

Bernhard Christoph Weritz
Dr. med.

Auswirkungen einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie von einem calcineurininhibitor-haltigen auf ein calcineurininhibitor-freies immunsuppressives Regime auf den Grad der Fibrose im Nierentransplantat

Fach/Einrichtung: Nephrologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Claudia Sommerer

Durch die aktuell eingesetzten immunsuppressiven Substanzen konnte die Rate der akuten Rejektionen in der Frühphase der Nierentransplantation in den vergangenen Jahrzehnten deutlich reduziert werden. Allerdings gibt es bis heute noch Verbesserungsbedarf im Hinblick auf die langfristige Transplantatfunktion und das Patientenüberleben unter den derzeit verwendeten immunsuppressiven Regimen.

Eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf ein calcineurininhibitor-freies Regime kann langfristig zu einer Verbesserung der Transplantatfunktion führen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie von einem calcineurininhibitor-haltigen auf ein calcineurininhibitor-freies Regime nicht nur eine Verbesserung der Transplantatfunktion, sondern auch eine Reduktion des Grades der Fibrose bzw. der Ausprägung profibrotischer Zytokine in der Transplantatniere zur Folge hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie von einem calcineurininhibitor-haltigen auf ein calcineurininhibitor-freies Regime innerhalb eines Zeitraumes von mindestens 6 Monaten eine histologisch belegbare Reduktion des Grades der relativen Zunahme der Transplantatfibrose im Vergleich vor und nach der Umstellung der immunsuppressiven Medikation verursacht.

In einem weiteren Schritt sollten die absolute Zunahme der Fibrose der Transplantatniere nach Umstellung der immunsuppressiven Therapie im Vergleich zur absoluten Fibroseentwicklung der Transplantatniere unter Fortsetzung der calcineurininhibitor-haltigen Medikation, sowie die Expression bestimmter profibrotischer Zytokine in den Nierentransplantaten der Patienten vor und nach Umstellung der Immunsuppression untersucht werden. Im Anschluss sollte ein Zusammenhang zwischen den erhobenen histologischen Daten und den klinischen Parametern der entsprechenden Patienten hergestellt werden um etwaige Auswirkungen der histologischen Veränderungen auf die Nierenfunktion zu evaluieren.

Mittels zweier unterschiedlicher Ansätze erfolgte Untersuchung der Veränderung der Transplantatfibrose und profibrotischer Zytokine in 36 nierentransplantierten Patienten unter calcineurininhibitor-haltiger Immunsuppression. Diese Patienten hatten jeweils mindestens zwei Indikations-Transplantatbiopsien erhalten eine vor und eine mindestens 6 Monate nach Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf ein mTORi-haltiges Regime (N = 18) oder unter Beibehaltung der calcineurininhibitor-haltigen Immunsuppression (N = 18).

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen den beiden angewendeten Methoden zum einen dem modifizierten Banff Chronizitäts Score (MBChS) zum anderen der digital bestimmten Transplantatfibrose und der Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Biopsien. Die Zunahme der digital gemessenen Transplantatfibrose korrelierte signifikant mit der Änderung der Transplantatfunktion zwischen den Biopsien ($r=-0,47$; $P=0,004$) und mit dem Funktionsverlust im 60-monatigen Follow-Up ($r = -0,47$; $P = 0,006$). Nach Konversion

der immunsuppressiven Therapie konnten in der mTORi Gruppe signifikant geringerer Fibrosezuwächse, eine signifikant geringere TGF- β -1 Expression und geringere Verschlechterung der Transplantatfunktion gezeigt werden als in dem Patientenkollektiv unter Fortsetzung der CNI-Therapie. HIF-1- α , VEGF, b-FGF und PDGF zeigten keine signifikanten Expressions-Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Zusammenfassend zeigt sich anhand der Ergebnisse, dass die Umstellung des immunsuppressiven Regimes von einem calcineurininhibitor-haltigen auf ein mTORi-haltiges Regime unter engmaschiger klinischer und histologischer Überwachung eine sichere Alternative für stabile Nierentransplantierte mit geringem immunologischen Risiko ist, um eine chronische Transplantatnephropathie und die damit verbundene kürzere Transplantatlebensdauer zu verringern bzw. zu vermeiden. Die in dieser Studie genutzte digital-assistierte Analysetechnik zur exakten Bestimmung des Ausmaßes der Transplantatfibrose könnte, nach weiterer klinischer Testung in einem größeren Kollektiv, zur Vorhersage der Transplantatfunktion dienen.