

Karen-Anett Büsing  
Dr. med.

**Einfluß der Immunsuppressiva Tacrolimus (FK 506) und Cyclosporin auf die Bildung anti-endothelialer Antikörper nach Herztransplantation und Bestimmung der klinischen Relevanz dieser Antikörper für die Entstehung frühzeitiger chronischer Abstoßungsreaktionen.**

**Evaluierung von Screening-Methoden**

Geboren am 17.09.1970 in Hannover

Reifeprüfung am 11.05.1990 in Berenbostel

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1997

Physikum am 29.03.93 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und London (Westminster & Charing Cross Medical School)

Praktisches Jahr in Heidelberg und Wattwil (Schweiz)

Staatsexamen am 14.05.1998 in Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Opelz

Die allogene Herztransplantation hat sich in der Therapie terminal herzinsuffizienter Patienten etabliert. Bei wachsenden Wartelisten von Patienten und fortschreitender Organknappheit gewinnen diagnostische sowie therapeutische Verfahren zur Früherkennung bzw. Behandlung eines drohenden Transplantatversagens durch Abstoßungsreaktionen zunehmend an Bedeutung. Den limitierenden Faktor für die Langzeitprognose stellt die chronische Abstoßung dar, welche sich in Form einer z.T. rasch progredienten Stenosierung der Herzkranzgefäße (*transplant associated coronary artery disease* = *TxCAD*) manifestiert. Trotz einer guten Wirksamkeit etablierter Immunsuppressiva wie Cyclosporin A (*CsA*) in der Behandlung akuter Abstoßungsphasen ist ihr Effekt auf die chronische Abstoßung eher gering. Mit dem Makrolidantibiotikum Tacrolimus (*FK 506*) steht seit einigen Jahren eine weitere immunsuppressive Substanz zur Verfügung. Zur Wirksamkeit auf die chronische Abstoßung existieren bislang keine ausreichenden Resultate.

In der Diagnostik der TxCAD gilt die invasive Koronarangiographie als *gold standard*. Basierend auf Daten immunologischer Studien besteht seit kurzem die Annahme einer Korrelation zwischen der Bildung anti-endothelialer Antikörper (AEA) der Klasse IgM und der frühen (*akzelerierten*) TxCAD. Dabei scheint Antikörpern gegen das Intermediärfilament Vimentin (ca. 57 kDa) eine besondere Bedeutung zuzukommen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, innerhalb der ersten 3 postoperativen Jahre zum einen die Wirksamkeit von Tacrolimus und CsA auf die Prävention der akzelerierten TxCAD zu untersuchen. Zum anderen wurde die Bedeutung der IgM-AEA insgesamt sowie von Antikörpern gegen Vimentin für die nicht-invasive Diagnostik der TxCAD evaluiert. Dabei wurden dem als Nachweismethode vorgeschriebenen Western Blot die Durchflußzytometrie und ein anti-Vimentin ELISA gegenübergestellt. Letztere Methoden sind prinzipiell als Screening-Verfahren geeignet.

Ein Vergleich der Therapiekollektive zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung einer TxCAD. Auch sind die Differenzen zwischen den Kollektiven bezüglich der Bildung anti-endothelialer und anti-Vimentin Antikörper unbedeutend oder allenfalls temporär statistisch signifikant. Die Ursache hierfür dürfte in der nahezu identischen Wirkungsweise der Immunsuppressiva liegen: beide Substanzen führen über die Blockade eines zytosolischen Transkriptionsfaktors (NF-AT) zur Hemmung der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten. Tacrolimus besitzt jedoch ein bis zu 100fach höheres Wirkungspotential und zeigt einen direkten hemmenden Einfluß auf die B-Zell-Proliferation. Daher ist hier auch ein Einfluß der niedrigeren Anfangsdosierung innerhalb des Tacrolimus-Kollektivs im Vergleich zu CsA denkbar. Diese war im Laufe der Studie aufgrund vereinzelt nephrotoxischer Blutspiegel erforderlich geworden. Weiterhin kann in diesem Zusammenhang das unterschiedliche Spektrum der Interleukin-Blockade des Macrolides im Vergleich zu CsA von Bedeutung sein. Auch die Resultate des Western Blot und der Durchflußzytometrie lassen eine Relevanz des unterschiedlichen Wirkungspotentials und –spektrums der Immunsuppressiva für die anti-endotheliale Immunglobulinsynthese vermuten: unter Tacrolimus-Medikation fand sich hier eine zeitweilig statistisch signifikant geringere Antikörpersynthese.

Ein Vergleich der serologischen Resultate mit den koronarangiographischen Befunden ergab, daß innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation alle Verfahren zur Identifizierung koronarkrankter Patienten geeignet scheinen (*Sensitivität jeweils 100%*). Eine Spezifität von über 85% konnte aber nur für den anti-Vimentin ELISA sowie den selektiven Western Blot (*ausschließlich ca. 57 kDa-Bande*) ermittelt werden, so daß nur

hier eine suffiziente Erkennung koronargesunder Patienten denkbar ist. Eine prognostische Aussagekraft zur Identifizierung koronarkrankter Patienten ergab sich innerhalb des 2. und 3. postoperativen Jahres ausschließlich für den kumulativen anti-Vimentin ELISA (*Sensitivität 100%*). Ein mithilfe dieser Tests identifiziertes Risikokollektiv könnte in der klinischen Nachsorge engmaschigeren koronarangiographischen Kontrollen unterzogen werden. Alternativ wäre ein verlängertes Intervall für seronegative Patienten zu erwägen. Beide Überlegungen hätten einen großen Einfluß auf ökonomische und personelle Faktoren im Rahmen der Patientennachsorge. Auch ist eine Verbesserung der Lebensqualität (*seltener invasive Verfahren*) und der Langzeitprognose denkbar. Aufgrund z.T. sehr niedriger Fallzahlen insbesondere positiver koronarangiographischer Befunde bedürfen die erhobenen Daten jedoch der Verifizierung durch ergänzende Studien.

Als möglicher Risikofaktor für die akzelerierte TxCAD fanden sich sowohl präformierte arteriosklerotische Gefäßstenosen des Spenderorgans als auch präformierte anti-endotheliale Antikörper des Empfängers. Da eine Plaquebildung die Integrität des Gefäßendothel beeinträchtigt, erscheint eine erhöhte Vulnerabilität dieser Gefäßregionen wahrscheinlich. Präformierte Antikörper hingegen spiegeln eine vorbestehende Sensibilisierung und damit gesteigerte Aktivität des Empfänger-Immunsystems gegen endotheliale Proteine wider. Beiden Parametern kommt jedoch keine bedeutende prognostische Bedeutung zu.