

Inhaltsverzeichnis

■	Grundlagen des menschlichen Immunsystems	14
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
■	Akute und chronische Abstoßungsreaktionen	32
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
■	Verwandte und nicht-verwandte Lebendspende	48
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
■	Optimierung der Therapie mit Hilfe von Fusionsproteinen	104
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
■	Xenotransplantation	112
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- α 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
■	Index	124