

Immunsuppressiva

Dr. R. Wacke
Institut für Klinische Pharmakologie

- Indikationen und Wirkungsweise
- **Substanzen** (UAW, PK, WW, Dos., neue Wirkstoffe)
- Therapieschemata (Organtransplantation)
- **Therapiekontrolle** (TDM von Immunsuppressiva)

Indikationen

- Allergische Reaktionen
- Autoimmunerkrankungen
- Prophylaxe und Therapie der Abstoßungsreaktion nach Transplantation

Therapie der schweren anaphylaktischen Sofortreaktion

- Unterbindung Allergenzufuhr
- Großlumiger i.v. Zugang
- H₁-Blocker i.v. (z.B. Clemastin 2-4 mg)
- **Kortikosteroide i.v. (z.B. Prednisolon 250 -1000 mg)**
- Rasche Volumenzufuhr (z.B. Ringer-Lösung)
- Sauerstoffgabe
- Zunehmende Kreislaufsymptomatik:
Adrenalin 1:10; 0,1 mg/min i.v.
- Zunehmender Bronchospasmus: Beta₂-Sympathomimetika,
Theophyllin
- Bei Larynxödem: Intubation / Koniotomie

Patienten ausreichend lange überwachen !

Immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen (Beispiele)

Rheumatoide Arthritis

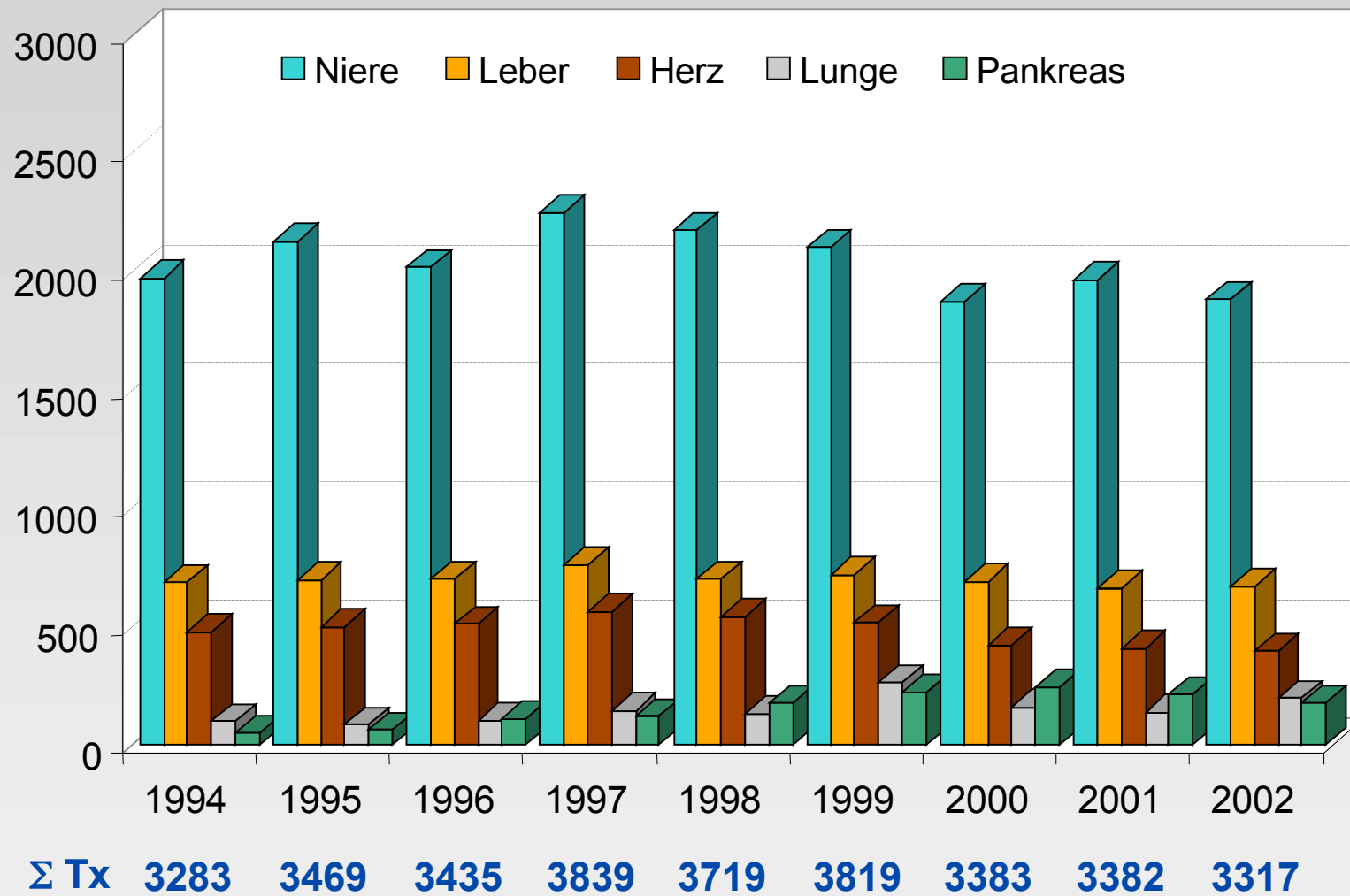
Morbus Crohn

Uveitis

Psoriasis

Nephrotisches Syndrom

Transplantierte Organe im Jahresvergleich 1994 - 2002

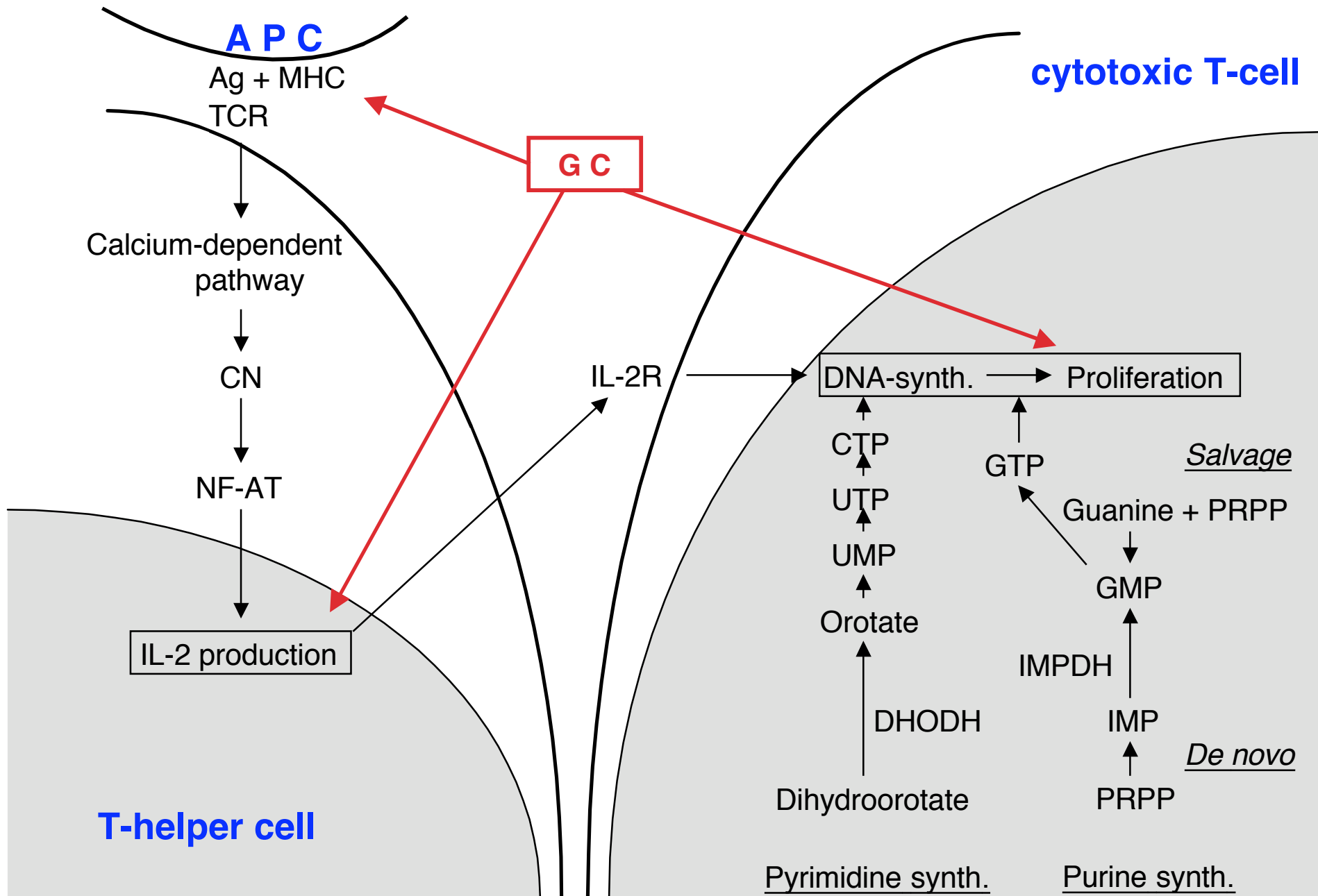


Weitere Indikationen (Beispiele)

- ⇒ Transplantation von Augenlinsen
- ⇒ Knochenmarktransplantation

Derzeit gebräuchliche Immunsuppressiva

- Glukokortikoide
- Cyclosporin A
- Tacrolimus
- Sirolimus (Rapamycin)
- Everolimus (RAD)
- Azathioprin
- Mycophenolat Mofetil
- Antithymozyten/
Antilyphozytenglobulin
- Leflunomid
- Anti-CD3
- Methotrexat
- Anti-IL-2R
- Cyclophosphamid
- Anti-TNF α
- Mitoxantron



mod. nach Halloran PF, Clin Transplant 10 (1996): 118-123

Glucocorticoide

zur Immunsuppression nach Organtransplantation

Prednisolon (Prophylaxe der Transplantatabstoßung)

Pharmakokinetik: $F = 82 \pm 13\%$
 $t_{1/2} = 2,2 \pm 0,5 \text{ h}$

Übliche Dosierung: Initial (prä-/ intra- / früh postoperativ) 250 – 500 mg i.v.
Postoperativ schrittweise Reduktion auf 20 mg/d

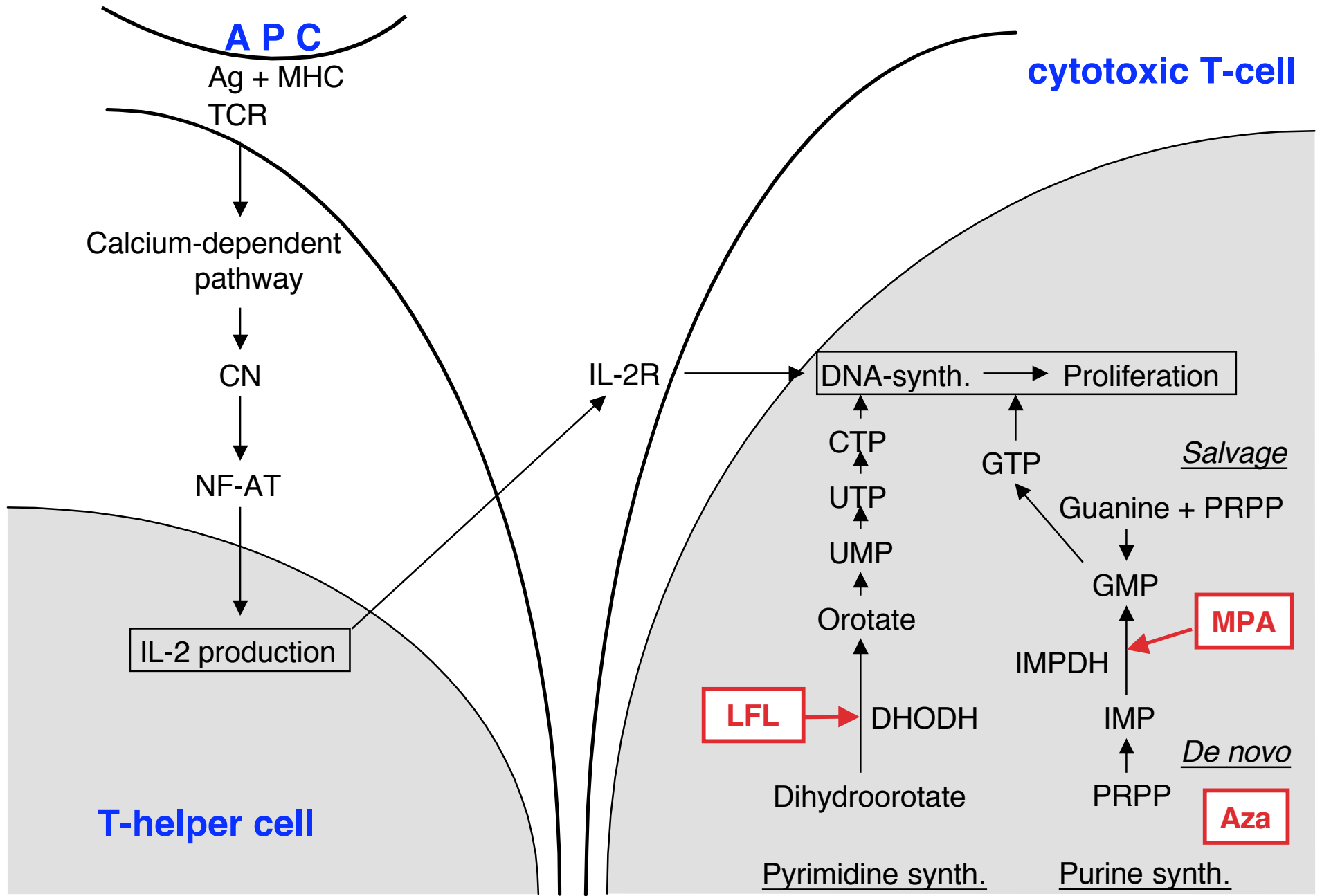
Methylprednisolon (Abstoßungstherapie)

Pharmakokinetik: $F = 82 \pm 13\%$
 $t_{1/2} = 2,5 \pm 0,8 \text{ h}$

Übliche Dosierung: 250 mg i.v. für 3 – 5 Tage

UAW der Glucocorticoidtherapie nach Organtransplantation

- Wundheilungsstörungen, Katarakt
- Osteoporose, Hüftgelenksnekrosen, Wachstumsbehinderungen bei Kindern, Muskelschwund
- Diabetes mellitus, cushingoider Habitus, Adipositas
- Bluthochdruck
- Psychosen, Stimmungsschwankungen
- Akne, „Cortisonhaut“ mit erhöhter Verletzlichkeit und Einblutungen, Hirsutismus
- Peptisches Ulcus



mod. nach Halloran PF, Clin Transplant 10 (1996): 118-123

Azathioprin

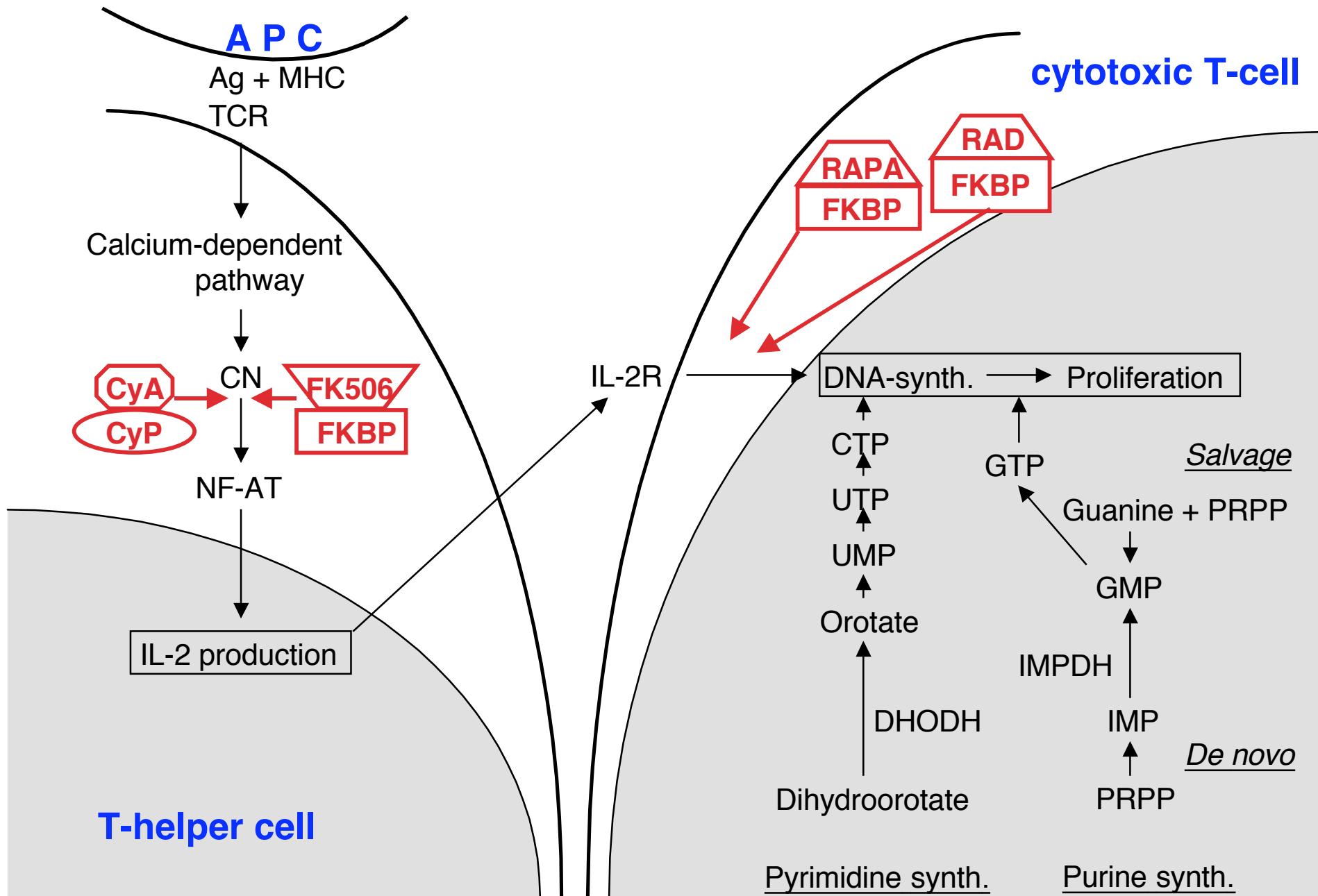
- Indikationen:** Immunsuppression nach Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankungen
- UAW:** typisches Spektrum der Antiproliferativa, insbesondere gastrointestinale Beschwerden
(Kontraind. bei schweren Leber-, Nieren- und Knochenmarkschäden, schwere Infektionen und Pankreatitis sowie in der Schwangerschaft)
- Pharmakokinetik:** $F = 60 \pm 31\%$ (vs 12% für 6 MP)
 $t_{1/2}$ (AZT > 6-MP) = $0,2 \pm 0,1h$
 $t_{1/2}$ (6-MP) = $0,9 \pm 0,4h$
- Interaktionen:** Allopurinol - AZT-Dosis $\downarrow\downarrow$
Wirkung \downarrow : stabilisierende (nicht-depolarisierende) Muskelrelaxantien (z.B. d-Tubocurarin, Pancuronium)
Wirkung \uparrow : depolarisierende Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethonium), Trimethoprin und Sulfonamide
- Übliche Dosierung:** 1 - 2,5 mg/kg /d

Mycophenolat Mofetil

Indikationen:	Nieren-, Herz- u. Lebertransplantation
UAW (häufigste):	Diarrhöe, Leukopenie Sepsis, Erbrechen, bestimmte Infektionen
Pharmakokinetik für MPA: (Vollblut)	$t_{\max} 1,5 \pm 1,5$ Std F 94% 97 – 99% Plasmaproteinbindung Metabolisierung zu MPA-Glukuronid MPA renal ausgeschieden (ca. 90%), überwiegend als MPAG (enterohepat. Kreislauf)
Interaktionen:	Aciclovir: \uparrow MPA Antazida (Mg, Al), Cholestyramin: \downarrow MPA AM mit hoher Proteinbindung
Übliche Dosierung MMF:	oral in 2 (3) Einzelgaben: (0,5) 1 bis 2 (3) g/d
Therapeutischer Bereich:	(1) 2 μg/ml bis (3) 4 – 5 μg/ml Vollblut

L e f l u n o m i d

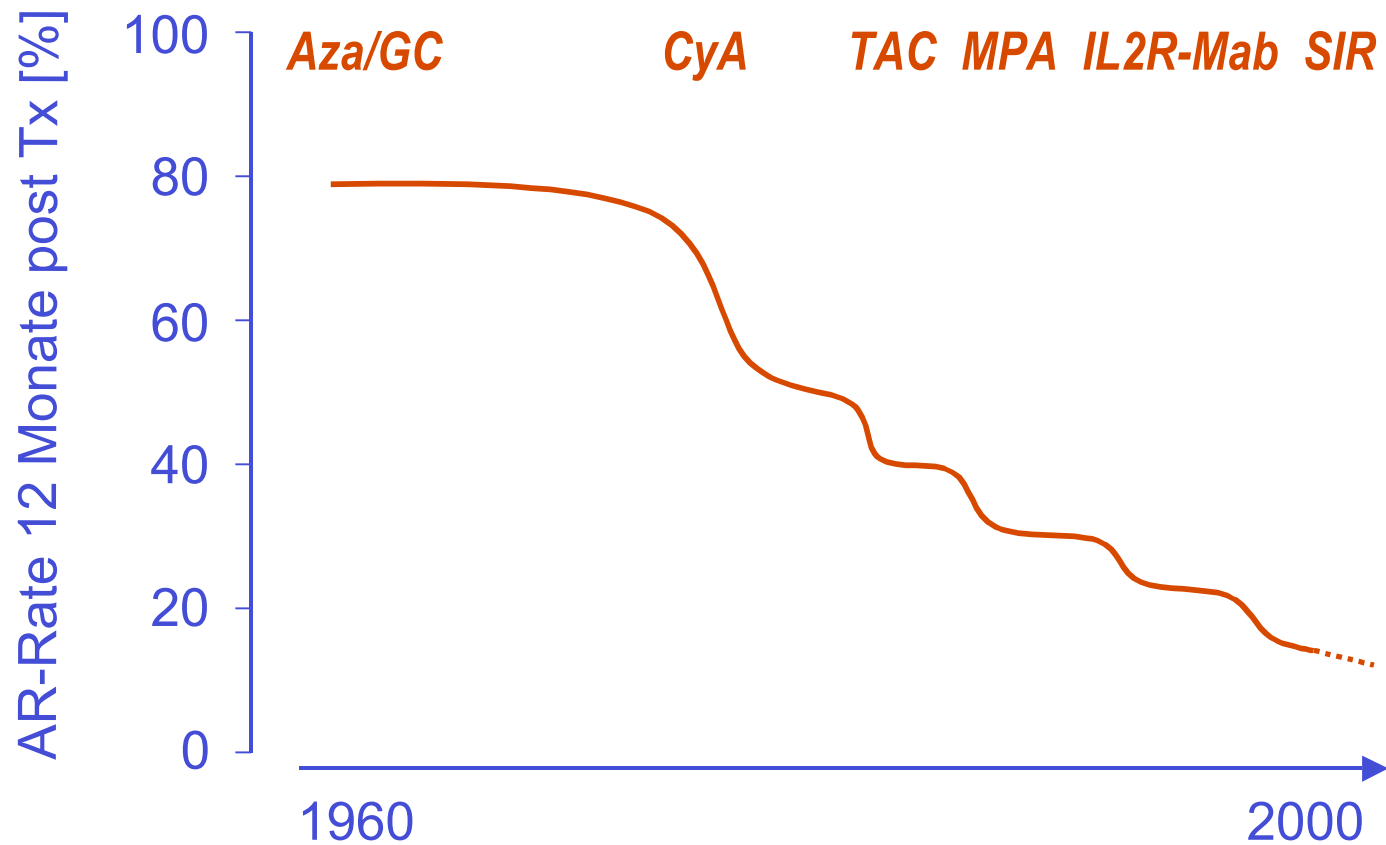
Indikationen:	antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD/„disease modifying antirheumatic drug“) zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen
Kontraindikationen:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme Immundefizienz, Blutbildungsstörungen, Infektionen, Leber- und Niereninsuffizienz, Laktation und Schwangerschaft
UAW (häufigste):	Hepatotoxizität, Leukopenie, Hypertonus, Sehnenscheidenentzündung, Hautreaktionen, ZNS, Infektionen
Pharmakokinetik: sehr variabel !!!	First Pass Metab. zu aktiven Met. A771726 Resorption 82 – 95% t_{\max} 1 - 24 Std., 99% Plasmaproteinbindung vielfältige Metabolisierung, enterohep. Kreislauf ? renal und extrarenal ausgeschieden, $t_{1/2} = 2$ Wo.
Interaktionen:	Keine bei AM mit hoher Proteinbindung, Cholestyramin und Aktivkohle ↓ Metabolitenkonzentration
Übliche Dosierung:	1. – 3. Tag 1 x 100 mg/d, dann 1 x 10 - 20 mg/d



mod. nach Halloran PF, Clin Transplant 10 (1996): 118-123

Cyclosporin A

Immunsuppressive Therapie und Transplantationserfolg



Cyclosporin A

Indikationen:
(gesichert)

Organ- u. Knochenmarktransplantation
Autoimmunerkrankungen (z.B. Psoriasis, Uveitis,
Rheumatoidarthrit, nephrotisches Syndrom)

UAW:
(Inzidenz bei NTx > 10%)

Nephrotoxizität, Hypertension, Infektionen,
Neurotoxizität, Diabetogen, Tremor, Hepatotoxizität,
Hypertrichose, Gingiva Hyperplasien

Pharmakokinetik:
(Vollblut)

t_{max} 2 - 4 Std.
F 30 -60%
 V_{SS} 3,5 - 13 l/kg
Metabolisierung über CYP450 3A
Plasmaprotein-Bindung ca. 90%
 $t_{1/2}$ 6,3 - 27 Std.

I n t e r a k t i o n e n ! ! !

Übliche Dosierung:

nach Körpergewicht in zwei (drei) Einzelgaben pro Tag
oral: 2 bis 8 mg/kg/d
i.v.: 1 bis 3 mg/kg/d als 3-stünd. Kurzinfusion
Abweichungen im Einzelfall möglich!!!

Therapeutischer Bereich: C_0 100 bis 250 ng/ml Vollblut

Tacrolimus (FK 506)

Indikationen:	Nieren- u. Lebertransplantation Reservetherapeutikum bei Versagen der üblichen Antirejektionstherapie
UAW: (Inzidenz > 10%)	Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Diabetogen, Elektrolythaushalt, Hepatotoxizität, Gastrointestinaltrakt, Hypertonie, Blutbild, Haut, Gelenkschmerzen, Infektionen
Pharmakokinetik: (Vollblut)	t_{\max} 0,7 - 6 Std. F 14 - 22% $V_{ss} > 4$ l/kg Metabolisierung über CYP450 3A Plasmaprotein-Bindung > 98% Cl_{Total} 2,4 l/h (Probanden), 4,0 l/h (LTx), 6,7 l/h (NTx) $t_{1/2}$ (LTx) 6 - 21 Std. (Mittel 12 Std.) $t_{1/2}$ (NTx) 4 - 57 Std. (Mittel 16 Std.)

Interaktionen !!!

Übliche Dosierung:	oral: 0,10 bis 0,30 mg/kg/d in zwei (drei) Einzelgaben i.v.: 0,02 bis 0,10 mg/kg/d als 24-stünd. Dauerinfusion (Ausnahme!, max 7 Tage lang) Kinder (< 12 Jahre) empirisch Erwachsenenendosis x 1,5 - 2!!!
---------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Therapeut. Bereich: 5 bis 25 ng/ml Vollblut

Sirolimus (Rapamycin)

Indikationen:	Nierentransplantationen)
UAW:	Myelosuppression Hyperlipidämie gesteigertes Infektionsrisiko
Pharmakokinetik: (Vollblut)	t_{\max} 1,4 Std. (0,33 - 5,0) F 15% V_{ss} 13 l/kg (5,1 - 27) Metabolisierung über CYP450 3A $t_{1/2}$ 62 Std. (35 - 95)

I n t e r a k t i o n e n ! ! !

Übliche Dosierung:	2 - 5 mg/d oral Abweichungen im Einzelfall möglich!!!
Therapeutischer Bereich:	4 bis 12 ng/ml Vollblut (mit CN-Inhib.) 12 bis 20 ng/ml Vollblut (ohne CN-Inhib.)

Everolimus (RAD)

Indikationen:

Nieren- u. Herztransplantationen

UAW:

gesteigertes Infektionsrisiko

Leukopenie

Hyperlipidämie

Hypertonie, venöse Thromboembolie

GTI

Wundheilungsstörungen

Pharmakokinetik:

(Vollblut)

t_{\max} 1 - 2 Std.

Metabolisierung über CYP450 3A

$t_{1/2}$ 28 ± 7 Std.

I n t e r a k t i o n e n ! ! !

Übliche Dosierung:

2 x 0,75 mg/d oral

Therapeutischer Bereich: 3 bis 8 ng/ml Vollblut

Interaktionen

Metabolismus

Transport

CYP	Vorkommen	Substrate	Induktoren	Inhibitoren
1A1	extrahepatisch (hepatisch ?)	PAH, Ethoxyresorufin	PCDD, PAH	Ellepticin
1A2	hepatisch	Arylamine, Phenacetin Theophyllin, Coffein	PCDD, PAH Omeprazol	Furaphyllin Chinolone
2A6	hepatisch	Cumarin		
2B6	hepatisch	Cyclophosphamid	Cyclophos. Phenobarb.	
2C8/9	hepatisch, intestinal	Tolbutamid, Phenytoin Hexobarbital	Rifampicin Barbiturate	Sulfaphenazol
2C19	hepatisch	Mephenytoin, Warfarin, Omeprazol, Proguanil	Phenytoin	Cimetidin
2D6	hepatisch, intestinal, renal	Sparteïn, Debrisoquin, Codein, Imipramin	Chinidin	
2E1	hepat., intest., Leukozyten	Ethanol, Chlorzoxazon Dimethylnitrosamin	Ethanol, Isoniazid	Disulfiram
2F1	Lunge	Skatol		
3A3-7	hepatisch, gastrointestinal	Ciclosporin, Nifedipin, Ethinylestradiol	Rifampicin Phenobarb.	Azolantimykotika
4B1	Lunge			

Klinisch relevante CYP3A Substrate

Kardiovaskulär wirksame Substanzen

Dihydropyridine, Diltiazem, Verapamil,
Chinidin, Amiodaron, Lidocain,
Dihydroergotamin u.a.

Antibiotika/Chemotherapeutika

Azolantimykotika, Makrolidantibiotika,
Doxycyclin, Dapson

Immunsuppressiva

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

ZNS-wirksame Arzneistoffe

Benzodiazepine, Barbiturate,
Opioide, Cocain

Steroide

Glucocorticoide, Ethinylestradiol,
Gestagen, Progesteron, Testosteron

Zytostatika

Ifosfamid, Etoposid, Tamoxifen

Sonstige

Terfenadin, Theophyllin

Klinisch relevante CYP3A Induktoren

Carbamazepin
Felbamat
Griseofulvin
Hypericum
Phenobarbital
Phenytoin
Primidon
Rifampicin
Ritonavir
Tabakrauch (Teer)



Klinisch relevante CYP3A Inhibitoren

Amiodaron	Indinavir
Cimetidin	Interferon α , β ,
Ciprofloxacin	Isozianid
Clarithromycin	Itraconazol
Dextropropoxyphen	Josamycin
Diltiazem	Ketoconazol
Erythromycin	Nefazodon
Fluconazol	Norfloxacin
Fluvoxamin	Ritonavir
Glibenclamid	Valproat
Grapefruitsaft	Verapamil
Imipramin	Zafirlukast



Acute heart transplant rejection due to Saint Johns wort

Ruschitzke et al., Lancet 355 (2000): 548-49

Patient A (61 Jahre):

CyA 2 x 125 mg
Aza 1 x 100 mg
Pred. 1 x 7,5 mg

- Stabile Tx-Funktion über 11 Monate
- Wegen milder Depression
Selbstmedikation mit Jarsin®
- 3 Wochen nach Therapiebeginn
akute zelluläre Rejektion
- reversibel nach Rejektionstherapie
und Absetzen von Jarsin®

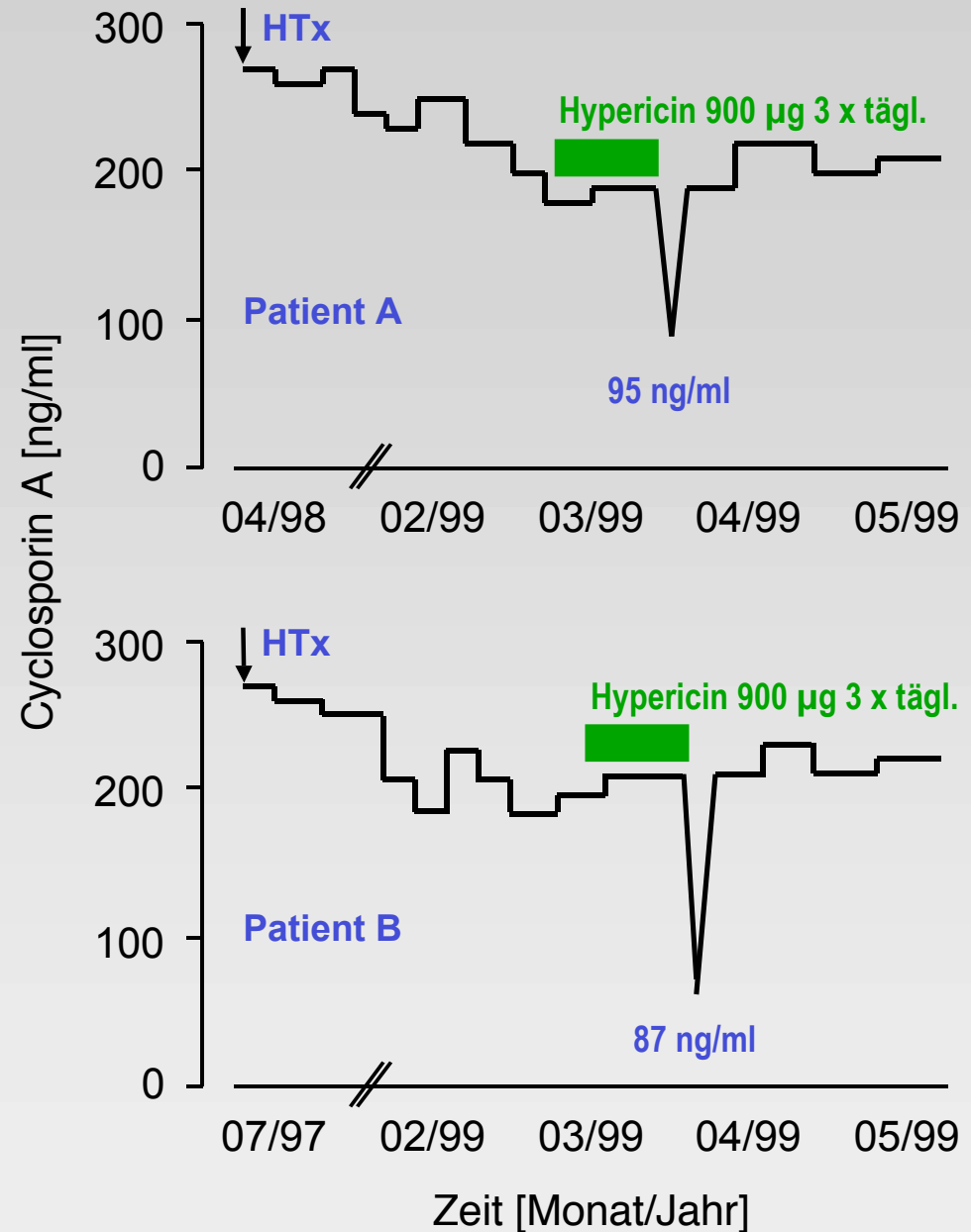
Patient B (63 Jahre):

CyA 2 x 125 mg
Aza 1 x 125 mg
Pred. 1 x 7,5 mg

- Stabile Tx-Funktion über 19 Monate
- Wegen Depression u.
Angstzuständen
Verordnung von Jarsin® (FA f. Psych.)
- 3 Wochen nach Therapiebeginn
akute Rejektion (reversibel)
- reversibel nach Absetzen von Jarsin®

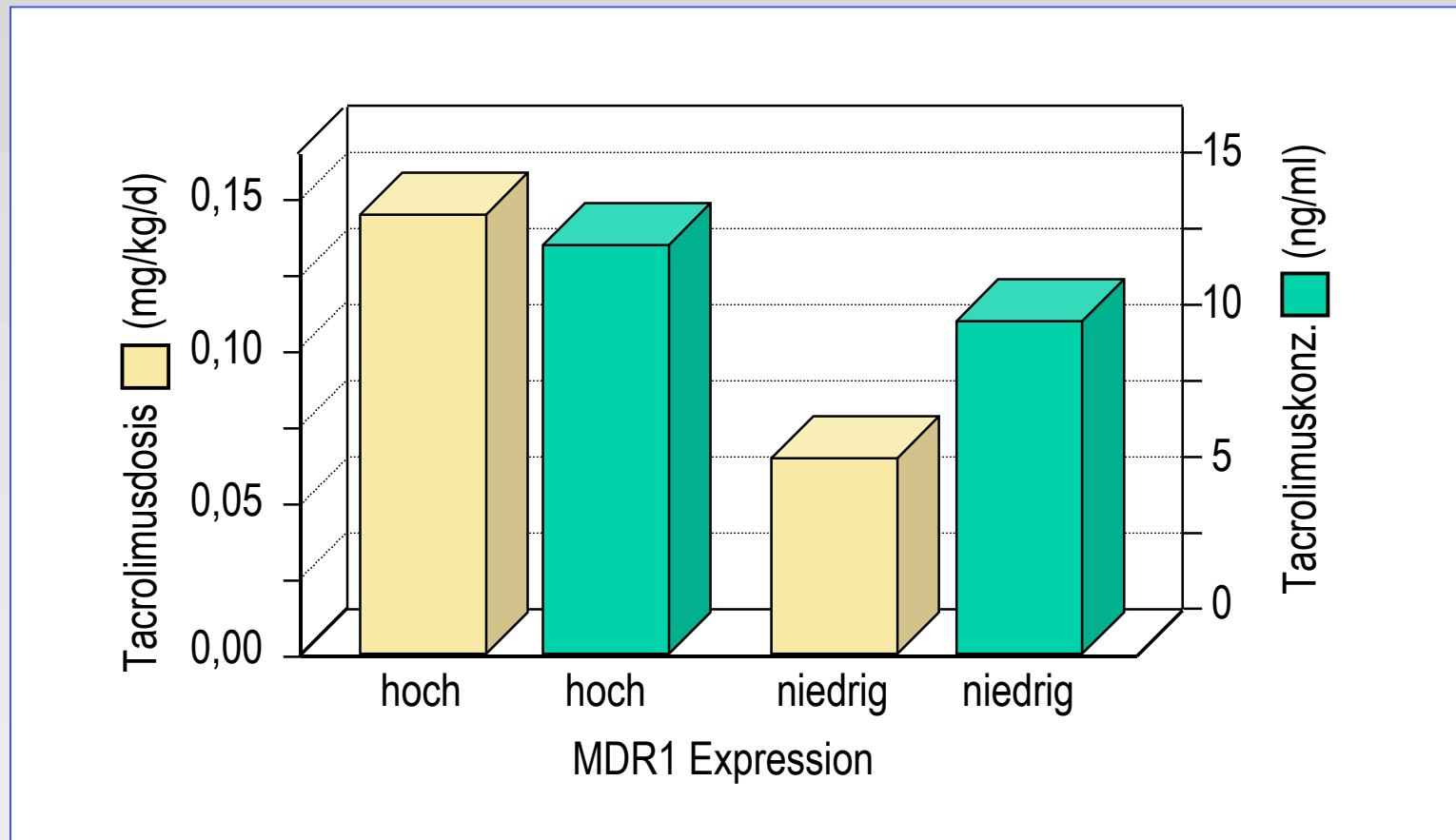
Ursachen:

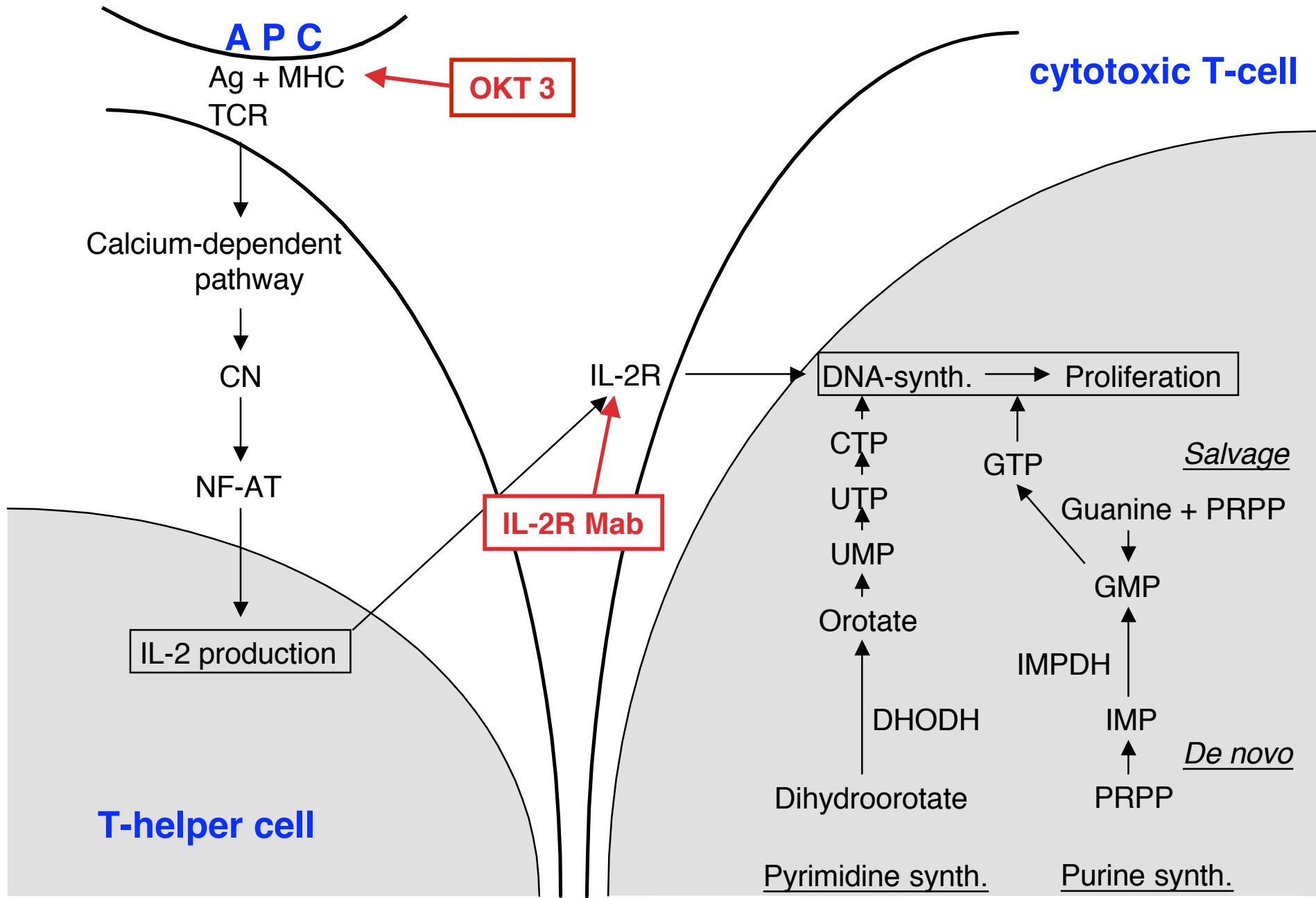
Induktion von CYP 3A (und P-Gp)



Mittlere Tacrolimus-Dosis und Talspiegel in Relation zur Expression von MDR1 mRNA in der Darmmucosa von 46 LTx-Patienten

Hashida et al. (2001)





mod. nach Halloran PF, Clin Transplant 10 (1996): 118-123

Antikörper - Präparate

zur Immunsuppression

IgG-Präparate (3)

- Prophylaxe und Therapie der Transplantatabstoßung
- UAW: v. a. allerg. Reaktionen bis zum (seltenen) anaphyl. Schock

Anti-CD3

- Therapie der Transplantatabstoßung
- Dosierung: je 5 mg für 10 – 14 Tage
- UAW: grippeähnlich bis schwer schockartig

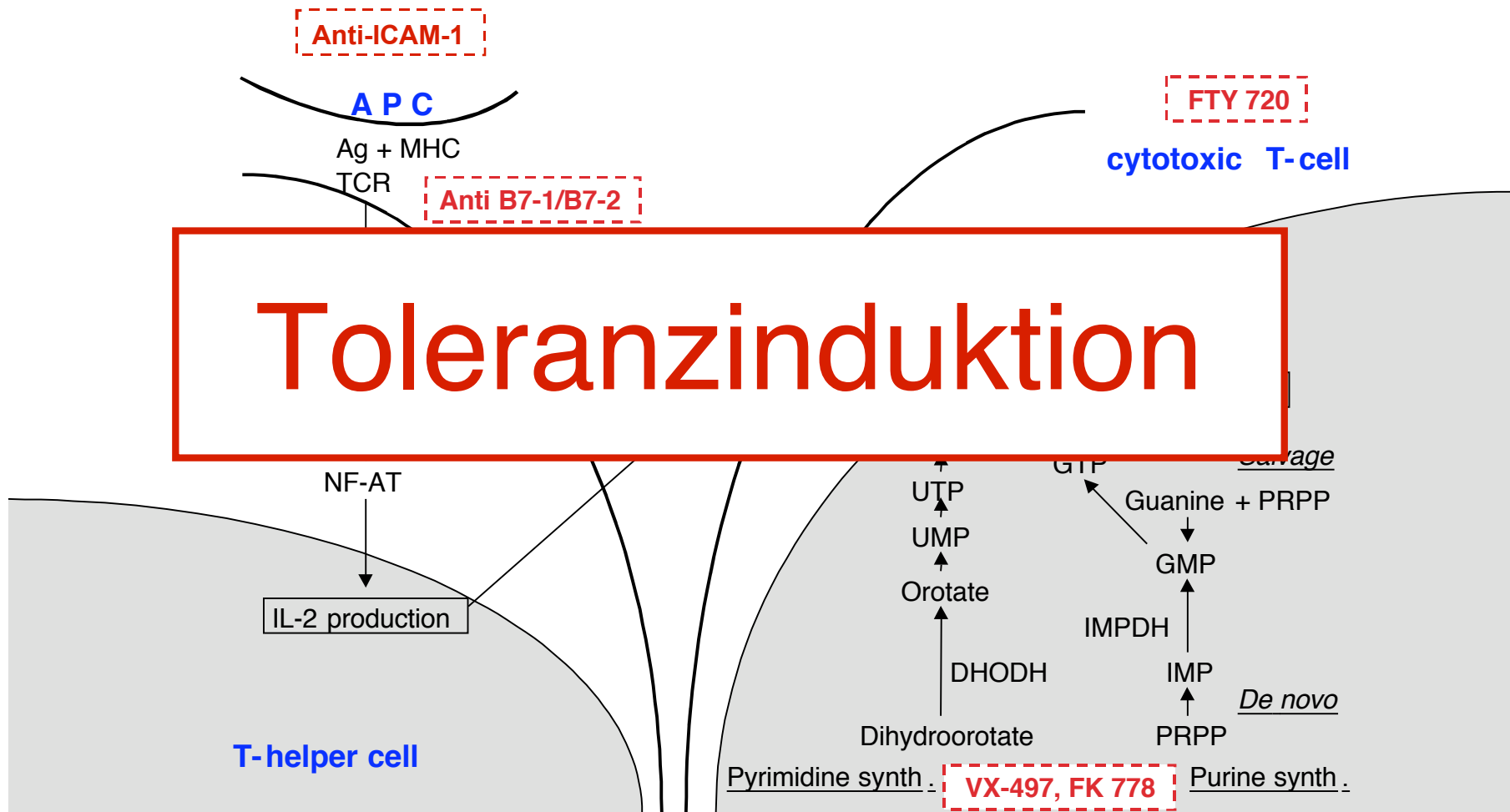
Anti-IL-2R

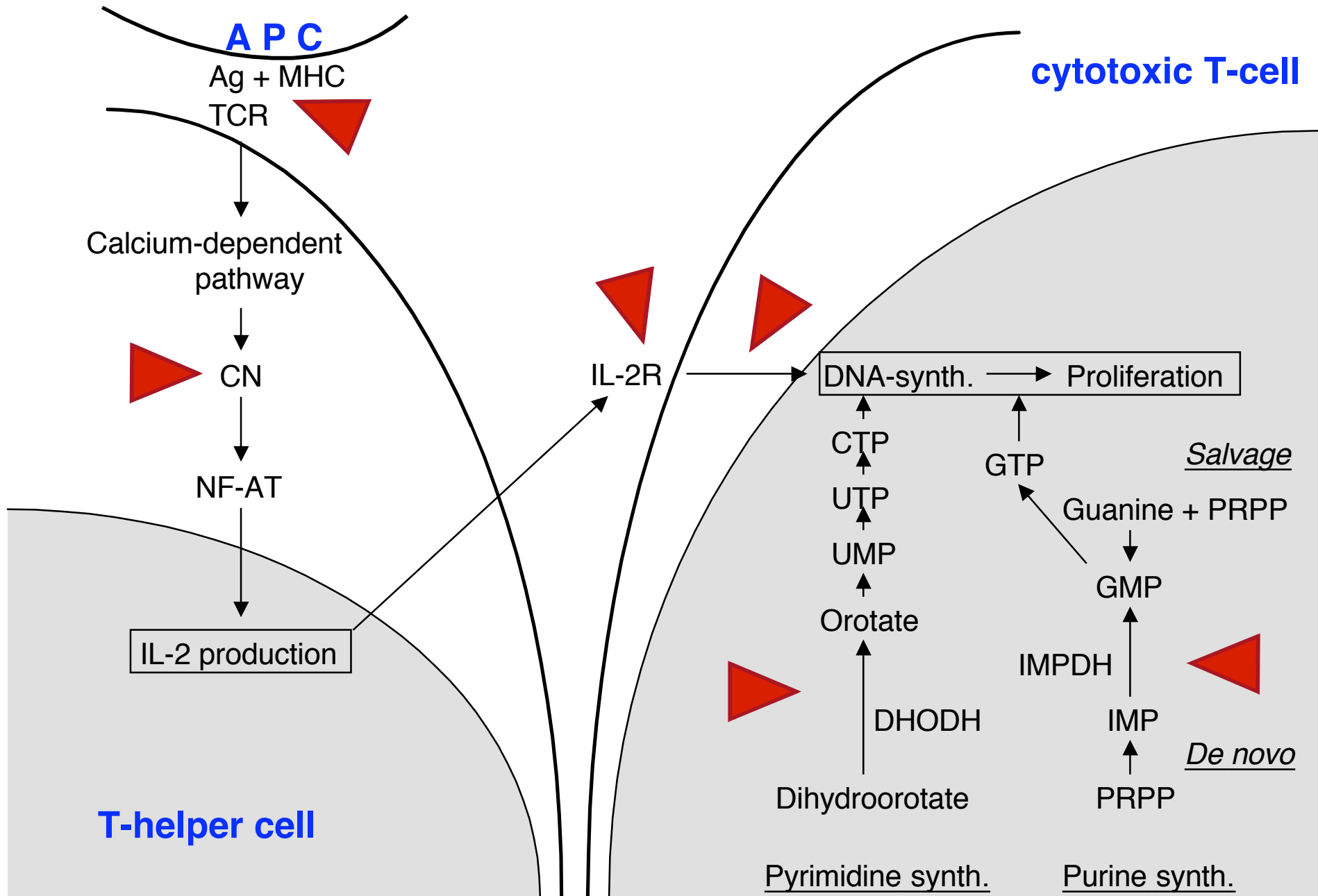
- Prophylaxe der Transplantatabstoßung
- Dosierung: je 20 mg am 1. u. 4. Tag post Tx (Basiliximab)
je 1 mg/kg vor Tx und 2 Wo postTx (Daclizumab)
- UAW: ?

Anti-TNF- α

- Morbus Crohn: therapieres., Fistelbildg.; (refrakt. Rheumat. Arthritis)
- Dosierung: 5 mg/kg i.v. über 2 Std, Wdhlg. nach 2 u. 6 Wo.
- UAW: häufig Infektionen, ZNS, GIT, Herz/Kreislauf, Hautreakt. u.a.

Neue immunsuppressive Substanzen (Auswahl)





Immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation (Beispiel NTx)

Basisimmunsuppression (2 – 4fach Kombination)

- Prednison
- Ciclosporin A^(TDM) oder Tacrolimus^(TDM)
- Basiliximab oder Daclizumab
- Sirolimus^(TDM) oder Everolimus^(TDM)
- Mycophenolat Mofetil^(TDM) oder Azathioprin

Initiale Induktionstherapie / Therapie der akuten Abstoßung

- Methylprednisolon
- Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG)
- Anti-CD3-Antikörper (OKT 3)

Immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen (Beispiele)

Rheumatoide Arthritis: Cyclosporin A, Azathioprin,
MTX (sehr niedrig dosiert: 15 mg/Woche),
Anti-TNF- α , Leflunomid

Morbus Crohn: Azathioprin,
Anti-TNF- α

Weitere Indikationen: Uveitis, Psoriasis, Nephrotisches Syndrom

Kontrolle der immunsuppressiven Therapie

Klinischer Zustand des Patienten

- Transplantatfunktion
- Laborwerte

Therapeutisches Drug Monitoring

Bei Arzneimitteln mit hoher pharmakokinetischer Variabilität variiert die individuelle Arzneimittelkonzentration erheblich nach Gabe einer Standarddosierung

 *Individuell optimale Dosierung*