

# **Aktuelle Situation und zukünftige Entwicklungen der Nierentransplantation**

**Dr.med. Dipl.-Biol. Thomas Breidenbach**

## EINLEITUNG

Der schon seit dem 4 Jhd. vor Christi bestehende Menschheitstraum vom Austausch kranker Organe ist mittlerweile zu einem etablierten Therapieverfahren geworden. Patienten, die noch vor wenigen Jahrzehnten, aufgrund eines Ausfalls der Nieren, dem Tode geweiht waren, können heutzutage nach einer erfolgreichen Organübertragung ein fast normales Leben führen.

An den hervorragenden Ergebnissen in diesem sich rasant weiterentwickelnden Gebiet der Medizin zeigt sich, wie wertvoll ein interdisziplinärer Ansatz (Chirurgie, Innere Medizin, Anästhesie, Pharmakologie, Mikrobiologie, Naturwissenschaft) für eine optimale Patientenversorgung sein kann. Aber auch die zunehmende Kompetenz der Krankenpflege und der sozialen Nachbetreuung organtransplantierter Patienten ist von erheblicher Bedeutung.

Doch auch wenn die Organverpflanzung zu einem Standardverfahren für viele Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz geworden ist, darf nicht übersehen werden, dass nach wie vor viele Probleme der Transplantationsmedizin nicht gelöst sind.

Nachdem die akuten Abstoßungsreaktionen kaum noch eine ernsthafte Gefahr für den Patienten und dessen Organ darstellen, rücken zunehmend die nach wie vor nicht gelöste chronische Abstoßung (=chronische Transplantatvaskulopathie), die zur kontinuierlichen Verschlechterung der Organfunktion führt, und die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva in den Vordergrund des Interesses der Transplantationsmedizin.

Das größte Problem stellt jedoch schon seit langem der Mangel an Spenderorganen dar. Während die Wartelisten immer länger werden stagnieren die Zahlen der Nierentransplantationen seit vielen Jahren.

## GESCHICHTE DER TRANSPLANTATIONSMEDIZIN

Aufgrund ihrer chirurgisch-technisch relativ einfachen Entnahme und Transplantation sowie der verhältnismäßig einfachen Funktionskontrolle anhand der Urinausscheidung wurde die Niere zum primären „Versuchsorgan“ bei der Entwicklung und Erforschung der Organtransplantation.

Erste gut dokumentierte Nierenverpflanzungen beim Tier wurden von Ullmann aus Wien um die Jahrhundertwende durchgeführt.

Die ersten Verpflanzungen beim Menschen wurden 1911 in Philadelphia und 1933 in Kiew durchgeführt. In beiden Fällen kam es jedoch zu keiner Funktionsaufnahme des

Organs. Anfang der 50er Jahre wurden weltweit mehrere Nierentransplantationen durchgeführt, bei denen einige Organe bis zu sechs Monate funktionstüchtig blieben. Die erste, auch langfristig erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen wurde 1954 in Boston durch Joseph E. Murray und John Merrill durchgeführt. Dieser Zeitpunkt wird als eigentlicher Beginn der klinischen Transplantationsära gewertet.

Der Erfolg wurde, trotz einer damals fehlenden effektiven Immunsuppression, durch die vollkommene genetische Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ermöglicht.

Ganz entscheidend vorangetrieben wurde die Entwicklung der Organtransplantation durch den „Patientendruck“. Es gab keine oder kaum eine Alternative zur Behandlung der Organinsuffizienz, so dass auch Behandlungsmethoden mit hohem Risiko zu verantworten waren. Hätte es damals eine dem heutigen Standard entsprechend gute Dialysebehandlung gegeben wäre dieses Therapieverfahren laut Rudolf Pichlmayr, dem Mentor der deutschen Transplantationsmedizin, wohl niemals in der Klinik eingeführt worden.

Schon in den Anfängen der Organtransplantation zeigte sich, dass die größte Hürde in der Beherrschung der Transplantatabstoßungen lagen.

Die weitere Forschung konzentrierte sich daher in den folgenden Jahren auf die Beeinflussung bzw. Unterdrückung des Immunsystems nach Organübertragung. Initiale Versuche, die Abstoßung mit Ganzkörper-Röntgenbestrahlungen zu beherrschen, waren zwar kurzfristig erfolgreich, jedoch mit erheblichen zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden. 1959 berichteten Schwartz und Darneshek, dass die Substanz 6-Mercaptopurin im Tierversuch in der Lage war, das Abwehrsystem zu schwächen. Sir Roy Calne aus Cambridge übertrug die Ergebnisse auf die Transplantationsmedizin.

Die erste, auch längerfristig erfolgreiche Leichennierentransplantation folgte schließlich 1962 mit einer modifizierten Form dieser Substanz (Azathioprin), das zum Teil noch heute in der Transplantationsmedizin eingesetzt wird. Weitere Verbesserungen wurden dann durch die kombinierte Gabe von Azathioprin mit Steroiden erzielt. Durch den zusätzlichen Einsatz von Anti-Lymphozyten-Serum Anfang der 60er Jahre wurden schließlich 1-Jahres Organüberlebensraten nach Lebendnierentransplantation von ca. 45% erreicht. Die Ergebnisse bei der Übertragung von Leichennieren waren jedoch aufgrund der mangelnden Konservierungsmöglichkeiten, die erst durch die Arbeiten von Folkert O. Belzer aus San Francisco entscheidend verbessert werden konnten, nach wie vor enttäuschend.

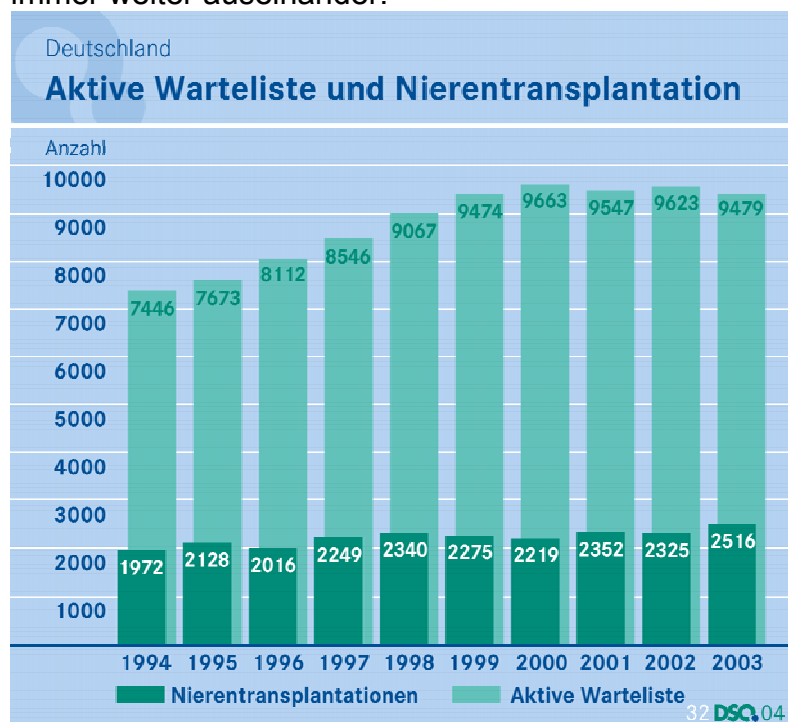
Als ein weiterer Meilenstein in der Transplantationsmedizin wird die Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung des Pilzproduktes Cyclosporin im Jahre 1976 durch Jean Francois Borel gewertet.

Diese Substanz wurde ebenfalls durch Sir Roy Calne in die Klinik eingeführt. Erstmals konnten mittels Cyclosporin überzeugende Verbesserungen der Transplantatüberlebensraten erreicht werden, so daß mit Beginn der 80er Jahre die Zahl der Transplantationszentren und Organtransplantationen stark anstieg. In den folgenden Jahren entwickelte sich die Nierentransplantation schließlich zu einem etablierten Therapieverfahren.

Durch die Zulassung zahlreicher neuer Immunsuppressiva und einer stetigen Verbesserung in der Begleitmedikation werden heute 1-Jahres Patienten und Transplantatüberlebensraten von 95% erzielt.

### Spendermangel

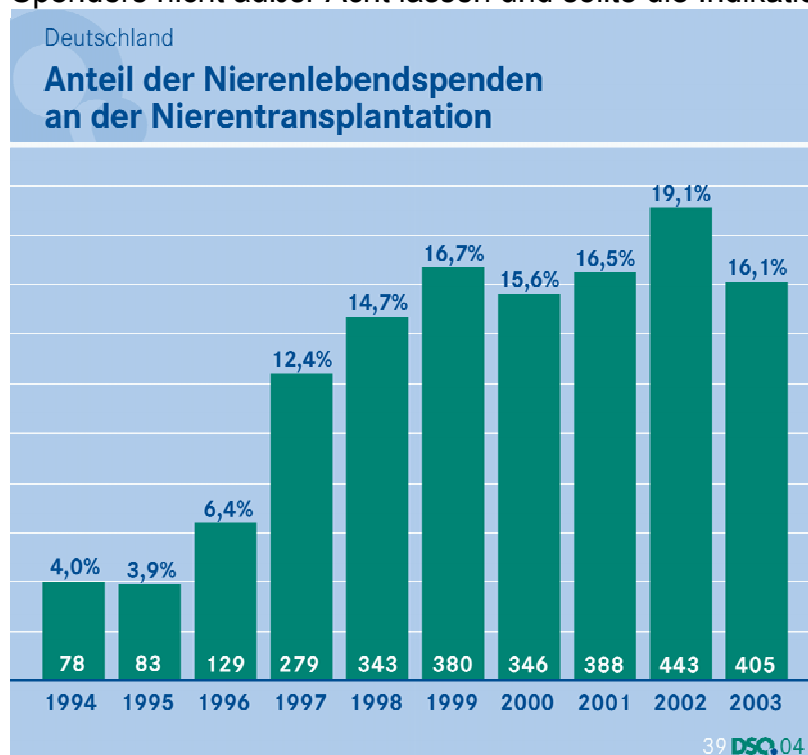
In den letzten Jahren wurden in Deutschland jährlich ca. 2300 Nieren verpflanzt. Dem stehen ca. 10000 Patienten auf der Warteliste gegenüber. Durch zunehmende Ausweitung der Indikationen bei stagnierenden Spenderzahlen klafft die Schere zwischen der Anzahl verfügbarer Organe und der Zahl der potentiellen Empfänger immer weiter auseinander.



Dieses hat zur Folge, dass viele Patienten, die ein Organ benötigen, auf der Warteliste versterben oder sich der Gesundheitszustand durch die inakzeptabel lange Wartezeit verschlechtert und eine erfolgreiche Transplantation gefährdet oder sogar verhindert. Betrachtet man die Spenderzahlen verschiedener Länder, so findet man zum Teil gravierende Unterschiede. Dieses ist nur zum Teil durch die

unterschiedliche Gesetzgebung zu erklären. So gilt in Österreich die Widerspruchslösung (hat der Patient zu Lebzeiten keiner Organentnahme widersprochen, dürfen die Organe nach dem Tode entnommen werden), während in Deutschland die erweiterte Zustimmungslösung gilt (der Patient stimmt zu Lebzeiten einer Organentnahme zu, oder nach dem Tode entscheiden die Angehörigen „im Sinne des Patienten“). Verschiedene Länder haben gezeigt, dass konsequente Aufklärungskampagnen und Schulung der Mitarbeiter in den Krankenhäusern zu einer deutlichen Erhöhung der Zahl gemeldeter Organspender führen können.

Ein anderer Versuch, die Organknappheit zu überwinden, ist die von vielen Zentren durchgeführte starke Förderung von Lebendspendeprogrammen. Bei den guten klinischen Ergebnissen, die größtenteils auf die kurze kalte Ischämiezeit (die Zeit, die das Organ gekühlt aufbewahrt wird) und den exzellenten Gesundheitszustand des Spenders zurückzuführen sind, darf man jedoch die potentielle Gefährdung des Spenders nicht außer Acht lassen und sollte die Indikation sorgfältig abwägen.



Um jede Form von Organhandel zu unterdrücken hat der Gesetzgeber eine Lebendspende zudem nur zwischen sich emotionell nahestehenden Personen zugelassen und zusätzlich ein psychologisches Gutachten, das die Freiwilligkeit der Organspende bestätigen soll, gefordert.

Durch den Organmangel werden zunehmend auch Organe von sogenannten marginalen Spendern akzeptiert, d.h. von Patienten die aufgrund ihres Alters oder ihrer Nebenerkrankungen noch vor einigen Jahren als Organspender nicht in Frage

kamen. Als Beispiel hierfür sei das seit einiger Zeit im Eurotransplantbereich angewandte "Seniorenprogramm" (ESP) genannt. Hier werden Organe von Spendern über 65 Jahre auf Empfänger derselben Altersgruppe transplantiert. Da diese Organe empfindlicher auf die kalte Ischämiezeit reagieren, ist es erforderlich, diese Zeit möglichst zu minimieren. Daher wird ein Transport über längere Distanzen durch regionale Empfängerauswahl vermieden. Die inzwischen vorliegenden guten Ergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz durchaus sinnvoll ist.

### Langzeitverlauf

Erst durch die langfristigen Erfolge der Transplantationsmedizin treten zunehmend andere Probleme in den Vordergrund. So versterben heutzutage immer mehr Patienten mit einem funktionierenden Transplantat an den Folgen Ihrer langjährig bestehenden Nebenerkrankungen, wobei hier vor allem die Herz-Kreislaufkrankungen zu nennen sind.

Verschiedene Faktoren erhöhen das Mortalitätsrisiko zum Teil erheblich. Zu den Hauptursachen gehören hierbei Hyperlipidämie, Diabetes und die Hypertension, die zum Teil Folgen der Grunderkrankung sind, zu einem nicht unerheblichen Teil aber auch als Nebenwirkungen der Immunsuppressiva auftreten oder durch diese verstärkt werden.

Als besondere Risikofaktoren tragen schließlich Nikotin, Alkohol und Adipositas zu einer Erhöhung der Mortalität bei.

Aus diesen Gründen ist es als ein vorrangiges Ziel der Transplantationsmedizin anzusehen, die Risikofaktoren zu minimieren, um langfristig ein besseres Patienten- und Transplantatüberleben zu erreichen.

Weitere Ansatzpunkte sind eine zunehmende Verbesserung der immunsuppressiven Therapie, sowie eine Optimierung der Begleittherapie zur Senkung von Blutdruck, erhöhten Blutfetten und anderen Risikofaktoren.

### Immunsuppression

Durch die rasanten Fortschritte im Bereich der immunsuppressiven Therapie steht uns heutzutage eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung, die unterschiedlich kombiniert und z.T. gegeneinander ausgetauscht werden können. Die Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen, die noch vor wenigen Jahren um die 50 Prozent betrug, liegt heute zwischen 10 und 20 Prozent, ohne den Preis höherer Nebenwirkungen oder Infektionen in Kauf nehmen zu müssen.

Durch die Möglichkeit, diese Medikamente in unterschiedlichen Kombinationen und Dosierungen einzusetzen ist es nun erstmals möglich geworden, eine individuellere Therapie für Patienten mit unterschiedlichen Risikoprofilen durchzuführen oder im Falle von Nebenwirkungen auf andere Wirkstoffe auszuweichen.

Wieweit mit den Erfolgen auch eine langfristige Senkung der chronischen Organdysfunktion zu erwarten ist, bleibt zum heutigen Zeitpunkt unklar. Die genauen Mechanismen der chronischen Transplantatdysfunktion (früher als chronische Abstoßung bezeichnet) sind bis heute nicht geklärt. Es ist jedoch inzwischen sicher, dass die Ursachen multifaktorieller Genese sind und daher zur erfolgreichen Lösung dieser Problematik auch verschiedene Ansätze notwendig sind. Intensive Forschung und weitere neue Medikamente, die sich zum Teil schon in der klinischen Erprobung befinden, lassen jedoch auch hier positive Ergebnisse erwarten.

## **ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN**

### Xenotransplantation

Die Xenotransplantation (d.h. die Organübertragung zwischen verschiedenen Spezies), wurde noch vor wenigen Jahren als die vielversprechendste Möglichkeit, der Organknappheit zu begegnen, angesehen.

Die geeignetsten Organspender wären aus physiologischer und immunologischer Sicht uns phylogenetisch sehr nahestehende Tierarten, wie z.B. Primaten. Eine solche Möglichkeit scheidet jedoch auf Grund der sich daraus ergebenden ethischen Probleme aus. Doch selbst wenn man die ethischen Bedenken außer Acht lassen würde, stünden Menschenaffen aufgrund der langen Fortpflanzungszeit nicht in ausreichender Zahl zur Verfügung. Favorisiert wird daher von den meisten Forschergruppen das Schwein, das dem Menschen seit langem als Nutztier dient und aufgrund der Organgröße und verschiedener physiologischer Gesichtspunkte gut geeignet erscheint. Das Hauptproblem stellte bisher die starke sogenannte hyperakute Abwehrreaktion dar, die bei einer Organübertragung zwischen zwei Spezies das Transplantat innerhalb von Minuten zerstören würde. Diese erste immunologische Hürde ist durch genetische Veränderung der Spendertiere in Kombination mit neuen stärker wirksamen Immunsuppressiva mittlerweile größtenteils überwunden. Doch der hyperakuten Abstoßungsreaktion folgt, getriggert durch andere Mechanismen, die akute Abstoßungsreaktion und nach dessen Überwindung die chronische Abstoßungsreaktion, die im Falle der Xenotransplantation jedoch noch kaum erforscht ist. Ungeachtet dessen wurden im experimentellen Modell (Schwein auf Affe) inzwischen schon Überlebenszeiten von mehreren Wochen erzielt, was aus immunologischer Sicht einen großen Fortschritt darstellt, für eine mögliche Anwendung beim Menschen allerdings noch keineswegs ausreicht.

Ein weiteres Problem der Xenotransplantation stellt die mögliche Übertragung artfremder Erreger auf den Menschen dar, und damit die mögliche Entstehung neuer Epidemien, die einmal entstanden, eventuell nicht mehr zu kontrollieren sind. In großen Studien wird diese mögliche Übertragung zwischen verschiedenen Spezies intensiv erforscht. Es besteht ein internationaler Konsens zwischen den Gesundheitsbehörden und Forschergruppen verschiedener Länder, dass erst klinische Versuche am Menschen beginnen dürfen, wenn diese Gefahr als minimal angesehen werden kann.

Ob und wann die klinische Xenotransplantation Realität wird ist momentan nicht zu beantworten.

### Künstliche Organe, Gentherapie

Eine weitere und noch vielversprechendere Möglichkeit, Patienten mit terminaler Organinsuffizienz zu behandeln, stellt die Erzeugung künstlicher Organe dar. Diese hätte mehrere entscheidende Vorteile: Lange Wartezeiten würden entfallen und eine Transplantation wäre plan- und zu einem günstigen Zeitpunkt durchführbar. Würden die Organe aus körpereigenem Gewebe gezüchtet gäbe es keine Abstoßungsreaktionen, so dass die Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva entfallen würden.

Mit den sich rasant weiterentwickelnden Methoden der Molekularbiologie und Gentechnologie gelingt es schon heute Gewebestücke aus einzelnen Zellen zu züchten. Da sich diese Technik allerdings noch in den Anfängen befindet, ist man von der Züchtung komplexer Organsysteme noch sehr weit entfernt.

Auch dieses Gebiet ist zurzeit weltweit Gegenstand intensiver Forschung, so dass langfristig Erfolge durchaus denkbar sind.

Früher zur Verfügung steht wahrscheinlich die Prävention oder Therapie von Krankheiten, wie z.B. Diabetes mellitus, durch verschiedene Formen der Gentherapie. Bei diesen Patienten könnten Zellen durch Einschleusung eines entsprechenden Genabschnittes zur Produktion von Insulin gebracht werden und damit eine ursächliche Behandlung des Diabetes erfolgen. Da ca. 20 Prozent der Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation aufgrund der Folgen eines Diabetes dialysepflichtig geworden sind, wäre durch eine frühzeitige, erfolgreiche Gentherapie eine Nieren- oder kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation für diese Patienten überflüssig.

## Toleranz

Das große Ziel der Transplantationsmedizin stellt nach wie vor die Toleranz dar, d.h. die Akzeptanz eines fremden Organs ohne medikamentöse Therapie.

Im Tierversuch gibt es bereits seit längerem verschiedene experimentelle Ansätze mit denen eine Toleranz auch langfristig erreicht werden kann. Doch leider lassen sich die Experimente in der Regel nicht auf den Menschen übertragen. Dennoch gibt es inzwischen auch erste ermutigende Erfolge beim Menschen.

## **RESÜMEE**

Viele der hier angesprochenen Entwicklungen lassen optimistisch in die Zukunft blicken und geben der Hoffnung Ausdruck, dass eines Tages jedem Menschen mit einer terminalen Organinsuffizienz geholfen werden kann.

Wann die verschiedenen Entwicklungen (Xenotransplantation, Gentherapie, künstliche Organe, Toleranz, und andere) in die Klinik eingeführt werden und schließlich allen Patienten zur Verfügung stehen, vermag heutzutage allerdings noch niemand vorherzusagen. Die Euphorie in vielen Bereichen darf sicherlich nicht darüber hinweg täuschen, dass die Forschung sich in vielen Gebieten noch in den Anfängen befindet und noch viele Jahre, wenn nicht Jahrzehnte bis zur klinischen Einführung vergehen werden.

Bis dahin, ist es das entscheidende Ziel, die Qualität und Quantität der Organtransplantation durch Verbesserungen in anderen Bereichen, wie z.B. der immunsuppressiven Therapie, der Begleitmedikation, besserer Rehabilitation, sowie vor allem einer Erhöhung des Spenderaufkommens zu erreichen.