

Immunsystem und immunsuppressive Therapie im Alter

VNR: 2760602020170650003

Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann, Dr. med. Christian von Kiel

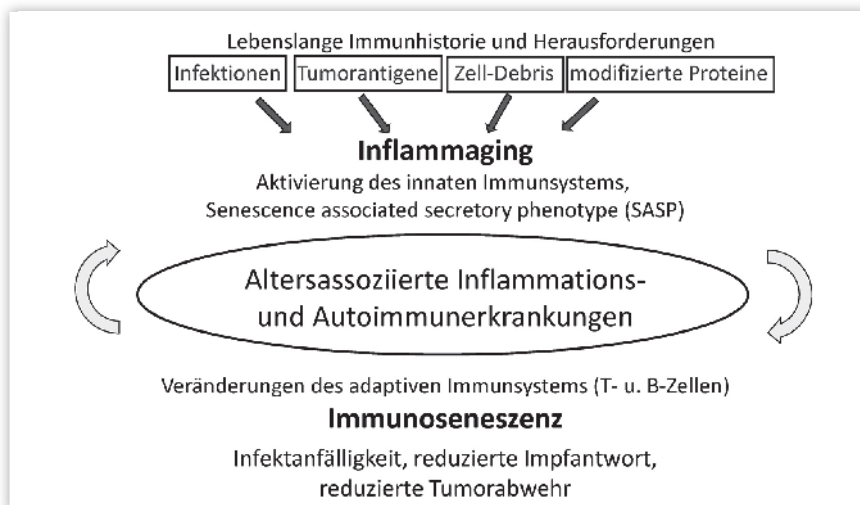


Abb. 1: Inflammaging und Immunoseneszenz (mod. nach Fulop T. et al. 2019 [1])

Einleitung

Die physiologische Alterung des menschlichen Immunsystems wird durch zwei wesentliche Prozesse bestimmt, die sich gegenseitig beeinflussen. Der Prozess der „Immunoseneszenz“ beschreibt die abnehmende funktionelle Kapazität des angeborenen und insbesondere des erworbenen, adaptiven Immunsystems. Folgen sind die gesteigerte Empfänglichkeit für Infektionserkrankungen, eine reduzierte Impfantwort und eine erhöhte Suszeptibilität für Malignome.

Der zweite, parallel ablaufende Prozess des „Inflammaging“ („Inflamm-Aging“) läuft in Form einer low-grade Inflammation ab, also einer unterschweligen chronischen Entzündung. Inflammaging führt zu einer gesteigerten Inzidenz altersassoziiertierter Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen (Abb. 1).

In den vergangenen Jahren hat man die zelluläre und molekulare Basis sowie die genetischen und epigenetischen Veränderungen des Immunsystems während des Alterungsprozesses besser verstanden. Die vermehrte Infektneigung im Alter

wird verstärkt durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, COPD und Niereninsuffizienz.

Immunoseneszenz

Änderungen der funktionellen T- und B-Lymphozytenantworten und anderer Immunzellen

Altersabhängig kommt es zu quantitativen Verschiebungen innerhalb der T-Zell-Subpopulationen und der B-Zellen bzw. langlebigen Plasmazellen, zudem zu Veränderungen der funktionellen Kapazität des adaptiven Immunsystems. Bereits seit längerem weiß man, dass naive T-Zellen (CD28^{int}CCR7^{hi}CD95^{lo}CD45RA⁺) mit zunehmendem Alter in ihrer absoluten Zahl sowohl im peripheren Blut als auch in den sekundären lymphatischen Organen abnehmen [2].

Solche naiven T-Zellen, die bisher noch nicht aktiviert wurden, werden für spezifische Immunantworten gegen bislang unbekannt Erreger benötigt. Sie binden über ihren T-Zell-Rezeptor fremde Antigene mit hoher Affinität, was zur Stimulierung und Vermehrung der T-Zellen und

der Einleitung einer spezifischen Immunantwort führt. T-Zellen mit einem CD8+ Gedächtnis-Phänotyp („Virtual Memory T Cells“) werden trotz fehlendem vorherigen Antigenkontakt hingegen im Alter vermehrt nachgewiesen.

Die Reaktionsfähigkeit der B-Lymphozyten ist im Alter ebenfalls vermindert. Ältere B-Lymphozyten können einen Defekt in der Induktion eines wichtigen Transkriptionsfaktors (E47) aufweisen mit der Folge, dass der Immunglobulin-Klassenwechsel der gebildeten Antikörper von IgM zu IgG gestört ist. Die Antikörper-Avidität, das heißt die Summe aller Affinitäten zwischen Antikörper und Antigen, ist reduziert – vgl. Übersicht bei [3].

Eine Folge dieser Veränderungen ist u. a. eine gestörte oder verzögerte spezifische Immunreaktion gegen bis dato unbekannte Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Pilze) oder Tumorantigene. Die wichtigsten Veränderungen des Immunsystems im Alter zeigt zusammengefasst Tabelle 1.

Suszeptibilität für Infektionskrankheiten

Im höheren Lebensalter ist das Immunsystem häufig nicht in der Lage, effiziente Immunantworten gegen neue, unbekannt Erreger bzw. Virusstämme (z. B. Influenza A) aufzubauen. Hingegen können latente chronische Virusinfektionen wie durch das Cytomegalievirus (CMV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV) ihrerseits tiefgreifende Effekte auf das Immunsystem haben. Persistierende CMV-Infektionen führen zu Veränderungen des adaptiven Immunsystems, namentlich zu einer sogenannten Memory-Inflation mit einer über die Zeit zunehmenden Vermehrung CMV-spezifischer CD8+ Memory-T-Lymphozyten [5]. In älteren Individuen kann bis zu 50 % des gesamten CD8+, weniger ausgeprägt auch des CD4+ Gedächtnis-Repertoires des peripheren Bluts aus CMV-spezifischen T-Zellen bestehen [6].

Tab. 1: Quantitative und qualitative Veränderungen verschiedener Immunzellen in der Immunoseneszenz [3, 4]

Zelltyp	Altersabhängige Veränderung
T-Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Zahl naiver T-Lymphozyten • T-Lymphozyten mit Memory-Phänotyp • Vermindertes Proliferationsvermögen • Verringerte Signaltransduktion (Herunterregulation des CD28-Rezeptors) • Reduzierte Diversität der T-Effektorzellen • Zellzyklus-Arrest
B-Lymphozyten und langlebige Plasmazellen	<ul style="list-style-type: none"> • Geringere Bildung von Immunglobulinen (Ig), namentlich Antigen-spezifischem IgG • Reduzierte Antikörper-Avidität • Defekt in der Differenzierung langlebiger Plasmazellen
Makrophagen	<ul style="list-style-type: none"> • Geringere phagozytische Aktivität • Gestörte Toll-like-Rezeptor-Expression
Dendritische Zellen	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Zahl dendritischer Zellen • Verminderte Fähigkeit zur Interleukin (IL)-12-Bildung • Verminderte Antigen-Präsentation
NK-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere zytotoxische Aktivität

Die Vulnerabilität des alternden Immunsystems gegenüber Virusinfektionen zeigt sich derzeit eindrucksvoll in der Covid-19-Pandemie. Es besteht bei Covid-19 eine signifikante Altersabhängigkeit für den Schweregrad der Infektion und bezüglich des Risikos, an der Erkrankung zu sterben. In Italien lag bis Mitte März 2020 das mediane Lebensalter der an SARS-CoV-2 infizierten und verstorbenen Patienten bei 80 Jahren und das mittlere Alter der Patienten, die eine intensivmedizinische Betreuung benötigten, bei 67 Jahren [7]. Zudem ist die Covid-19-Morbidität und -letalität abhängig von der Präsenz schwerwiegender Komorbiditäten wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und ischämischer Herzerkrankung.

Inflammaging (Inflamm-Aging)

Veränderungen löslicher immunologischer Mediatoren

Der Verlust des „Feintunings“ einer zielgerichteten und zugleich selbstprotektiven, den eigenen Organismus schützenden Immunantwort geht im höheren Alter mit

dem Status einer chronisch schwelenden Entzündungsreaktion (Inflammation) einher [8]. Dieses Phänomen wird als Inflammaging bezeichnet, ein Begriff, der von dem italienischen Immunologen Claudio Franceschi von der Universität Bologna geprägt wurde. Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zur gesteigerten Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe wie Interleukin (IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und IL-1 β sowie Prostaglandin E; im Serum lässt sich häufig ein dauerhaft erhöhtes C-reaktives Protein nachweisen. Als Quelle der proinflammatorischen Zytokine werden das im Alter relativ vermehrte oder veränderte Fettgewebe, eine Translokation von Bakterien über die durchlässigere Darmbarriere und eine Akkumulation nicht-lymphoider Zellen diskutiert, die zusammengefasst den sogenannten Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP) repräsentieren – vgl. Übersicht bei [3].

Eine weitere Folge löslicher immunologischer Faktoren, welche typischerweise den alternden Organismus betrifft, ist die Or-

ganfibrose, vermittelt durch TGF- β und IL-13 [9]. Im Vergleich zu altersabhängigen entzündlichen Vorgängen ist der Aspekt der Fibrogenese (Ablagerung verdickter und vermehrter Kollagenbündel in Geweben, Proliferation und Aktivierung von Myofibroblasten) bisher weniger gut untersucht.

Vermehrtes Auftreten chronischer Autoimmunerkrankungen

In Verbindung mit dem Inflammaging werden typische Alterskrankheiten festgestellt: Alzheimer-Demenz, Osteoporose, Arteriosklerose, Arthritis und Diabetes mellitus [10]. Phänomene des Inflammaging sind in der Rheumatologie bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und der Arteriitis temporalis/Riesenzellarteriitis genauer untersucht worden. Der proinflammatorische Zytokin- und Chemokinstatus bei RA-Patienten – auch jüngeren RA-Patienten – kann bereits Monate vor den ersten klinischen Symptomen messbar verändert sein und dem alternden Immunsystem (Inflammaging) ähneln [11, 12]. Die Alterung des Immunsystems und das Remodelling der Blutgefäßwand im Alter sind typische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Riesenzellarteriitis [13]. Zu den Autoimmunerkrankungen mit gehäufter Erstmanifestation jenseits des 60. Lebensjahrs gehören neben der Riesenzellarteriitis auch die Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden mit und ohne Nierenbefall, welche wiederum mit zunehmendem Alter eine schlechtere Prognose haben.

So weist die ANCA-assoziierte Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals M. Wegener genannt) in Europa einen Erstmanifestationsgipfel zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr auf. Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden mit Manifestation im höheren Lebensalter und solche mit Nierenfunktionseinschränkung versterben signifikant häufiger an Infektionen als jüngere Patienten [14, 15].

Zusätzliche immunologische Marker für ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Vaskulitispatienten sind ein erniedrigtes Serum-IgG, erniedrigte B-Lymphozyten und CD4+ T-Lymphozyten sowie eine abgeschwächte Impfantwort – dies entspricht den typischen Surrogatmarkern der Immunoseneszenz.

Immunsuppressive Therapie im höheren Lebensalter

Immunsuppressive Therapie der systemischen Vaskulitiden

Systemische Vaskulitiden müssen in der Regel bei Patienten aller Altersgruppen immunsuppressiv behandelt werden, wobei die Therapien hochdosierte Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Rituximab oder im Falle der Riesenzellarteriitis IL-6-Rezeptor-Antikörper (IL-6R-AK Tocilizumab) beinhalten können. Die Prognose und Letalität der systemischen Vaskulitiden hängt vom Lebensalter bei Erstmanifestation der Vaskulitis und vom Auftreten Infekt-bedingter Komplikationen während der ersten sechs Monate der immunsuppressiven Therapie ab.

Das Risiko schwerwiegender Infektionen ist in der Induktionstherapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis beim Einsatz von Rituximab ähnlich hoch wie bei Cyclophosphamid [16], hängt aber in beiden Fällen entscheidend von der Dosis und der Dauer der regelhaft damit kombinierten Steroidtherapie ab. In der Erhaltungstherapie der Vaskulitiden wird häufig Aza-thioprin oder low-dose Methotrexat eingesetzt. Letzteres sollte bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min gar nicht und bei einer GRF zwischen 30 und 60 ml/min, wie sie bei älteren Patienten häufiger festzustellen ist, nur in halbiertem Regeldosis unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion gegeben werden [17].

Eine Besonderheit der Therapie mit dem IL-6R-AK-Tocilizumab ist eine erhöhte Inzidenz komplizierter Divertikulitiden mit der Gefahr der Darmperforation [18]. Des Weiteren hemmt Tocilizumab die Bildung von CRP, so dass letzteres als Marker einer möglichen Infektion nicht verwertbar ist. Procalcitonin als Sepsismarker wird hingegen durch Tocilizumab nicht beeinflusst. Leider existieren noch keine durch Studien belegte Empfehlungen zur individualisierten immunsuppressiven Therapie der Vaskulitiden oder anderer rheumatischer Systemerkrankungen im Alter. Aus Registerdaten und Fallsammlungen lassen sich aber folgende Schlussfolgerungen ziehen:

a) Eine Dosisreduktion von Rituximab kann zu einer Halbierung der Inzidenz schwerer Infektionen führen.

b) Cyclophosphamid sollte bei über 60-Jährigen um 25 % und um 50 % bei über 70-Jährigen reduziert werden.

c) Eine konsequente Prophylaxe mit Cotrimoxazol (zum Beispiel Einnahme von 960 mg Cotrimoxazol an drei Tagen pro Woche) unter Therapie mit Cyclophosphamid oder Rituximab, bei Lymphopenie und – als relativ neue Erkenntnis – auch bei einer Prednisolonthherapie mit > 30mg täglich über > vier Wochen [19] kann nicht nur Pneumocystis jirovecii-Pneumonien (PJP) vorbeugen, sondern reduziert auch anderweitige Infektionen wie Harnwegs- und bronchopulmonale Infektionen unter immunsuppressiver Therapie [20].

d) Während die Cotrim-Behandlung bei gleichzeitigem Vorliegen einer systemischen Vaskulitis und Therapie mit Cyclophosphamid als gesichert gelten kann, besteht bei anderen Konstellationen nach wie vor große Unsicherheit, da es schwierig ist, den Nutzen der Therapie gegenüber den zu erwartenden Nebenwirkungen abzuschätzen. Es gibt zu diesem Punkt keine Leitlinien oder kontrollierte Studien, lediglich Expertenmeinungen. Zunächst erscheint es sinnvoll, weitere individuelle Risikofaktoren wie das Vorliegen einer schweren Lymphopenie oder ein ho-

hes Lebensalter in die Überlegungen mit einzubeziehen [20].

Immunsuppressive Therapie bei älteren Patienten mit Nierentransplantation

Das Alter, in dem Patienten nierentransplantiert werden, ist in den vergangenen 20 bis 25 Jahren gestiegen. 60 % der Transplantierten sind inzwischen \geq 60 Jahre alt; in den Jahren 1998–2011 kam es zu einer Verdreifachung der Zahl der Transplantationen pro Jahr bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahrs [21].

Eine große Zahl von Studien konnte nachweisen, dass eine Nierentransplantation die Langzeitmortalität gegenüber Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation reduziert, und dies gilt auch für ältere Patienten. Diese Studien zeigten aber auch, dass insbesondere in den ersten Monaten nach der Nierentransplantation ältere Patienten ein höheres Mortalitätsrisiko haben, mehr Infekt-bedingte Komplikationen erleiden, allerdings tendenziell weniger akute Abstoßungsreaktionen aufweisen als junge Transplantatempfänger [22, 23].

In einer jüngst veröffentlichten nordwestfranzösischen Studie an 171 Patienten > 70 Jahren, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 eine Nierentransplantation erhalten hatten, zeigte sich, dass ein Jahr nach erfolgter Transplantation 17 Pa-

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Immunsystem und immunsuppressive Therapie im Alter“ von Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann und Dr. med. Christian von Kiel finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-Portal vom 25. Mai 2020 bis 24. Mai 2021 möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

Erratum Laufzeit CME Ösophaguskarzinome

Die Teilnahme an der CME-Fortbildung „Ösophaguskarzinome“ aus dem Hessischen Ärzteblatt HÄBL 05/2020 ist über das Mitglieder-Portal der LÄKH vom 25. April 2020 bis 24. April 2021 möglich – nicht, wie irrtümlich auf S. 287 abgedruckt, vom 25. Mai 2020 bis 24. Mai 2021.

tienten (9,9 %) verstorben waren, und zwar in erster Linie an Infektionen (58,5 %) oder kardiovaskulären Erkrankungen (29,4 %) [24]. Die Autorinnen und Autoren schließen daraus, dass bei Nierentransplantatempfängern > 70 Jahren eine kardiologische Evaluation und eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie entscheidend sei, um das Überleben der Patientin bzw. des Patienten und des Transplantats in der Frühphase nach Transplantation zu verbessern.

Zunehmend werden geriatrische Untersuchungsmethoden auch in der Transplantationsmedizin eingesetzt, da insbesondere Frailty, also Gebrechlichkeit, ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nach Nierentransplantation ist [25].

Die immunologischen Voraussetzungen und das Faktum, dass ältere Patienten häufig von medikamentösen Transplantationsstudien ausgeschlossen werden, macht die Auswahl des idealen und individuell angepassten immunsuppressiven Regimes zur Herausforderung. Zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation existieren Handlungsempfehlungen, die sich allerdings international und je nach Transplantationszentrum unterscheiden können. Sie orientieren sich an einer individuellen Dosierung und Anpassung der Induktions- und Erhaltungstherapie, an Nebenwirkungen und Komplikationen sowie natürlich der aktuellen Studienlage. Auf Details kann in diesem Beitrag nicht eingegangen werden, vielmehr auf allgemeine Prinzipien der Therapieanpassung bei älteren Patienten.

In den europäischen Leitlinien (EBP, European Best Practice Guidelines) wird zu speziellen Problemen bei älteren Transplantatempfängern ausgeführt, dass die Immunsuppression „mit Augenmaß“ eingesetzt werden sollte, um einerseits Abstoßungen zu verhindern, andererseits aber Nebenwirkungen gering zu halten, die im höheren Lebensalter häufig ausgeprägter sind [25, 26]. Es gibt Zentren, welche bei

älteren Patienten bereits die Induktionstherapie mit geringerer Intensität starten, das heißt ohne Kaninchen-Antithymozyten-Globulin (rATG) oder anti-IL2-AK.

Prinzipiell kommen wie bei jüngeren Nierentransplantierten in der immunsuppressiven Kombinationstherapie Kortikosteroide, ein Antimetabolit (Azathioprin oder Mycophenolatmofetil) und ein Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus) zum Einsatz.

Hinsichtlich der Cortisonreduktion in der Erhaltungstherapie gibt es keine einheitliche Empfehlung. In der Praxis ist es wichtig, beim Einsatz von Ciclosporin A bei älteren Patienten besonders wachsam im Hinblick auf potenzielle Medikamenteninteraktionen zu sein. Ciclosporin A ist ein Substrat sowohl von Cytochrome P450 (CYP)3A als auch von P-Glycoprotein, welche pharmakokinetisch beide an der Elimination häufig verschriebener Medikamente beteiligt sind [27].

Im Falle unerwünschter Wirkungen wie Leukopenie, Thrombopenie, Infektionen oder Malignomen wird häufiger als bei jungen Transplantierten in der Erhaltungstherapie eine Komponente der kombinierten Immunsuppression, meistens der Antimetabolit, herausgenommen [28]. Leitlinien-basierte konkrete Empfehlungen zur Induktions- und Erhaltungstherapie sowie zur Deeskalation der Immunsuppression bei älteren Nierentransplantatempfängern liegen jedoch nicht vor.

Zusammenfassung

Mit der physiologischen Alterung des Immunsystems vermindert sich die Immunkompetenz, das heißt die Fähigkeit, sich mit Erregern und Malignomen auseinanderzusetzen, was sich in typischen Veränderungen der quantitativen Zusammensetzung der Zellen des Immunsystems und der funktionellen Kapazität widerspiegelt (Immunoseneszenz). Diese Prozesse gehen einher mit einem Status der

chronischen Entzündung mit vermehrter Sekretion pro-inflammatorischer löslicher Botenstoffe (Inflammaging) und dem Auftreten chronisch-entzündlicher und autoimmuner Erkrankungen.

Bei bereits altertem Immunsystem, vermehrter Anfälligkeit für Infektionen und reduzierter Impfantwort sind ältere Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, insbesondere systemischen Vaskulitiden, einem erhöhten Risiko unter immunsuppressiver Therapie ausgesetzt.

Gleiches gilt für ältere Nierentransplantatempfänger. Leitlinien-basierte Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie im Alter existieren weder für Autoimmunerkrankungen noch für Nierentransplantatempfänger. Hier gilt es, individuell und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren die Immunsuppressiva einschließlich Cortison so niedrig wie möglich zu dosieren und engmaschig zu überwachen, um die Gefahr bedrohlicher Infektionen zu minimieren.

Prof. Dr. med.

Elisabeth

Märker-Hermann

E-Mail: Elisabeth.
Maerker-Hermann@
helios-gesundheit.de



Foto: privat

Dr. med.

Christian von Kiel

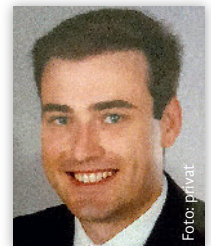


Foto: privat

beide: Klinik Innere Medizin IV
(Rheumatologie, Klinische Immunologie
und Nephrologie) der Helios Dr. Horst
Schmidt Kliniken Wiesbaden

Der interessante Fall – Kasuistiken erwünscht!

Haben Sie einen interessanten Fall, den Sie gerne im Hessischen Ärzteblatt vorstellen würden?

Die Redaktion freut sich über Zusendungen per E-Mail an: haebl@laekh.de

Multiple Choice-Fragen:

Immunsystem und immunsuppressive Therapie im Alter

VNR: 2760602020170650003 (nur eine Antwort ist richtig)

1) Welche Veränderung von Immunzellen und Immunglobulinen ist typisch für die Immunoseneszenz?

1. Expression des CD8-Moleküls
2. Expression des CD20-Moleküls
3. Verminderte Interleukin-6-Bildung durch dendritische Zellen
4. Vermehrung der B-Lymphozyten
5. Reduzierte Antikörper-Avidität

2) Welche Kombination von Begriffen passt am ehesten zum Prozess des „Inflammaging“?

- a. Immunbiologie
 - b. Immunstatus
 - c. Proinflammatorische Zytokine
 - d. Chronische CRP-Erhöhung
 - e. Prädisposition für die Riesenzellarteriitis
1. Richtig sind a, b und e
 2. Richtig sind b und c
 3. Richtig sind a und e
 4. Richtig sind c, d und e
 5. Richtig sind b und d

3) Welche Funktionsstörung gehört nicht zu den typischen Folgen der Immunoseneszenz?

1. komplizierter Verlauf von Infektionen mit unbekanntem Erregern
2. allergische Impfreaktion
3. verminderte Bildung schützender Antikörper nach Impfung
4. verminderte Tumorabwehr
5. verzögerte Immunantwort gegen Infektionserreger

4) Welche Aussage zu Infektionen im Alter ist richtig?

1. Neuinfektionen mit Cytomegalievirus (CMV) sind im Alter häufiger als in der Jugend.
2. Neuinfektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV) sind im Alter häufiger als in der Jugend.
3. Ein Herpes zoster verläuft unter Corticosteroidtherapie milder.

4. Die spezifische Immunantwort gegen bis dato unbekannte Viren ist im Alter häufig verzögert und ineffizienter.
5. CD8+ T-Lymphozyten-Antworten gegen Viren gehören zum angeborenen Immunsystem.

5) Welche Aussage zu Impfungen im höheren Alter ist falsch?

1. Bei Impfungen gegen Influenza A kommt es häufiger zu allergischen Reaktionen.
2. Die Impfantwort (Entwicklung protektiver Antikörper) kann abgeschwächt sein.
3. Es wird eine Pneumokokken-Impfung empfohlen.
4. Es wird eine Impfung gegen Influenza A empfohlen.
5. Vor geplanter immunsuppressiver Therapie sollte der Impfstatus überprüft werden.

6) Welche der folgenden Autoimmunerkrankungen treten vor allem in einem Lebensalter > 60 Jahren auf?

- a. Systemischer Lupus erythematoses
 - b. Psoriasisarthritis
 - c. Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener)
 - d. Morbus Bechterew
 - e. Riesenzellarteriitis
1. Richtig sind c und e
 2. Richtig sind a, c und e
 3. Richtig sind b, c und d
 4. Richtig sind d und e
 5. Richtig sind a, b und e

7) Welche Aussage zur immunsuppressiven Therapie im Alter ist richtig?

1. Im hohen Alter sollte eine immunsuppressive Therapie möglichst nur mit Corticosteroiden durchgeführt werden.
2. Im Alter kann eine Dosisreduktion von Rituximab und Cyclophosphamid in der Induktionstherapie der Vaskuliti-

den bei vergleichbarer Wirksamkeit zu einer Verminderung infektiöser Komplikationen führen.

3. Zur Induktionstherapie sollte bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden niedrig dosiertes Methotrexat bevorzugt statt Cyclophosphamid eingesetzt werden.
4. Unter Therapie mit Cyclophosphamid oder Rituximab empfiehlt sich eine Antibiotikaprophylaxe der Pneumocystis jirovecii Pneumonie mit Ciprofloxacin.
5. Tocilizumab ist bei erniedrigtem IgG kontraindiziert.

8) Welche Aussage zu Tocilizumab ist falsch?

1. Bei Anamnese einer durchgemachten Divertikulitis sollte es nicht eingesetzt werden.
2. Es ist zur Therapie der Riesenzellarteriitis zugelassen.
3. Ein normaler CRP-Wert unter Tocilizumabtherapie schließt eine Sepsis aus.
4. Es handelt sich um einen Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor.
5. Procalcitonin kann unter Tocilizumabtherapie im Falle bakterieller Infektionen ansteigen.

9) Welche Aussage zur Nierentransplantation bei Patienten > 60 Jahren ist richtig?

1. Die häufigste Todesursache im ersten Jahr nach Transplantation sind Malignome.
2. Akute Abstoßungsreaktionen treten bei älteren Nierentransplantatempfängern häufiger auf als bei jungen Patienten.
3. Es existieren deutsche Leitlinien zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation beim älteren Patienten.
4. In der immunsuppressiven Kombinationstherapie kommen Corticosteroide, ein Antimetabolit und ein Calcineurin-Inhibitor zum Einsatz.

5. Die Reduktion der Corticosteroide erfolgt in der Erhaltungstherapie nach einem allgemeingültigen Schema.

10) Welche Aussage zur Vorbereitung auf eine Nierentransplantation bei Patienten > 60 Jahren ist falsch?

1. Die Häufigkeit von Nierentransplantationen hat in der Gruppe der über 65-Jährigen in den letzten Jahren zugenommen.
2. Es gibt keine allgemeine Altersbegrenzung für eine Nierentransplantation.
3. Eine sorgfältige kardiologische Evaluation ist vor der Listung zur Transplantation und auch auf der Warteliste wichtig.
4. Kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen sind die häufigsten Todesursachen im 1. Jahr nach Transplantation.
5. Eine maligne Tumorerkrankung in der Anamnese gilt generell als Kontraindikation für die Aufnahme in die Warteliste.

Literatur zum Artikel

Immunsystem und immunsuppressive Therapie im Alter

von Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann und Dr. med. Christian von Kiel

- [1] Fulop T, Witkowski J, Cohen A, et al. From Inflamm-Aging to Immunosenescence. In: Fernández-Ballesteros R, Benetos A, Robine J (Eds.), *The Cambridge Handbook of Successful Aging 2019* (Cambridge Handbooks in Psychology, pp. 53–65). Cambridge: Cambridge University Press
- [2] Nikolich-Žugich J. Aging of the T cell compartment in mice and humans: from no naive expectations to foggy memories. *J Immunol* 2014; 193:2622–9
- [3] Nikolich-Žugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol* 2018; 19:10–9
- [4] Huff WX, Kwon JH, Henriquez M, et al. The Evolving Role of CD8+CD28– Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2810
- [5] Weltevrede M, Eilers R, de Melker HE, van Baarle D. Cytomegalovirus persistence and T-cell immunosenescence in people aged fifty and older: a systematic review. *Exp Gerontol* 2016; 77:87–95
- [6] Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005; 202:673–85
- [7] Boccia St, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med*. Published online April 7, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1447
- [8] Märker-Hermann E, Gross WL. Rheumatische Erkrankungen in verschiedenen Lebensphasen. *Der Internist* 2012; 53:1017–9
- [9] Wick G, Backovic A, Rabensteiner E, et al. The immunology of fibrosis: innate and adaptive responses. *Trends Immunol* 2010; 31:110–9
- [10] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908; 2000:244–54
- [11] Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J et al. (2010) Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62:383–91
- [12] Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Current Opin Rheumatol* 2014, 26:93–100
- [13] Mohan S, Liao Y, Kim J, et al. (2011) Giant cell arteritis: Immune and vascular aging as disease risk factors. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:231
- [14] Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1403–1411
- [15] Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe infection in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2017; 44:1468–75
- [16] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221–32
- [17] Erdbrügger U, de Groot K. Nierenschädigung durch Methotrexat?: Dosisabhängigkeit, Komorbidität und Komedikation. *Z Rheumatol* 2011; 70:549–52
- [18] Strangfeld A, Richter A, Siegmund B et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:504–10
- [19] Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:644–49.
- [20] Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:631–33
- [21] Schaeffner ES, Rose C, Gill JS. Access to kidney transplantation among the elderly in the United States: a glass half full, not half empty. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2109.
- [22] Rao PS, Merion RM, Ashby VB et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83:1069–1074

- [23] Knoll GA. Kidney Transplantation in the Older Adult. *AJKD* 2013; 61:790–97
- [24] Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, et al. Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney International Reports* 2019 4:656–666
- [25] Kurschat C. Nierentransplantation im Alter. *Z Gerontol Geriat* 2016; 49:488–93
- [26] EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.12. Elderly (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4):58–60
- [27] Kovarik JM, Koelle U. Cyclosporin Pharmacokinetics in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15:97–205
- [28] Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 84:285