

# Die ABO-inkompatible Lebendspende

## Hintergrund

Es ist keine Frage, dass die Nierentransplantation die beste Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz ist. Die Überlebensraten, die Gesundheit und die Lebensqualität transplantierten Patienten sind deutlich besser als die von Dialysepatienten [1, 2]. In Deutschland herrscht jedoch ein großer Mangel an Spenderorganen, die mittlere Wartezeit auf eine Spenderniere beträgt derzeit über 5 Jahre. Große Studien konnten zeigen dass der Erfolg einer Transplantation umso besser ist, je früher transplantiert wird [3-5]. Viele Patienten auf der Warteliste werden nie transplantiert, da sie vorher versterben oder nach jahrelanger Wartezeit zu krank sind, um transplantiert werden zu können.

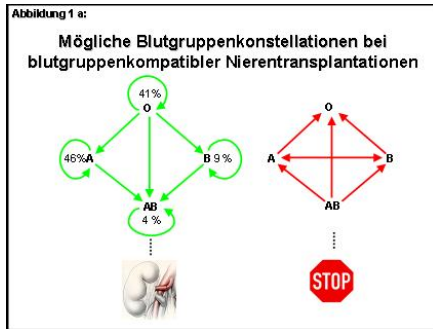


Abbildung 1a: Blutgruppenkonstellationen bei der herkömmlichen Nierentransplantation

Aus diesem Grund hat sich das Transplantationszentrum Freiburg bereits im Jahre 2004 entschlossen, auch bei solchen Patienten Lebend-Nieren-Transplantationen durchzuführen, bei denen kein Blutgruppen-kompatibler Spender zur Verfügung steht. Diese Art der Transplantation war bis damals nur in wenigen nephrologischen Zentren weltweit durchgeführt worden und bleibt bis heute eine Therapieform, die an spezialisierten Zentren mit eingehender Erfahrung mit dieser Art der Lebendspende durchgeführt werden sollte.

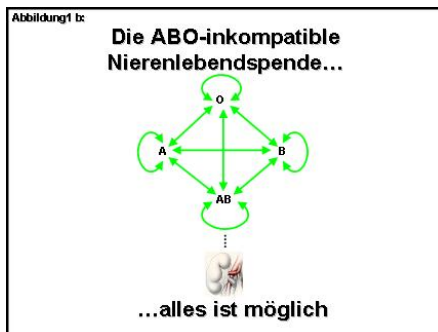


Abbildung 1b: Blutgruppenkonstellationen bei ABO-inkompatiblen Nierenlebendspende

Die größten Erfahrungen liegen in Japan vor [6], wo über 800 Patienten ABO-inkompatibel transplantiert wurden. Voraussetzung für diese Art der Transplantation waren dort bisher allerdings eine intensivierete immunsuppressive Therapie zu Beginn der Transplantation, mehrfache Plasmapherese-Behandlungen vor und nach der Transplantation sowie eine Entfernung der Milz zeitgleich mit der Transplantation. Diese Vorbehandlung verursachte eine gehäufte Komplikationsrate gerade in der frühen postoperativen Zeit. Die Methode fand daher weltweit keine breite Anwendung. Die Langzeit-Transplantatfunktion über im Mittel 9 Jahre ist bei diesen Patienten hingegen vergleichbar mit den Daten des postmortalen Transplantationsprogramms in Europa. Interessant ist, dass das Risiko einer Abstoßung, vermittelt durch Blutgruppenantikörper nur in den ersten zwei Wochen nach der Transplantation besteht. In dieser Zeit ist es essenziell für das Gelingen der Transplantation, dass die Antikörper-Spiegel im Blut des Empfängers (sog. Antikörper-Titer) gegen die fremde Blutgruppe niedrig gehalten werden. Ist diese kritische Phase überwunden, hat der Patient im Vergleich zu herkömmlich transplantierten Patienten kein erhöhtes Abstoßungsrisiko mehr. Bei einer Minderheit der Patienten steigen die Titer postoperativ langsam wieder an. Dieser Vorgang der Toleranzentwicklung gegen das gespendete Organ wird "Akkommodation" genannt. Die genauen Mechanismen, die diesem Prozess zugrunde liegen, sind bislang nur im Ansatz erforscht.

## Medizinische technische Erfordernisse

Grundlage des in Freiburg durchgeführten Protokolls zur ABO-inkompatiblen Nierentransplantation sind zwei Neuerungen:

1. Die Entwicklung eines monoklonalen CD20-Antikörpers (Rituximab, Mabthera®), der gegen B-Zellen gerichtet ist und für Monate die Antikörperproduktion effektiv hemmen kann und
2. Die Entwicklung einer neuen Immunadsorptionsbehandlung, die in der Lage ist, aus dem Plasma der Patienten selektiv Blutgruppenantikörper zu eliminieren (siehe Abb.2).

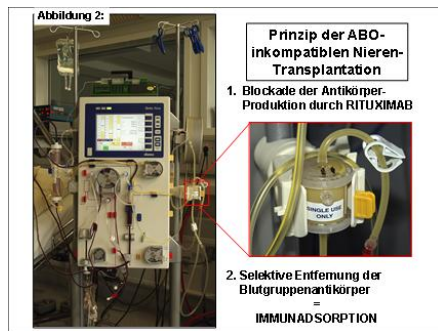


Abbildung 2: Behandlung mit Rituximab und Immunadsorptionen sind fundamentale Voraussetzungen für eine ABO-inkompatible Nierentransplantation

## Therapieprotokoll

Die Patienten erhalten einmalig 4 Wochen vor der Transplantation Rituximab (Mabthera®) intravenös sowie einmalig einige Tage vor der Transplantation eine Infusion mit Immunglobulin. In der Woche vor der Transplantation sowie in den zwei Wochen danach werden dann je nach Titerhöhe wiederholt Immunadsorptionsbehandlungen durchgeführt, um die Blutgruppen-Antikörper aus dem Blut zu entfernen. Weiter erhalten die Patienten lediglich ein bei Nierentransplantationen übliches medikamentöses Behandlungsprotokoll, bestehend aus der Kombination der Medikamente Tacrolimus (Prograf®), Mycophenolatmofetil (CellCept®) und Prednison (Abb.3). Dabei unterscheiden sich die Dosierungen und Zielwirkspiegel der verwendeten Substanzen in der Initial- und Langzeittherapie nicht von denen, die bei ABO-kompatiblen Lebendspenden zum Einsatz kommen (vgl. auch unsere Internetseite der Therapiestandards).

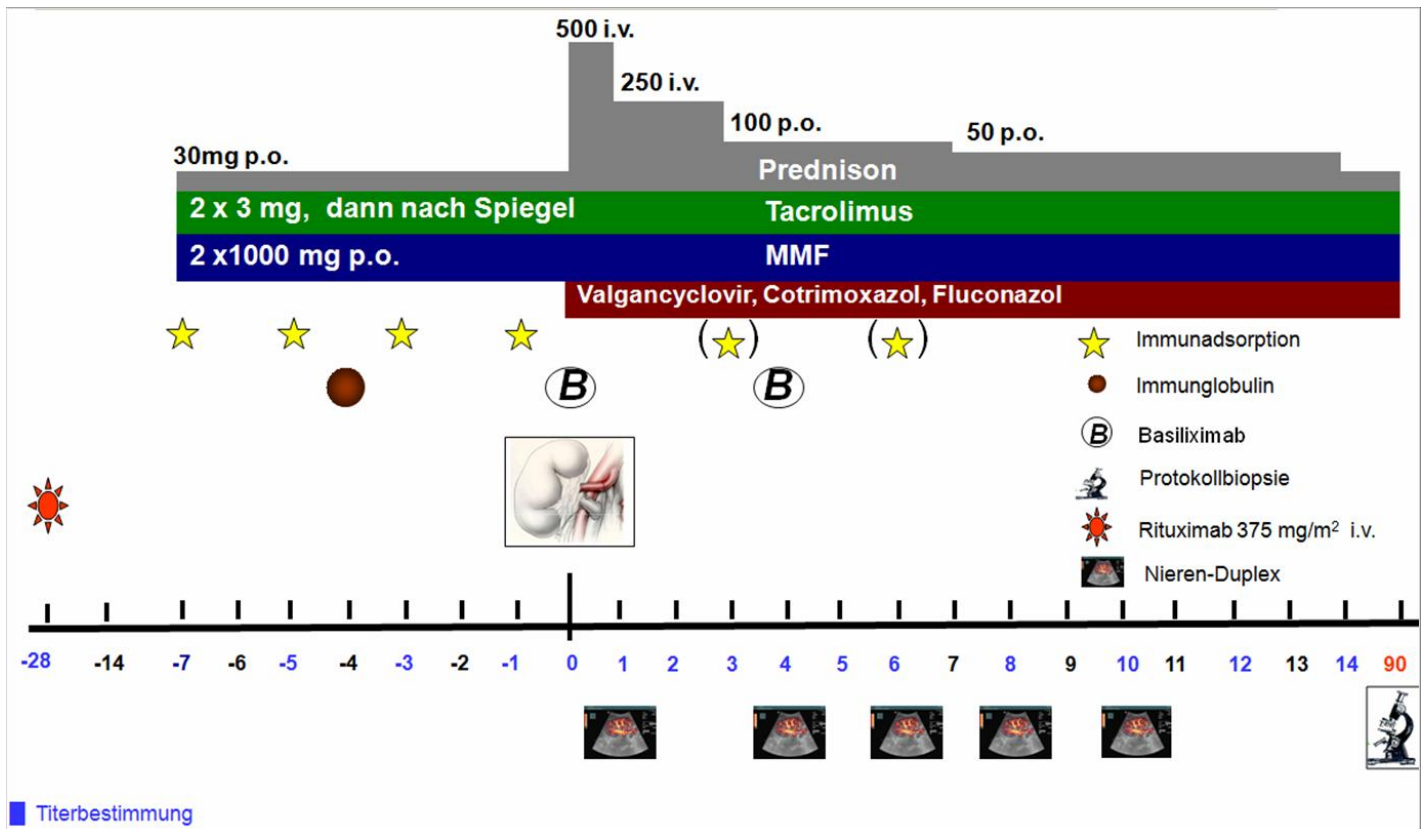


Abbildung 3: Das Freiburger Behandlungsprotokoll 2010

Entwickelt wurde dieses Protokoll erstmals in Schweden von der Gruppe um Prof. G. Tyden [7]. Die erste Blutgruppen-inkompatible Nierentransplantation in Deutschland wurde am Freiburger Transplantationszentrum im April 2004 durchgeführt. Seither haben wir (Stand 11/2011) insgesamt 70 Patienten Blutgruppen-inkompatibel transplantiert.

### Bisherige Erfahrungen in Freiburg

In allen 77 Fällen funktionierten die Nieren-Transplantate von Beginn der Transplantation an. Leider kam es in bislang einem Fall 4 Tage nach Transplantation durch eine chirurgische Komplikation zu einem Transplantatverlust. 2 weitere Transplantate sind seit Beginn des Programm nicht mehr funktionsfähig. Es trat bislang in 6 Fällen eine sicher nachgewiesene Antikörper-vermittelte Abstoßung sog. "humorale Abstoßung" auf. Diese war durch entsprechende Therapie in 5 Fällen gut zu beherrschen. Bei den in Freiburg transplantierten Patienten können wir bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 39 Monaten derzeit von einem durchschnittlichen Serumkreatinin von ca. 1.46 mg/dl berichten (Stand 03/2012). Bei dieser mittleren Nachbeobachtungsdauer von 38 Monaten sind aktuell 96% der transplantierten Empfänger dialysefrei.

Bei bislang 9 Patienten, konnten die Blutgruppenantikörper trotz intensiver Vorbehandlung nicht in den Zielbereich von <1:4 gesenkt werden. Im Falle einer Patientin wurden im Abstand eines Jahres sogar zwei vergebliche Versuche einer Vorbereitung unternommen. Eine Transplantation war somit bei diesen Patienten trotz intensiver Vorbereitung aus Gründen der Sicherheit für Spender und Empfänger nicht möglich.

### Fazit

Im Freiburger Transplantationszentrum wurden mit dem hier skizzierten Protokoll bisher 70 ABO-inkompatible Nierentransplantationen durchgeführt (Stand 11 /2011).

Damit besitzen wir neben dem Zentrum von G. Tydén in Schweden [7, 8] weltweit die größten Erfahrungen mit dieser Methode. Die bisherigen Erfahrungen zur ABO-inkompatiblen Nieren-Lebendtransplantation sind aus unserer Sicht sehr erfreulich.

Unsere praktischen Erfahrungen lehren uns jedoch, dass diese Behandlungsmethode nur an in der Methode geschulten Transplantationszentren angeboten werden sollte.

Veröffentlichungen von Daten aus Freiburg in Fachzeitschriften sind erfolgt [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Da derzeit ca. 20-30 % aller in Frage kommenden Nierenspende eine zum Empfänger nicht kompatible Blutgruppe besitzen, könnte durch diese neue Technik die Zahl der Nierentransplantationen in Deutschland deutlich gesteigert werden.

Dr. M. Geyer & Dr. A. Kramer-Zucker, Abt. Nephrologie, Med. Universitätsklinik Freiburg

## Weitere Informationen zur ABO-inkompatiblen Lebendspende

I. [Patienteninformation zur Blutgruppeninkompatiblen Nierentransplantation in Freiburg](#)

II. [Wie läuft eine ABO-inkompatible Nierentransplantation in Freiburg ab](#)

III. [Vorbereitungen zur Operation](#)

IV. [Langzeitbetreuung nach der Transplantation](#)

## Weitere Information zum Thema

Im Internet

- [Zu den Seiten der Freiburger Sektion für Transplantationschirurgie](#)

## Literatur

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 341:1725-1730, 1999
2. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL: How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? Nephrol Dial Transplant 19:945-951, 2004
3. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B: Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 58:1311-1317, 2000
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT: Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol 13:1358-1364, 2002
5. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI: Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 344:726-731, 2001
6. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 4:1089-1096, 2004
7. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I: Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. Transplantation 76:730-731, 2003
8. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I: ABO Incompatible Kidney Transplantations Without Splenectomy, Using Antigen-Specific Immunoabsorption and Rituximab. Am J Transplant 5:145-148, 2005

9. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD: ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 75:971-977, 2003
10. Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J.: On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3048-3051
11. Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, Genberg H, Pisarski P, Tufveson G.: Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1153-5.
12. Donauer J, Wilpert J, Geyer M, Schwertfeger E, Kirste G, Drognitz O, Walz G, Pisarski P.: ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. *Xenotransplantation*. 2006 Mar;13(2):108-10.
13. Wilpert J, Geyer M, Teschner S, Schaefer T, Pisarski P, Schulz-Huotari C, Gropp A, Wiesniewski U, Goebel H, Gerke P, Walz G, Donauer J.: ABO-Incompatible Kidney Transplantation-Proposal of an Intensified Apheresis Strategy for Patients with High Initial Isoagglutinine Titers. *Journal of Clin Apheresis* 2007; 22: 314-322.
14. Geyer M, Donauer J, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Wisniewski U, Gropp A, Göbel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Wilpert J.: Preemptive postoperative antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation* 2007; 84(12 Suppl): S40-3.
15. Geyer M, Fischer KG, Drognitz O, Walz G, Pisarski P, Wilpert J: ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab - insights and uncertainties. *Contrib Nephrol*. 2009;162:47-60 Review.
16. Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, Neumann-Haefelin E, Drognitz O, Emmerich F, Walz G, Geyer M: Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 (epub ahead of print)