

M. PASCUAL, T. THERUVATH, T. KAWAI, N. TOLKOFF-RUBIN, A. B. COSIMI

## STRATEGIEN ZUR VERBESSERUNG DER LANGZEITERGEBNISSE NACH NIERENTRANSPLANTATION

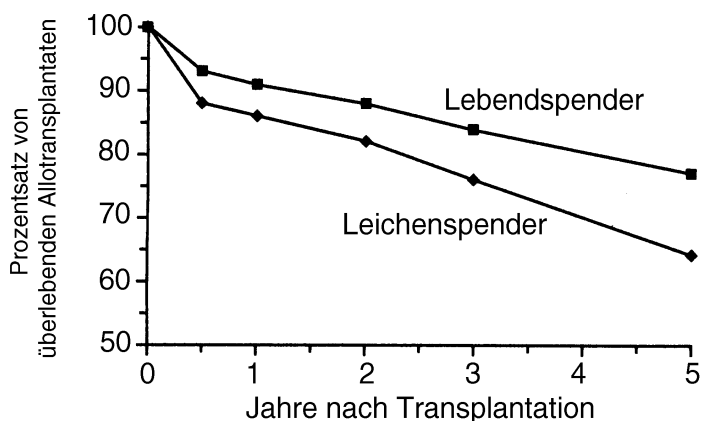
Nach der Einführung von Cyclosporin und Muromonab-CD3 (OKT3 monoklonaler Antikörper) in die klinische Praxis in den frühen 80er Jahren verbesserten sich die 1-Jahres-Überlebensraten von Nieren-Allotransplantaten von ungefähr 60 % auf 80 bis 90 %. Das Auftreten von akuten Abstoßungen in den ersten sechs Monaten nach Transplantation blieb jedoch auf einem hohen Niveau; bei etwa der Hälfte der Transplantatempfänger kam es zu mindestens 1 Episode von akuter Abstoßung. In den 90er Jahren gingen die akuten Abstoßungen mit der Einführung von neuen immunsuppressiven Wirkstoffen zurück. Obwohl sich das langfristige Transplantatüberleben verbessert hat, bleiben chronische Abstoßung und Tod mit funktionierendem Transplantat die wichtigsten Ursachen für den späten Verlust von Nieren-Allotransplantaten (nach mehr als 1 Jahr nach Transplantation) mit einer Verlustrate von 3 bis 5 Prozent pro Jahr. Die Definition von Strategien zur Verhütung von spätem Transplantatverlust (Abb. 1 und 2) sind folglich zu einem der wichtigsten Themen in der Nierentransplantation geworden. In dem vorliegenden Beitrag widmen wir uns den Faktoren, die in den späten Trans-

plantatverlust involviert sind, und den Strategien, mit denen das Langzeitüberleben und die Lebenserwartung möglicherweise verbessert werden können.

### DAS PROBLEM DES SPÄTEN TRANSPLANTATVERLUSTES

#### *Chronische Abstoßung bei der Nierentransplantation*

Im Laufe der letzten 40 Jahren konnten die Mechanismen der chronischen Abstoßung von Nierentransplantaten ständig weiter aufgedeckt werden. Etliche Studien haben gezeigt, dass Episoden von akuter Abstoßung – insbesondere schwere, wiederkehrende und späte Abstoßungsepisoden – wichtige Risikofaktoren für die chronische Abstoßung darstellen. Es wurde deutlich, dass verschiedene nichtimmunologische Faktoren hierbei ebenfalls einen wichtigen Beitrag leisten. Nachdem offensichtlich wurde, dass zahlreiche Faktoren bei der chronischen Abstoßung eine Rolle spielen, wurde der umfassendere Begriff „chronische Allo-



**ABBILDUNG 1:**

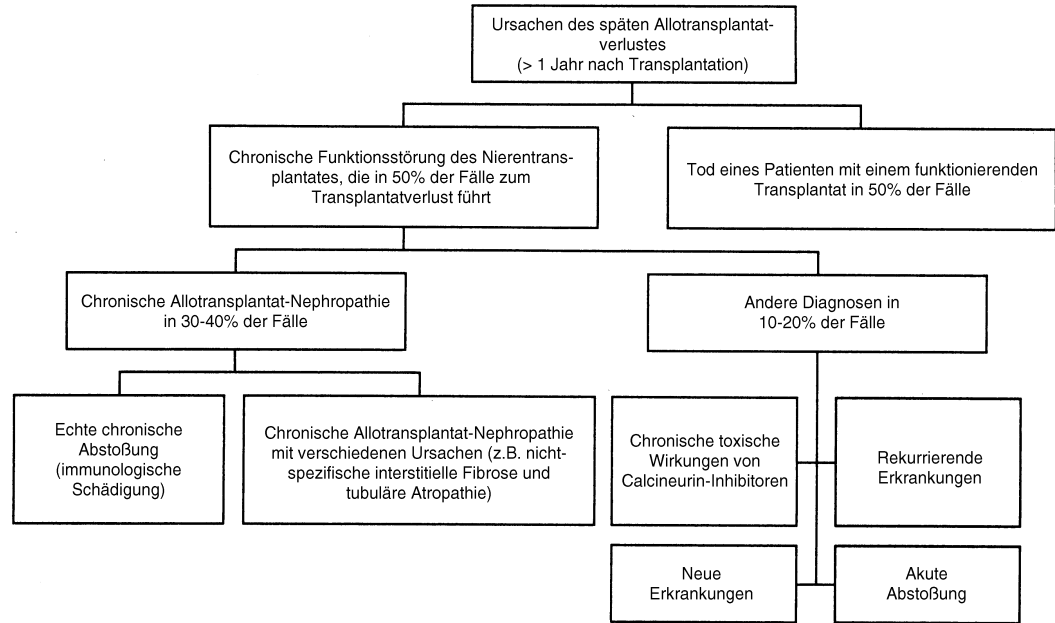
Kaplan-Meier-Schätzungen zum Überleben von Nierentransplantaten von Leichen- oder Lebendspendern im Cyclosporin-Zeitalter (1984 bis 2000) am Massachusetts General Hospital.

In diesem Zeitraum wurden 1067 Nierentransplantationen durchgeführt (645 von Leichenspendern und 422 von Lebendspendern). Die immunsuppressive Behandlung bestand aus Cyclosporin und Kortikosteroiden mit oder ohne Azathioprin (von 1984 bis Mai 1997) oder Cyclosporin, Kortikosteroiden und Mycophenolat Mofetil (von Juni 1997 bis 2000). Die Daten stammen aus der Transplantation Unit des Massachusetts General Hospital.

## ABBILDUNG 2:

Ursachen des späten  
Transplantatverlustes

Chronische Allotransplantat-Nephropathie und Tod eines Patienten mit funktionierendem Transplantat sind die zwei wichtigsten Ursachen für den Verlust eines Transplantates nach dem ersten Jahr nach Transplantation. In einer Subgruppe von Empfängern mit chronischer Allotransplantat-Nephropathie kann eine ablaufende antigenspezifische immunologische Aktivität (d. h. echte chronische Abstoßung) durch das Vorliegen von Alloantikörpern gegen spenderseitige Antigene im Serum und durch Komplement-C4d-Ablagerungen in den peritubulären Kapillaren des Allotransplantates nachgewiesen werden. Ein Wiederauftreten der ursprünglichen Nierenerkrankung, die Entwicklung von anderen Erkrankungen, einzelne chronische toxische Wirkungen von Calcineurin-Inhibitoren und Episoden von akuter Abstoßung (möglicherweise durch Noncompliance verursacht) sind weniger häufige Ursachen eines späten Allotransplantat-Verlustes. Die Prozentzahlen können zwischen den Krankenhäusern unterschiedlich sein.



transplantat-Nephropathie“ eingeführt. Die chronische Transplantat-Nephropathie manifestiert sich klinisch in einer allmählichen Abnahme der Nierenfunktion zusammen mit Bluthochdruck und niedriggradiger Proteinurie, normalerweise Monate oder Jahre nach Transplantation. Zu den charakteristischen Merkmalen zählen hier die obliterative Intimafibrose in den Transplantatarterien (Transplantat-Arteriopathie), die breit gestreute Verdoppelung der glomerulären Basement-Membran (chronische Transplantat-Glomerulopathie), die tubuläre Atrophie und die interstitielle Fibrose. Nicht selten findet man in den Transplantatbiopsien jedoch nur eine interstitielle Fibrose und eine tubuläre Atrophie.

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronischen Transplantat-Nephropathie spielen sowohl antigenspezifische Mechanismen in den Zellen als auch humorale immunologische Mechanismen. Die Anzahl der HLA-Mismatches scheint ein Risikofaktor zu sein; es ist jedoch nicht klar, ob sich dies unabhängig vom Auftreten oder Fehlen einer akuten Abstoßung auswirkt. Die nach Transplantation stattfindende Produktion von Alloantikörpern gegen entweder die HLA-Klasse-I oder die HLA-Klasse-II-Antigene des Spenders scheint mit der chronischen Transplantatabstoßung assoziiert zu sein, möglicherweise durch Aktivierung des indirekten Weges der Allo-Erkennung. Das Erkennen der Alloantikörper kann den klinischen Ma-

nifestationen der chronischen Allotransplantat-Nephropathie vorausgehen. Neuere Studien ergaben ebenfalls, dass Komplement-C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren in Biopsieproben von Patienten mit chronischer Transplantat-Nephropathie gefunden werden können; auch dies weist auf einen ablaufenden immunologischen Prozess in einer Subgruppe von Fällen hin.

Auch nichtimmunologische Faktoren spielen eine Rolle in der Pathogenese der chronischen Transplantat-Nephropathie (Abb. 3). Der wichtige Beitrag, den akute Verletzungen während des Transplantationsvorganges zur verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates beisteuern, und die Rolle von beschleunigtem Altern wurden vor kurzem näher untersucht. Die Auswirkungen einer verzögerten Transplantatfunktion scheinen besonders in Verbindung mit akuter Transplantatabstoßung gefährlich zu sein, auch wenn einige Berichte zeigen, dass sich die verzögerte Transplantatfunktion schädlich auswirkt unabhängig davon, ob es zu einer akuten Abstoßung kommt oder nicht. Als wichtige Prädiktoren für das Langzeitüberleben des Transplantates gelten das Spenderalter, die Qualität des Transplantates und die Anzahl von Nephronen im Spenderorgan. Neuere Befunde haben ergeben, dass eine Langzeitbehandlung mit Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin oder Tacrolimus) ebenso an der chronischen Transplantat-Nephropathie beteiligt sind. Aus anderen

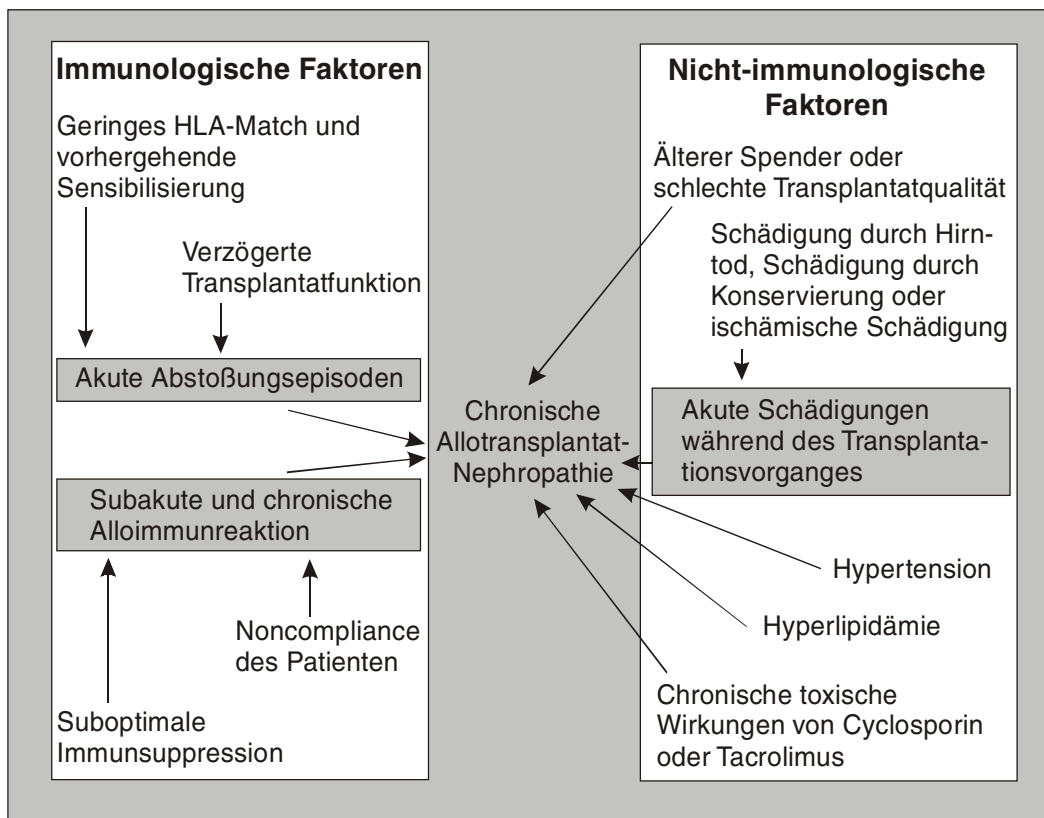


ABBILDUNG 3:

*Pathogenese der chronischen Allotransplantat-Nephropathie. Eine frühe Schädigung des Transplantates durch akute Läsionen während des Transplantationsvorganges und durch akute Abstoßungsepisoden führt zu einem Verlust von funktionsfähigen Nephronen. Danach tragen sowohl immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren zur Entwicklung einer chronischen Allotransplantat-Nephropathie bei. Das Spenderalter und die Transplantatqualität sind wichtige Risikofaktoren für das späte Transplantatversagen.*

Studien wiederum geht hervor, dass eine nicht adäquate Immunsuppression infolge zu geringer Dosierung von Calcineurin-Inhibitoren das Risiko einer chronischen Transplantat-Nephropathie über immunologische Mechanismen erhöhen kann. Der Beitrag der Calcineurin-Inhibitoren zur chronischen Transplantat-Nephropathie bleibt nach wie vor unter Nephrologen und Transplantationsmedizinern umstritten. Auch für Bluthochdruck und Hyperlipidämie konnte ein Zusammenhang mit chronischer Funktionsstörung des Transplantates nachgewiesen werden.

Über die optimale Behandlung einer etablierten chronischen Transplantat-Nephropathie zu entscheiden, bleibt eine Herausforderung. Bis heute gibt es kein immunsuppressives Regime, das sich hier zur Behandlung oder Vorbeugung beim Menschen als effektiv erwiesen hat. Das Erhöhen der Dosierung von Calcineurin-Inhibitoren scheint sicherlich keine günstige Lösung zu sein, da diese Wirkstoffe nephrotoxisch wirken. Vorläufige klinische Studien legen nahe, dass die Beigabe von Mycophenolat Mofetil, mit oder ohne Herabsetzen der Cyclosporin-

Dosis, eine effektive Strategie zur Stabilisierung oder Verbesserung der Transplantatfunktion bei Patienten mit etablierter Transplantat-Nephropathie sein könnte.

#### *Tod mit funktionierendem Transplantat*

Es gibt mittlerweile Daten, die auf eine besondere Bedeutung des Todes mit funktionierendem Transplantat als eine wesentliche Kategorie für den späten Transplantatverlust hinweisen. In einer Studie war fast die Hälfte aller Transplantatverluste auf den Tod des Empfängers mit funktionierendem Transplantat zurückzuführen; es ist also unbedingt erforderlich, diese Variable in den Überlebensanalysen zu berücksichtigen. In einer weiteren neueren Untersuchung war der Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat die Hauptursache für den späten Transplantatverlust. Infolgedessen legen jetzt einige Autoren nahe, dass zur Analyse des Transplantatüberlebens eine andere Methode bevorzugt eingesetzt werden sollte, d. h. der Transplantatverlust infolge progressiver Funktionsstörung und der Trans-

plantatverlust durch Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat sollten getrennt betrachtet werden. Diese Schlussfolgerung basiert auf der Beobachtung, dass der Tod eines Patienten mit funktionierendem Transplantat normalerweise mit mehreren Begleiterkrankungen zusammenhängt, wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankung, die möglicherweise schon vor der Transplantation vorlagen.

Die Patienten sollten in Screening-Untersuchungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen überwacht werden, und es sollte versucht werden, die Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung schon im Vorfeld einer Transplantation zu verändern, um die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität zu verringern. Für ein erhöhtes Risiko von ischämischen Herzerkrankungen und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen nach Transplantation scheinen die folgenden Faktoren verantwortlich zu sein: höheres Alter des Empfängers, Übergewicht, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie Rauchen. Die Bedeutung der Hyperhomozysteinämie und anderer möglicher Risikofaktoren, wie Entzündung oder Hyperkoagulabilität, werden derzeit erforscht. Kardiovaskuläre Erkrankungen haben sich zwar als die Hauptursache für den Tod von Patienten mit funktionierendem Transplantat erwiesen, aber auch Infektionen und Krebs gehören dazu.

## DERZEITIGE STRATEGIEN ZUM SCHUTZ VOR SPÄTEM TRANSPLANTATVERLUST

Wir benötigen verschiedene kurz- und langfristige Strategien, um ein spätes Versagen von transplantierten Nieren oder den Tod der Empfänger zu verhindern (Tabelle 1).

### *Perioperatives Management und HLA-Matching*

Neue Konservierungstechniken und pharmakologische Interventionen besitzen das Potential, die ersten ischämischen Verletzungen des Transplantates zu verringern. Die optimale Selektion und Behandlung der Spender vor der Organentnahme, die Verkürzung der Dauer der kalten Ischämie sowie die bevorzugte Verwendung von Lebendspendern (verwandt oder nicht verwandt) scheinen derzeit die gängigsten und wichtigsten Wege zu sein, um sicherzustellen, dass eine transplantierte Niere vor akuten Verletzungen während der Transplantation geschützt wird. Neuere Daten zeigen, dass die Verwendung von Nieren von lebenden, nicht verwandten Spendern mit schlechtem HLA-Match zu ähnlichen Langzeitergebnissen führt, wie wir sie bei Empfängern von Nieren aus haplo-identischen, lebenden verwandten Spendern oder mit unbeschädigten Leichentransplantaten mit null HLA-Mismatches sehen. Trotz des bekannten günstigen Effektes eines vollständigen HLA-Matches bei Leichenorgantransplantation wird durch diese neueren Befunde die Bedeutung einer guten Transplantat-

TABELLE 1:

*Strategien zum Schutz vor spätem Verlust des Nieren-Allotransplantates*

<b>Derzeitige Strategien</b>	<b>Zukünftige Strategien</b>
Verbesserungen im perioperativen Management (Verringerung der frühen Transplantatschädigung)	Vermeiden von Calcineurin-Inhibitoren oder Kortikosteroiden
Pharmakologischer Schutz vor akuter Abstoßung	Induktion von spenderspezifischer Hypo-Reaktionsfähigkeit (nur minimale Erhaltungssimmunsuppression erforderlich)
Behandlung der schweren oder refraktären Abstoßung	Induktion und Erhaltung von Toleranz (keine Erhaltungssimmunsuppression erforderlich)
Definition der optimalen Langzeitdosierung von Calcineurin-Inhibitoren	
Absetzen der Kortikosteroide bei stabilen Patienten	
Behandlung von Hypertension und Hyperlipidämie	

Immunsuppressive Wirkstoffe	Zeitraum der Einführung in die Transplantationsprotokolle	Wirkmechanismen
Kortikosteroide	1960	Blockade der Cytokin-Gentranskription in verschiedenen Zelltypen (Lymphozyten, Makrophagen und andere Antigen-präsentierende Zellen wie z. B. dendritische Zellen)
Azathioprin	1962	Blockade der Purinsynthese (durch DNA- und RNA-Hemmung) in Knochenmark-Myelozyten und in Leukozyten
Polyklonale Antilymphozyten-Antikörper	späte 60er Jahre	Opsonisierung von Lymphozyten, Clearance von Lymphozyten oder beides und Komplement-vermittelte Lyse
Cyclosporin	frühe 80er Jahre	Hemmung der Interleukin-2-Synthese durch Calcineurin-Blockade in T-Zellen; Stimulierung der TGF- $\beta$ -Produktion in verschiedenen Zellen
Muromonab-CD3 (OKT3 monoklonaler Antikörper)	frühe 80er Jahre	Bindung an den CD3-Molekularkomplex auf T-Zellen mit nachfolgender Opsonisierung und Sequestrierung; Veränderung des T-Zell-Rezeptors
Tacrolimus	frühe 90er Jahre	Hemmung der Interleukin-2-Synthese durch Calcineurin-Blockade in T-Zellen
Mycophenolat Mofetil	späte 90er Jahre	Blockade des <i>de novo</i> -Weges der Purinsynthese durch Hemmung des Enzyms IMPDH; selektiver für Lymphozyten als Azathioprin
Sirrolimus	späte 90er Jahre	Hemmung der Interleukin-2-vermittelten Signalübertragung und nachfolgende Blockade der Zellzyklusprogression und der Zellproliferation
Monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor	späte 90er Jahre	Bindung an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors auf aktivierten Lymphozyten und nachfolgender Schutz vor Interleukin-2-vermittelten Reaktionen

TABELLE 2:  
Immunsuppressive Medikamente, Zeitraum ihrer Einführung in die klinische Praxis und ihre Wirkmechanismen\*

\*TGF- $\beta$  bezeichnet den *transforming growth factor  $\beta$*  und IMPDH bedeutet Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase.

qualität hervorgehoben, welche den Effekt eines nur teilweisen HLA-Matches ausgleicht.

### Pharmakologischer Schutz vor akuter Abstoßung

Es wurden prospektive klinische Studien durchgeführt, um immer wirksamere pharmakologische Behandlungsregime (immunsuppressive und infektionsverhindernde) zu entwickeln, die sicherer und komplexer als die früheren Behandlungsstrategien sind. Die neueren Immunsuppressiva (Tabelle 2) konnten das Auftreten von akuten Abstoßungen bei Empfängern von Nierentransplantaten auf 10 bis 30 Prozent herabsenken. Nachdem die akute Abstoßung in den meisten Studien als wichtiger Prädiktor für eine chronische Transplantat-Nephropathie nachgewiesen wurde, wird vermutet, dass

eine geringere Häufigkeit von akuter Abstoßung in ein geringeres Auftreten von spätem Transplantatverlust übergehen wird.

### Tacrolimus

Der Wirkmechanismus, d.h. die Blockade von Calcineurin, ist ähnlich dem von Cyclosporin (Tabelle 2). In einem Vergleich mit der ursprünglichen Cyclosporin-Formel wurde Tacrolimus mit einer niedrigeren Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen in Verbindung gebracht, das 1-Jahres-Überleben der Patienten und auch der Transplantate war jedoch bei beiden Medikamenten gleich. Klinische Versuche, in denen die Tacrolimus-Therapie mit einer neuen Cyclosporin-Mikroemulsion verglichen wird, sind noch nicht abgeschlossen. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen von Tacrolimus gehören Diabetes, neurotoxische Wirkungen und Nephrotoxizität. In ersten klinischen Studien wurde Tacrolimus zwar

mit einer höheren Inzidenz von Diabetes nach Transplantation (10 bis 20 Prozent) in Verbindung gebracht, neuere Daten weisen jedoch darauf hin, dass ein Diabetes mit den heute verwendeten niedrigen Dosierungen seltener auftritt. Ein möglicher Vorteil von Tacrolimus über Cyclosporin ist, dass dieser Wirkstoff mit einem niedrigeren Auftreten von Bluthochdruck und Hyperlipidämie einherzugehen scheint.

#### **Mycophenolat Mofetil**

Mycophenolat Mofetil, der Morpholinethyl-Ester von Mycophenolsäure, ist ein Prodrug und wird nach oraler Verabreichung rasch durch Plasma-Esterasen in Mycophenolsäure umgewandelt. Mycophenolat Mofetil hemmt die Proliferation von T-Zellen und B-Zellen sowie die Produktion von Antikörpern durch B-Zellen. Drei randomisierte, doppelblinde klinische Studien (die europäische, die US-amerikanische und die trikontinentale Studie) verglichen Mycophenolat Mofetil mit Azathioprin oder Placebo bei Nierentransplantatempfängern, die gleichzeitig Cyclosporin und Kortikosteroide erhielten. Alle drei Studien belegten, dass Mycophenolat Mofetil das Auftreten von akuter Abstoßung nach 6 Monaten um ca. 50 Prozent verringert. Nichtsdestotrotz wurde in der europäischen Studie drei Jahre nach Transplantation nur noch ein begrenzter günstiger Effekt von Mycophenolat Mofetil auf das Transplantatüberleben beobachtet, und in den anderen Studien wurde kein solcher Effekt gefunden. In einer retrospektiven Studie mit einer multivariaten Analyse von Nierentransplantatempfängern, die entweder mit Mycophenolat Mofetil oder mit Azathioprin behandelt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten von chronischem Transplantatversagen durch die Verwendung von Mycophenolat Mofetil signifikant reduziert wird. Die Therapie mit Mycophenolat Mofetil erwies sich bei den Patienten als ein Schutzfaktor, der vom Vorliegen oder Fehlen einer akuten Abstoßung unabhängig war; dies stützt Beobachtungen aus früheren Tierstudien, aus denen Mycophenolat Mofetil als Schutz vor chronischer Abstoßung hervorging.

#### **Sirolimus**

Sirolimus – auch Rapamycin genannt – ist ein Makrolid-Antibiotikum, das die proliferative Response der Lymphozyten auf Interleukin-2 durch Hemmen der Interleukin-2-vermittelten Signalübertragungsvorgänge blockiert. Die Verwendung von Sirolimus anstelle von Azathioprin in Cyclosporin-basierten Therapiestrategien konnte das Auftreten von akuter Abstoßung beim Menschen signifikant reduzieren, wodurch sich die ersten Daten aus Tierstudien bestätigen. Vorläufige klinische Daten legen nahe, dass eine Kombination von Sirolimus mit Tacrolimus (anstelle von Cyclosporin) sogar noch effektiver sein könnte. Zu den Nebenwirkungen einer Sirolimus-Behandlung zählen Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Thrombozytopenie. Sirolimus könnte die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin potenzieren; dies legt nahe, dass in künftigen Studien mit Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Sirolimus niedrigere Dosierungen der Calcineurin-Inhibitoren verwendet werden sollten.

#### **Monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor**

Das Anpeilen des Interleukin-2-Rezeptors wurde ebenfalls selektiv zur Induktion der Immunsuppression eingesetzt. Daclizumab (ein humanisierter monoklonaler Antikörper) und Basiliximab (ein chimere monoklonaler Antikörper) verringerten das Auftreten von akuter Abstoßung im Rahmen von immunsuppressiven Therapien, die Cyclosporin und Kortikosteroide einschlossen, mit oder ohne Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil. In diesen Studien wiesen sowohl Daclizumab als auch Basiliximab hervorragende Sicherheitsprofile auf, d. h. es traten keinerlei spezifische Nebenwirkungen während ihrer Verabreichung auf; zudem konnte man keinen Anstieg im Auftreten von infektiösen oder malignen Komplikationen beobachten. Dieses Sicherheitsprofil, das dem der traditionellen Antilymphozyten-Antikörper überlegen ist, weist die monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor als attraktive Induktionswirkstoffe aus; die Kosteneffektivität bei der Routineanwendung bleibt noch zu ermitteln.

### *Behandlung der schweren oder refraktären akuten Abstoßung*

Eine erstmalige Episode von akuter Abstoßung wird im Allgemeinen mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt. Stellt sich keine Response auf die Kortikosteroide ein oder liegen Biopsiebefunde vor, die einer vorliegenden schweren Abstoßung entsprechen, dann wird meistens einer Behandlung mit Antilymphozyten-Antikörpern der Vorzug gegeben. Die Verabreichung von Muronab-CD3- oder T-Zell-depletierenden polyklonalen Antikörpern führt bei der Mehrheit der Patienten zu einer Umkehr der Abstoßung. Darüber hinaus erwiesen sich sowohl Tacrolimus als auch Mycophenolat Mofetil als wirksame Notfall-Wirkstoffe bei der Behandlung der schweren oder refraktären Abstoßung. Die Kombination von Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil wurde ebenfalls als ein möglicher Therapieansatz zur Kontrolle der Alloantikörper-Produktion erforscht. In Kombination mit Plasmapherese waren Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil wirksame Medikamente zur Behandlung der schweren akuten Antikörper-vermittelten Abstoßung (akute humorale Abstoßung), ein Krankheitsbild, das typischerweise zu 50 bis 80 Prozent auf einen Transplantatverlust hinausläuft.

### *Optimale Dosis von Calcineurin-Inhibitoren nach dem ersten Jahr nach Transplantation*

Auch wenn zum Therapieregime, das am häufigsten zur Einleitung der immunsuppressiven Behandlung nach Nierentransplantation Anwendung findet, die Calcineurin-Hemmung (mit Cyclosporin oder Tacrolimus) gehört, so bleibt die optimale Dosierung der Calcineurin-Inhibitoren über die ersten 6 bis 12 Monate hinaus immer noch umstritten. Bis vor kurzem ging das Herabsetzen der Calcineurin-Inhibitor-Dosis oder deren komplettes Absetzen im Rahmen von Therapien mit Cyclosporin, Prednison und Azathioprin mit einem 10- bis 40%igen Auftreten einer akuten Abstoßung einher. Die meisten Transplantationsprogramme waren daher sehr zurückhaltend beim Reduzieren der mittleren Cyclosporin-Dosierungen für

eine Langzeitbehandlung unter 4 bis 5 mg pro Kilo Körpergewicht pro Tag.

Der Einsatz von Mycophenolat Mofetil oder Sirolimus anstelle von Azathioprin in Cyclosporin-basierten Triple-Therapien bewirkt eine leistungsfähigere Immunsuppression, was annehmen lässt, dass das Absetzen von Cyclosporin nach dem ersten Jahr jetzt machbar sein könnte. Zwei prospektive randomisierte Studien, in denen dieser Therapieansatz geprüft werden sollte, ergaben, dass das Absetzen von Cyclosporin (bei verbleibender Therapie mit Kortikosteroiden und Mycophenolat Mofetil) nach über einem Jahr nach Transplantation bei ungefähr 10 bis 15 Prozent der Patienten mit einer akuten Abstoßung assoziiert war. Das Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren scheint also mit genügend Risiken verbunden zu sein, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass die Verringerung der Cyclosporin-Dosis als Strategie zum Schutz vor langfristigen Nebenwirkungen zu bevorzugen wäre.

Zu den möglichen Vorteilen einer Dosisreduktion von Cyclosporin zählen verbesserte renale Hämodynamik, Blutdruckkontrolle und Lipidprofile. Die Serumspiegel von anderen Substanzen, wie Homozystein, von denen ein Zusammenhang mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bekannt ist, könnten nach einer Reduzierung der Cyclosporin-Dosis ebenfalls abfallen. Trotz alledem wäre ein engmaschiges Follow-up der Transplantatfunktion erforderlich, um sicher zu sein, dass es nicht durch übermäßige Verringerung der Calcineurin-Inhibitoren zu einer inadäquaten Immunsuppression und einem erhöhten Risiko einer chronischen Transplantat-Nephropathie kommt.

### *Absetzen der Kortikosteroide*

Kortikosteroide gelten allgemein als schädlich für das kardiovaskuläre und das Stoffwechselsystem und können somit zu einem erhöhten Risiko von ischämischen Herzerkrankungen und Todesfällen beitragen. Ein Absetzen von Prednison bei Nierentransplantatempfängern wird normalerweise nach einigen Wochen oder Monaten bei stabiler Transplantatfunktion angestrebt. Auch wenn Prednison bei etwa zwei Dritteln der Patienten, die Cyclosporin, Azathioprin und Prednison erhalten, erfolgreich abgesetzt werden

kann, haben sich die daraus resultierenden höheren Risiken für akute oder chronische Abstoßung generell als inakzeptabel erwiesen. Da einige Abstoßungsepisoden nach längeren Zeiträumen auftreten können, sollte ein intensives Follow-up über mindestens 5 Jahre hinweg erfolgen, um die Risiken in Bezug auf das Absetzen der Kortikosteroide richtig beurteilen zu können. Die Gültigkeit dieser Vorsichtsmaßnahme wird durch einen neueren Bericht untermauert, in dem über späte Episoden von akuter bzw. chronischer Abstoßung nach dem ursprünglich erfolgreichen Absetzen der Kortikosteroide berichtet wird. Diese Beobachtungen wurden in einer Metaanalyse bestätigt, die ergab, dass das Absetzen von Prednison mit einem hohen Auftreten von akuter Abstoßung und Transplantatverlust einhergeht.

Ähnlich dazu standen Versuche, die Kortikosteroide drei Monate nach Transplantation im Rahmen einer Therapie mit Cyclosporin, Prednison und Mycophenolat Mofetil abzusetzen, mit einem erhöhten Auftreten von Abstoßungsepisoden in Verbindung; dies sogar bei Transplantatempfängern, die bis zum Absetzen von Prednison ohne Abstoßung geblieben waren. Es gibt jedoch Berichte über erfolgreiches Absetzen der Kortikosteroide im Zeitraum von 4 bis 30 Monate nach Nierentransplantation. Neuere Berichte, die darauf hinweisen, dass Kombinationstherapien von Tacrolimus mit Mycophenolat Mofetil oder Sirolimus eine größere immunsuppressive Wirksamkeit vorweisen, lassen darauf schließen, dass man mit diesen Medikamentenkombinationen sicherere Strategien für das Absetzen der Kortikosteroide zur Verfügung hat.

#### *Behandlung von Bluthochdruck und Hyperlipidämie*

Die Bemühungen um eine Verringerung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Nierentransplantatempfängern haben hohe Priorität erhalten. Die mittlerweile vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass – wie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen – sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck nach Transplantation mit einer beschleunigten Progression der Nierenfunktionsstörung einhergehen. Kalziumkanal-Blocker, Diuretika, Betablocker und

ACE-Inhibitoren (ACE = angiotensin-converting enzym) wurden allesamt eingesetzt, um den Blutdruck nach Nierentransplantation zu senken. Bis jetzt gibt es jedoch noch keine prospektiven Studien für den Nachweis, dass durch das Absenken des Blutdrucks das Transplantat geschützt wird oder dass irgendeine Wirkstoffklasse eine höhere Wirksamkeit besitzt. Kalziumkanal-Blocker werden allgemein zur Normalisierung des Blutdrucks eingesetzt und scheinen die Nierenfunktion nach Transplantation bald zu verbessern. Trotz der Warnungen hinsichtlich ihres Einsatzes bei Patienten mit Einzelnieren stellt die Verabreichung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bei stabiler Transplantatfunktion eine attraktive Option dar, da diese Wirkstoffe in der Lage sind, einer Progression des chronischen Nierenversagens vorzubeugen. Dieser Therapieansatz wird zudem von Daten gestützt, die zeigen, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Tieren mit transplantierten Nieren renoprotektiv wirksam sind.

Hyperlipidämie nach Transplantation und Bluthochdruck nach Transplantation sind zwei sehr ähnliche Problemfelder. Auch wenn bis heute keine prospektive klinische Studie zeigen konnte, dass eine lipidsenkende Therapie die Langzeitergebnisse verbessert, sollte man diesen Mangel an klinischen Daten nicht als Rechtfertigung dafür heranziehen, dass die Bedeutung der Hyperlipidämie vernachlässigt wird. Angesichts der Tatsache, dass der Einsatz von Statinen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei anderen Patienten verringert, einschließlich Patienten mit Herztransplantaten, so scheint es doch wahrscheinlich, dass sich diese Medikamentenklasse auch nach Nierentransplantation als vorteilhaft erweist. Die gängigen Behandlungsstrategien bei Hyperlipidämie nach Transplantation wurden überprüft. Bis prospektive klinische Versuche die Überlegenheit einer speziellen Medikamentenklasse beim Management von Bluthochdruck und Hyperlipidämie nach Transplantation nachweisen, sollte die optimale Kontrolle dieser beiden wesentlichen kardiovaskulären Risiken unabdingbar bleiben. Es wird davon ausgegangen, dass ein angemessener Blutdruck und das Absenken der Lipide sowohl kardioprotektiv als auch

renoprotektiv sind und sich folglich die Langzeitergebnisse verbessern lassen.

### KÜNFTIGE STRATEGIEN ZUR MINIMIERUNG DES SPÄTEN TRANSPLANTATVERLUSTES

#### *Vermeidung von Calcineurin-Inhibitoren oder Kortikosteroiden*

Die in letzter Zeit erreichten Fortschritte im Management der immunologischen Aspekte der Nierentransplantation legen nahe, dass der Einsatz von immunsuppressiven Regimen, die ohne Calcineurin-Inhibitoren oder Kortikosteroiden auskommen, machbar werden könnte. Erste klinische Therapieversuche, in denen Sirolimus (anstelle von Cyclosporin) mit Kortikosteroiden und Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil kombiniert wurde, erbrachten ein Auftreten von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen in Höhe von 41 Prozent (mit Azathioprin) oder 28 Prozent (mit Mycophenolat Mofetil) – Werte, die sich nicht von der bei Cyclosporin-basierten Regimen auftretenden Inzidenz unterschieden. Ein anderer Ansatz zur Vermeidung von Calcineurin-Inhibitoren – eine Induktionstherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen den Interleukin-2-Rezeptor neben Kortikosteroiden und Mycophenolat Mofetil – führte zu einem relativ hohen Auftreten von akuter Abstoßung (40 - 50 Prozent) und lässt vermuten, dass die Einbeziehung einer niedrigen Dosis von Calcineurin-Inhibitoren bei solchen Therapien eine vorteilhafte Strategie sein könnte. Vor kurzem konnte mit monoklonalen Antikörpern gegen den Interleukin-2-Rezeptor, Kortikosteroiden und Sirolimus (unter Optimierung der Sirolimus-Plasmaspiegel) als Induktions-Immunsuppression ein niedriges Auftreten von akuter Abstoßung (16 Prozent) bei Nierentransplantatempfängern erzielt werden, bei denen ein hohes Risiko für eine verzögerte Transplantatfunktion bestand. Obwohl man mit dieser Kombination ein Calcineurin-Inhibitor-freies Intervall erreichen konnte, wurde niedrig dosiertes Cyclosporin nach 42 Tagen (=Mittelwert) nach Transplantation in das Therapieregime mit aufgenommen.

Das Vermeiden von Kortikosteroiden (d. h. entweder überhaupt kein Einsatz von Korti-

kosteroiden oder deren Verabreichung lediglich ein paar Tage lang in der ersten Woche nach Transplantation) ist eine weitere interessante Strategie angesichts der Nebenwirkungen dieser Medikamentenklasse. Eine Induktionstherapie mit polyklonalem Antithymozyten-Globulin zusammen mit Calcineurin-Inhibitoren und Mycophenolat Mofetil könnte hilfreich sein, um den Einsatz von Kortikosteroiden bei Nierentransplantatempfängern zu vermeiden, nachdem es mit solchen Protokollen zu einem Auftreten von akuter Abstoßung im Bereich von nur 7 bis 15 Prozent gekommen war. Letztendlich kann man nach den neuesten Erfahrungen mit einer Induktionstherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen den Interleukin-2-Rezeptor zusammen mit Tacrolimus und Sirolimus nach Transplantation von Pankreasinseln davon ausgehen, dass Kortikosteroid-freie Regime auch nach Transplantation von soliden Organen erfolgreich eingesetzt werden könnten. Wenn auch diese vorläufigen Berichte ermutigend sein mögen, so müssen sie doch mit Vorsicht interpretiert werden. Wie beim Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren oder Kortikosteroiden könnte sich auch das Vermeiden dieser Medikamente – selbst wenn dies kurzfristig mit Erfolg gelingt – nach einem Follow-up von 3, 5 oder 10 Jahren als schädlich erweisen. Es sind größere prospektive klinische Studien erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapieansätze zu beurteilen. Calcineurin-Inhibitoren und Kortikosteroide waren über viele Jahre hinweg Eckpfeiler in den immunsuppressiven Strategien und ihr Entfernen aus den gängigen Regimen erfordert eine abgesicherte und gut validierte Grundlage.

#### *Hypo-Reaktionsfähigkeit – oder die Induktion von Toleranz*

Seit den von Peter Medawar und Kollegen in den frühen 50er Jahren durchgeführten Studien an Mäusen, welche als Meilensteine betrachtet werden können, ist die Induktion einer spenderspezifischen immunologischen Toleranz der Heilige Gral der Organtransplantation geblieben. Bei Nagetieren wurden viele Strategien zur Induktion von Toleranz mit Erfolg angewendet, es war jedoch wesentlich schwieriger, diese Ergebnisse auf

größere Tiere auszudehnen. In den 90er Jahren gab es Berichte, dass ein vollständiger hämatopoetischer Chimerismus nach Knochenmarktransplantation bei Menschen eine Toleranz gegen nachfolgend implantierte Nierentransplantate erbringt. Hin und wieder haben Patienten, die sich zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen einer allogenen Knochenmarktransplantation unterziehen mussten, nachfolgend ein Nierentransplantat von demselben Spender ohne jegliche Immunsuppression erhalten – ein Hinweis für ihre fehlende immunologische Reaktionsfähigkeit auf die spenderseitigen Alloantigene. Die Erkrankung, die mit dem myeloablativ-konditionierenden Regime, das zur erfolgreichen Knochenmarktransplantation erforderlich ist, einhergeht, schließt jedoch eine routinemäßige Anwendung dieses Ansatzes zur Induktion von Toleranz bei Patienten mit Transplantation von soliden Organen aus.

Demgegenüber ist die Induktion eines gemischten hämatopoetischen Chimerismus nach non-myeloablativer Konditionierung eine klinisch besser anwendbare Strategie, die heute bei Nagetieren, Miniaturschweinen und nichthumanen Primaten mit Erfolg eingesetzt wird. Bei diesem Ansatz führt das non-myeloablativ-konditionierende Regime zu einer vorübergehenden T-Zell-Depletion, die das Übertragen von Spenderknochenmark sowie die Induktion einer Toleranz gegen Nierentransplantate ermöglicht. Bei nichthumanen Primaten konnte man mit diesem Ansatz eine normale Funktion des Nierentransplantates erzielen, ohne Anzeichen einer chronischen Abstoßung über einen Zeitraum von 6 Jahren nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie. Die Ausweitung des Einsatzbereiches dieses Therapieregimes zur Induktion von Toleranz bei Menschen wurde erstmals im Jahre 1999 bei einem Patienten mit terminaler Nierenerkrankung infolge multiplem Myelom berichtet. Dieser Fallbericht stellt den ersten Fall einer absichtlichen Induktion von Toleranz gegen ein solides Organ-Allotransplantat beim Menschen dar. Vor kurzem erhielt ein zweiter Patient, der aufgrund von multiplem Myelom unter terminaler Nierenerkrankung litt, das gleiche non-myeloablativ-konditionierende Regime zur Induktion von Toleranz gegen ein Allotransplantat (unveröffentlichte Angaben). Nach 3 Jahren

(im ersten Fall) und 14 Monaten (im zweiten) weisen beide Empfänger immer noch eine hervorragende Transplantatfunktion sowie eine kontrollierte Myelom-Erkrankung auf, während sie keinerlei immunsuppressive Therapie erhalten (unveröffentlichte Angaben). Auch wenn der Ansatz eines gemischten Chimerismus bei ausgewählten Patienten eine robuste und dauerhafte Toleranz induzieren kann, beschränkt die potentielle Toxizität des Konditionierungsregimes, das derzeit eingesetzt wird, die breitere klinische Anwendbarkeit.

Die gleichzeitige Verabreichung von Antilymphozyten- (oder Antithymozyten-) Globulin und Spender-Knochenmarkzellen mit Organ-Allotransplantaten wurde ebenfalls als ein Weg zur Induktion einer Allotransplantat-Toleranz vorgeschlagen. Im Rahmen dieser Strategie ist keine Übertragung von Spenderknochenmark – gemessen durch Detektion eines Makrochimerismus – erforderlich, die temporäre funktionale Aktivität von speziellen Knochenmark-Bestandteilen wurde jedoch als ein möglicher Mechanismus zitiert, der zu einem verlängerten Überleben des Allotransplantates führen könnte. Dieser Ansatz wurde in einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie an Leichennierentransplantaten getestet. Es wurde zwar über ein längeres Überleben bei mit Spender-Knochenmarkzellen behandelten Patienten berichtet, ein vollständiges Absetzen der konventionellen immunsuppressiven Therapie wurde jedoch nicht versucht.

Auch die perioperative Infusion von Spender-Knochenmarkzellen zusätzlich zur regulären immunsuppressiven Medikamententherapie wurde in einer Reihe von klinischen Versuchen evaluiert; es zeigte sich ein günstiger Effekt auf das Allotransplantat-Überleben in den Analysen, aus denen Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstarben, ausgeschlossen wurden. Auch hier wurde nicht untersucht, ob das Absetzen der immunsuppressiven Behandlung möglich wäre. Ein anderer Ansatz mit humanisierten monoklonalen Antikörpern gegen CD52, die T-Zellen und B-Zellen depletieren, erlaubte den Einsatz einer niedrig dosierten Cyclosporin-Monotherapie zur Erhaltungsimmunsuppression.

Weitere Erfolg versprechende Ansätze zur Induktion von Toleranz, die bei nichthuma-

nen Primaten erforscht werden, umfassen die Induktion von T-Zell-Depletion durch Wirkstoffe wie anti-CD3-Immunotoxin und die Blockade der T-Zell-Kostimulation. Studien, in denen Rhesusaffen mit humanisierten monoklonalen anti-CD154-Antikörpern, CTLA-4-Ig oder beidem behandelt wurden, zeigten, dass das Überleben des Nierenalotransplantates durch die Blockade von T-Zell-kostimulierenden Wegen signifikant verlängert wird. Dieser Ansatz induzierte jedoch keine echte Toleranz, da sich gelegentlich bei einigen Empfängern eine chronische Abstoßung mit Entwicklung von Alloantikörpern gegen spenderseitige Antigene entwickelt hatte.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Verschiedene Strategien, die auf immunologische und nicht-immunologische Faktoren abzielen, werden momentan verfolgt, um die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation zu verbessern. Die Identifikation von Therapieregimen, die sowohl kardioprotektiv als auch renoprotektiv sind, könnte den schonungslosen Abfall in den Überlebenskurven bei Empfängern von (Allo-)Transplantaten verringern. Absetzen und Vermeiden von Calcineurin-Inhibitoren und Steroiden sind sicherlich attraktive Wege, um die Immunsuppression zu minimieren, es sind aber noch mehr prospektive klinische Studien zu diesen Ansätzen mit angemessenem Follow-up erforderlich. Neue, nicht-invasive Methoden zur Überwachung von klinischer oder subklinischer Abstoßung könnten sich bei den Bemühungen, die Langzeitbehandlung zu optimieren, als hilfreich erweisen.

Die Induktion einer Hypo-Reaktionsfähigkeit oder Toleranz mit Hilfe von neuartigen Induktionstherapie-Protokollen, die das Immunsystem zum Zeitpunkt der Transplantation verändern, könnten bald in die klinische Anwendung kommen. Sollte die Induktion einer immunologischen Toleranz möglich werden, wäre es wahrscheinlich, dass randomisierte klinische Versuche durchgeführt werden, um moderne Erhaltungsregime unter Einsatz von immunsuppressiven Wirkstoffen mit Protokollen zur Toleranzinduktion zu vergleichen und somit die optimalen

Strategien zum Schutz vor Abstoßung für das 21. Jahrhundert zu definieren.

*Diese Arbeit wurde unterstützt von Helen and George Burr Endowed Research and Educational Fund in Support of Transplantation (an Dr. Pascual), von der Fondation Suisse de Bourses en Médecine et Biologie (an Dr. Pascual), vom Yates Fund for Transplant Technology sowie von den National Institutes of Health (POI-HL 18646 und ROI A 137692-05).*

### DANKSAGUNG

Wir danken MaryLin Farrel für die in Abb. 1 dargestellten Daten und A. Bernard Collins vom Department of Pathology (Vorstand: Robert B. Colvin), Massachusetts General Hospital, für die Bereitstellung von Abb. 3.

*Literatur beim Verlag*

*DR. MANUEL PASCUAL  
Reanal Unit  
Massachusetts General Hospital  
Box MZ 70  
Boston, MA 02114  
USA  
E-mail: mpascual@partners.org*