1.3.	Intrazelluläre Signalwege nach T-Zellaktivierung und Zytokinproduktion .....	35
2.1.4.	Monitoring von Entzündungsmediatoren während Abstoßungsreaktionen .....	36
2.1.5.	T-Zellproliferation und Effektormechanismen nach T-Zellaktivierung .....	36
2.2.	Klinische Zeichen und Einteilung der Nierentransplantatabstoßung .....	38
2.2.1.	Klinische Zeichen der akuten Nierentransplantatabstoßung (AA) .....	38
2.2.2.	Klinische Zeichen der chronischen Abstoßungen (CRCA) .....	39
2.3.	Histologische Einteilung der Nierentransplantatabstoßung .....	40
2.3.1.	Histologische Charakteristika einer hyperakuten Abstoßung .....	40
2.3.2.	Histologische Charakteristika einer akzelerierten Abstoßung .....	41
2.3.3.	Histologische Charakteristika einer akuten Abstoßung .....	41
2.3.4.	Histologische Charakteristika einer chronischen Abstoßung .....	43
2.4.	Literatur .....	43
<b>■</b>	<b>Verwandte und nicht-verwandte Lebendspende</b>	<b>48</b>
3.1.	Einleitung .....	48
3.2.	Indikation zur Lebendspende-Nierentransplantation .....	48
3.3.	Medizinische Voraussetzungen beim Empfänger .....	49
3.4.	Medizinische Voraussetzungen beim Spender .....	49
3.5.	Immunologische Voraussetzungen zur Nierenspende .....	50
3.6.	Durchführung der Donornephrektomie .....	50
3.7.	Internistische Nachbetreuung des Spenders .....	51
3.8.	Immunsuppressive Therapie beim Empfänger .....	51
3.9.	Literatur .....	52

## **Aktueller Wissensstand über die verfügbaren Immunsuppressiva 54**

4.1.	Steroide .....	54
4.2.	Azathioprin .....	55
4.3.	Mycophenolatmofetil (MMF) .....	56
4.4.	Cyclosporin A .....	58
4.5.	Tacrolimus .....	60
4.6.	Polyklonale Antilymphozytenantikörper .....	61
4.7.	OKT3 .....	62
4.8.	Anti- IL-2 Rezeptor (anti CD25) Antikörper .....	62
4.9.	Literatur .....	63

## **Grundlagen der angewandten medikamentösen Behandlung nach Organtransplantation 68**

5.1.	Einleitung .....	68
5.2.	Immunsuppressives Protokoll in der Initialphase nach Nierentransplantation .....	68
5.2.1.	Die Verwendung der einzelnen Immunsuppressiva in Therapieprotokollen .....	69
5.2.1.1.	Steroide .....	69
5.2.1.2.	Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus) .....	71
5.2.1.3.	Einsatz von proliferationshemmenden Substanzen: Azathioprin, Mycophenolatmofetil (MMF) .....	74
5.2.1.4.	Induktionstherapie mit polyklonalen oder monoklonalen T-Zell depletierenden Antikörpern .....	75
5.2.1.5.	Induktionstherapie mit IL-2R Antikörpern (anti-CD25) .....	76
5.3.	Einteilung des Protokolls nach Risikogruppen .....	77
5.3.1.	Erst-Transplantation einer Leichenniere .....	77
5.3.2.	Immunsuppressive Therapie bei Zweittransplantation oder bei immunisierten Patienten .....	78
5.3.3.	Lebendspende .....	79
5.3.3.1.	Starke Übereinstimmung im HLA-System .....	80
5.3.3.2.	HLA-Haploidentische Konstellation .....	80
5.3.3.3.	Geringe Übereinstimmung, nicht verwandte Lebendspende .....	80
5.4.	Immunsuppressive Therapie von Rejektionen .....	81
5.5.	Begleitmedikation in der Initialphase .....	82
5.5.1.	Antibakterielle Therapie .....	82
5.5.2.	Antivirale Therapie .....	83
5.5.3.	Andere Begleittherapie .....	85
5.5.4.	Begleittherapie im Langzeitverlauf .....	85
5.5.4.1.	Therapie der Hypertonie .....	86
5.5.4.2.	Therapie der Hyperlipidämie .....	87
5.6.	Zusammenfassung und Ausblick .....	88
5.7.	Literatur .....	89

## **Zukunfts-Perspektiven in der Entwicklung neuer Medikamente für die Transplantationsmedizin 94**

6.1.	Rapamycin .....	95
6.1.1.	Sirolimus (SRL) .....	95
6.1.2.	SDZ RAD (Everolimus) .....	95
6.2.	FTY 720 .....	96
6.3.	Malononitrilamide (MNA's)/Leflunomid (LFM) .....	98
6.4.	Brequinar sodium (BQR), DUP 786 .....	99
6.5.	Desoxyspergualin (DSG) .....	99

6.6.	Inhibierung der Co-Stimulation von T-Lymphozyten .....	99
6.6.1.	Anti CD40-Ligand (anti CD154 mAk) monoklonaler Antikörper .....	100
6.6.2.	CTLA4-Ig cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 Immunglobulin) und anti B7, monoklonale Antikörper .....	100
6.7.	Literatur .....	100
<b>■</b>	<b>Optimierung der Therapie mit Hilfe von Fusionsproteinen</b> .....	<b>104</b>
7.1.	Struktur und Herstellung von Fusionsproteinen .....	104
7.2.	Auswahl klinisch getesteter immunmodulatorische Fusionsproteine .....	107
7.2.1.	Interleukin-2-Diphtherie-Toxin .....	107
7.2.2.	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-IgG-Fusionsproteine (TNF-Rezeptor-IgG) .....	107
7.2.3.	CTLA-4-IgG .....	108
7.3.	Literatur .....	109
<b>■</b>	<b>Xenotransplantation</b> .....	<b>112</b>
8.1.	Rationale - warum Xenotransplantation? .....	112
8.2.	Klassifikation der Xenotransplantation .....	112
8.3.	Die Wahl des geeigneten Spendertieres .....	113
8.4.	Die immunologische Barriere gegen diskordante Xenotransplantationen .....	114
8.4.1.	Hyperakute Abstoßung .....	114
8.4.2.	Strategien zur Überwindung der hyperakuten Abstoßung .....	115
8.4.2.1.	Verhinderung der XNA- $\alpha$ Gal Interaktion .....	115
8.4.2.2.	Hemmung der Komplement-Kaskade .....	115
8.4.3.	Akute vaskuläre Abstoßung .....	116
8.4.4.	Strategien zur Überwindung der akuten vaskulären Abstoßung .....	117
8.4.4.1.	Kontrolle der akuten vaskulären Abstoßung und physiologische Aspekte .....	117
8.4.4.2.	Verhinderung der Endothelzellaktivierung und Apoptose .....	118
8.4.5.	Zelluläre Abstoßung .....	118
8.5.	Mikrobiologische Sicherheit der Xenotransplantation .....	119
8.6.	Ausblick .....	120
8.7.	Literatur .....	121
<b>■</b>	<b>Index</b> .....	<b>124</b>