

Labormedizin bei Organtransplantationen

Teil 1: Der Organtransplantierte aus der Sicht des Immunologischen Laboratoriums

Urs Nydegger

Eingedenk der Inkraftsetzung des Schweizerischen Transplantationsgesetzes, nutzt «pipette» die Gelegenheit, das Fachgebiet Labormedizin im Zusammenhang mit der Pflege von Organtransplantierten zu thematisieren. Während das Gesetz vorwiegend die Entnahme der Organe und deren Aufbewahrung bis zum Implantieren regelt, ist die Betreuung von Transplantierten Teil der «good clinical practice». Dazu gehört selbstverständlich auch die labormedizinische Unterstützung.

Der Empfänger weiss bereits, dass sein Organismus danach trachten wird, das Organ eines anderen Menschen abzustossen. Mit 39–54 Lebendspendern während der ersten sechs Monate der Jahre 2001 bis 2005 in der Schweiz und angesichts der Überlebenszeit während fünf Jahren nach der Transplantation von immerhin 80% der Empfänger darf auf eine erfolgreiche therapeutische Überwachung der Empfänger geschlossen werden. Die immunsuppressive Therapie wird sekundiert von einer modernen Labormedizin, einem wichtigen Pfeiler im Dreieck mit der klinischen Betreuung und der histopathologischen Beurteilung von Organbiopsieproben.

Wenn also die Übertragung von gewissen Organen vom chirurgischen und immunpathologischen Gesichtspunkt aus gesehen immer besser gelingt, so wird der Mangel an Spenderorganen zum Nadelöhr dieser Substitutionstherapie, nicht nur in der Schweiz, sondern überall. Hinzu kommt, dass die Auswahl eines möglichst kompatiblen Spenderorgans nicht immer leicht ist. Die Frage, ob man dieses oder jenes endlich vorhandene Organ für den schon lange auf der Warteliste registrierten Empfänger wirklich transplantieren soll, tritt tendenziell in den Hintergrund, auch wenn die kurzfristig angesetzte Laboranalyse dafür spricht, dass im HLA-System oder bei anderen Gewebsgruppen eine Spender/Empfänger-Diskordanz vorliegt, die den

Weg zur Abstossung ebne. Das Labor beschäftigt sich auch mit Spenderbetreuung [1] (siehe auch Teil 2, in Vorbereitung): Bilirubin-, Kreatinin-, Cystatin-C- und Prothrombinzeitmessungen werden im Rahmen des MELD-Systems («Model for End Stage Liver Disease») wichtige Argumente auch zur objektiven Allokation von Organentnahmen beim u.U. bevorstehenden Spender. Mehr noch, Laborwerte sind zum wichtigen Eckpfeiler avanciert, wenn es darum geht, die Funktion des zu transplantierenden Organs zu definieren.

Schon zu Beginn der Geschichte der Organtransplantation wusste man, dass das Histoblutgruppensystem AB0 nicht vernachlässigbar sei. Als der Pionier Thomas Starzl im Jahr 1961 eine Niere der AB0-Gruppe A vor der Implantation in einen 0-Empfänger überdurchschnittlich lang mit Organpräservationslösung spülte, um den hinterletzten Erythrozyten der Gruppe A auszuwaschen, wurde die Niere trotzdem hyperakut abgestossen – sie verfärbte sich noch auf dem Operationstisch blau und schwoll an zur Funktionslosigkeit. Es war diese Beobachtung vor bald 50 Jahren, die unsere Kenntnisse des Vorkommens von Blutgruppenantigenen AB0 nicht nur auf Erythrozyten, sondern auch auf Organen wie der Niere eingeleitet hat. Bei AB0-identischen oder kompatiblen Spender-Empfänger-Konstellationen wird deshalb dem Antikörpersuchtest für Alloantikörper erste Priorität gewidmet, gemäss der übrigbleibenden Wichtigkeit des gesamten HLA-Systems mittels eines Panels von gesunden Spenderlymphozyten. Dank der nobelpreisgekrönten Entdeckung des HLA-Systems durch Jean Dausset in Paris und den Nachfolgestudien eines Gerhard Opelz ist eine genaue Definition der optimalen Spender-Empfänger-Kompatibilität möglich geworden. Wenn auch dann ein Organ noch abgestossen wird, so könnten es andere Systeme als das HLA-System sein. Evelyn Lerut und ihre MitarbeiterInnen in Belgien machen den Anfang mit die-

ser Art Kenntnissen, indem sie Spender-Empfänger-Diskrepanzen beim Duffy-System anprangern [2]. Bis jetzt blieben unsere Kenntnisse über solche Disparitäten beschränkt; Hoffnungen dürfen in molekularbiologische Systeme gesetzt werden, welche es, wie beispielsweise das BLAST-Verfahren, erlauben, in jedem zu transplantierenden Organ das Spektrum der Alloantigene abzutasten (BLAST: basic local alignment search tools).

Organabstossung wegen Anti-HLA-Antikörpern des Empfängers

Am Universitätsspital Zürich fand im Juni 2007 eine Fortbildung unter dem Titel «Nicht-HLA assoziierte, Antikörper-vermittelte Abstossung nach Organtransplantation» statt, organisiert von PD Dr. med. Markus Weber von der Klinik für Viszeral- & Transplantationschirurgie. Prof. Manuel Pascual, der Transplantationsexperte des Waadtländer Kantonsspitals CHUV, ging dabei gleich zu Beginn *in medias res* mit seinem Vortrag «Übersicht der Antikörper-vermittelten Abstossung nach Transplantation solider Organe», welcher den Grossteil des Nachmittagprogramms ausfüllte. Offenbar bleiben auch heute Anti-HLA-Antikörper in 5–10% der Fälle für eine Abstossung verantwortlich. Die Gewebsbindung der vierten Komplementkomponente C4b in den peritubulären Kapillaren der Niere ist in der überwiegenden Zahl der Fälle (~90%) Ausdruck der Bindung von Anti-HLA-Antikörpern an diese Kapillarendothelien, gefolgt von In-situ-Komplementaktivierung (siehe dazu www.akm.ch/ICW2008). Bei der Abstossung unterscheidet sich die akute von der chronischen. Wenn in einem transplantierten Organ immunhistochemisch C4b nachweisbar wird, so besteht, man weiss dies seit der Beschreibung durch Phil Halloran, Helmut Feucht und Manuel Pascual, das zelluläre Infiltrat vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten und nicht, wie bei subakuten Abstossungen, aus mononukleärer Infiltration bei Tubulitis (65% d.F.). Eine akute Abstossung,

auch wenn diese im späteren Verlauf einer sonst erfolgreichen Transplantationsanamnese vorkommen sollte, ist heute recht gut mittels Plasmaaustausch und i.v. Immunglobulintransfusionen abwendbar, kombiniert mit Tacrolimus, Steroiden und Mycophenolat Mofetil oder Rituximab. So wird auch die umgekehrte Abstossung, jene des Transplantats gegen den Wirt, kontrollierbar.

Nun kommt Pascual auf das LumineX® 100™-System zu sprechen, welches es erlaubt, gleichzeitig bis zu 100 verschiedene Laborparameter zu bestimmen. Dieses xMAP-System arbeitet mit bereits bekannten Systemen, wie der Durchflusszytometrie, mit Mikropartikeln, mit Laser und klassischer Immunchemie, all dies in einem Bioassay konfiguriert. So bietet LumineX, was der Transplantationsmediziner sucht, nämlich, in kurzer Zeit durch ein Set von gleichzeitig durchgeführten Analysen die Organverträglichkeit zu bestimmen, um damit das Wesentliche aus dem Labor zu erfahren.

Anschliessend sprach Dr. Per Grufmann von der Firma Absorber AB in Stockholm über «Erfahrungen mit Endothel-Crossmatch Testen am Karolinska Universitätsspital». Grufmann ersetzte für diesen Vortrag Prof. Gunnar Tyden. Das von ihm entwickelte System verwendet humane Nabelschnur-endothelzellen (human endothelial umbilical cord cells, HUVEC). Diese sind Ziel allfälliger Antikörper gewisser Spezifitäten, die der Empfänger gegen das Organ synthetisiert. Allerdings munkelte man am Vortragsnachmittag, dass ein einziger Test mit dem Tyden-Assay recht kostenintensiv sei. Dann dozierte Prof. Duska Dragun von der Nierenklinik Charité in Berlin über «Agonistische Antikörper gegen vaskuläre Rezeptorzellen und renale Dysfunktion wegen Alloreaktivität». In der Tat zeigten die fibrinoiden Nekrosen der Transplantatarterien, die durch Thrombosen das Gefäss verstopfen, in 50% der Fälle keinerlei C4d-Ablagerungen. Trotzdem ist diese Nekrose der schlimmste prognostische Faktor aller vaskulären Läsionen im Transplantat. Man hat vermutet, dass in solchen Fällen die Thrombose infolge nicht-komplementaktivierender Antikörper gegen arterielle Antigene induziert wird, gefolgt von schweren vaskulären Läsionen. So haben Dragun und ihre MitarbeiterInnen bei zehn transplan-

tierten Patienten gefunden, dass es Anti-Angiotensin-II-(AT(1)R-AA-) Antikörper gebe. Die Forscher haben diese Antikörper als verantwortlich für die Abstossung und die im Schlepptau auftretende maligne Hypertonie des Empfängers angeschaut. Die Rednerin bezeichnete eine Verbesserung der Laboranalysen zur Früherkennung solcher Komplikationen als wünschenswert.

Nun schlug die Stunde für die Schwedische Firma AbSorber AB (www.absorber.se), die einen Verträglichkeitstest entwickelt hat, um anti-endotheliale Antikörper und solche der anti-HLA Klassen I und II, exprimiert auf denselben Endothelzellen, eindeutig nachweisen zu können (XM-ONE™). Das Testprinzip fusst ebenfalls auf Durchflusszytometrie und wird heute in zahlreichen Laboratorien zur Detektion von Allo-Antikörpern angewandt, entstehen doch rückschlussfähige Resultate bereits in drei Stunden.

Kommentare von «pipette»

Anti-HLA-Antikörper sind und bleiben die vorherrschenden Anzeichen einer Alloimmunität in der Organtransplantation. Der Schweizerische Blutspendedienst BSD SRK hat zu Beginn dieses Jahres diesem Umstand im Bereich Bluttransfusion, auch Bluttransfusion bei Organtransplantierten, Rechnung getragen, indem er Plasma von Frauen mit Kindern vom Markt nahm; Frisch gefrorenes Plasma, auch in Form von Octoplas, einem gepoolten, standardisierten Plasma, braucht heute der Organtransplantierte nicht mehr als abstossungsinduzierendes Therapeutikum zu fürchten, womit eine bedeutende Hypothek der iatrogenen Abstossung abgetragen wäre.

Es rücken somit die «kleineren» (engl. minor) Histokompatibilitätsantigene in den Vordergrund, insbesondere die Histoblutgruppen. Wie Abbildung 1 zeigt, befinden sich diese auf verschiedenen Organen im ganzen Organismus. Kaum wird allerdings ein Transplantationsteam diesem Umstand Rechnung tragen, würde sich oft eine Alloreaktivität ankündigen, doch oft spielt eine solche auch eine untergeordnete Rolle. Und doch könnten diese Kenntnisse bei einer sonst überraschenden, bzw. unerklärten Abstossungsreaktion Bedeutung erlangen (Lerut). Auch hier gälte dann: «Prévenir vaut mieux que

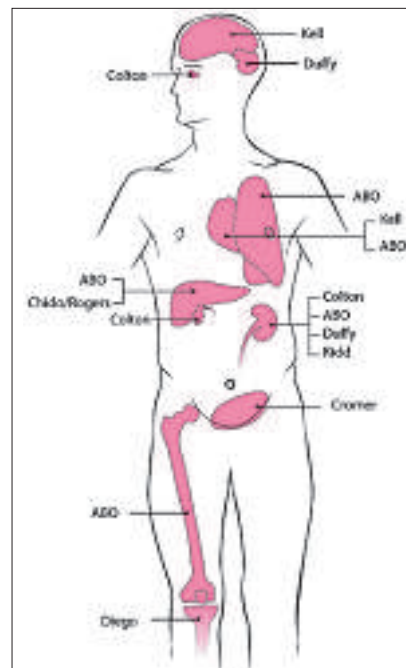


Abbildung 1.

guérir», d.h., bereits bekannte Inkompatibilitäten sind einfacher und kostengünstiger zu therapieren als überraschend plötzlich auftauchende. Womit «pipette» wieder bei der Frage anlangt, ob HLA und die übrigen Histoblutgruppensysteme nicht eines Tages (nur noch) molekular genotypisiert würden (www.bloodgen.com), eine Methodik, die noch immer vorwiegend der klinischen Forschung dient.

Prof. Dr. med. Urs Nydegger
Transfusion Therapy
Consultancy TTC
Postfach 784
3000 Bern 9
info@immune-complex.ch
www.immune-complex.ch

Literatur

- 1 Haberthür C. Richtlinien für die Behandlung von Organspendern. Schweiz Med Forum. 2007;7:540-3.
- 2 Lerut E, Van Damme B, Noizat-Pirenne F et al. Duffy and Kidd blood group antigens: minor histocompatibility antigens involved in renal allograft rejection? Transfusion. 2007; 47(1): 28-40.
- 3 Nydegger U, Riedler G, Flegel WA. Histoblood groups other than HLA in organ transplantation. Transplant Proc. 2007;39(1):64-8.