

Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

M. Dickenmann

Die ABO-inkompatible Nierentransplantation: Top oder Flop?

ABO Incompatible Transplantation: Top or Flop?

Zusammenfassung

Blutgruppeninkompatibilität zwischen Spender und Empfänger galt bisher als Kontraindikation für eine Nierentransplantation. Die Resultate der neusten Zeit zeigen aber, dass diese Art der Nierentransplantation mit einer entsprechenden Technik sicher und mit vergleichbar guten Resultaten wie Blutgruppen-übereinstimmende Transplantationen durchgeführt werden kann. Damit eröffnet sich eine neue Möglichkeit, den Organmangel in der Schweiz zu verringern.

Schlüsselwörter: Nierentransplantation – Blutgruppeninkompatibilität – Organmangel – Lebendnierenpende

Einführung

Auf dem Gebiet der Organtransplantation gibt es zwei grosse immunologische Hindernisse, das HLA-System und das ABO-Blutgruppensystem. Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation beim Menschen im Jahre 1954 [1] ist es gelungen, die HLA-Barriere zwischen Spender und Empfänger eines Nierentransplantates erfolgreich zu überwinden. Die Erfolgsrate einer Nierentransplantation liegt heute zwischen 90 und 95% nach einem Jahr. Anders verhält es sich mit dem ABO-Blutgruppensystem. Eine ABO-Blutgruppeninkompatibilität zwischen Spender und Empfänger wird auf dem Gebiet der Organtransplantation im Allgemeinen als absolute Kontraindikation für eine erfolgreiche Transplantation angesehen.

Weltweit, besonders aber in der Schweiz, besteht ein markanter Mangel an Organen verstorbener Spender. Die Schweiz hat eine der tiefsten Organspenderraten in Europa [2]. Das führt dazu, dass am 1. Januar 2005 488 Patienten in der Schweiz auf ein Nierentransplantat warteten [2].

In den letzten Jahren ist es gelungen, den Mangel an Organen verstorbener Spender teilweise durch eine Zunahme der Lebendnieren spendertransplantationen zu kompensieren. Statistisch gesehen besteht aber eine 30%-ige Wahrscheinlichkeit, dass ein potentieller Lebendspender aufgrund einer unverträglichen Blutgruppenkonstellation mit dem Empfänger (ABO-Blutgruppeninkompatibilität) nicht spenden kann. ABO-Blutgruppeninkompatibilität heisst, dass es analog den Regeln welche Landsteiner für Bluttransfusionen aufgestellt hat, im Falle einer Transplantation zu einer akuten Zerstörung des transplantierten Organes kommt. Aus diesem Grund waren diese willigen Lebendspender bisher von einer Organspende ausgeschlossen.

Wo liegt das Problem der ABO-inkompatiblen Nierentransplantation?

Zwei Hauptursachen sind dafür verantwortlich, dass die Organtransplantation über die Blutgruppengrenze hinweg lange Zeit als wenig erfolgversprechend galt. Der erste Grund liegt darin, dass ABO-Blutgruppenantigene nicht nur auf den Erythrozyten sondern auch im Gewebe und auf dem Gefässendothel vieler Organe exprimiert werden. In den Nieren findet man ABO-Blutgruppenantigene in den Gefässwänden und in den Tubulusepithelien. Der

zweite Grund liegt darin, dass der Mensch während seines ersten Lebensjahres Antikörper gegen körperfremde ABO-Blutgruppen zu entwickeln beginnt. Transplantiert man nun ein Organ einer inkompatiblen ABO-Blutgruppe, so kommt es wie bei einem Transfusionszwischenfall zu einer akuten Antigen-Antikörper-Interaktion zwischen Transplantat und Serum des Empfängers. Die Folge ist eine sogenannte perakute humorale Abstossung mit Gefässverschlüssen, Nekrose und Verlust des transplantierten Organes.

Diese Beobachtung widerspiegelt sich in den frühen Anstrengungen, die Blutgruppenschanke in der Nierentransplantation zu überwinden. Zwischen 1955 und 1987 wurden, teils geplant teils akzidentiell, ungefähr 60 Nierentransplantationen über die ABO-Blutgruppengrenze hinweg durchgeführt [3]. Lediglich 13% dieser Transplantate haben ein Jahr überlebt. Ein nicht akzeptables Resultat! Die ABO-inkompatible Nierentransplantation war ein Flop!

ABO-inkompatible Nierentransplantation in der neusten Zeit

Der weltweite Organmangel zwingt dazu, neue Lösungen zu suchen. In Japan, einem Land, in welchem aus kulturellen Gründen die Transplantation von Organen verstorbener Spender selten ist (nur ca. 20% aller Nierentransplantationen) begann man deshalb in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts Nierentransplantationen über die ABO-Blutgruppengrenze hinweg durchzuführen [4]. Zwischen 1989 und 2001 wurden in diesem Land 440 ABO-in-

Key messages

- Die AB0-inkompatible Lebendspender Nierentransplantation bietet eine neue Möglichkeit, den Organmangel in der Schweiz zu verringern.
- Der Erfolg einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation hängt entscheidend von der erfolgreichen Senkung der Antikörper gegen die fremde Blutgruppe beim Empfänger vor der Transplantation ab.
- Die Erfolgsrate der AB0-inkompatiblen Nierentransplantation unterscheidet sich heutzutage nicht mehr wesentlich von derjenigen blutgruppenkompatibler Nierentransplantationen.

Lernfragen

1. Welches ist das entscheidende Kriterium, das über die Durchführbarkeit einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation entscheidet?
2. Wie ist die Erfolgsrate einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation im Vergleich zur blutgruppenkompatiblen Nierentransplantation?

kompatible Nierentransplantationen gemacht. Um die Jahrtausendwende starteten zwei Transplantationszentren in den Vereinigten Staaten ein blutgruppenübergreifendes Nierentransplantationsprogramm, gefolgt von einer Gruppe in Stockholm ab dem Jahr 2001 [5–7]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt dürften weltweit ca. 800 Nieren über die AB0-Blutgruppen-grenze hinweg transplantiert worden sein. Dank neuer Immunsuppressiva und einer Änderung der Transplantationsstrategie liegt die Erfolgsrate einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation in der heutigen Zeit um 90% und ist damit nicht mehr signifikant verschieden im Vergleich zur Transplantation blutgruppengleicher Nierentransplantate [4–7]. Ebenso wichtig ist die Tatsache, dass sich das Langzeit-Transplantatüberleben zwischen blutgruppenkompatiblen und inkompatiblen Nierentransplantaten nach zehn Jahren nicht signifikant unterscheidet, wie anhand der japanischen Erfahrungen gezeigt werden konnte [4].

Die neue Strategie

Das Risiko einer AB0-inkompatiblen Nierentransplantation liegt in der akuten Abstoßung in den ersten 2–3 Wochen nach der Transplantation. In neuerer Zeit ist es gelungen, die Antikörper gegen die fremden Blutgruppenantigene beim Empfänger eines AB0-inkompatiblen Transplantates

vor der Transplantation soweit zu senken, dass die gefürchtete perakute Abstoßung vermieden werden kann. Wie hat man dies erreicht?

- Die Blutgruppenantikörper des Empfängers gegen die AB0-Blutgruppenantigene des zu transplantierenden Organes werden vor der Transplantation durch eine Plasmapherese oder einer selektive Immunadsorption weitgehend entfernt. Selektive Immunadsorption heisst, dass eine mit AB0-Blutgruppenantigenen beschichtete Säule selektiv die gegen die fremde Blutgruppe gerichteten Antikörper adsorbiert.
- Die Bildung neuer AB0-Blutgruppenantikörper wird durch Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Retuximab vermindert.
- Der Beginn der Basisimmunsuppression mit potenten Immunsuppressiva 1–2 Wochen vor geplanter Transplantation hemmt die Aktivierung des Immunsystems des Empfängers.
- Die routinemässige Messung der Blutgruppenantikörpertiter des Empfängers gegen die Blutgruppe des Spenders erlaubt eine zuverlässige Festlegung des Transplantationstermins. Man kennt heutzutage die Titergrenzen unter welcher eine perakute Abstoßung nicht mehr auftreten sollte.

Erreicht man diese Titergrenze durch die obenerwähnten Massnahmen, so kann eine Transplantation trotz Blutgruppenin-

kompatibilität sicher durchgeführt werden. Gelingt es nicht, die Antikörpertiter genügend zu senken, so muss die Transplantation abgesagt werden.

Was geschieht nach der Transplantation?

Unmittelbar nach der Nierentransplantation werden die Antikörpertiter des Empfängers gegen die Blutgruppe des transplantierten Organes täglich kontrolliert. Es ist für den Erfolg der Transplantation wichtig, dass diese Antikörpertiter in den ersten 7–14 Tagen auf einem sehr niedrigen Titer bleiben. Kommt es zu einem Anstieg der Antikörpertiter, kann durch Plasmapherese oder selektive Immunadsorption die Menge der zirkulierenden Antikörper wieder gesenkt werden. Bei beinahe allen Empfängern AB0-inkompatibler Nierentransplantate kommt es einige Wochen nach Transplantation zu einem Wiederanstieg der Antikörpertiter gegen die Blutgruppe des Transplantates. Würde dies zum Zeitpunkt der Transplantation geschehen, käme es zur perakuten Abstoßung. Interessanterweise bleibt der Anstieg der Antikörpertiter einige Zeit nach Transplantation aber ohne negative Folgen. Dieses Phänomen wird Akkomodation genannt und bisher ungenügend verstanden. Akkomodation heisst, dass es trotz Antigenexpression und zirkulierender Antikörper nicht zu einer Abstoßungsreaktion kommt. Lange Zeit war ungewiss, ob diese Konstellation langfristig zu einem schlechteren Transplantatüberleben führt. Japanische Untersuchungen konnten aber zeigen, dass dies nicht der Fall ist [4].

Die Situation in der Schweiz

In der Schweiz wurden in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wegweisende Arbeiten auf dem Gebiet der AB0-inkompatiblen Nierentransplantation gemacht. 1987 wurde am Inselspital in Bern eine AB0-blutgruppeninkompatible Nierentransplantation durchgeführt [8]. Die dabei verwendete Technik entsprach bereits in vielen Punkten dem heutigen Stand der Behandlung. Die Transplantation war ein Erfolg, das Programm wurde aber in der

Folge nicht fortgesetzt. Mehrere Transplantationen zwischen der schwächer immunogenen Blutgruppe A2 und Empfänger der Blutgruppe 0 am Universitätsspital Basel ebenfalls Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts erbrachten zwiespältige Resultate, sodass dieses Programm nicht weiterverfolgt wurde. Im Herbst 2005 wurde am Universitätsspital Basel eine erste erfolgreiche ABO-inkompatible Nierentransplantation mit der neuen, oben beschriebener Methode, durchgeführt.

Schlussfolgerung

Anhaltender Organmangel verstorbener Spender in der Schweiz zwingt zu neuen Lösungen. Ungefähr 30% der potentiellen Lebendnierenspenden können aufgrund der Blutgruppeninkompatibilität nicht spenden. Die ABO-inkompatible Nierentransplantation bietet diesen Patienten eine neue Option. Wenn es gelingt, unmittelbar vor Transplantation die Antikörper gegen die fremde Blutgruppe beim Empfän-

ger entscheidend zu senken, ist die Chance gross, dass die Transplantation ein Erfolg wird. Das Transplantatüberleben in diesen Fällen unterscheidet sich nicht mehr signifikant von blutgruppenkompatiblen Nierentransplantationen.

Die blutgruppeninkompatible Nierentransplantation eröffnet eine neue Möglichkeit, den Organmangel in der Schweiz zu verringern und mehr Patienten die Chance einer Transplantation zu eröffnen. Diese Option sollte mit jedem potenziellen Nierenempfänger besprochen werden.

Korrespondenzadresse

*PD Dr. M. Dickenmann
Klinik für Transplantationsimmunologie
und Nephrologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel*

mdickenmann@uhbs.ch

Bibliographie

1. Murray JE, Merill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958; 148(3):343-359.
2. Swisstransplant. Jahresbericht. 2005.
3. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001; 11(4):325-342.
4. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004; 4(7):1089-1096.
5. Montgomery RA. ABO incompatible transplantation: to B or not to B. *Am J Transplant* 2004; 4(7):1011-1012.
6. Stegall MD, Dean PG, Gloor JM. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78(5):635-640.
7. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO Incompatible Kidney Transplantations Without Splenectomy, Using Antigen-Specific Immunoabsorption and Rituximab. *American Journal of Transplantation* 2005; 5(1):145-148.
8. Aeschbacher B, Wiedmer W, Stuck A, Gaenger KH, Frey FJ, Nydegger UE. [Immunoabsorption of anti-B antibodies as preparation for an ABO-incompatible kidney transplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(19):716-722.

1. Der Antikörpertiter gegen die fremde Blutgruppe unmittelbar vor Transplantation. Dieser sollte $\leq 1:8$ sein.
2. Die Erfolgsrate einer ABO-inkompatiblen Nierentransplantation der neuen Zeit im Vergleich zur blutgruppenkompatiblen Nierentransplantation unterscheidet sich nicht mehr signifikant.