

Steffen Pelzl
Dr. sc. hum.

Untersuchungen zur Etablierung von sCD30 als neuen prognostischen Faktor bei der Nierentransplantation

Geboren am 19. Januar 1973 in Ilshofen
(Staats-)Examen am 14. April 1998 an der Universität Tübingen

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. Süsal

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war die Etablierung eines neuen, Empfänger-spezifischen, prognostischen Faktors bei der Nierentransplantation.

Am Beginn der Arbeit stand eine systematische Sichtung der Literatur um Parameter zu identifizieren, die eine Aussage über den Immunstatus des Menschen erlauben. Die Bestimmung des Serum sCD30 Spiegels erschien dabei besonders interessant. Obwohl die Funktion von sCD30 im Immunsystem von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unbekannt war, wiesen zahlreiche in-vitro und in-vivo Studien auf eine mögliche Assoziation zwischen erhöhten Serum sCD30 Spiegeln und einer gesteigerten Alloreaktivität bzw. einer durch Th-2 Zytokin-produzierende T-Zellen ausgelösten Transplantatabstoßung hin. Diese Befunde veranlassten die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit von sCD30 bei der Nierentransplantation.

Nachdem eine Beeinflussung der Serum sCD30 Spiegel durch unterschiedliche Lagerungsbedingungen, multiple Tau- und Gefrierzyklen sowie wiederholte Hämodialysebehandlungen ausgeschlossen werden konnte, bestimmten wir bei 3899 Nierentransplantatempfängern in der jeweils letzten Serumprobe vor der Transplantation den sCD30 Gehalt. Anschließend durchgeführte statistische Analysen ergaben eine signifikante Assoziation zwischen den gemessenen präoperativen Serum sCD30 Spiegeln und dem Nierentransplantatüberleben: 2998 Nierentransplantatempfänger mit einem niedrigen Serum sCD30 Spiegel von <100 U/ml wiesen eine um 11% bessere 5-Jahres Transplantatüberlebensrate auf als 901 Patienten mit einem hohen Serum sCD30 Spiegel von ≥ 100 U/ml ($p < 0,0001$). Während eine Analyse des funktionellen Nierentransplantatüberlebens, bei dem Todesfälle mit einem funktionsfähigen Transplantat nicht gewertet werden, einen primären Zusammenhang zwischen dem präoperativen Serum sCD30 Gehalt und dem Verlust des Transplantats ergab ($p < 0,0001$), bestand zwischen dem Patientenüberleben und den Serum sCD30 Spiegeln nur ein marginaler Zusammenhang ($p = 0,0389$). In Subgruppenanalysen

konnten wir zeigen, dass der sCD30 Effekt auf das Nierentransplantatüberleben bei erst- und retransplantierten Patienten, bei vorsensibilisierten Empfängern mit lymphozytotoxischen Antikörpern und bei nicht-sensibilisierten Patienten, bei Kindern und Erwachsenen, sowie bei Transplantatempfängern mit guter bzw. schlechter HLA-A+B+DR Kompatibilität vorhanden war. Im Vergleich zu Patienten mit niedrigen präoperativen Serum sCD30 Spiegel mussten Empfänger mit hohen sCD30 Spiegel, nach dem ersten postoperativen Jahr, signifikant häufiger wegen einer akuten Transplantatabstoßung behandelt werden und zeigten auf der Basis von 5-Jahres Follow-up Daten eine kontinuierlich höhere Transplantatverlustrate, was den Schluss nahe legt, dass sCD30 nicht nur mit akuten Abstoßungsreaktionen, sondern auch mit der chronischen Transplantatnephropathie signifikant assoziiert ist.

Während zwischen dem präoperativen Serum sCD30 Gehalt und der lymphozytotoxischen Panelreaktivität (PRA) eine nur marginal ausgeprägte Korrelation bestand, wies die bei vorsensibilisierten Patienten mit einem hohen Serum sCD30 Gehalt beobachtete schlechte 5-Jahres Transplantatüberlebensrate von $56\pm 4\%$ auf einen additiven Effekt der Parameter hin. Die kombinierte Anwendung von sCD30 und PRA würde vermutlich sowohl Aussagen über T- als auch B-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen erlauben.

Im Gegensatz zu nicht-sensibilisierten und ersttransplantierten Patienten wird das langfristige Nierentransplantatüberleben von vorsensibilisierten und retransplantierten Empfängern hochsignifikant durch die Kompatibilität der HLA-A+B+DR Antigene zwischen Spender und Empfänger beeinflusst. In einer Subgruppenanalyse bei nicht-sensibilisierten (PRA <10%) Ersttransplantatempfängern stellten wir zu unserer Überraschung bei Patienten mit einem hohen präoperativen Serum sCD30 Gehalt einen hochsignifikanten Einfluss der HLA Kompatibilität auf das 3- bzw. 5-Jahres Nierentransplantatüberleben fest ($p < 0,0001$; $p = 0,0001$), während bei Patienten mit niedrigen präoperativen Serum sCD30 Spiegel der HLA Effekt sowohl auf das 3- als auch 5-Jahres Nierentransplantatüberleben erwartungsgemäß nur schwach ausgeprägt war ($p = 0,010$; $p = 0,1033$). Mit anderen Worten, profitierten insbesondere Patienten mit einem hohen präoperativen Serum sCD30 Spiegel bezüglich des langfristigen Transplantatüberlebens von einer gut gematchten HLA-A+B+DR-identischen Niere. Aus immunologischer Sicht müsste deswegen bei allen Warteliste-Patienten routinemäßig der Serum sCD30 Gehalt bestimmt, bestehende Allokationsalgorithmen geändert und nicht nur vorsensibilisierte und retransplantierte Patienten, sondern auch Empfänger mit hohen präoperativen Serum sCD30 Spiegel mit einer gut HLA-A+B+DR kompatiblen Niere transplantiert werden.

Insgesamt stellte sich in unserem Patientenkollektiv der präoperative Serum sCD30 Gehalt als der das Nierentransplantatüberleben am stärksten beeinflussende, Empfänger-spezifische, prognostische Faktor dar. Das relative Risiko für einen Transplantatverlust betrug für Patienten mit einem hohen Serum sCD30 Spiegel 1,53 (95% KI 1,31-1,79; $p < 0,0001$), für vorsensibilisierte Empfänger mit panelreaktiven lymphozytotoxischen Antikörpern 1,27 (95% KI 1,07-1,51; $p = 0,007$) und für retransplantierte Patienten 1,35 (95% KI 1,17-1,56; $p = 0,0001$).

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die in der Frühphase nach der Nierentransplantation durchgeführte Bestimmung des Plasma sCD30 Gehalts eine vielversprechende nicht-invasive Methode ist, die zur postoperativen Prädiktion akuter Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden kann. An den Tagen 3-5 nach der Transplantation war es mit Hilfe der Plasma sCD30 Spiegel möglich, Nierentransplantatempfänger mit bevorstehender akuter Abstoßungsreaktion nicht nur von Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf (Spezifität 100%; Sensitivität 89%; $p < 0,0001$), sondern insbesondere auch von Empfängern mit fehlender primärer Transplantatfunktion und akuter tubulärer Nekrose zu unterscheiden (Spezifität 88%; Sensitivität 89%; $p < 0,0001$).

sCD30 ist somit ein neuer, Empfänger-spezifischer, prognostischer Faktor bei der Nierentransplantation, der sowohl prä- als auch postoperativ spezifische Aussagen über das patientenindividuelle Abstoßungsrisiko und damit über den Alloimmunstatus von Nierentransplantatempfängern ermöglicht. Durch die Kombination mit weiteren prognostischen Faktoren, wie PRA und HLA Kompatibilität, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Risikoabschätzungsmodell entwickelt, das prä- und postoperativ eine stufenweise Individualisierung der immunsuppressiven Therapie bei gleichzeitiger Optimierung des langfristigen Transplantat- und Patientenüberlebens ermöglichen könnte.