

Claudia Schröder

Dr. med.

## **Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion durch Angiotensin II-Typ 1-Rezeptor-Antikörper bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern**

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Die Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion (ABMR) ist die häufigste Ursache für den Verlust eines Nierentransplantats und entsteht durch Donorspezifische Antikörper. Diese können neben HLA-Merkmalen auch gegen weitere endotheliale Antigene wie den Angiotensin II-Typ 1-Rezeptor gerichtet sein (AT<sub>1</sub>R-Ab). Für pädiatrische Nierentransplantatempfänger liegen momentan nur in begrenztem Umfang Publikationen zu AT<sub>1</sub>R-Ab-vermittelter Transplantatschädigung vor, Ergebnisse aus der Erwachsenenmedizin lassen sich aufgrund der Besonderheiten des kindlichen Immunsystems nur eingeschränkt auf die Pädiatrie übertragen. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Epidemiologie der AT<sub>1</sub>R-Ab bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern zum Zeitpunkt einer Indikationsbiopsie ab 12 Monaten nach NTX zu beschreiben und den Zusammenhang von AT<sub>1</sub>R-Ab mit histologischen Veränderungen und den Einfluss auf Transplantatfunktion und -verlust zu untersuchen. Hierfür wurden Daten von 62 pädiatrischen Nierentransplantatempfängern aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg ausgewertet. Zum Zeitpunkt einer Indikationsbiopsie mehr als 12 Monate nach Transplantation waren 51,6% der Patienten AT<sub>1</sub>R-Ab-positiv. Als Grenzwert für AT<sub>1</sub>R-Ab-Positivität wurde eine Serumkonzentration von 9,5 U/ml ermittelt. Die Gruppe von Patienten mit histologischen Zeichen einer ABMR oder gemischten Rejektion in der Indexbiopsie zeigte höhere AT<sub>1</sub>R-Ab-Serumkonzentration als die Gruppe mit TCMR oder Borderline-Rejektion oder die Gruppe ohne histologische Zeichen einer Rejektion. In der Gruppe mit histologischen Zeichen einer ABMR oder gemischten Rejektion waren 21,4% der Patienten AT<sub>1</sub>R-Ab-positiv und HLA-DSA-negativ. In der Gruppe von Patienten mit einem Banff-Score für peritubuläre Kapillaritis ptc = 2 zeigten sich höhere AT<sub>1</sub>R-Ab-Serumkonzentrationen als in der Gruppe mit ptc = 0. Die AT<sub>1</sub>R-Ab-positive Gruppe zeigte mit 59% ein schlechteres 5-Jahrestransplantatüberleben als die AT<sub>1</sub>R-Ab-negative Gruppe mit 87%. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren trat in der AT<sub>1</sub>R-Ab-positiven Gruppe häufiger eine Transplantatdysfunktion auf (61%) als in der in der AT<sub>1</sub>R-Ab-negativen Gruppe (20%). In einer Regressionsanalyse konnte AT<sub>1</sub>R-Ab-Positivität als unabhängiger Risikofaktor für eine Transplantatdysfunktion

identifiziert werden (aHR 2,83). AT<sub>1</sub>R-Ab-positive Patienten waren zum Zeitpunkt einer Indexbiopsie häufiger ebenfalls positiv für HLA-DSA der Klasse II. Die Gruppe der AT<sub>1</sub>R-Ab- als auch HLA-DSA-positiven Patienten entwickelte früher und häufiger eine Transplantatdysfunktion als Patienten, die nur AT<sub>1</sub>R-Ab-positiv waren oder HLA-DSA- und AT<sub>1</sub>R-Ab-negativ waren. In der HLA-DSA- und AT<sub>1</sub>R-Ab-doppelpositiven Gruppe fanden sich außerdem ausgeprägtere histologische Zeichen mikrovaskulärer Entzündung als in der Gruppe ohne DSA. Die AT<sub>1</sub>R-Ab-positive Gruppe zeigte zum Zeitpunkt der Indexbiopsie durchschnittlich höhere systolische Blutdruckwerte als die AT<sub>1</sub>R-Ab-negative-Gruppe.

Wichtige Erkenntnisse dieser Arbeit sind, dass AT<sub>1</sub>R-Ab bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit ABMR-typischen histologischen Veränderungen assoziiert waren und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Transplantatdysfunktion und eines Transplantatverlustes einhergingen. Das synchrone Vorliegen von AT<sub>1</sub>R-Ab und HLA-DSA verstärkte die negativen Auswirkungen auf die Transplantatfunktion. AT<sub>1</sub>R-Ab können als nicht-invasiver Biomarker einer Transplantatschädigung dienen und dabei unterstützen, das Risiko einer Transplantatdysfunktion oder eines Transplantatverlustes abzuschätzen. Dies ist von Bedeutung, da es bisher keine eindeutigen Empfehlungen zur routinemäßigen Überwachung von AT<sub>1</sub>R-Ab in der Transplantationsnachsorge gibt. Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko einer AT<sub>1</sub>R-Ab-vermittelten Transplantatschädigung kann insbesondere durch die Möglichkeit einer spezifischen therapeutischen Intervention zur Verbesserung des Transplantatüberlebens beitragen. Ein tieferes Verständnis der AT<sub>1</sub>R-Ab-vermittelten Transplantatschädigung und eine Evaluation effektiver Therapiemöglichkeiten kann auch der Diagnostik und Therapie weiterer AT<sub>1</sub>R-Ab-assoziierter Erkrankungen wie der Präeklampsie oder Systemischen Sklerose zu Gute kommen.