

Agnes Katharina Garbolinski

Dr. med. dent.

## **Klinische Surrogatmarker für eine erfolgreiche Langzeit-Transplantatfunktion bei nierentransplantierten Patienten am Transplantationszentrum Heidelberg**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. Sommerer

Die Transplantation ist die führende Form der Nierenersatztherapie für Patienten mit terminalen Nierenversagen. Obwohl immunsuppressive Therapiestrategien seit den 1980er Jahren zu einer deutlichen Verbesserung des frühen Transplantat- und Patientenüberlebens geführt haben, gibt es wenig Erfolg bei der Langzeitprognose. Grund für einen späten Transplantatverlust ist neben dem Tod durch Komorbiditäten (Herz-Kreislaufkrankungen, Infektionen und Neoplasien) vor allem ein chronisches Transplantatversagen mit schleichender Progression bis zur erneuten Dialysepflichtigkeit.

In der vorliegenden Studie wurden anhand einer retrospektiven Datenanalyse 97 (59 Männer) Nierentransplantatempfänger mit einer Organfunktionsdauer von mindestens 15 Jahren, die 1992 oder früher im Universitätsklinikum Heidelberg transplantiert wurden, hinsichtlich prognostischer Einflussfaktoren auf die langfristige Transplantatfunktion untersucht. 30 dieser Patienten hatten eine hervorragende Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Vorstellung (MDRD-GFR  $\geq$  60 ml/min) und wurden mit 67 Patienten, die eine stabile Transplantatfunktionseinschränkung aufwiesen (MDRD-GFR  $<$  60 ml/min), verglichen. In einer Datenbank wurden demographische und klinische Daten des Spenderorgans und Transplantatempfängers erfasst, Verlaufsdaten zur Transplantatfunktion, immunologische und nicht-immunologische Ereignisse wurden dokumentiert. Die statistische Auswertung der retrospektiven Kohorten- und Fall-Kontroll-Studie erfolgte mithilfe univariater Analysen sowie einer multiplen Regressionsanalyse.

Bereits frühzeitig konnten beide Patientenkollektive anhand der Transplantatfunktion differenziert werden. Ab dem 6. Monat nach der Transplantation zeigten Patienten mit einer langfristig guten Transplantatfunktion eine signifikant niedrigere Kreatininkonzentration im Serum, die glomeruläre Filtrationsrate war bereits ab dem 3. Monat nach der Transplantation besser, entsprechend war auch der MDRD-GFR-Slope kleiner im Vergleich zu Patienten mit einer späten Transplantatdysfunktion. Eine gute Organfunktion mit einer GFR im normnahen Bereich konnte in diesem Patientenkollektiv auch jenseits des 10. Jahres nach Transplantation

stabil aufrechterhalten werden. Entscheidende Einflussfaktoren auf die langfristige Transplantatfunktion waren das Spenderalter und eine verzögerte Funktionsaufnahme. Die initiale Immunsuppression mit höheren CsA-Dosen war mit besseren späten Funktionswerten vergesellschaftet. Ein existenter Hyperparathyreoidismus war mit einer schlechteren langfristigen Transplantatfunktion assoziiert. Bei Patienten mit einer späten Transplantatdysfunktion wurden im Verlauf signifikant häufiger eine nach der Transplantation entwickelte Hyperglykämie und eine renale Osteopathie diagnostiziert. Der Hämoglobinspiegel war bei dieser Gruppe entsprechend einer renalen Anämie ab dem 5 Jahr nach der Transplantation signifikant niedriger. Folgende potentiell prognostische Parameter zeigten einen Trend für eine langfristig gute und stabile Transplantatfunktion: fehlendes DR-Mismatch, fehlende Proteinurie.

Die anderen von uns untersuchten Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die späte Transplantatfunktion. Insbesondere konnte keine prognostische Bedeutung einer frühen oder späten erfolgreich therapierten akuten Rejektionsepisode oder einer erfolgten Lebendspende herausgearbeitet werden. Unter der traditionellen immunsuppressiven Therapie mit Calcineurininhibitoren, Kortikosteroiden und Azathioprin ist langfristig eine gute und stabile Transplantatfunktion möglich. Ein Zusammenhang einiger Faktoren wie lange kalte Ischämiezeit, Verstorbenen-Transplantat, Empfängeralter und -Geschlecht, Hypertonie sowie Infektionen mit dem Langzeitüberleben wurde in der Literatur beobachtet. Ihre Relevanz als bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion macht eine Einbeziehung dieser und weiterer Parameter (CNI-Toxizität, PRA, Non-Compliance) in folgenden prospektiven klinischen Studien unabdingbar. Weitere Untersuchungen zu biochemischen, histologischen, immunologischen und klinischen Surrogatmarkern sind erstrebenswert.

Eine Erfassung potentieller Einflussfaktoren ist durch eine engmaschige Kontrolle der Patienten nach der Nierentransplantation möglich. Ein individualisiertes Therapiekonzept in Immunsuppression, konsequente Blutdruckregulierung, Reduktion der Proteinurie sowie ein erfolgreiches Management von akuten und chronischen Rejektionen sind zur Prävention einer chronischen Transplantatdysfunktion bedeutsam.