

6. bis 8. 10. 2011

**20. Jahrestagung
der Deutschen
Transplantations-
gesellschaft**

Regensburg

Deutsche
Transplantations-
gesellschaft

Transplantation 2011 – Es gibt noch viel zu tun!

Hans J. Schlitt und Bernhard Banas, Regensburg

Zur 20. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) e.V. in Regensburg heißen wir Sie herzlich willkommen. Vor knapp 20 Jahren wurde unsere Gesellschaft gegründet, um die Transplantationsmedizin in Deutschland fachübergreifend in organisatorischer, klinischer und vor allem wissenschaftlicher Hinsicht zu fördern.

Durch die großen Anstrengungen der Pioniere, aber auch der vielen nachfolgenden Kolleginnen und Kollegen aus allen Bereichen der Transplantationsmedizin, konnte bereits vieles erreicht werden: Die DTG ist heute nicht nur als die wissenschaftliche Gesellschaft in unserem Gebiet anerkannt, sondern hat auch wichtige Funktionen in der Interaktion mit Institutionen wie der Bundesärztekammer, der DSO und Eurotransplant übernommen. Zudem beteiligt sich die DTG an den Aufgaben der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung und ist natürlich auch ein viel gefragter Ansprechpartner für Patientinnen und Patienten und alle an der Transplantation Interessierten. Die Jahrestagungen der DTG haben stets dazu beigetragen, dass Neuerungen in der Transplantationsmedizin unter allen Beteiligten rasch und offen kommuniziert werden können. Das Interesse hierzu ist auch heuer groß. Von unseren knapp 700 Mitgliedern der DTG wurden mehr als 300 Kongressbeiträge eingesandt, so dass das Organisationskomitee ein hoffentlich für alle Besucher attraktives und wissenschaftlich anspruchsvolles Programm zusammenstellen konnte. Ergänzt wird dieses durch eine umfangreiche Industrieausstellung, tägliche Mittagssymposien und begleitende Veranstaltungen nahestehender Organisationen.

Im Vordergrund steht dieses Jahr besonders der eklatante Organmangel und dessen negative Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Transplantation. Mögliche Lösungsansätze sowie die aktuellen Entwicklungen mit der Novellierung des Transplantationsgesetzes in Deutschland werden ausführlich diskutiert.

Weitere Schwerpunkte werden in diesem Jahr neue immunsuppressive Therapiestrategien und neue grundlagenorientierte Ansätze zu den Mechanismen der Transplantatschädigung und -toleranz sein. Fortführen werden wir die letztes Jahr erfolgreich eingeführten Masterclasses in der Transplantation. Und erstmalig wird sich eine Sitzung speziell mit Neuerungen auf dem Gebiet der Knochenmark- und Stammzelltransplantation beschäftigen.

Im Namen des gesamten Teams des Regensburger Transplantationszentrums freuen wir uns daher sehr, Sie zur DTG-Jahrestagung begrüßen zu dürfen. Wir versprechen Ihnen einen interessanten Kongress und ein attraktives Rahmenprogramm im historischen und dynamischen Regensburg.



Prof. Dr.
Hans J. Schlitt
Kongresspräsident



Prof. Dr.
Bernhard Banas
Kongresspräsident

Tagungssekretäre



Priv.-Doz. Dr.
Carsten Böger



Priv.-Doz. Dr.
Stefan A. Farkas



Priv.-Doz. Dr.
Stephan Hirt



Priv.-Doz. Dr.
Martin Loss



Priv.-Doz. Dr.
Marcus Scherer



© Marcus Kretschmar - Fotolia.com

ALLGEMEINE HINWEISE

6. bis 8. Oktober 2011

20. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft**TAGUNGSORT**Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg**TAGUNGSPRÄSIDENTEN**Prof. Dr. Hans J. Schlitt
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 RegensburgProf. Dr. Bernhard Banas
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg**TAGUNGSSEKRETÄRE**

Priv.-Doz. Dr. Stefan A. Farkas, Priv.-Doz. Dr. Martin Loss, Priv.-Doz. Dr. Marcus Scherer, Priv.-Doz. Dr. Stephan Hirt, Priv.-Doz. Dr. Carsten Böger

VERANSTALTERDeutsche Transplantationsgesellschaft e. V.
DTG Geschäftsstelle, Marion Schlauderer
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
Tel.: +49-941-944-7324, Fax: +49-941-944-7197
dtg.sekretariat@klinik.uni-regensburg.de**TAGUNGSORGANISATION**K.I.T. Congress Incentives GmbH Dresden
Münzgasse 2, 01067 Dresden
Tel.: +49-351-496-7540, Fax: +49-351-495-6116
info@kitdresden.de
www.kitdresden.de und www.kit-group.org

www.dtg2011.de

Mesenchymale Stammzellen

Zelltherapie reduziert den Ischämie-Reperfusionsschaden

Elke Eggenhofer, Regensburg

Für viele Leberkrankheiten ist die Transplantation einer Leber oder Teilleber die einzige Therapie. Deren Erfolgsaussicht ist neben der vorliegenden Grunderkrankung abhängig vom Management der Abstoßungsreaktion. Die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten ist meist lebenslang (mit den damit verbundenen Langzeitnebenwirkungen) nötig. Über die Abstoßungsreaktion hinaus definiert auch die Schädigung des Organs durch warme und kalte Ischämie (IRI, ischemia reperfusion injury) sowie die anschließende Reperfusion das Transplantatüberleben.

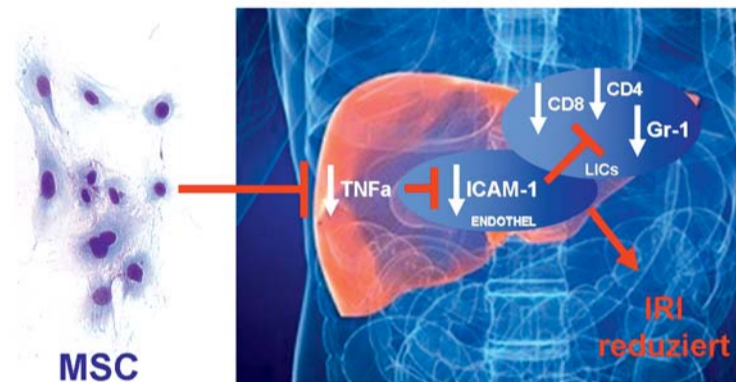
Es konnte gezeigt werden, dass der durch IRI induzierte hepatozelluläre Schaden zu verzögerter Organfunktion und damit zu akuter und chronischer Abstoßung sowie zu schweren Gallengangsdefekten führen kann. Dies ist insbesondere im Hinblick auf den momentanen Organmangel ein großes Problem. Obwohl die Problematik des IRI intensiv untersucht wurde, ist der Pathomechanismus noch unverstanden und damit eine frühe, zielgerichtete Interventionstherapie nicht verfügbar.

MSC als Zelltherapie

Adulte Mesenchymale Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark könnten eine neuartige, gezielte immunsuppressive Zelltherapie der Zukunft werden. Die immunsuppressive Wirkung dieser Zellen wurde ausführlich untersucht und beschrieben [1] und diese Zellen ermöglichen im Tier-

modell der heterotopen Herztransplantation ein Langzeitüberleben ohne zusätzliche Medikamente [2]. Eine Phase-I-Studie, die die Sicherheit der Zellen bei Lebertransplantationspatienten untersucht, ist mo-

mentan am Universitätsklinikum Regensburg in Vorbereitung [3]. In Rahmen des vorliegenden Projektes wurde im Tiermodell untersucht, ob mesenchymale Stammzellen, deren immunsuppressive Eigen-



MSC: Mesenchymale Stammzellen – LICs: Liver infiltrating cells – IRI: Ischemia Reperfusion Injury

Abb. 1: MSC modulieren die Lymphozyten-Endothel-Interaktion durch TNF α -abhängige Regulierung der Zelladhäsionsmoleküle, wie gezeigt am Oberflächenglycoprotein ICAM-1. In Konsequenz wirkt sich das auf verminderte Zellinfiltration (CD4, CD8 und Gr-1) und damit auf die Ausprägung des Leberschadens aus.



Dr. rer. nat. Elke Eggenhofer

schaften hinreichend charakterisiert sind, auch einen positiven Einfluss auf den hepatischen IRI haben.

Dazu wurden allogene MSC intravenös appliziert (0,5 x 10⁶ Zellen pro Maus) und anschließend durch Abklemmen von Vena porta, Arteria hepatica und Gallengang für 45 min ein ischämischer Schaden von 70 % der Leber induziert. Zu einem frühen (3 h) und einem späten (24 h) Zeitpunkt nach Reperfusion wurde die Schwere des IRI gemessen und die Ergebnisse mit denen unbehandelter Kontrolltiere verglichen.

Die Analyse der klinischen Parameter ergab signifikant veränderte Leberwerte (GOT, GPT) 3 Stunden post Reperfusion in der MSC-Gruppe, was erste Rückschlüsse auf eine protektive Wirkung der Zelltherapie bezüglich des Ischämie-Reperfusion-induzierten Schadens der Leber lieferte.

Die Analyse der Genexpression mittels Real-Time-PCR in den mit MSC behandelten Lebern zeigte eine reduzierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen (IFN γ , TNF α , IL-6). Dies korrelierte mit einer reduzierten (TNF α -abhängigen) ICAM-1-Expression auf Endothelzellen, was durch Immunhistochemie auf Proteinebene bestätigt werden konnte.

Desweiteren isolierten wir die Leber infiltrierenden Zellen (LICs, liver infiltrating cells) und analysierten diese durchflusszytometrisch. Es stellte sich heraus, dass nach MSC-Behandlung weniger Gr-1⁺, CD4⁺ und CD8⁺-Zellen in die ischämie Leber einwanderten. Zudem war der

Anteil von Gr-1^{high}-Zellen zugunsten von Gr-1^{intermediate}-Zellen reguliert.

Fazit

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass die Behandlung mit MSC in einem IRI-Mausmodell zur Verringerung des hepatozellulären Schadens führt. Dabei modulieren die MSC die Lymphozyten-Endothel-Interaktion durch TNF α -abhängige Regulierung der Zelladhäsionsmoleküle, wie gezeigt am Oberflächenglycoprotein ICAM-1. In Konsequenz wirkt sich das auf verminderte Zellinfiltration (CD4, CD8 und Gr-1) und damit auf die Ausprägung des Leberschadens aus.

LITERATUR

- 1 Salem HK and Thiemermann C. Stem Cells 2010; 28(3): 585-96. Review.
- 2 Eggenhofer E et al. Transpl Immunol 2011; 25(2-3): 141-7.
- 3 Popp FC et al. J Transl Med 2011; 9: 124.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. rer. nat. Elke Eggenhofer
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
elke.eggenhofer@klinik.uni-regensburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Großer Hörsaal A2

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Basic Science I

Vorsitz: R. Schwinzer, Hannover;
D. Volk, Berlin

High-MELD-Empfänger

Intensivierte Protein-substitution verkürzt Gesamthospitalisierungszeit

Markus Quante, Leipzig

Seit der Einführung der MELD-Allokation stellt das hepatorenale Syndrom bei Patienten mit einem MELD-Score > 30 Punkten eine fast schon obligate Krankheitskomponente dar. Als eine der möglichen pathophysiologischen Ursachen wird eine Hypalbuminämie infolge der Leberinsuffizienz mit einer konsekutiven Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks diskutiert. Eine entsprechende Behandlungsoption stellt eine intensivierete Proteinsubstitution dar, welche aber zunehmend umstritten ist.

Die wissenschaftliche Datenlage zu diesem Thema ist umfangreich, aber insgesamt kontrovers. Im konkreten klinischen Kontext der Lebertransplantation stehen bis dato nur wenige Daten zur Verfügung. Ziel unserer retrospektiven Datenanalyse war es daher, den Einfluss der Proteinsubstitution auf den postoperativen Verlauf nach Lebertransplantation (LTX) bei High-MELD-Empfängern (> 30 Punkte) zu untersuchen.

Hierzu wurden alle 63 Patienten, welche vom 16.12.2006 bis 31.12.2010 mit einem MELD-Wert \geq 30 Punkten an unserem Zentrum transplantiert wurden, analysiert. Innerhalb unseres Gesamtkollektives haben wir eine Patientengruppe mit intensivierter Proteinsubstitution (n=36) und eine Kontrollgruppe (n=27) hinsichtlich Morbidität, Letalität und Liegedauern verglichen. Zur

Vergleichbarkeit wurde die Substitutionsrate von Proteinprodukten (1 Substitutionseinheit = 100 ml Albumin 20 % oder 1 FFP) folgendermaßen definiert: ITS-Aufenthalt (d)/Proteinprodukte (Anzahl der Substitutionseinheiten). In der Gruppe mit intensivierter Proteinsubstitution wurde mindestens alle 2 Tage Protein

substituiert (d. h. Substitutionsquotient < 2).

Ergebnisse

In den Ergebnissen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Empfänger- und Spenderalter, MELD, Kreatinin, kalkulierte GFR sowie Albumin bei Aufnahme auf die



Dr. Markus Quante

Intensivstation. Die Proteingaben im ITS-Verlauf unterschieden sich jedoch signifikant (31,1 intensivierete Proteingruppe vs. 10,4 Kontrollgruppe; p=0,006). Bei Verlegung auf die Normalstation zeigte sich ein signifikant erhöhtes Serum-Albumin in der intensivierten Proteingruppe (27 g/l vs. 23,1 g/l; p=0,019), die GFR stieg im Rahmen des ITS-Verlaufes um 40 % gegenüber 16 % in der Kontrollgruppe an (p=0,16). Bei einer Subgruppenanalyse ohne TRIAS-Patienten (Patienten mit der Notwendigkeit zur Dialyse, Katecholamin- und Beatmungstherapie innerhalb 48 h vor LTX) betrug der GFR-Anstieg sogar 49 % gegenüber 17 % in der Kontrollgruppe (p=0,008). Die ITS-Verweildauer und Gesamthospitalisierung waren in der intensivierten Proteingruppe jeweils 35 % verkürzt (Gesamthospitalisierung 43,7 d vs. 66,6 Tage; p=0,014) (Tab. 1). Das postoperative Überleben innerhalb der Gruppen

zeigte jedoch keinen Unterschied (kumulatives 1-Jahres-Überleben 75,0 % vs. 74,1 %, p=0,967).

Schlussfolgerung

Eine intensivierete postoperative Protein-Substitution nach erfolgter Lebertransplantation verkürzt den ITS-Aufenthalt und signifikant die Gesamthospitalisierung in der Gruppe der High-MELD-Empfänger (> 30 Punkte). Weiterhin zeigt sich eine deutliche Besserung der renalen Funktion in der intensivierten Proteingruppe während des Intensivaufenthaltes, was sich in einem Anstieg der kalkulierten GFR um 40 % widerspiegelt. Ein Einfluss auf das postoperative Überleben zeigt sich beim Vergleich der beiden Gruppen nicht.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Markus Quante
Klinik für Visceral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
markus.quante@medizin.uni-leipzig.de

Tab.: Laborwerte bei Verlegung von der Intensivstation, Anzahl der verabreichten Protein-Produkte und Dauer der Hospitalisierung.

	Intensivierte Proteingruppe (n=36)	Kontrollgruppe (n=27)	p-Wert
Kreatinin	123,17 \pm 98,0 μ mol/l	130,70 \pm 133,02 μ mol/l	0,883
GFR (MDRD-Formel)	44,20 \pm 14,04 ml/min	41,33 \pm 17,11 ml/min	0,550
GFR-Dynamik (Vergleich Aufnahme und Entlassung ITS)	+ 40 %	+ 16 %	0,162
GFR-Dynamik (ohne TRIAS-Patienten*)	+ 49 %	+ 17 %	0,008
Albumin	26,97 \pm 4,67 mg/l	23,13 \pm 3,90 mg/l	0,019
Protein-Produkte	31,11 \pm 35,80	10,37 \pm 13,80	0,006
ITS-Aufenthalt	23,58 \pm 21,04 d	33,22 \pm 33,56 d	0,167
Gesamtaufenthalt	43,72 \pm 24,73 d	66,59 \pm 40,83	0,014

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
08:30–10:00 Uhr
Großer Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Leber und Dünndarm I

Vorsitz: S. Nadalin, Tübingen; M. Loss, Regensburg

Organmangel beheben

Transplantationsgesetz muss grundlegend reformiert werden

Ulrich Frei, Berlin

Derzeit warten in Deutschland etwa 8000 Menschen auf eine neue Niere. Im Jahr 2010 konnten jedoch nur 2272 Nieren nach postmortaler Spende transplantiert werden. Patienten warten durchschnittlich 5–6 Jahre auf das neue Organ, viele verlieren während dieser langen Wartezeit die Transplantierbarkeit, einige auch ihr Leben.

Trotz der verbesserten medizinischen Fortschritte – die Abstoßungsraten sind geringer, die Transplantat-Funktionsrate hat sich erhöht, ein „Old-for-Old-Programm“ wurde aufgelegt, um auch die Organe älterer Spender nutzen zu können, außerdem kann bei der Lebendspende blutgruppenübergreifend transplantiert werden, wodurch Transplantationen möglich sind, die vorher nicht durchführbar gewesen wären – hat sich am eklatanten Organmangel nichts geändert.

Der im April vorgelegte Entwurf zur Änderung des Transplantationsgesetzes, über die bis Ende 2011 entschieden werden soll, würde die Situation nur unwesentlich entschärfen. Zwar ist die flächendeckende Einführung von Transplantationsbeauftragten in allen Entnahmekrankenhäusern positiv zu bewerten und entspricht auch der langjährigen Forderung von Fachgesellschaften, Patientenverbänden, der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetags, aber ein Entspannung der Situation kann nach Ansicht der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie nur durch eine grundsätzliche Novellierung des TPG erreicht werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) möchte daher ihre prinzipielle Forderung bekräftigen, das Transplantationsgesetz zu reformieren und wenn möglich die Widerspruchslösung einzuführen. In Ländern mit einer gesetzlich verankerten Widerspruchslösung wie z. B. Österreich werden die höchsten Organspenderaten erzielt. In einem systematischen Review im British Medical Journal [1] wurde herausgearbeitet, dass die Einführung einer Widerspruchslösung eine Erhöhung der Zahl an Spenderorganen um durchschnittlich 20–30 % bewirkte.

Auch die Mehrheit der deutschen Bevölkerung sprach sich in einer Forsa-Umfrage [2], die im Mai im Auftrag der Techniker-Krankenkasse durchgeführt wurde, für eine tiefgreifende Reform aus: 64 % wünschen eine Gesetzesänderung, davon 41 % eine Entscheidungslösung und 23 % eine Widerspruchslösung. Die DGfN sieht daher einen dringenden Überarbeitungsbedarf am Entwurf zur Änderung des Transplantationsgesetzes und hat ihre Kritikpunkte am 25. Mai 2011 in einer umfassenden Stellungnahme der DGfN dem zuständigen Referatsleiter im Bun-

desministerium für Gesundheit dargestellt.

Es stimmt hoffnungsvoll, dass sich

nach den Anhörungen im Bundestag im Juni 2011 zumindest eine Mehrheit für die sogenannte Entschei-



Prof. Dr. Ulrich Frei

dungsregelung entwickelt hat, der sich auch die Gesundheitsminister der Länder einstimmig ausgeschlossen haben. Auch wenn die DGfN die Widerspruchslösung präferiert, würde bereits die Entscheidungslösung einen Meilenstein für die Transplantationsmedizin bedeuten: All die Menschen, die laut Umfragen zwar per se pro Organspende sind, sich bislang aber dazu nicht konkret geäußert haben, müssten ihre Spendebereitschaft dann dokumen-

tieren. Das würde das Organaufkommen erhöhen und somit die Wartezeit für viele Menschen, die verzweifelt auf ein Spenderorgan warten, verkürzen.

LITERATUR

- 1 Rithalia A et al. BMJ 2009; 338: a3162.
- 2 <http://www.la-krankenkassen.de/krankenkassen/techniker-krankenkasse/pressemitteilungen-organspende-umfrage-im-auftrag-der-techniker-krankenkassen.html>

Quelle: Pressekonferenz 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie vom 10.–13. September 2011 in Berlin.

Das GABO*i*R-Register

Silvia Hils, Freiburg



Silvia Hils, BBA

Der in Deutschland bestehende Organspendermangel veranlasst die Transplantationszentren in hohem Maße dazu, neue Wege zu gehen und neue Therapieoptionen anzubieten. Das GABO*i*R-Register (German ABO-incompatible Registry) ermöglicht die Zusammenführung von Einzeldaten aller in Deutschland blutgruppenungleich nierenlebendtransplantierten Patienten zur medizinischen Auswertung und liefert wertvolle ökonomische Erkenntnisse.

Das Transplantationszentrum Freiburg hat ein Datenregister mit Namen „GABO*i*R“ erarbeitet, das die Möglichkeit bietet, die Einzeldaten aller in Deutschland blutgruppenungleich nierenlebendtransplantierten Patienten zusammenzuführen und medizinisch sowie ökonomisch auszuwerten.

Methodik

Die Daten aller in Deutschland blutgruppeninkompatibel nierenlebendtransplantierten Patienten werden in das Datenregister eingegeben. Es werden Basisdaten zur Transplantation erfasst, es wird ein Desensibilisierungsprotokoll erstellt, in dem Daten zur Rituximabgabe, Antikörperinduktion, oraler Immunsuppression, extrakorporalen Verfahren, Anti-A/B-Titer und Immunadsorptions-

behandlungen erfasst werden. Danach werden die Operationsdaten dokumentiert mit Angaben zu Simultaneingriffen, Tx-Versagen, Rejektionen, perioperativen Infektionen sowie die Entlassparameter. Auch werden jährlich Follow-up-Daten zur aktuellen Immunsuppression, Rejektionen und deren Therapie sowie das Graft-Versagen dokumentiert.

Ergebnis

Nach Start des Verfahrens im April 2004 in Freiburg konnten bis Ende 2010 deutschlandweit 328 ABO-inkompatible Nierenlebendspende-Transplantationen durchgeführt werden. Der Anteil der ABO-inkompatiblen Nierenlebendspende-Transplantation betrug im Jahr 2010 bereits 17 % des gesamten

Nierenlebendspende-Programms. Das Register dokumentiert die medizinischen Daten im Verlauf und es lassen sich wissenschaftliche Publikationen erarbeiten, die die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens belegen.

Auch liegen erste ökonomische Ergebnisse vor. Mit einer Modellrechnung konnte das Transplantationszentrum-Zentrum Freiburg für 64 in Freiburg ABO-inkompatibel nierenlebendtransplantierte Patienten eine Kosteneinsparung durch das Verfahren für die Krankenkassen von knapp 3 Mio. Euro im Vergleich zu dem sonst notwendigen Dialyseverfahren errechnen. Das GABO*i*R-Register ist hierbei ein hochwirksames Instrument zur Dokumentation der Mehrkosten des Verfahrens und schafft ein hohes Maß an Transparenz.

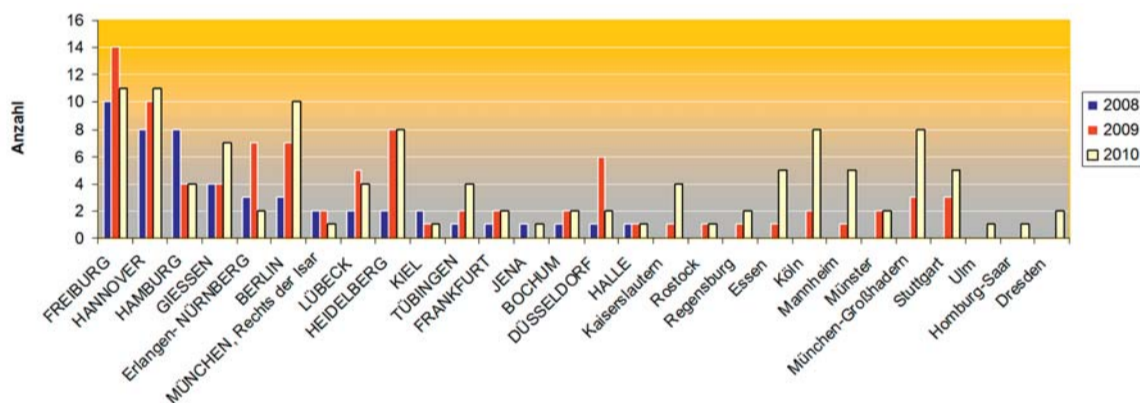


Abb. 1: 2008–2010 durchgeführte blutgruppeninkompatible Nierenlebendspende-Transplantationen aufgeführt nach Transplantationszentren (Quelle: Grafik S. Hils, Daten-Archiv Transplantationszentrum Freiburg 2011).

Die MISOT-I-Studie

Marc-H. Dahlke, Regensburg

Die Lebertransplantation ist eine etablierte Therapie für das Leberversagen im Endstadium, die jedoch für fast alle Patienten eine lebenslange, medikamentöse Immunsuppression notwendig macht.

Obwohl sich diese in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert hat, geht sie noch immer mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen einher, die einerseits durch die Immunsuppression im Allgemeinen (Infektionen, Tumoren) und andererseits durch die medikamentenspezifischen Risiken (Nephrotoxizität, gastrointestinale Problematiken, Wundheilungsstörungen, Hypertonie und Hyperlipidämie usw.) hervorgerufen werden können. Es ist also wichtig und sinnvoll, die derzeit übliche Immunsuppression weiter zu verbessern.

In verschiedenen Arbeiten zur

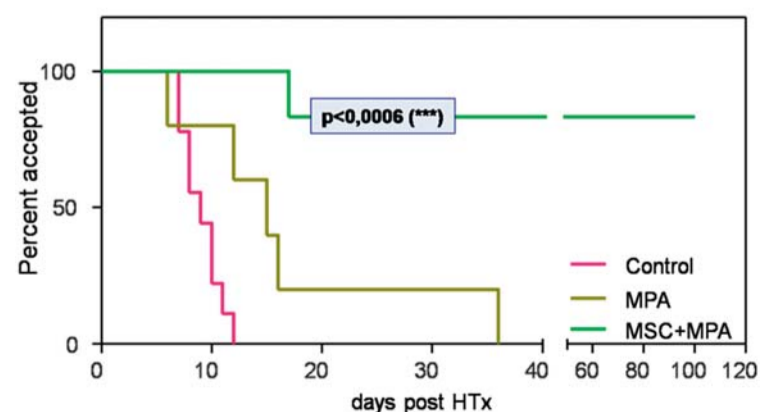


Abb. 1. Heterotope, allogene Herztransplantation im Rattenmodell: Die Kombination von MSC mit niedrig dosierter Mycophenolat-basierter Immunsuppression führt zum Langzeitüberleben des allogenen Transplantats.



Priv.-Doz. Dr. Marc-H. Dahlke

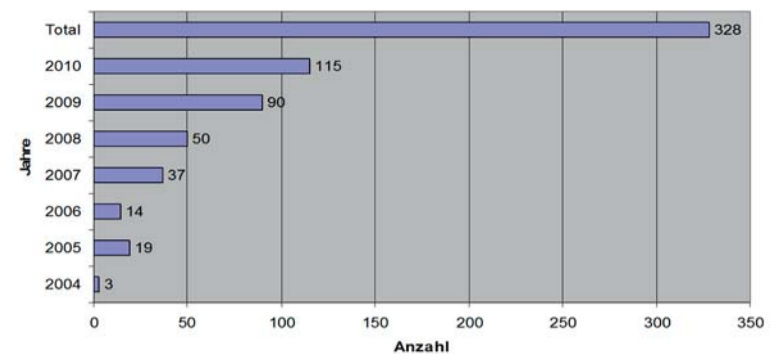


Abb. 2: ABO-inkompatible Nierenlebendspende-Transplantationen in Deutschland von 2004–2010 (Quelle: Grafik S. Hils 2011, Daten Eurotransplant 2011).

Tab. 1: ABO-inkompatible Nierenlebendspende in Deutschland 2008–2010 (Quelle: Tabelle S. Hils, Transplantationszentrum Freiburg 2011. Daten: Eurotransplant 2011).

Jahr	ABO-inkompatible Nierenlebendspende [n]	Zentren	Anteil an Lebendspenden [%]	Lebendspenden [n]
2008	50	15	9	565
2009	86	23	14	600
2010	115	28	17	665

Schlussfolgerungen

Das GABO*i*R-Datenregister wird deutschlandweit wertvolle Erkenntnisse für das Organ- und Patientenüberleben liefern und zur weiteren Etablierung dieses neuen Therapieverfahrens beitragen. Durch das Register wird die Möglichkeit geschaffen, medizinische Langzeitdaten zu erhalten, diese wissenschaftlich auszuwerten und einheitliche Protokollstandards festzulegen. Außerdem wird eine Steigerung des Qualitätsniveaus durch das Erkennen von Problemen durch die Erfassung von z. B. Zusatzeingriffen und Abstoßungen erreicht. Die vorhandenen Rahmenbedingungen werden somit verbessert.

Das Register schafft damit die Voraussetzung zur Steigerung der Nierenlebendspende in Deutschland. Darüber hinaus wird die Auswertung der Registerdaten einen hochsignifikanten ökonomischen und volkswirtschaftlichen Nutzen aufzeigen. Dass dieses neue Verfahren gegenüber der Dialysebehandlung wesentlich kostengünstiger ist, konnte in

Freiburg anhand einer Modellrechnung bereits nachgewiesen werden. Durch die Ausweitung und Etablierung des Programms wird die Anzahl der Nierenlebendspenden weiterhin ansteigen und zu einer Steigerung der Organspende in Deutschland führen.

KORRESPONDENZADRESSE

Silvia Hils, BBA
Transplantationszentrum
Chirurgische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstraße 55
79106 Freiburg i.Br.
silvia.hils@unklinik-freiburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Großer Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Niere II
Vorsitz: B. Krämer, Mannheim;
P. Pisarski, Freiburg

Immuntoleranz haben wir in den letzten Jahren in Kultur- und Transplantationsmodellen gezeigt, dass adulte, adhärenz Stammzellen aus dem Knochenmark – vor allem mesenchymale Stammzellen (MSC) und auch multipotente, adulte Progenitorzellen (MAPC) – die Immunität günstig beeinflussen. Die ersten klinischen Erfahrungen mit diesen Zellpopulationen für andere Indikationen (beispielsweise bei GvHD und Colitis Ulcerosa) liegen bereits vor. Zusätzlich weisen MSC auch einen regenerativen Effekt auf (z. B. in präklinischen Studien zu Nierenversagen und Herzinfarkt). Demzufolge scheint es erfolgversprechend, die Einsetzbarkeit multipotenter adulter Progenitorzellen nach allogener Lebertransplantation im Rahmen einer Phase-I-Studie zu testen. Eine solche Phase-I-Studie (MISOT-I: EudraCT-Nr: 2009-017795-25) bereiten wir zur Zeit an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie in Regensburg vor. Das Studienprotokoll ist von der ortsansässigen Ethik-

kommission bereits genehmigt und veröffentlicht (Popp et. al, Journal of Translational Medicine, 2011). Desweiteren liegt die Studie dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde vor, sodass wir hoffen, im Frühjahr 2012 die ersten Patienten einschließen zu können.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Marc-H. Dahlke, Ph.D.
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
marc.dahlke@klinik.uni-regensburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
10:30–12:00 Uhr
Großer Hörsaal A2

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Immunologie
Vorsitz: K. Kotsch, Innsbruck;
C. Süsal, Heidelberg

JAK-1/3-Inhibierung zur Verhinderung der akuten Organabstoßung

Tobias Gossler und Sonja Schrepfer, Hamburg

Eine lebenslange Immunsuppression nach Herztransplantation ist die unmittelbare Voraussetzung, nicht nur um die akute zelluläre Abstoßungsreaktion zu unterdrücken, sondern auch, um den Patienten mit ihrem neuen Organ ein möglichst langes, mit hoher Lebensqualität verbundenes Leben zu ermöglichen. Die heutzutage eingesetzten Immunsuppressiva sind bereits in der Lage diese Kriterien weitestgehend zu erfüllen,

jedoch sind ihre Wirkungsmechanismen und zellulären Angriffspunkte sehr ubiquitär und unselektiv gerichtet. Dies führt folglich zu unerwünschten Nebenwirkungen für den Patienten wie z. B. Neurotoxizität,

Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Das zukünftige Ziel der Immunsuppression nach Herztransplantation sollten Substanzen darstellen, die in möglichst niedrigen Dosierungen und gezielteren zellulären Angriffspunkten zum gewünschten Erfolg führen.

Wir konnten in einer Studie, die sich mit den neuen selektiven JAK-1/3-Inhibitoren R507 und R545 beschäftigt, zeigen, dass die gezielte Inhibierung der Lymphozytenaktivierung

eine optimale Strategie zur Immunsuppression darstellt. Zur Untersuchung der eingesetzten Substanzen wurden heterotrope Herztransplantationen in Ratten durchgeführt. Die Charakterisierung der Substanzen R507 und R545 im Rahmen von Pharmakokinetikstudien und In-vitro-Enzym-Inhibierungsversuchen konnte zeigen, dass die eingesetzten Substanzen die erwünschten Medikamentenspiegel aufwiesen, bei

FORTSETZUNG AUF SEITE 6

Dynamik des MELD-Scores – Δ -MELD-Score Einfluss auf das Gesamtüberleben

Andreas A. Schnitzbauer, Marcus N. Scherer und Hans J. Schlitt, Regensburg



Prof. Dr.
Hans J. Schlitt

Priv.-Doz. Dr.
Marcus Scherer

Dr. Andreas
Schnitzbauer

Die Einführung des MELD-Scores im Dezember 2006 in Deutschland führte dazu, dass seither überwiegend kritisch kranke Patienten mit hohem MELD-Scores (eingeschränkte Nierenfunktion, dialysepflichtig, Intensivtherapie, beatmungspflichtig, medikamentöse Kreislaufunterstützung) transplantiert wurden [1, 2]. Allerdings, so zeigte eine retrospektive Analyse aus mehreren deutschen Transplantationszentren, führt ein MELD-Score >30 zu einer beinahe 50%igen Mortalität 1 Jahr nach Transplantation [3], was – verglichen mit einer 1-Jahresüberlebensrate von über 80 % bei allen anderen Patienten – ein sehr schlechtes Ergebnis darstellt. Zudem führt die abnehmende Bereitschaft der jungen Bevölkerung zur Organspende dazu (<http://dso.de/grafiken/g14.html>), dass vermehrt auf sogenannte marginale Organe zurückgegriffen werden muss.

Wir untersuchten im Zeitraum von Dezember 2006 bis April 2010 alle 151 primär lebertransplantierten erwachsenen Patienten in Regensburg hinsichtlich der Dynamik ihres MELD-Scores (Δ -MELD-Score) im Zeitraum von 3 Monaten vor Transplantation. Unsere Hypothese lautete, dass ein kurzfristiger Anstieg des MELD-Scores vor Transplantation (d. h. eine kurzfristige Verschlechterung im Sinne einer Dekompensation) ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres postoperatives Überleben darstellt. Die Analysen wurden in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven (log-rank testing) abgebildet.

Im untersuchten Zeitraum wurden am Universitätsklinikum Regensburg 205 Lebertransplantationen durchgeführt. Nach Abzug der Retransplantationen sowie Kindertransplantationen konnten 151 Patienten ausgewertet werden. Die Δ -MELD-Scores wurden folgendermaßen berechnet: MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation minus MELD-Score 3 Monate vor

Transplantation oder minus MELD-Score zum Zeitpunkt der Listung, wenn der Patient kürzer als 3 Monate auf der Warteliste war. Patienten mit HU (hochdringlichem) Status erhielten einen Δ -MELD-Score von 34.

Ergebnisse

Das Patientenalter betrug 54 Jahre, der mediane Δ -MELD-Score betrug 9 (Range: 0 bis 34). Der Nachverfolgungszeitraum betrug 2,1 Jahren im Median (Range: 1 Tag bis 4,1 Jahre). Das Gesamtüberleben aller primär Lebertransplantierten erwachsenen Patienten im untersuchten Zeitraum betrug 78,4 %, das 1-Jahresüberleben 82,2 %. Ein hoher MELD-Score >35 ($n=33$) führte zu einem signifikant schlechteren Gesamt- (62,6 % vs. 81,8 %) ($p=0,009$) und 1-Jahresüberleben (68,7 % vs. 86,8 %) ($p=0,018$). Darüber hinaus sagte eine kurzfristige Dekompensation, abgebildet durch einen Δ -MELD-Score >12 , eine erhöhte Sterblichkeit vorher ($OS_{\Delta\text{MELD}>12}$ vs. $OS_{\Delta\text{MELD}\leq 12}$: 69,6 % vs. 84,9 %, $p=0,025$) (Abb. 1). Hierbei zeigte sich in der Subgruppenanalyse,

dass sich speziell eine Kombination aus hohem MELD >30 und hohem Δ -MELD >12 , also der weiteren Dekompensation eines ohnehin schon schwer leberkranken Menschen, ungünstig auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation auswirkten und das Gesamtüberleben auf 66,9 % sinkt ($p=0,049$) (Abb. 2). Weitere mit ungünstigem Gesamtergebnis einhergehende Faktoren stellte die Transplantation von marginalen Organen in schwer kranken, häufig dekompensierten Patienten (MELD >30) dar. Hier fiel das Gesamtüberleben auf 54,9 % ($p=0,045$) ab (Abb. 3).

Fazit

Zusammenfassend kann aus dieser unizentrischen Untersuchung geschlossen werden, dass die Transplantation von Patienten mit MELD >35 in der derzeitigen Praxis zu einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben führt. Die Verwendung von marginalen Organen ist mit sehr gutem Ergebnis möglich, allerdings sollte man diese marginalen Organe in Patienten mit einem niedrigeren

MELD (unter 30) transplantieren. Der untersuchte Δ -MELD-Score könnte einen neuen präoperativen Score zur Abschätzung des Transplantationsrisikos darstellen. Unsere Daten implizieren darüber hinaus, dass Patienten, die präoperativ dekompensiert und mit hohem MELD-Scores auf den Intensivstationen liegen, nicht für eine gute Intensivtherapie „bestraft“ werden, also ihre MELD-Punkte im Falle einer Rekompensation verlieren, sondern beispielsweise in Form eines „Frozen“-MELD für einen bestimmten Zeitraum (7 bis 14 Tage) behalten und in diesem Zeitraum – auch im Falle einer Rekompensation – mit einem gleichbleibenden MELD weiter vordringlich transplantiert werden können. Dies könnte möglicherweise zu einem besseren Ergebnis der Patienten mit einem MELD >35 führen. Nichtsdestotrotz zeigen unsere Daten im Vergleich zu publizierten Daten aus anderen deutschen Zentren gewisse Diskrepanzen. Daher wäre es wünschenswert, wenn es, neben uni- und multizentrischen

Analysen [3–7], ein deutsches Lebertransplantationsregister gäbe, das prospektive, qualitätskontrollierte und monitorierte Daten der Lebertransplantation in Deutschland aus der Zeit vor Transplantation und nach Transplantation liefert und somit eine präzise Analyse der deutschen Daten mit entsprechender Anpassung und Anwendung prädiktiver Faktoren zur Verbesserung der nationalen Allokationsregeln erlaubt.

LITERATUR

- Schlitt HJ et al. Z Gastroenterol 2011; 49: 30-8.
- Wiesner R et al. Gastroenterology 2003; 124: 91-6.
- Weismuller TJ et al. Transpl Int 2011; 24: 91-9.
- Benckert C et al. Scand J Gastroenterol 2011; 46: 941-8.
- Weismuller TJ et al. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 736-46.
- Weismuller TJ et al. Transpl Int 2009; 22: 970-8.
- Weismuller TJ et al. Hepatology 2011 [Epub ahead of print].

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Andreas Schnitzbauer
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
andreas.schnitzbauer
@klinik.uni-regensburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
08:30–10:00 Uhr
Großer Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Leber und Dünndarm I
Vorsitz: S. Nadalin, Tübingen; M. Loss, Regensburg

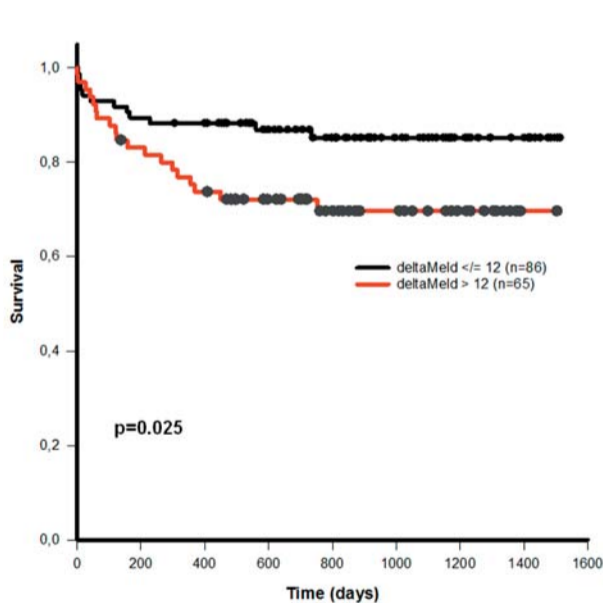


Abb. 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Δ MELD-Score >12 und Δ MELD-Score ≤ 12 .

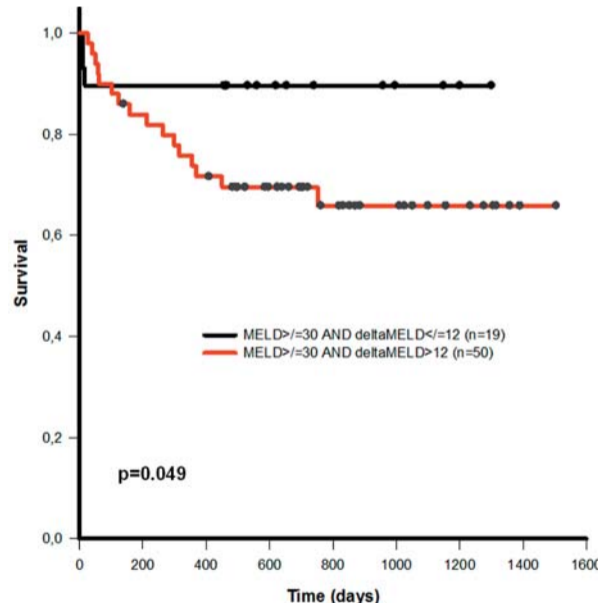


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Kombination von MELD- und Δ MELD-Score.

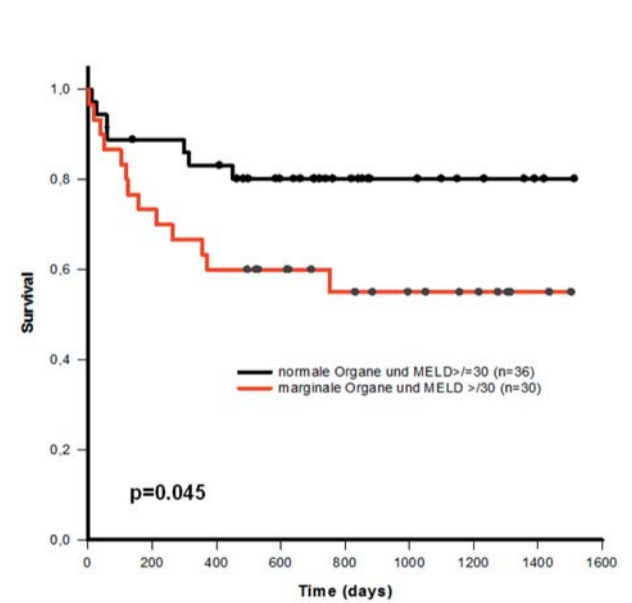


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit der Organqualität und MELD-Score.

FORTSETZUNG VON SEITE 5
JAK-1/3-Inhibierung zur Verhinderung der akuten Organabstoßung

selektiver Inhibierung von JAK-1/3-abhängigen Signalwegen. Histologische und immunohistochemische Untersuchungen zeigten, dass R507 und R545 im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe sig-

nifikant weniger mononukleäre Zellinfiltration wie CD68+-Makrophagen und CD3+-Lymphozyten in den Transplantaten aufwiesen. Dementsprechend war die akute Abstoßungsreaktion nach der ISHLT-Klassifikation signifikant vermindert. Die systemische Th1-Antwort, mittels ELISPOTs, zeigte eine signifikant reduzierte Lymphozytenaktivierung. Die Produktion von donorspezifischen

Antikörpern durch B-Zellen war ebenfalls signifikant reduziert. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass beide untersuchten selektiven JAK-1/3-Inhibitoren R507 und R545 vielversprechende neue Immunsuppressiva sind, die eine vorteilhafte Pharmakokinetik und biologische Aktivität besitzen und effektiv die akute Abstoßungsreaktion vermindern können.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Sonja Schrepfer
Herzzentrum Hamburg
Transplant and Stem Cell Immunobiology
Lab (TSI)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
schrepfer@stanford.edu

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Hörsaal A2

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG

Basic Science I
Vorsitz: R. Schwinzer, Hannover;
D. Volk, Berlin

INOmax® erhält Zulassung für Erwachsene, Kinder und Jugendliche bei Herzoperationen

INOmax®, ein medizinisches Inhalationsgas, das in Deutschland exklusiv von Linde Gas Therapeutics vertrieben wird, wurde im März von der Europäischen Kommission für Patienten aller Altersklassen bei peri- und postoperativer pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer

Herzoperation zugelassen.

Das Medikament enthält Stickstoffmonoxid (NO) als Wirkstoff. Es wird in Verbindung mit künstlicher Beatmung für die Behandlung bestimmter Formen des Lungenhochdrucks eingesetzt. Seit 2001 besteht eine europäische Zulassung für die

Behandlung von Neugeborenen ab der 34. SWW mit hypoxischer respiratorischer Insuffizienz, um die Sauerstoffaufnahme zu verbessern und dem Patienten möglichst Eingriffe wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zu ersparen.

Mit der neu zugelassenen Indikation im Bereich der Herzchirurgie wird eine seit langem gestellte Forderung von Anästhesisten, Intensivmedizi-

nern und Herzchirurgen erfüllt, die von den deutschen Fachgesellschaften DGAI und DGTHG in einer S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten gemeinsam publiziert wurde.

Während einer Herzoperation kommt es bei den Patienten häufig zu einer pulmonalen Hypertension. Klinische Studien haben gezeigt, dass INOmax® diese Erhöhung des pul-

monalarteriellen Drucks reduziert, wodurch sich insgesamt die Hämodynamik und die Sauerstoffzufuhr verbessern. Nach einer Herzoperation senkt INOmax® den pulmonalarteriellen Druck selektiv und verbessert damit die rechtsventrikuläre Funktion und Sauerstoffversorgung.

Quelle: PK Linde Gas Therapeutics am 12.09. in Berlin.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Hans J. Schlitt
Prof. Dr. Bernhard Banas

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-413)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 31/35. Jahrgang
Berlin, im August 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de



Hohe Wirksamkeit und Sicherheit

Intraoperative Hochdosis-Induktion mit ATG-Fresenius

Jürgen Kaden, Berlin



Priv.-Doz. Dr. Jürgen Kaden

Bei der Transplantation solider Organe beginnt mit Öffnung der Gefäßanastomosen die Ausbildung einer Wirt-anti-Transplantatreaktion. Auf der Grundlage einer Vielzahl experimenteller Daten [Review: 1, 2] war es aus immunologischer Sicht geboten, die Rezipienten bereits vor Kontaktnahme mit den Antigenen des Transplantates einer speziellen Immuntherapie zu unterziehen. Eine erfolversprechende Strategie schien in Anbetracht (a) der Kürze der für eine Vorbehandlung zur Verfügung stehenden Zeit, (b) den im Prozess der Sensibilisierung eingeschlossenen polyvalenten Zell-Zell-Wechselwirkungen sowie (c) der unserem Immunsystem inhärenten Redundanz der Einsatz polyklonaler antilymphozytärer Antikörper zu sein.

Das ATG-Fresenius (ATG-F) erfüllte die mit dieser Idee verbundenen Erwartungen: 1. Starke T-Zelldepletion bereits zum Zeitpunkt der Anastomosenfreigabe, die eine maximale Immunsuppression zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes zwischen dem Immunsystem des Rezipienten und dem neuen Organ anzeigt, und 2. die Erzielung einer Immunmodulation durch eine Vielzahl von Antikörpern gegen ko-stimulatorische Antigene sowie Adhäsions- und Aktivierungsantigene, wodurch die Ausbildung eines perioperativen Transplantat-schützenden Milieus initiiert wird.

Am 07.02.1990 wurde deshalb im ehemaligen Nierentransplantationszentrum im Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin, mit der intraoperativen Infusion einer hohen ATG-F-Dosis (9 mg/kg KG) zusätzlich zu der üblichen Triple-Drug-Therapie (TDT) mit Cyclosporin, Azathioprin und Steroiden bei den Nierentransplantat-Empfängern begonnen. Die zur Rejektionsbehandlung vom Hersteller empfohlene Tagesdosis beträgt hingegen nur 3 mg/kg KG.

Im Vergleich zur alleinigen TDT bewirkt die zusätzliche intraopera-

tive Hochdosis-Induktion (HDI) mit ATG-F eine signifikante Verlängerung des 10-Jahres-Transplantatüberlebens bei gleichzeitiger Steigerung der Zahl rejektionsfreier Verläufe.

Die zu Beginn der neuen Therapieoption von uns ausgeführte „matched-pair“-Studie zeigte bereits nach einem Jahr signifikante Differenzen zugunsten der ATG-Induktion, weshalb es für uns nicht gerechtfertigt schien, eine prospektive randomisierte Studie anzuschließen. Andere Transplantationszentren führten solche Studien durch und bestätigten unsere Ergebnisse [3].

Da eine Erhöhung der „Nettoimmunsuppression“ mit einer Vermehrung oder Verstärkung unerwünschter Reaktionen vergesellschaftet sein könnte, war es von großer Bedeutung, die Häufigkeiten des Auftretens von Infektionen und Malignomen in Abhängigkeit von dem immunsuppressiven Regime im Langzeitverlauf zu analysieren.

Patientengut

Die retrospektive Auswertung umfasst insgesamt 760 Rezipienten (38,2 % Frauen und 61,8 % Männer) im Alter von $42,4 \pm 12,3$ Jahren bei einer mittleren Beobachtungszeit von $82,8 \pm 53,1$ Monaten. Die Patienten erhielten initial entweder eine TDT allein (n=238) oder in Kombination mit einer intraoperativen

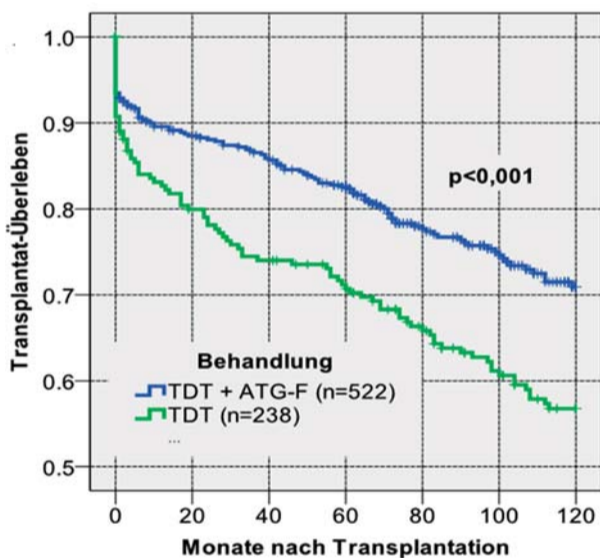


Abb. 1: Signifikante Verbesserung des 10-Jahres-Transplantatüberlebens (TDT: Triple-Drug Therapie [Cyclosporin + Azathioprin + Steroide]; TDT+ATG-F: TDT + intraoperative Hochdosis-induktion mit ATG-Fresenius [9 mg/kg]).

Organtransplantation

Transition nach pädiatrischer Nierentransplantation

Lars Pape, Hannover



Prof. Dr. Lars Pape

Eine erfolgreiche Transition, d. h. eine erfolgreiche Überleitung von Jugendlichen mit besonderem medizinischem Versorgungsbedarf (chronisch Erkrankte) von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin hat zum Ziel, den Gesundheitszustand zu erhalten und zu verbessern, die Gesundheitskompetenz des einzelnen zu fördern und zu unterstützen, die individuelle Selbstbestimmung und Entscheidungs- und Kommunikationsfähigkeit zu verbessern, um eine größtmögliche Unabhängigkeit und Lebensfreude zu erzielen.

Hierfür ist ein multidimensionaler und multidisziplinärer Prozess, der neben medizinischen Bedürfnissen vor allem psychosoziale, sowie schulische und berufliche Aspekte einschließt notwendig [1]. Dementsprechend müssen auch die Lösungsansätze multidimensional sein und unterschiedliche Berufsgruppen, An-

gehörige und Selbsthilfegruppen einbeziehen. Als Hauptproblem erwies sich in der Vergangenheit die mangelnde Koordination der unterschiedlichen Teilnehmer am Behandlungs- und Betreuungsprozess. Des Weiteren zeigte sich, dass differente Behandlungsstile, Zugangswege und Betreuungskonzepte wenig

untereinander abgestimmt erschienen.

Hieraus ergeben sich wesentliche Punkte, die berücksichtigt werden sollten [1, 2, 3, 4]. Die Transition, ein Prozess, der über einen längeren Zeitraum läuft, muss früh und langfristig geplant und initiiert werden. Sinnvoll erscheint, dass schon mit ca. 14 Jah-

Tab. 1: Verbessertes Transplantatüberleben ohne Erhöhung der Infektions- und Malignomraten.

Parameter	TDT + HDI (n=522)	TDT (n=238)	p
Infektionen bakteriell	106 (20,3 %)	36 (15,1 %)	0,089
davon Pneumonien	16 (3,1 %)	3 (1,3 %)	0,139
mykotisch	19 (3,6 %)	10 (4,2 %)	0,109
CMV-Infektionen	234 (44,8 %)	60 (25,2 %)	<0,001
CMV-Erkrankungen	97 (18,6 %)	37 (15,5 %)	0,308
Herpes zoster	15 (2,9 %)	3 (1,3 %)	0,175
Malignome	23 (4,4 %)	5 (2,1 %)	0,118
PTLD	2 (0,4 %)	1 (0,4 %)	0,940

TDT: Triple-Drug-Therapie (Cyclosporin + Azathioprin + Steroide)
HDI: Hochdosisinduktion mit ATG-Fresenius (9 mg/kg)

Hochdosisinduktion mit ATG-F (n=522). Wir verglichen diese Kohorten hinsichtlich der Inzidenzraten für Infektionen, Malignome und PTLD.

Ergebnisse

• Bei vergleichbar hohem Patientenüberleben war das 10-Jahres-Transplantatüberleben (Zensierung bei 120 Monaten) in der ATG-Kohorte signifikant besser als in der TDT-Kohorte (95%-KI: 94,5–101,7 vs. 78,6–91,1 Monate; Log-Rank-Test: $p < 0,001$) (Abb. 1).

• Die Verbesserung des Langzeit-Transplantatüberlebens ging nicht mit einer Zunahme von Malignomen oder klinisch apparenten Infektionen einher (Tab. 1).

• Lediglich asymptomatische CMV-Infektionen, gemessen an der CMV-IgM-Antikörper-Serokonversionsrate, wurden häufiger in der ATG-Kohorte gefunden (Tab. 1).

• Die CMV-Infektionen/Erkrankungen hatten bei folgendem Prophylaxe-/Therapiemanagement keinen Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben:

1. eine CMV-Prophylaxe mit Cytotec (Biotest) erfolgte ausschließlich in der CMV-IgG-Kombination „Donor positiv/Rezipient negativ“.
2. Ein sofortiger Therapiebeginn mit Cytotec und Gancyclovir erfolgte beim erstmaligen Nachweis von pp65 bzw. beim Auftreten erster Symptome einer CMV-Erkrankung.

Es gab keinen Unterschied in den präoperativen CMV-IgG-Antikörperkonstellationen beider Kohorten.

Schlussfolgerungen

Die Analyse zeigt, dass die Überlegenheit einer intraoperativen Hochdosisinduktion mit ATG-F im Vergleich zur alleinigen TDT hinsichtlich der Verbesserung des Langzeit-Transplantatüberlebens nicht mit einer Erhöhung des Risikos für Infektionen oder Malignome assoziiert ist. Insofern kann diese sichere und effiziente ATG-F-Induktion (unabhängig von der Basisimmunsuppression) empfohlen werden.

LITERATUR

- 1 Kaden J. Ann Transplant 2002; 7: 4.
- 2 Kaden J et al. Z Urol Nephrol 1983; 76: 413
- 3 Kaden et al. Ann Transplant 2009; 14: 7.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Kaden
Torstraße 201
10115 Berlin
cokaden321@aol.com

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
16:30 Uhr
Verbindungsang A-A2 1. OG
und Foyer A2 EG

Posterbegehung I

ren vom Pädiater die Transition thematisiert und ein individueller Plan für den Patienten erstellt wird. Nicht zu vernachlässigen ist, dass auch den Eltern ausreichende Zeit bleibt, sich auf den Übergang vorzubereiten. Neben dem chronologischen Alter sollte der aktuelle Gesundheitszustand, die körperliche und seelische Reife, die Selbstständigkeit und Bereitschaft, Verantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen, berücksichtigt werden und alle Beteiligten sollten ihre Bereitschaft bekunden [5]. Neben medizinischen muss auch auf psychosoziale Aspekte, auf die Schule bzw. den Beruf eingegangen werden. Die Einbeziehung von Selbsthilfegruppen ist wichtig. Hilfreich ist ein „Transitionslotse“, ein verantwortlicher Mitarbeiter (in der pädiatrischen Nephrologie der MHH beispielsweise als „Case-Manager“ bezeichnet), der dem Patienten und der Familie während

des Transitionsprozesses zur Seite steht und jederzeit für Fragen und organisatorische Probleme da ist. Dieser ist kein Arzt. Als Vorbereitung auf die Transition ist eine Schulung mit eigens entwickeltem Informationsmaterial für Patient und Eltern wichtig, aber es ist auch sinnvoll, dem zukünftigen behandelten Team eine „Transitions-Zusatzqualifikation“ anzubieten. Langfristig ist eine Integration des Transitionsproblems in Aus-, Fort- und Weiterbildung der unterschiedlichen Gesundheitsberufe notwendig.

Wichtig sind auch ein Besuch der Erwachsenenambulanz bzw. Station und ein Treffen nicht nur mit den behandelnden Ärzten sondern mit dem gesamten Team (Schwestern, Arzthelferinnen, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten, Sozialarbeitern, Repräsentant der Selbsthilfegruppe). Eine gute Zusammenarbeit

Tregs induzieren immunologische Toleranz

Elmar Jaeckel, Hannover



Dr. Elmar Jaeckel

Die Verhinderung einer Abstoßung nach Transplantation solider Organe erfordert heutzutage die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva. Obwohl diese akute Abstoßungen verhindern und therapieren können, ist ihr Stellenwert im Rahmen der chronischen und der humoralen Abstoßungen noch unklar. Die fehlende Spezifität der Immunsuppression bedingt zudem häufigere Infekte und die vermehrte Entwicklung von malignen Erkrankungen. Ziel wäre es deshalb eine immunologische Toleranz für das transplantierte Organ zu erreichen, ohne die Immunkompetenz des Patienten zu beeinflussen.

Die Akzeptanz fremden Gewebes ohne chronische Immunsuppression wird als immunologische Toleranz bezeichnet. Vereinzelt Patienten, welche ihre Immunsuppression beendet haben, zeigen, dass diese operationale Toleranz auch bei Patienten zu erreichen ist. Dennoch war es in der Vergangenheit schwer, Protokolle zur Toleranzinduktion von Nagetiermodellen in die Klinik zu übertragen.

Die adaptive Immunantwort der

Lymphozyten ist maßgeblich an der Abstoßung von Organen beteiligt. Wir haben in den vergangenen 15 Jahren jedoch gelernt, dass diese Effektorzellen unter anderem durch regulatorische T-Zellen (Tregs) kontrolliert werden können. Es konnte gezeigt werden, dass Tregs auch in Tiermodellen mit Induktion einer Allotoleranz eine große Rolle spielen. Gleichsam können sie nach Stammzelltransplantation eine Graft-vs.-Host-Erkrankung verhindern ohne

den Graft-vs.-Tumor-Effekt zu hemmen. Letzteres hat dazu geführt, dass derzeit an mehreren Orten in der Welt Studien zum Einsatz von Tregs nach Stammzelltransplantation laufen. Im Gegensatz dazu gibt es bislang keine Protokolle, welche durch den alleinigen Transfer von Tregs, eine Toleranz gegenüber immunogenen soliden Organen induzieren können. Daneben besteht augenblicklich eine große wissenschaftliche Kontroverse, ob die Tregs nach Transfer in Patienten einen stabilen Differenzierungsphänotyp haben. Es gibt nämlich Hinweise, dass diese Zellen unter Entzündungsbedingungen ihre regulatorische Eigenschaften verlieren können und zu Effektorzellen werden können, welche dann eine Abstoßung bewirken. Wir haben deshalb eine Methode entwickelt, eine große Anzahl allospezi-

fischer Tregs durch retrovirale Transduktion mit dem Transkriptionsfaktor Foxp3 zu erzeugen. Da Nieren, Lebern und Herzen in Nagetiermodellen nur wenig immunogen sind, haben wir unsere Transplantationsexperimente mit Hauttransplantationen über komplette MHC-Mismatche durchgeführt. Dies sind mit die stärksten Abstoßungsreaktionen, welche in Nagetieren induziert werden können. Wir konnten erstmals nur durch den einmaligen Transfer von allospezifischen Tregs eine Abstoßung komplett verhindern. Wir identifizierten daraufhin die Mechanismen dieser potenten Allotoleranz. Wir konnten zeigen, dass sich die regulatorischen T-Zellen im Empfänger stark vermehren und sich im allogenen Gewebe stark anreichern. Ferner konnte erstmals ein Langzeitüberleben dieser Zellen nach Transfer dokumentiert werden. Die Anreicherung dieser immunmodulierenden Zellen im transplantierten Gewebe ist so stark, dass dieses allogene Gewebe auf einen weiteren Empfänger weitertransplantiert werden kann, ohne abgestoßen zu werden.

Während aktuell in klinischen Studien nach Stammzelltransplantation polyspezifische Tregs eingesetzt werden, zeigten diese nach solider Organtransplantation nur eine sehr eingeschränkte Wirkung. Durch die Verwendung von Tregs, welche das Transplantat spezifisch erkennen, konnte eine Abstoßung jedoch kom-

plett verhindert werden. Wir schließen daraus, dass es im Rahmen der Organtransplantation sehr wichtig ist, welche Antigene Tregs erkennen können. Schließlich konnten wir noch zeigen, dass die von uns übertragenen Tregs durch die Transduktion mit Foxp3 sehr stabil sind und ihre regulatorische Eigenschaften auch nach einer Transplantation nicht verlieren.

Zusammenfassung

Zusammengefasst konnten wir erstmals nur durch den Transfer von regulatorischen T-Zellen eine stabile Toleranz nach Organtransplantation erreichen. Die Tatsache, dass dies in einem sehr immunogenen Hauttransplantationsmodell möglich war, lässt darauf hoffen, dass ähnliche Therapien auch zukünftig beim Menschen erfolgreich sein könnten. Die Arbeiten wurden durch den Sonderforschungsbereich 738 der Deutschen Forschungsgemeinschaft und durch das Integrierte Forschungs- & Behandlungszentrum Transplantation des BMBF gefördert.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Elmar Jaeckel
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
jaeckel_elmar@yahoo.com

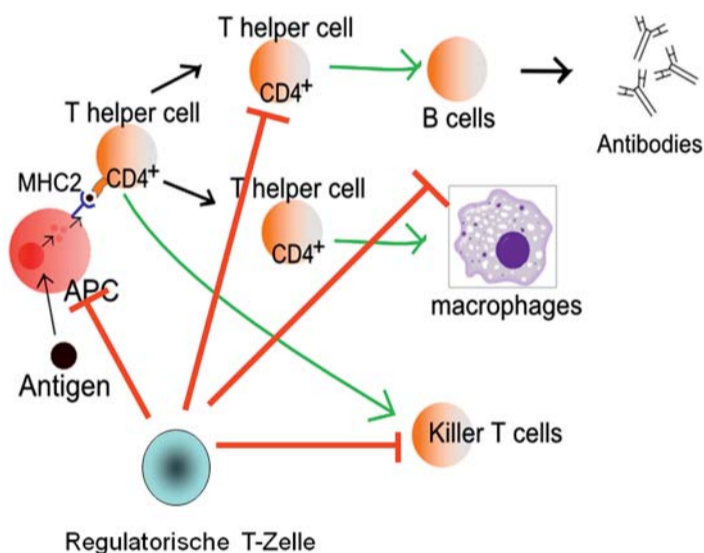


Abb. 1: Regulatorische T-Zellen können zahlreiche Immunantworten hemmen.

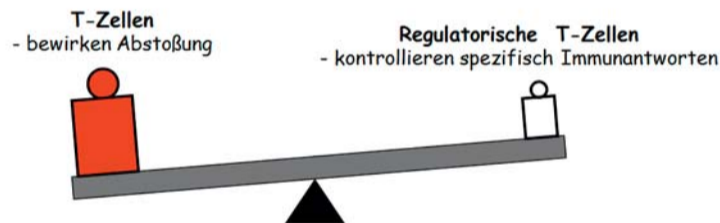


Abb. 2: Regulatorische T-Zellen, welche das Transplantat erkennen, können die Balance der Immunantwort in Richtung Toleranz verschieben und Abstoßungen verhindern.

FORTSETZUNG VON SEITE 8 Transition nach pädiatrischer Nierentransplantation

beider Teams in Pädiatrie und Erwachsenenephrologie verbessern die Situation für die Betroffenen maßgeblich.

Bezüglich einer Verbesserung des Übergangs auf der Systemebene sollte beispielsweise zwischen Spezialisten, Hausarzt und Krankenkassen ein standardisierter Vertrag festgelegt werden, wie z. B. im Berliner Projekt bei Kindern mit Epilepsie oder Diabetes zwischen DRK-Kliniken Berlin Westend, den Leistungserbringern und den Kostenträgern. Dies sollte auch zu einer Verbesserung der oft problematischen hausärztlichen Versorgung führen, die bei einer reinen Betreuung beim Erwachsenenmediziner zu kurz kommen kann. Wichtig erscheint auch die Aufhebung der Sektorengrenze (keine strenge Trennung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung). Innerhalb eines Krankenhauses können Institutsambulanzen die Versorgungssituation verbessern. Auch das Konzept von sozialpädi-

atrischen Zentren im Sinne „Sozialmedizinischer Zentren“ könnte für diese jungen Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen ein gutes Angebot darstellen, für welches bislang neben Strukturen maßgeblich eine Finanzierung fehlt. Eine adäquate Vergütung, die den organisatorischen und personellen Mehraufwand berücksichtigt und Investitionen für Schulungsprogramme für Patienten und Mitarbeiter ermöglicht, ist somit unabdingbar. Dabei muss nach einer Phase mit Modellmaßnahmen jetzt eine Aufnahme in die Routineversorgung möglich sein.

In der Kindernephrologie in Hannover wurde ein Transitionsmodell initiiert, in dem der Transferprozess zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr beginnt. Er berücksichtigt folgende Elemente: Chronologisches Alter, Gesundheitszustand, körperliche Reife sowie psychosoziale Aspekte. Hierfür werden ein Transitionsteam, ein individuell festgelegter Transitionsplan, gemeinsame Sprechstunden mit internistischen Nephrologen sowie Besprechungen und Schulungskonzepte eingesetzt. Eine Evaluation des Transitionserfolges wird

durchgeführt. Wichtige ergänzende Elemente des hannoverschen Modells sind z. B. das Transferprogramm „Endlich Erwachsen“ und computergestützte Schulungsmodelle wie „OTIS“. Dauerhaft kann eine erfolgreiche Transition in einem Team, das aus internistischen und pädiatrischen Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern und Schwestern besteht, nur dann konsequent erfolgen, wenn eine Finanzierung dieses Aufwandes durch die Krankenkassen gesichert wird. Eine gelungene Transition kann nach einer Nierentransplantation zu einem längeren Transplantatüberleben mit einer längeren Unabhängigkeit von einer chronischen Nierenersatztherapie beitragen.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Lars Pape
Medizinische Hochschule Hannover, KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
lars.pape@kfh-dialyse.de

Vortrag gehalten anlässlich der 107. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., 22. bis 25. 9. 2011 in Bielefeld.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
12:15–13:15 Uhr
Kursraum I/II A2

SATELLITENSYMPOSIUM

Generische Immunsuppression: was dürfen wir erwarten?

Vorsitz: Prof. Dr. med. Bernhard Krämer, Mannheim

Haben wir die richtigen Erwartungen an die Bioäquivalenz?

Prof. Dr. Peter Langguth, Mainz

Erwartet und gefordert – die klinische Datenlage

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Barten, Leipzig

Kosteneffektivität und therapeutische Effektivität – widersprüchliche Erwartungen?

Dr. med. Peter Fröhling, Potsdam

Mit freundlicher Unterstützung der
Teva Deutschland GmbH



PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Hörsaal A2

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Basic Science I

Vorsitz: R. Schwinzer, Hannover;
D. Volk, Berlin

Therapieansätze

Initiale NTX-Nichtfunktion

Peter Schnülle, Mannheim

Verspätet einsetzende Transplantatfunktion (DGF) stellt ein in der Frühphase nach Nierentransplantation bereits determinierendes Ereignis dar, das die Langzeitfunktion des Transplantates und auch die Überlebensprognose des Nierentransplantierten bestimmt [1].

Register-basierte Analysen haben als maßgebliche Risikofaktoren in erster Linie die Dauer der kalten Ischämiezeit und das Alter des Organspenders identifiziert, neben Faktoren wie Geschlecht des Empfängers, CMV-Status und das Vorhandensein Panelreaktiver Antikörper [2]. Zudem ist die Organspende nach zirkulatorischem Kreislaufstillstand häufiger mit einer verspätet einsetzenden Transplantatfunktion assoziiert.

Organisatorische Verbesserungen zur Reduktion der kalten Ischämiezeit haben zu weniger DGF geführt [3]. Die Auswirkungen auf die Langzeitfunktionsraten bleiben allerdings marginal, solange die kalte Ischämiezeit 18–24 Std. nicht übersteigt [4].

Pulsatile Maschinenperfusion

Inwieweit pulsatile Maschinenperfusion an Stelle von konventioneller statischer Kältekonserverung den Ischämieschaden zu reduzieren vermag, wurde anhand einer im Eurotransplantbereich durchgeführten, breit angelegten randomisierten klinischen Studie überprüft [5]. Der primäre Endpunkt der Studie, definiert als Notwendigkeit zumindest einer Dialysebehandlung innerhalb der

ersten postoperativen Woche, trat mit signifikant geringerer Häufigkeit nach Maschinenperfusion auf (absolute Risikoreduktion 5,6 %). Daraus errechnet sich eine Anzahl von 18 notwendigen Behandlungen mit dem LifePort Kidney System, um bei einem Transplantatempfänger Dialysepflichtigkeit nach Transplantation zu vermeiden. Interessanterweise war die Behandlung mit dem LifePort Kidney System auch mit einer um 4 % verbesserten Transplantatfunktionsrate nach 1 Jahr assoziiert. Bei Analyse des „Extended Data Set“, das nachträglich den Einschluss von zusätzlichen Spendern mit zirkulatorischem Kreislaufstillstand der Maastricht Kategorie 3 für eine Subgruppenanalyse ermöglichte, schienen Empfänger von Spenderorganen aus dieser Hochrisikogruppe besonders zu profitieren [5]. Allerdings blieben diese Daten nicht unwidersprochen. Eine mit vergleichbarem Design in Großbritannien durchgeführte Studie konnte den Vorteil zugunsten der wesentlich aufwendigeren und kontinuierlichen Maschinenperfusion für die letztgenannte Hochrisikogruppe nicht bestätigen [6].

Rekombinante Superoxiddismutase

Da unter statischen Kältekonserverungsbedingungen vermehrt freie Sauerstoffradikale anfallen, denen maßgebliche pathogenetische Bedeutung für die Entstehung des Ischämie-/Reperfusionsschadens beigemessen wird, hatte die Münchener Arbeitsgruppe um Professor Walter Land bereits in den 80er Jahren versucht, den Ischämie-/Reperfusionsschaden durch intraoperative Gabe von humaner rekombinanter Superoxiddismutase (rh-SOD) zu mitigieren. Enttäuschenderweise zeigte die Intervention keinen Einfluss auf die Frühfunktion der transplantierten Nieren. Erst die erneute Analyse der Studiendaten im Langzeitverlauf offenbarte, dass rh-SOD mit einer maßgeblich verbesserten Transplantatfunktionsrate nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren und signifikant weniger akuten Abstoßungsepisoden assoziiert war [7].

Low-Dose-Dopamin

Behandlung des hirntoten Organspenders mit Low-Dose-Dopamin (4 µg/kg/min) bereits auf der Intensivstation vor der Organentnahme



Prof. Dr. Peter Schnülle

dagegen führt zu verbesserter Frühfunktion nach Nierentransplantation. Dies ist das Ergebnis einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie, die 487 Transplantatempfänger an 60 Studienzentren im Eurotransplantbereich eingeschlossen hat. Die Wirkung von Dopamin war verstärkt, wenn die Nieren erst nach einer kalten Ischämiezeit von mehr als 17 Std. transplantiert wurden. Bei diesen Patienten zeigte sich auch ein Vorteil auf die Transplantatfunktionsrate nach 3 Jahren. Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Hypothese, dass Dopamin nicht rezeptorvermittelt, sondern aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften die zu transplantierenden Nieren vor Kältekonserverungsschäden zu schützen vermag [8].

Glukokortikoide und Desmopressin

Dagegen blieb eine Hochdosistherapie mit Glukokortikoiden im hirntoten Organspender mindestens 3 Stunden vor der Organentnahme wirkungslos, obwohl durch GenChip-Analysen gezeigt werden konnte, dass die durch den Hirntod induzierte systemische Entzündungsreaktion in den peripheren Organen unterdrückt wurde [9]. Desmopressin, das zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus im hirntoten Organspender gegeben wird, scheint insbesondere bei kurzer kalter Ischämie und Dopaminvorbehandlung die Langzeitfunktion nach Nierentransplantation günstig zu beeinflussen. Dies hat die Post-hoc-Datenanalyse der Dopaminstudie ergeben [10]. Der Effekt beruht mög-

licherweise darauf, dass Desmopressin durch Bindung an endotheliale V2-Vasopressin-Rezeptoren zu cAMP vermittelter Exozytose der Weibel-Palade-Körperchen führt. Weibel-Palade-Körperchen enthalten koagulatorische Faktoren wie von-Willebrand-Faktor und zahlreiche proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-8 und Angiopoietin-2. Da Weibel-Palade-Körperchen im intakten Endothel als Stress-responsive Entzündungsmediatoren wirken, könnte deren Entleerung durch gezielte pharmakologische Intervention vor der Transplantation dazu beitragen, das Ausmaß des endothelialen Reperfusionsschadens zu reduzieren.

Zusammenfassung

Die aktuelle Evidenzlage weist darauf hin, dass neuartige Therapieansätze, die im Sinne einer Präkonditionierung oder optimierten Organkonserverung bereits vor dem eigentlichen Transplantationsprozess einsetzen, es ermöglichen, die funktionelle Organqualität nebenwirkungsfrei für den Nierentransplantatempfänger zu verbessern.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE
Prof. Dr. med. Peter Schnülle
V. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor Kutzer Ufer 1–3
68167 Mannheim
peter.schnuelle@umm.de

Vortrag gehalten anlässlich der 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 10. bis 13. 9. 2011 in Berlin.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
12:15–13:15 Uhr
Großer Hörsaal A

SATELLITENSYMPOSIUM

Immunsuppression im Dialog – Perspektiven für Therapie und Diagnostik

Vorsitz: Prof. Dr. med. Bernhard Banas, Regensburg
Prof. Dr. med. Peter Schemmer, Heidelberg

12.15 Uhr

Optimierung der Therapie mit der retardierten Formulierung von Tacrolimus nach Nierentransplantation: Ergebnisse der OSAKA-Studie

Dr. med. Frank Lehner

12.35 Uhr

LiMax – Optimierung der Tacrolimus-Therapie nach Lebertransplantation

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Stockmann

12.55 Uhr

Therapeutisches Drug Monitoring: „State of the Art“ und Optionen für Biomarker

Prof. Dr. Dr. h. c. Michael Oellerich

Mit freundlicher Unterstützung der
Astellas Pharma GmbH



Limitierender Faktor

Chronische Lungen-Allograft-Dysfunktion

Vivian Arias Herrera, München



Vivian Arias Herrera

Die chronische Lungen-Allograft-Dysfunktion (CLAD) ist der limitierende Hauptfaktor hinsichtlich des Überlebens nach Lungentransplantation. CLAD geht mit einer heterogenen Pathogenese einher, bestehend aus Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) und dem neu in der Literatur beschriebenen restriktiven Allograft-Syndrom (RAS).

Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Prävalenz von RAS unter den Lungentransplantierten sowie die Beschreibung eines möglichen negativen Einflusses von RAS auf die Überlebensrate.

Methoden

Deskriptive, retrospektive Studie über einen Zeitraum von 3,5 Jahren anhand Kaplan-Meier-Analyse, T-Test und „cross tabulation“.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 105 Lungenrezipienten konsekutiv beobachtet, hiervon wurden 19 Patienten mit einer CLAD (FEV₁ < 80 %, Ausgangswert) identifiziert. Unter den Patienten mit CLAD hatten 12 ein RAS (TLC < 90 %) entwickelt und 7 Patienten ein BOS (TLC > 90 %). Hinsichtlich

demografischer Daten zeigte sich kein statistischer Unterschied. Die erste FEV₁ nach LTx war mit 1,75 l ± 0,36 l (p=0,0031) signifikant höher in der Gruppe der RAS-Patienten, wobei die letzte als auch die beste gemessene FEV₁ statistisch keinen Unterschied aufwies. Dennoch zeigte sich eine signifikant höhere Überlebensrate in der BOS-Gruppe (p=0,038). Die Beobachtungszeit war dabei für beide Gruppen statistisch nicht unterschiedlich. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 7 der 12 RAS-Patienten, jedoch keiner der 7 BOS-Patienten verstorben.

Zusammenfassung

Ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen der RAS- und der BOS-Gruppe legt nahe, dass RAS, wie schon in früheren Stu-

dien beschrieben, einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate nach LTx haben könnte.

KORRESPONDENZADRESSE

Vivian Arias Herrera
Transplantationszentrum München der LMU
Marchioninistraße 15
81377 München
vivian.arias_herrera@med.uni-muenchen

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
08:30–10:00 Uhr
Kleiner Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Thorakale Organe
Vorsitz: Ch. Schmid, Regensburg

Programmierte Nekrose

Nekroptose trägt zum renalen Ischämie/Reperfusionsschaden bei

Andreas Linkermann, Kiel



Dr. Andreas Linkermann

Programmierter Zelltod (PCD) wurde bis vor wenigen Jahren synonym mit Caspase-vermittelter Apoptose verwendet. Neuere Daten belegen allerdings, dass auch Nekrose genetisch determiniert und durch Ligand/Rezeptor-Interaktionen vermittelt sein kann. Dies scheint eine weitaus größere klinische Bedeutung zu haben als zunächst angenommen.

Nephrologen nutzen seit jeher den Begriff der akuten Tubulusnekrose zur Charakterisierung von akutem Tubuluszelltod im Rahmen von Ischämie. Die verschiedenen Signalwege, welche zum Anschwellen der Zelle, zum frühzeitigen Verlust der Plasmamembranintegrität und zur intensiven Entzündungsreaktion führen, werden unter dem Sammelbegriff der programmierten Nekrose (PN) zusammengefasst. Als Nekroptose wird diejenige PN bezeichnet, welche sich durch den spezifischen *receptor-interacting kinase 1* (RIP1)-Inhibitor Necrostatin-1 (Nec-1) verhindern lässt oder von *receptor-interacting kinase 3* (RIP3) abhängig ist (Abb. 1). Nekroptose kann, wie auch Apoptose, durch TNFR1 oder Fas vermittelt werden. Blockade von Fas-Ligand (FasL) führt im Mausmodell des renalen Ischämie/Reperfusionsschadens (IRI) zur Protektion. Möglicherweise trägt Nekroptose auch zum kürzlich beschriebenen FasL-vermittelten Brudermord unter renalen Tubuluszellen bei [1]. Wir haben Nekroptose als wesentliche am IRI beteiligte Form des PCD identifiziert (Abb. 2).

Programmierter Zelltod, Apoptose und Nekroptose

PCD beschreibt auf molekularer Ebene einen kontrolliert ablaufenden Zelltod. Mittlerweile sind verschiedene Wege des Caspase-unabhängigen Zelltods (CICD) bekannt [2]. Formen des CICD, welche zum frühen Verlust der Membranintegrität sowie einem Anschwellen der Zellorganellen mit anschließender Ruptur der Plasmamembran führen, werden als programmierte Nekrose (PN) bezeichnet [3]. Der Begriff Nekroptose beschreibt diejenige RIP3-abhängige PN, welche durch den hochspezifischen RIP1-Blocker Necrostatin-1 verhindert werden kann [3, 4]. Die intrazellulären Apoptose-Signalwege downstream des TNFR1 und Fas zeigen wesentliche Gemeinsamkeiten. Durch Rezeptor-trimerisierung bildet sich zunächst ein Komplex I aus. Ausschlaggebend für die Entscheidung zwischen NF- κ B-vermitteltem Überleben der Zelle und PCD ist die Anlagerung diverser intrazellulärer Adapterproteine. Abbildung 1 verdeutlicht stark vereinfacht den Ablauf dieser Signalwege am Beispiel des TNFR1. Eine wegweisende Rolle kommt der Polyubiquitinierung von RIP1 zu. Im Falle von deubiquitiniertem RIP1 kann sich der sogenannte Komplex

Ia entwickeln, welcher den vollständigen Ablauf des Caspase-8-abhängigen Apoptoseprogramms zur Folge hat [5]. Die Ausbildung des Komplexes IIa wird in verschiedenen Situationen verhindert. Beispielsweise blockiert das Kuhpockenvirus-Protein crmA den Komplex, oder er kommt nicht in voller Konformation zustande, weil das Adapterprotein FADD oder die Caspase-8 fehlen [3, 6]. In diesen Fällen entsteht durch Anlagerung von RIP3 der Komplex IIb, welcher zur Nekroptose führt. Der spezifische Inhibitor der Kinase Domäne von RIP1, Necrostatin-1 (Nec-1) verhindert die Ausbildung eines Komplex IIb und stellt daher ein neuartiges Therapeutikum dar, mit welchem Nekroptose geblockt werden kann. Ein durch Nec-1 vermittelter protektiver Effekt wird von einigen Autoren aufgrund der für Kinaseinhibitoren außerordentlich hohen Spezifität als In-vivo-Nachweis von Nekroptose angesehen [3].

Nachweis von RIP1 und RIP3 im renalen Tubulussystem

Monoklonale Antikörper gegen FasL haben sich als effiziente PCD-Blocker erwiesen [7, 8]. Dosisabhängig ist der

inhibitorische monoklonale α -FasL-Antikörper MFL3 in der Lage, den Kreatininanstieg und die Letalitätsrate im Cisplatin-induzierten Nierenversagen zu verringern [1]. Untersuchungen in immundefizienten SCID-Beige-Mäusen sowie frisch isolierten Tubuli aus *green-fluorescent protein* (gfp)-transgenen Mäusen ermöglichten in diesem Modell den Nachweis von Tubulus-spezifischem FasL-vermitteltem Brudermord [1]. Interessanterweise sind in diversen renalen Zelllinien die Schlüsselmoleküle der Nekroptose exprimiert (Abb. 2A, B). Die Relevanz von Nekroptose im renalen Ischämie/Reperfusionmodell wird in Abbildung 2C–E verdeutlicht. Interessanterweise lässt sich durch reine Apoptoseblockade mit zVAD kein protektiver Effekt erzielen, wohl aber durch Necrostatin-1 (Abb. 2C–E). Außerdem ist bekannt, dass MFL4 (ein dem MFL3 sehr ähnlicher monoklonaler anti-FasL-Antikörper) im IR-Modell protektiv wirkt. FasL-vermittelter tubulärer Brudermord ist daher möglicherweise Nekroptose-vermittelt. Diese Hypothese wird zusätzlich gestärkt, da sich die erreichte Protektion durch additive

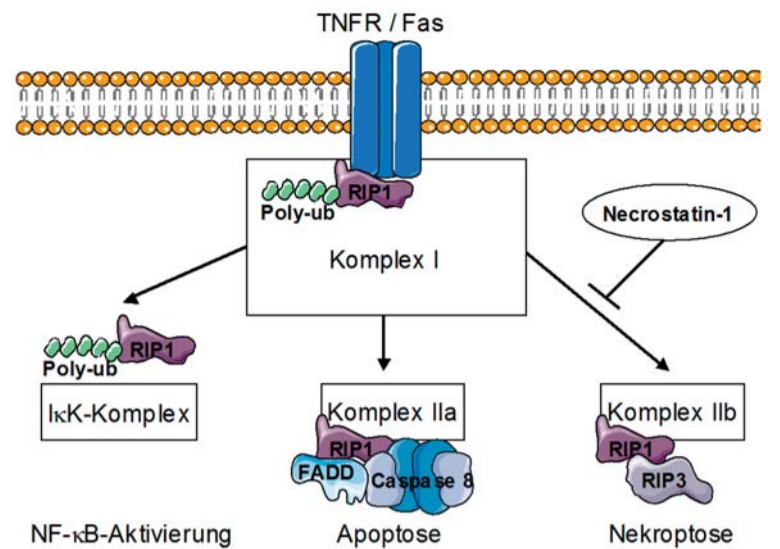


Abb. 1: Aktuelles Konzept von Todesrezeptor-vermittelter NF- κ B-Aktivierung und Induktion von programmiertem Zelltod (PCD). TNFR-1 Stimulation durch TNF α führt zur Ausbildung des membran-nahen Komplex I. Als maßgeblichen Bestandteil enthält dieser polyubiquitiniertes RIP1. Dies führt zur NF- κ B-Aktivierung und dem Überleben der Zelle (Survival-Signal). Bleibt diese Polyubiquitinierung von RIP1 aus, so kann sich durch Anlagerung von FADD und damit verbundener Rekrutierung von aktivierbarer Caspase-8 der Apoptose-auslösende Komplex IIa ausbilden. Voraussetzungen für den Ablauf von Nekroptose sind neben der Deubiquitinierung von RIP1 der Ausfall des funktionstüchtigen Komplexes IIa sowie wahrscheinlich die Phosphorylierung von RIP1 durch RIP3. Wird RIP1 durch den spezifischen Inhibitor Necrostatin-1 (Nec-1) gehemmt, kann sowohl in vitro als auch in vivo die Ausbildung des Komplexes IIb und somit Zelltod verhindert werden. Im Rahmen der Transplantation könnte Nec-1 bereits zum Zeitpunkt der Tx-Explantation verabreicht werden.

Applikation von Nec-1 zu MFL3 nicht von der Behandlung mit einzelnen Substanzen unterscheidet.

Zusammenfassung

Nekroptose trägt im Gegensatz zur Apoptose entscheidend zur Pathogenese der renalen Ischämie/Reperfusion bei. Der spezifische RIP1-inhibitor Necrostatin-1 (Nec-1) bietet sowohl in vitro als auch in vivo die Möglichkeit der gezielten Nekroptoseblockade. Erste In-vivo-Ergebnisse im renalen Ischämie/Reperfusionmodell weisen auf eine außerordentliche pharmakologische Potenz von Nec-1 hin. Zukünftig werden klinische Studien zeigen müssen, inwieweit der protektive Effekt von Nec-1 im Rahmen der Nierentransplantation *delayed graft function* verhin-

dern und das *outcome* von Transplantation insgesamt verbessern kann.

LITERATUR

- 1 Linkermann A et al. *Kidney Int* 2011; 79: 169-78.
- 2 Holler N et al. *Nat Immunol* 2000; 1: 489-95.
- 3 Vandenamee P et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 700-14.
- 4 Kaiser WJ et al. *Nature* 2011; 471: 368-72.
- 5 Kramer PH et al. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 532-42.
- 6 Krautwald S et al. *J Biol Chem* 2010; 285: 19997-20005.
- 7 Linkermann A et al. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1417-26.
- 8 Linkermann A et al. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 119-34.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Andreas Linkermann
Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schittenhelmstraße 12
24105 Kiel
linkermann@nephro.uni-kiel.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Großer Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Niere II
Vorsitz: B. Krämer, Mannheim;
P. Pisarski, Freiburg

ANKÜNDIGUNG

30. Nov. – 3. Dez. 2011
DIVI Kongress 2011

KONGRESSORT:
Congress Center Leipzig

KONGRESSPRÄSIDENT:
Prof. Dr. med. Gerhard Jorch
Universitätskinderklinik
39120 Magdeburg

www.divi2011.de

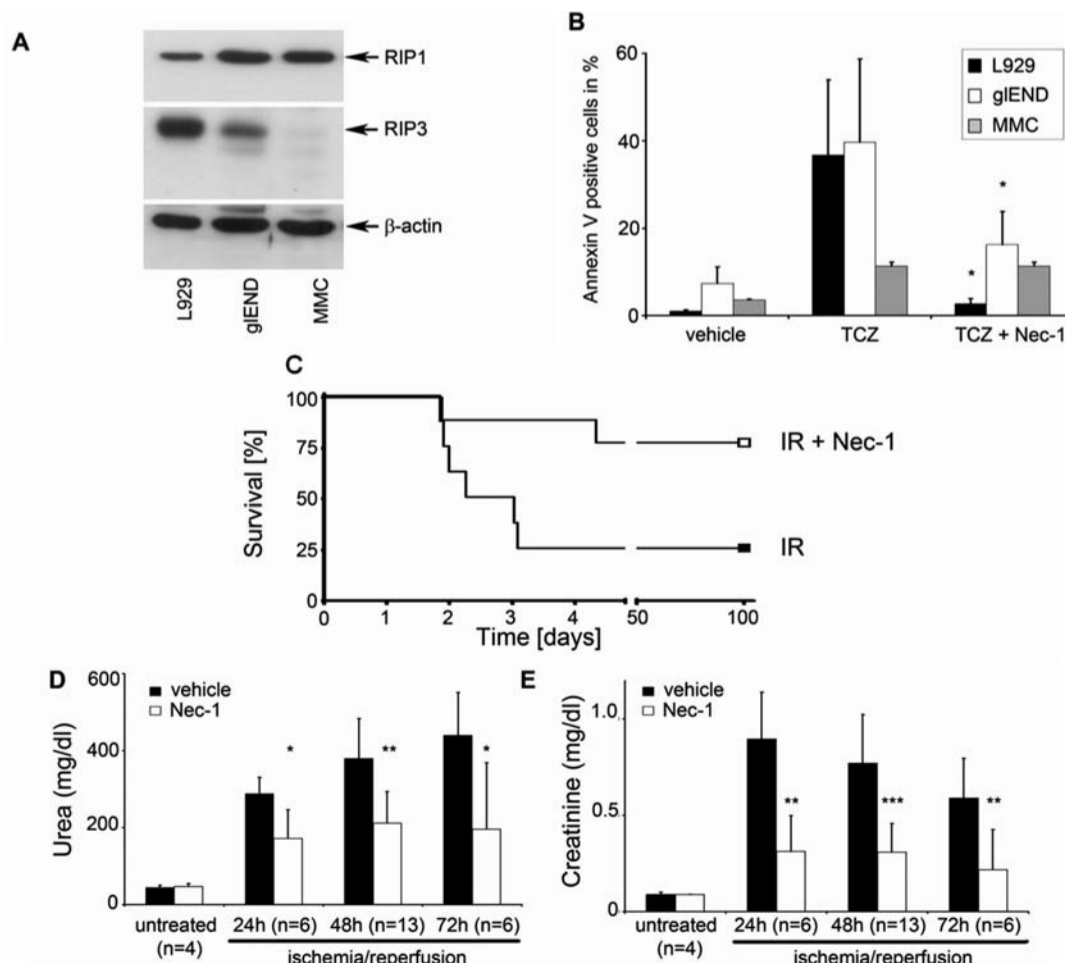


Abb. 2: Nekroptose trägt entscheidend zum renalen Ischämie/Reperfusionsschaden bei. (A) Nachweis von Schlüsselmolekülen der Nekroptose in verschiedenen Nierenzelllinien mittels Western-Blot. (B) Nachweis von TNF α /zVAD/CHX (TCZ)-vermittelter Nekroptose in gIENDs. (C) Inhibition von Nekroptose durch den RIP1-spezifischen Inhibitor Necrostatin-1 (Nec-1) führt zum Überlebensvorteil nach renaler Ischämie/Reperfusion in C57Bl/6 Mäusen. (D + E) Linderung des akuten, durch Ischämie/Reperfusion ausgelösten Nierenversagens durch Zugabe von Nec-1.

Allokation von Pankreata

Geringe Ausschöpfung von Spenderorganen

Martin Loss, Regensburg

Trotz des herrschenden Organmangels werden durchaus nicht alle der zur Transplantation angebotenen Organe genutzt. Diese eingeschränkte Ausschöpfung von Spenderorganen, im Angelsächsischen auch als „under-utilization“ bekannt, ist besonders ausgeprägt im Bereich der Pankreastretransplantation. Auswertungen von Eurotransplant (ET) aus dem Jahr 2009 zeigten, dass im ET-Bereich nur etwa 25 % der Pankreata, die angeboten werden, am Ende transplantiert wurden. Bislang fehlen systematische Auswertungen dazu, auf welcher Stufe diese Organe verloren gehen bzw. welche Gründe der geringen Ausnutzung der Organangebote zugrunde liegen.

Die Studie SPOnTAn (Strukturen und Prozesse in der Organentnahme und -Allokation) sollte untersuchen, wie sich in Deutschland die Ausschöpfung von gemeldeten Pankreata im Detail darstellt und wie sich die schlechte Ausschöpfungsrate erklärt. Dabei sollte analysiert werden, an welchen Punkten im Prozessablauf Organe „verloren gehen“, und aus welchen Gründen Pankreata abgelehnt oder nicht implantiert werden. Geklärt werden sollte zudem, inwieweit die medizinischen Kriterien zur Nicht-Annahme bzw. Nicht-Transplantation einheitlich eingesetzt werden und wie sich individuelle Einschätzungen und Abweichungen erklären.

Hierzu wurden im ersten Schritt die Allokationsprotokolle aller bei ET gemeldeten möglichen Spender aus Deutschland, deren Pankreas zur Transplantation angeboten wurde, im Zeitraum von 2005–2009 (n=1769) analysiert. Betrachtet wurden dabei die klinisch-demographischen Spenderkriterien sowie alle protokollierten Ablehnungsgründe der jeweiligen Organangebote.

Insgesamt wurden im untersuchten Zeitraum 656 der 1769 gemeldeten Spenderorgane transplantiert (37 %) (Abb. 1). Der Großteil der Organe wurde im Schritt der telefonischen Allokation abgelehnt (43 %), 13 % wurden aufgrund des makroskopi-

schen Befundes bei der Explantation nicht entnommen, 7 % nach Ankunft des Organes im Transplantationszentrum verworfen. Die transplantierten Pankreata wurden im Median beim dritten Angebot akzeptiert. Nicht transplantierte Organe wurden im Median 5 Zentren bzw. 8 Patienten angeboten, bevor sie verworfen wurden. Die jeweiligen Ablehnungsgründe wurden genauer untersucht, und die Spendercharakteristika der abgelehnten mit denen der akzeptierten Pankreata verglichen.

Im Median wurde 1,7 (0–8) unterschiedliche Ablehnungsgründe pro

Organ angegeben (1,4 für transplantierte bzw. 1,8 für verworfene Organe). Zu den häufigsten Gründen für die Ablehnung gehörten spenderbezogene Faktoren (Laborwerte, Spenderalter, Dauer des Intensivaufenthalts, Reanimation). Bei der Betrachtung einzelner Ablehnungsgründe fanden sich ausgeprägte Inkonsistenzen. So war beispielsweise der Intensivaufenthalt der Spender von Organen, die transplantiert wurden, in der Tat kürzer als der der Spender, deren Pankreata nicht transplantiert wurden (3,4 Tage vs. 5,1 Tage). In der Untergruppe der



Priv.-Doz. Dr. Martin Loss

Spender mit einem Intensivaufenthalt von 4–7 Tagen (n=442) wurden 10 % aufgrund „langer Intensivzeit“ abgelehnt; von diesen konnten 33 % schließlich transplantiert werden. In dieser Untergruppe wurden 30 % nie wegen „Intensivzeit“ abgelehnt. Auch Organe von Spendern, die 8–11 Tage auf Intensivstation verbracht hatten (n=237) wurden in 39 % mit dem Verweis auf die Intensivdauer abgelehnt (26 % davon letztendlich doch transplantiert), während in dieser Gruppe 14 % nie mit dem Grund „Intensivzeit“ abgelehnt wurden und transplantiert wurden. Sogar Spender, die nicht länger als 3 Tage auf Intensivstation lagen, wurden wegen Dauer der Intensivbehandlung nicht akzeptiert (n=12), während 15 Pankreata transplantiert wurden, deren Spender länger als 12 Tage eine Intensivbehandlung erhalten hatten. Die Untersuchung ergab zudem, dass 30 Pankreata wegen Entnahmebedingter Beschädigung verworfen werden mussten (entspricht 4 % aller explantierten Organe).

Diese uneinheitlichen Bewertungen zeigten sich auch bei anderen Ablehnungsgründen wie Spenderalter, Body-Mass-Index oder Reanimation. Der P-PASS als Score zur Einschätzung der Organqualität zeigte

zwar signifikant niedrigere Werte bei den Spendern, deren Organe transplantiert wurden (16 vs. 18), dieser Unterschied ist aber klinisch wenig relevant. Zudem war die Spanne der P-PASS bei transplantierten und nicht transplantierten praktisch gleich (9–24/25).

Um die Ablehnungsgründe sowie die Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung besser beurteilen zu können, wurden deutschlandweit 11 semistandardisierte Interviews mit Transplantationschirurgen aus verschiedenen Transplantationszentren geführt. Auch diese Interviews ergaben, dass die Beurteilung der Spenderkriterien uneinheitlich und wenig standardisiert ist. Auch nichtmedizinische Gründe wie Vertrauen in den Explanteur oder das Wissen um vorherige Ablehnungen haben einen Einfluss auf die Entscheidung, ein Pankreas abzulehnen oder anzunehmen. Es muss diskutiert werden, ob eine Standardisierung der Ablehnungskriterien, z. B. aufgrund von Evidenzbasierung oder Konsensus-Prozessen, machbar und sinnvoll ist. Zudem sollte diskutiert werden, wie technische Gründe (Schädigung des Organs während und nach der Explantation), die zu einem Verlust des Organs führen, verhindert werden können.

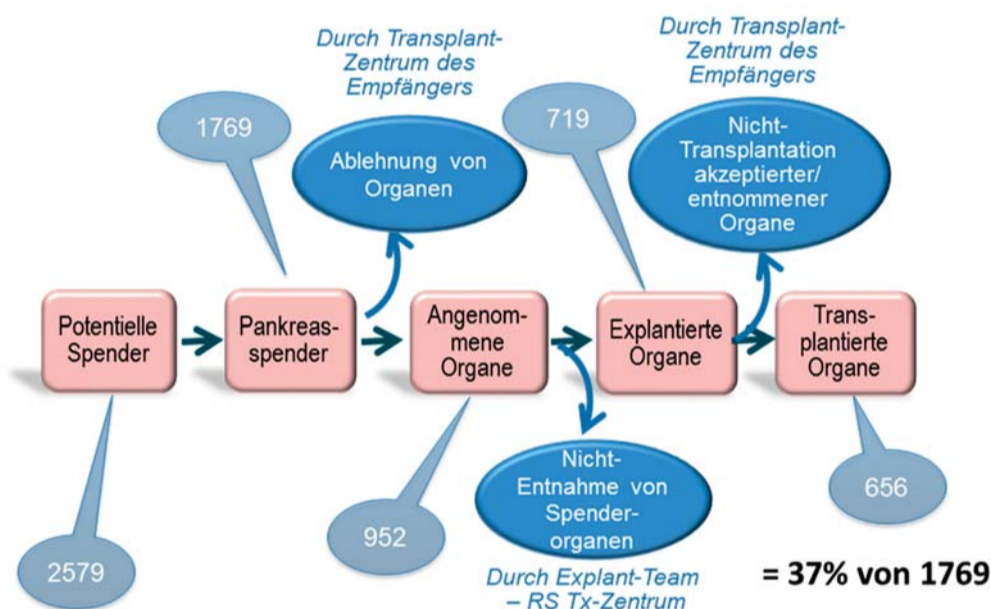


Abb. 1: Zahlen für alle in Deutschland gemeldeten Spender 2005–2009.

Humorale Abstoßung nach Organtransplantation

Immunadsorption – Nachweis von Antikörpern im Eluat

Dagmar Barz¹, Duska Dargun² und Silke Rummler¹

Patienten auf der Warteliste werden regelmäßig auf das Vorhandensein von HLA-Antikörpern getestet und ein positives Crossmatch ist eine Kontraindikation für die Durchführung einer Organtransplantation. Eine Bestimmung von Non-HLA-Antikörpern erfolgt hingegen weder vor noch nach einer Transplantation.

Material und Methoden

Wir untersuchten 13 organtransplantierte Patienten, die nach humoraler Abstoßung (NTX: n=9, HTX: n=3) mit insgesamt 69 Immunadsorptionen (IA) behandelt wurden (Median: 3–10 IA). Die so gewonnenen 69 Eluate wurden mittels Komplement-abhängigem lymphozytotoxischen Test (LCT), „solid-phase enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA) und Luminex® Analyse auf Antikörper untersucht

(HLA-I/-II, Non-HLA-Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, AT1/2-Rezeptor und ETA-Rezeptor). Parallel dazu bestimmten wir die Antikörper-Titer im Patientenserum vor und nach Immunadsorption.

Ergebnisse

Die Höhe der Antikörper-Titer gegen HLA-Antigene in den Eluaten reichte von 1 : 4 bis 1 : 256, die gegen GP-IIb/IIIa von 1 : 1 bis 1 : 32, gegen GP-Ib/IX von negativ bis 1 : 32 und gegen

GP-Ia/IIa von 1 : 1 bis 1 : 16. In 78 Prozent der Eluate (44/57) konnten Antikörper gegen den AT1/2-Rezeptor nachgewiesen werden und in 82,46 % (47/57) Antikörper gegen den ETA-Rezeptor.

Durch die im Verlauf abfallenden Antikörpertiter konnten wir die wirksame Elimination transplantatgebundener Antikörper zeigen. Weder vor noch nach IA ließen sich in den Patientenserum Antikörper gegen GP-IIb/IIIa, GP-Ib/IX, GP-Ia/IIa



Prof. Dr. Dagmar Barz

nachweisen. Mittels Lymphocyte-Cytotoxicity-Testung fanden sich HLA-Antikörper in 32 % der Patientenserum, aber in 53 % der Eluate. Wurden ELISA und Luminex® eingesetzt, gelang der Nachweis von HLA-Antikörper vor IA in 50 % Patientenserum und in 100 % der Eluate. Patienten mit Anti-AT1/2- und Anti-ETA-R-AKs (38 %) und anderen Non-HLA-Antikörpern zeigten regelmäßig Abstoßungsreaktionen im Vergleich zu Patienten mit HLA-Antikörpern.

Schlussfolgerung

Bei der Antikörper-vermittelten humoralen Abstoßung sind die sowohl die HLA- als auch die Non-HLA-Antikörper an das Transplantat gebunden. Das Hauptproblem besteht darin, diese Antikörper im Serum der Patienten vor und nach Immunadsorption nachzuweisen. Die diagnostische Sensitivität des Komplement-abhängigen lymphozytotoxischen Tests erweist sich in

dieser Situation als nicht ausreichend. Wir sprechen uns dafür aus, alle Patienten auf der Warteliste auf Non-HLA-Antikörper zu screenen.

Die Autoren: ¹ Universitätsklinikum Jena, Institut für Transfusionsmedizin, Jena; ² Charite, Medizinische Klinik, Berlin

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dagmar Barz
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Jena
Stoysstraße 3, 07742 Jena
dagmar.barz@med.uni-jena.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 8. Oktober 0.2011
10:00–11:30 Uhr
Verbindungsang A-A2
1. OG und Foyer A2 EG

Posterbegehung II

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Loss, FEBS
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
martin.loss@klinik.uni-regensburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
10:30–12:00 Uhr Großer
Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Pankreas
Vorsitz: H. P. Arbogast, München;
S. A. Farkas, Regensburg

Diabetes mellitus

Inseltransplantation als Therapieoption

Barbara Ludwig, Dresden

Für die überwiegende Mehrzahl von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die intensivierete Insulintherapie bzw. Insulinpumpentherapie eine effektive und sichere Therapieform zum Erreichen einer guten Glykämiekontrolle und Minimierung von diabetischen Spätfolgen. Die Inseltransplantation ist für ausgewählte Patienten mit Typ-1-Diabetes eine exzellente Therapieoption.

Ein Teil der Patienten zeigt trotz optimaler Therapie und ausgeschöpfter Compliance stark schwankende Blutglukosewerte und eine ausgeprägte Stoffwechsellabilität. Eine begleitende Neigung zu Hypoglykämien bei gleichzeitiger Hypo-Wahrnehmungsstörung führt dabei zu teils lebensbedrohlichen Komplikationen und einer grundlegenden Einschränkung der persönlichen und sozialen Lebenssituation. Ursächlich für eine derartige Stoffwechsellabilität ist meist eine Kombination aus gestörter Gegenregulation und autonomer neuropathischer Störungen. Für diese Patienten kann die Wiederherstellung einer basalen endogenen und Glukose-regulierten Insulinsekretion zu einer substanziellen Verbesserung der metabolischen Kontrolle und der Lebensqualität führen.

Verbesserung der metabolischen Kontrolle

Den unumstrittenen Goldstandard für die Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ohne wesentliche Komplikationen stellt die Behandlung mit exogenem Insulin in Form einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie (CSII) dar. Dadurch kann

das Risiko diabetischer Sekundärkomplikationen erheblich verringert werden. Eine Limitation dieser Behandlung liegt in der Gefahr von Hypoglykämien und nicht unwesentlich in der erforderlichen intellektuellen Kapazität und Compliance.

Heute klinisch verfügbare Betazell-Ersatztherapien umfassen die Pankreasorgan- und Pankreas-Insel-Transplantation. Damit lässt sich eine normoglykämie Stoffwechsellage, eine Normalisierung des HbA1c ohne Gefahr von Hypoglykämien und eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen. Der entscheidende Nachteil der biologischen Ersatztherapie liegt in der dauerhaft notwendigen Immunsuppression. Die Pankreastransplantation wird meist simultan mit einer Nierentransplantation bei Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt und stellt für diese Patientengruppe die Therapie der Wahl dar. Eine alleinige Pankreastransplantation oder Inseltransplantation sollte hingegen einer sehr ausgewählten Gruppe von Patienten vorbehalten bleiben, die trotz optimaler Therapie und Compliance eine hochlabile Stoffwechsellage aufweisen und häufige, zum Teil lebens-

bedrohliche Hypoglykämien erfahren. Fassbare Gründe für die Labilität sind häufig ein Verlust der physiologischen Gegenregulationsmechanismen, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und autonome Neuropathien, die mit Magenentleerungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Nahrungstransportstörungen und Durchfallbeschwerden einhergehen können. Bei diesen Patienten ist eine zuverlässige Synchronisation von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung nicht realisierbar. Die Folgen sind schwer beeinflussbare Hyperinsulinierung oder Insulinmangel mit den entsprechenden oft fatalen Folgen.

Für diese Untergruppe von Patienten kann die Wiederherstellung einer Insulin-Eigensekretion eine substantielle Verbesserung der Glykämiekontrolle und der Lebensqualität bedeuten. Das Erreichen einer kompletten Insulinunabhängigkeit ist dabei für die Patienten meist irrelevant und nicht primäres Behandlungsziel.

Insulinunabhängigkeit kein Ziel

Die Entscheidung für eine Pankreasorgan- oder Inseltransplantation ist eine sehr individuelle und muss sorgfältig diskutiert werden. Während



Dr. Barbara Ludwig

eine Organtransplantation durch die Komplexität des operativen Eingriffs ein nicht unwesentliches perioperatives Risiko darstellt, und dadurch eine geringe Komorbidität des Patienten zur Voraussetzung hat, ist die Eingriffs-assoziierte Belastung durch eine Inseltransplantation, die entweder perkutan transhepatisch oder über eine Minilaparatomie durchgeführt wird, als gering einzustufen. Hinsichtlich der zu erwartenden Ergebnisse zeigen sich aber relevante Unterschiede. Trotz enormer und anhaltender Fortschritte im Bereich der Inseltransplantation ist eine dauerhafte Insulinunabhängigkeit kein realistisches Therapieziel. Im Vordergrund steht hier die Wiederherstellung einer Insulineigensekretion und damit Stabilisierung des Blutzuckers und erhebliche Verbesserung der Lebensqualität unter zusätzlicher exogener Insulin-Unterstützung. Mit einer Pankreasorgantransplantation kann bei höherem operativem Risiko in einem hohen Prozentsatz mittel- bis langfristig eine Insulin-Unabhängigkeit erreicht werden.

Klinisches Inseltransplantationsprogramm

Am Universitätsklinikum Dresden ist seit dem Jahr 2008 ein klinisches Inseltransplantationsprogramm etabliert. Durch die Integration in die diabetologische Abteilung mit Spezialambulanz für Typ-1-Diabetes und Insulinpumpentherapie sowie den Bereich Pankreastransplantation der chirurgischen Klinik stellt das Inseltransplantationsprogramm somit einen zusätzlichen Baustein im Rahmen des Spektrums der Diabetestherapie dar. Die Indikationsstellung für eine individuelle Behandlungsstrategie erfolgt interdisziplinär und komplementär. Bislang wurden acht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und hoch-

labiler Stoffwechsellage mittels alleiniger Inseltransplantation behandelt. Alle Patienten durchliefen eine umfassende Evaluation, die Indikationsstellung erfolgte aufgrund schwerer Hypoglykämieeigung bei hochlabiler Stoffwechsellage trotz optimaler Insulintherapie. Nach einer Beobachtungszeit von bis zu 30 Monaten zeigen alle Patienten eine stabile Transplantatfunktion mit exzellenter Glykämiekontrolle und Normalisierung des HbA1c ohne hypoglykämische Episoden bei Weiterführung einer supportiven exogenen Insulingabe.

Schlussfolgerung

Die Inseltransplantation ist für ausgewählte Patienten mit Typ-1-Diabetes eine exzellente Therapieoption. Entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg ist eine strenge Indikationsstellung unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko für den individuellen Patienten. Die primären Therapieziele sind eine stabile Glykämiekontrolle und die Vermeidung von Hypoglykämien.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Barbara Ludwig
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
An der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
barbara.ludwig@uniklinikum-dresden.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
10:30–12:00 Uhr
Großer Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Pankreas
Vorsitz: H. P. Arbogast, München;
S. A. Farkas, Regensburg

HLA-I-Knock-down

Humane embryonale Stammzellen verlieren Immunogenität

Tobias Deuse, Hamburg

Humane embryonale Stammzellen (hESCs) sind pluripotente Zellen mit der Möglichkeit sich in jede beliebige Zellreihe zu differenzieren. Es ist somit denkbar, dass sie in therapeutischen Ansätzen zur Regeneration zuvor abgestorbenen Herzmuskelgewebes herangezogen werden können.

Es ist bereits gelungen, embryonale Stammzellen in vitro in Kardiomyozyten zu differenzieren, um diese Zellen dann entweder isoliert als Zellsuspensionen oder eingebettet in eine Matrix oder als in vitro gezüchtetes „engineered heart tissue“ (EHT-Gewebe) zu transplantieren. Allerdings waren das bisher nur rein experimentelle Ansätze in Kleintiermodellen und die Empfänger hatten stets einen schweren Immundefekt oder wurden immunsupprimiert, um eine Abstoßungsreaktion gegen die Spenderzellen zu vermeiden. Denn aus embryonalen Stammzellen generierte differenzierte Zellen exprimieren Gewebeantigene, die eine

Immunreaktion mit Abstoßung im immunkompetenten Empfänger bewirken würden.

Da eine Immunsuppression für die Geweberegeneration zu aggressiv wäre, müssen wir hypoantigene Zellen entwickeln, die nicht in der Lage sind eine entsprechende Immunreaktion auszulösen. Der erste Schritt ist also die Generierung einer embryonalen Stammzelllinie mit reduzierter Antigenität. Da humane embryonale Stammzellen keine HLA-Klasse-II-Antigene und keine co-simulatorischen Antigene exprimieren, jedoch HLA-Klasse-I-Epitope aufweisen, war unser Ansatz die HLA-I-Expression zu verhindern.

Durch „gene-silencing“ mittels „RNA interference“ sowie der Intra-body-Technologie ist es uns gelungen, die HLA-I-Oberflächenexpression um bis zu 99 % zu reduzieren. Die Immunogenität dieser neuen Stammzelllinie wurde in einer Vielzahl von immunkompetenten und immundefizienten Mausstämmen getestet und durch multiple In-vitro-Immunoassays ergänzt.

In immunkompetenten Balb/c-Mäusen konnten wir die mittlere Überlebenszeit nicht nur hochsignifikant verlängern, sondern erzielten auch in ca. 40 % der Fälle ein durch „in vivo bioluminescence imaging“ nachgewiesenes Langzeitüberleben der



Priv.-Doz. Dr. Tobias Deuse

transplantierten Zellen. Während sich nach der Transplantation von nicht-modifizierten humanen embryonalen Stammzellen durch die Immunauslösung spenderzellenspezifische HLA-I-Antikörper nach der ersten Woche entwickelten, konnten wir nach Transplantation unserer HLA-I-Knock-down-Zelllinie keinen relevanten Antikörperanstieg nachweisen. Auch führten die Knock-down-hESC in vitro bei Inkubation mit allogenen, humanen Lymphozyten zu keiner relevanten Immunaktivierung. Da Zellen mit fehlender HLA-I-Expression nach der „missing self“-Theorie von natürlichen Killerzellen attackiert werden müssten, wurde die Interaktion unserer Knock-down-hESC-Zelllinie mit NK-Zellen untersucht. Interessanterweise konnten wir jedoch keine NK-Zell-Aktivierung nachweisen. Als wahrscheinlichste Ursache dafür sehen wir die im Vergleich zur HLA-I-defizienten Zelllinie K562 erheblich verminderte Expression von aktivierenden NK-Zell-Liganden wie MICA, MICB oder Hsp70. Zusammenfassend kann man deshalb sagen, dass es uns gelungen ist, durch einen HLA-I-Knock-down auf humanen embryonalen Stammzellen

eine hypoantigene Zelllinie zu generieren mit einer deutlich verminderten Immunogenität und sogar sporadischem Langzeitüberleben ohne jegliche Immunsuppression. Der nächste Schritt besteht nun darin, aus diesen Zellen hypoantigene kontraktile Kardiomyozyten oder EHTs zu schaffen, die eine Myokardregeneration bewirken können.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Deuse
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
t.deuse@uke.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
16:00–17:30 Uhr
Hörsaal A2

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Basic Science I
Vorsitz: R. Schwinzer, Hannover;
D. Volk, Berlin

Overview – Past and Present

Heart Transplantation in Children

Roland Hetzer, Berlin

A little more than 43 years ago, on December 3, 1967, the world was riveted by news of the first cardiac transplantation, performed in Cape Town, South Africa, by the late Dr. Christiaan Barnard [1]. We have progressed considerably since that time, and great advances have been made in the field of pediatric heart transplantation since the first unsuccessful effort in a 17-day old child suffering from a severe form of Ebstein anomaly by Dr. Adrian Kantrowitz [2], in Brooklyn, New York, also in December 1967, the first human heart transplant in the USA. This attempt showed the feasibility of heart transplantation in children and it is now widely accepted as a treatment modality for infants and children with end-stage cardiomyopathy or non-correctable congenital heart diseases.

The largest heart transplantation series in infants and children was published by Zuppan et al. [3] of Dr. Leonard Bailey's group from Loma Linda, California who reported having performed heart transplantation in 421 infants and children over a period of 24 years (1985–2009), with a median follow-up of 9.7 years and a mortality rate of 40.1 %. In Germany, heart transplantation was first performed in Munich in 1969 and was resumed there in 1981 by its two centers, followed by Hannover in 1983 as performed by our group [4–7]. After performing 72 heart transplants within 2 years, with several patients having survived for more than 20 years, and one living for more than 26 years, our group moved to Berlin where we embarked upon a very active heart transplant program at the Deutsches Herzzentrum Berlin in April 1986 [8–11] performing a total of 1718 transplantations, including 51 re-transplantations, by December 2010, which means that our institution has the largest heart transplantation experience in the country. The first heart transplantation in a child in Germany was also done by our group in March 1985 [4, 12]. He was a 9 year-old boy who survived for 16 years with a transplanted heart. Since then, we have performed 177 heart transplantations in infants and children, a record of successes emerged, and we are highly satisfied with our results.

Presently, our pediatric heart transplant recipients benefit from improvement in survival by clear-cut indications of transplantation, refinement in donor management, improvements in perioperative management and improved immunosuppression. We reviewed our results in 177 children who underwent heart

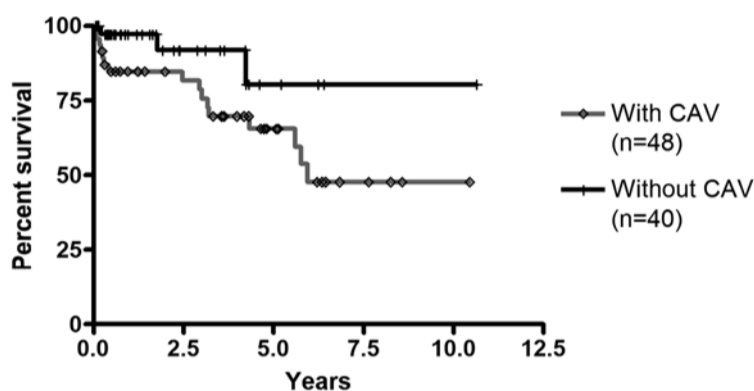


Fig. 1: Comparison of survival rates in patients with and without cardiac allograft vasculopathy.

transplantation between May 1986 and March 3, 2011. Mean age of these children was 8.65 ± 5.9 years. Indications for heart transplantation were cardiomyopathy (CMP), myocarditis or endocardial fibrosis in 145 patients and congenital heart disease (CHD) in 32 patients. The most frequent indication for transplantation during infancy (0–1 year old) is CHD followed by CMP. In older children, the reverse is true, and CMP, especially of familial type, predominates over CHD. In our series, the proportion of transplants performed in infants (0–1 year) is 13 % and in children 10–18 years old it is 49 %.

Transplantation for congenital heart diseases

Patients with complex CHD, either previously palliated or even remaining untreated, present anatomic, physiological and technical challenges to the transplant surgeon. Specific anatomical abnormalities such as vascular and cardiac size, position and situs necessitate modifications of each component. We have overcome these technical dilemmas by surgical ingenuity and creativity, innovative solutions and careful surgical planning, adapting the complex recipient.

Use of mechanical circulatory assist device as a bridge to transplantation

In 1990, our group reported the first successful bridge to transplantation using a pulsatile paracorporeal left ventricular assist device (VAD) in an 8-year old boy [20]. Though he was supported with an adult-sized VAD, he made it to heart transplantation. This experience prompted our group to develop miniaturized pump systems for infants and children [21]. Our center made further improvements and advances [21–23], and for the next 20 years, we have been using the Berlin Heart EXCOR assist device in children in profound heart failure as a bridge to transplantation or as a bridge to myocardial recovery [24, 25]. This group of children who had VAD implantation as a bridge to transplantation are those with CMP of various origins (idiopathic, toxic, endocardial fibrosis, and others), fulminant myocarditis or end-stage congenital heart defects. The longest duration of VAD support was 420 days before transplantation became feasible. With Berlin Heart VAD support, we were able to rescue 120 children by bridging 59 of them for an ensuing transplantation, and the rest

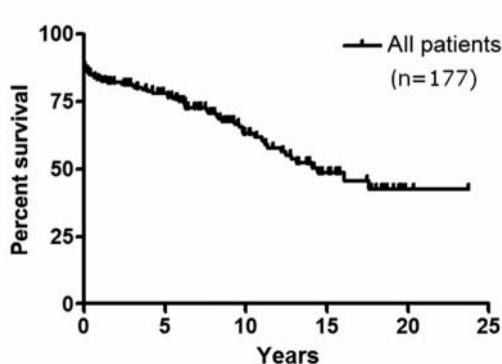


Fig. 2: Overall survival rates in pediatric heart transplantation.

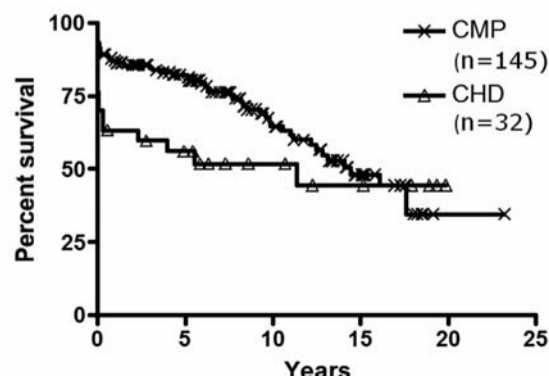


Fig. 3: Comparison of survival rates in patients with cardiomyopathy and congenital heart disease.



Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer

to subsequent myocardial recovery. This is the largest series ever reported and our results are satisfactory [26]. Our group has revolutionized the use of the specially miniaturized Berlin Heart pulsatile VADs in children and this is now considered one of the greatest contributions in heart failure therapy.

Immunosuppression

Our immunosuppression protocol consists of an induction therapy designed to reduce the incidence of early rejection and is given 6 hours post-heart transplantation with intravenous antithymocyte globulin 1.5 mg/kg on the first 3 days accompanying intravenous prednisolone at 2.5–5 mg/kg/day. Thereafter, steroids are tapered at 2 mg/kg/day orally. Cyclosporine is started immediately preoperatively at 6 mg/kg orally and is continued at 2 mg/kg intravenously or 6 mg/kg orally to target a trough level of 250 ng/ml. Mycophenolate mofetil (MMF) is started preoperatively at 1000 mg orally and is continued at 1000 mg twice daily either orally or intravenously. This triple therapy with cyclosporine/MMF/steroids is alternatively applied with Everolimus (2×0.75 mg orally daily, target trough levels 3–8 ng/ml) instead of MMF if there are no contraindications to Everolimus [13].

Monitoring of graft rejection

We employ mostly non-invasive techniques of rejection monitoring, in particular the intramyocardial electrogram (IMEG) and echocardiography [14]. The IMEG system

has become the major diagnostic tool in our facility, wherein an implanted telemetric pacemaker allows daily long-distance surveillance of the electrocardiogram and records changes consistent with both cellular and humoral rejection in a highly reliable manner. Rejection is assumed, when a drop of > 10 % of the mean QRS-amplitude paralleled by an increase of heart rate in both electrodes on three consecutive days occurs. Antirejection therapy is immediately initiated when tissue Doppler echocardiography in a pulsed-wave mode reveals impairment of early diastolic left ventricular wall relaxation concomitant with QRS amplitude loss. A new Doppler imaging technology is echocardiographic strain and strain rate imaging which enables more reliable and comprehensive assessment of myocardial function with its ability to differentiate between active and passive movement of myocardial segments, quantify intraventricular dyssynchrony and evaluate longitudinal myocardial shortening. Its high sensitivity in assessment of myocardial viability is helpful in detecting acute allograft rejection and early occurrence of transplant coronary artery disease after heart transplantation. Histologic studies from right ventricular biopsy specimens are performed for detection of leukocyte infiltrations, endocardial demarcation, myocyte damage and depiction of small vessels. Immunohistology is performed to generate and analyze leukocyte subsets in cellular rejection and is a prerequisite for the detection of humoral rejection with analysis of complement fractions and endothe-



lial markers [15]. Endomyocardial biopsy is, however, infrequently used in pediatric transplant patients, since they normally require sedation before the procedure.

Transplant vasculopathy

Development of cardiac allograft vasculopathy (CAV) has become a major concern in the long-term follow-up of transplant patients. Immunosuppressive drugs have a major impact on the development and progression of cardiac allograft vasculopathy, the main cause of cardiac allograft loss and a leading cause of mortality after the first year post-transplantation [16]. It was detected in 47 transplanted hearts in our pediatric series. Freedom from CAV was 75 % at 5 years, 50 % at 10 years, and 25 % at 15 years. Localized stenosis was diagnosed in 48.9 % of patients with CAV leading to interventional treatments. CAV was the main cause for retransplantation in 10 patients after a median posttransplant time of 12.25

later than 1 year after transplantation. The median survival time for patients who received heart transplantation for CMP was 14.4 (0–25) years, and survival rate was 68.3 %. Mortality included 46 patients: 30-day mortality was seen in 9; 6 deaths occurred within 1 year and 31 died more than 1 year post-transplantation. Early mortality was caused by bleeding or acute graft rejection and late mortality was due to CAV, chronic rejection, PTLD and infection. The actuarial survival and relative risk ratio did not differ significantly ($p=0.08$) between patients with transplantation for congenital heart disease and cardiomyopathy (Fig. 3) [18].

Survival according to age groups

Survival was significantly decreased in transplant patients belonging to the age group 0–1 year, whereas excellent long-term survival was seen in the age group 1–10 years [18].

normal in our patients. Five patients were three standard deviations below normal at early follow-up but were close to the normal range at late follow-up. These patients included three infants who showed delayed linear growth while still receiving steroids and two children on high dose immunosuppressants because of rejection episodes. In these patients with poor linear growth, cardiac chamber growth occurred and was appropriate for BSA. Over time, the mean change in BSA was $0.24 \pm 0.03 \text{ m}^2$ (range 0.12 to 0.50 m^2). Donor-recipient mismatch did not influence the continuous growth of the measured parameters, according to the recipients' BSA over time. All calculated z-scores 2–5 years and 6–10 years post-transplantation were normal when indexed to BSA [19]. The questions of whether a transplanted heart in a newborn grows to adult size along with the child and whether the dimensional growth of the organ allows adequate function over time have been largely answered in this investigation. The other question that remains to be answered is what could be the mechanisms involved in the adaptation of a chronically denervated transplanted heart subject to constant immunological bombardment, to its new environment. This is the issue we are focusing on in present investigations.

Psychosocial development of a heart transplanted patient

We have investigated quality of life in terms of physical and emotional condition after heart transplantation in 52 adolescents and young adults with median age of 22 (range 16–27) years during a median of 11.2 (range 4–23) years post-transplantation. Their median age was 10.9 (range 1–16) years at the time of their transplantation.

Psychosocial development: 67 % are still single and majority are still living with their parents; 26.9 % are living with partners and only 5 % are married. **Career development:** 40.4 % are employed, 34.6 % are in occupational training, 21.2 % are unemployed, while 3.8 % did not give any information.

Subjective discomfort: The younger patients tend to experience more fatigue and exhaustion as well as gnawing pains; surprisingly they have fewer complaints pertaining to their hearts than their healthy peers.

Physical condition: They tend to have a significant impairment in their functional activity than that of their healthy peers.

Emotional state: The subgroup of the

adolescent patients showed a significant reduction in physical sense of well-being. Overall, their relationships to friends, their school integration and job training are unaffected and they have a significantly better relationship with their parents than their healthy peers.

Compliance: Almost half of the participants reported irregularities in taking their medicines, and majority forget their immunosuppressants occasionally. These non-compliant patients showed the worst quality of life, and most of them are single and living alone.

Ethical dilemma

Heart transplantation has revolutionized end-stage heart failure therapy. With the advent of cyclosporine and other immunosuppressive therapies, many patients lead productive lives. Unfortunately, some patients who have undergone heart transplantation require retransplantation to remain alive. Because of organ scarcity, we must examine not only retransplantation survival rates but also the ethical considerations when dealing with the limited supply of donor hearts. Given that the half-life of a transplanted patient today is 12.5 years with primary heart transplantation, and that retransplantation survival rates are not as favorable as those for primary transplantation, considerable thought should be given to this practice. In children, we are challenged by the question of whether it is justified to bring the child to adolescence only, and if/when we do the primary transplantation whether we should also plan for retransplantation. The disparity between the demand for and supply of donor hearts makes heart retransplantation an ethical issue with some patients being allowed a second transplant while other patients are dying on the waiting list before receiving their first transplant. Should we then give that "second heart" to another child needing transplant? There are no simple answers, just as there are no simple solutions. Since patients who are offered second and third heart transplants may deprive a significant number who have not had their first chance at transplantation, many valid and potent ethical issues must be presented when discussing the merits of retransplantation. The issue of the ethics of "letting go" of one's patient is equally in conflict with our commitment to save the patient him- or herself. Therefore it is also not only the ethics of letting go but also the ethics of actually getting a patient into the system, i.e. in the case of transplantation in a newborn, should we even embark on that course? Collins et al. [27] proposed, based on justice, fairness, medical suitability and respect for anatomy, that heart transplantation be a one-time treatment option. This issue cannot be adequately resolved as long as physicians and institutions feel a commitment to individual patients who have no other alternative for survival. It is of utmost importance that the family be encouraged to involve themselves in

making such a critical decision. Being the largest transplant center in Germany, we have seen many variations and outcomes. Because of this breadth of experience, we have grown wiser and come far, but selecting organ recipients remains an ethical minefield. It is simply fraught with difficulties to find solutions to the myriad social, economic, legal and ethical issues. Nevertheless, we do not refuse any patient who needs retransplantation. We have revolutionized mechanical circulatory support devices and there will be newer implantable devices for long-term use, to accommodate such cases; this enables us to uphold our commitment.

ACKNOWLEDGMENT

I am grateful for the assistance of my staff: Eva Maria Delmo Walter for assistance in writing this report; Hans Lehmkuhl, Wolfgang Albert and Stephan Schubert for providing updated data analysis, and Ms. Anne Gale for editorial assistance.

REFERENCES

- Barnard CN. S Afr Med J 1967; 41: 1271.
- Kantrowitz A et al. Am J Cardiol 1968; 22:782-90.
- Zuppan CW et al. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 579-84.
- Hetzer R et al. Z Kardiol 1985; 74(6): 51-8.
- Hetzer R et al. Der Internist 1985; 26: 563-8.
- Hetzer R et al. Herz 1985; 10(3): 149-56.
- Haverich A et al. Eur Heart J 1987; 8 Suppl F: 36-7.
- Hetzer R et al. Clin Transpl 1989; 89-92.
- Hetzer R et al. Clin Transpl 1993; 129-35.
- Hetzer R. Forensic Sci Int 1994; 69(3): 251-7.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1661-8.
- Schüler S et al. Z Kardiol 1989; 78: 220-7.
- Lehmkuhl et al. Transplantation 2009; 88(1): 115-22.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1998; 66: 1343-9.
- Hiemann N et al. Circulation 2007; 116(11): 1274-82.
- Dandel M et al. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8(5): 706-9.
- Schubert S et al. Pediatric Transplantation 2009; 13: 54-62.
- Hübner M et al. Eur J Cardiothorac Surg 2011; Feb 25 Epub.
- Delmo Walter EM et al. Eur J Cardiothorac Surg Article. In press.
- Hennig E. Design criteria for pediatric mechanical circulatory support systems (PMCSS). In: Ferrazzi P, Parenzan L, eds. Annals of the concerted action HEART 1991-1992. Bergamo, Italy. Commission of the European Communities; 1991: 30-43.
- Warnecke H et al. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5(6): 330-3.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 1998; 66(5): 1498-506.
- Hetzer R et al. Ann Thorac Surg 2006; 82(3): 917-24; discussion 924-5.
- Hetzer R, Stiller B. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3(7): 377-86.
- Hetzer R et al. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2006: 99-108.
- Hetzer R et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 616-23.
- Collins EG, Modzdzierz GJ. Heart Lung 1993; 22: 206-12.

CORRESPONDENCE TO

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer
Klinik für Herz-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Vortrag gehalten anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 27. bis 30. April 2011 in Mannheim.

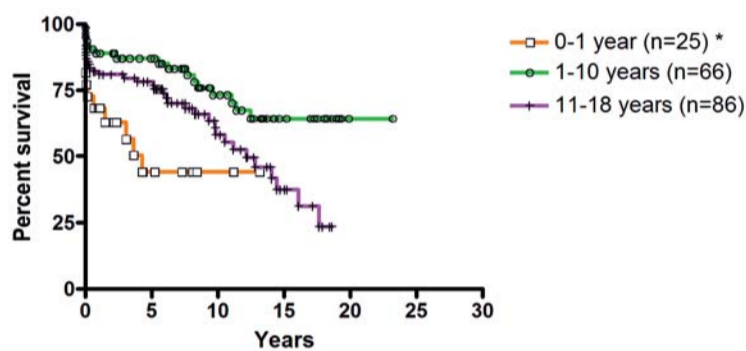


Fig. 4: Comparison of survival rates in patients classified according to age groups.

(0.3–17.45) years, where mortality reached 50 % for the first year after re-transplantation (Fig. 1).

Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)

There has been some concern that induction therapy might increase the risk of cytomegalovirus (CMV) disease or the development of PTLT, driven by the Epstein Barr virus (EBV) [17]. In our series, 20 (11.2 %) of patients developed PTLT associated to EBV. Median transplant time for primary diagnosis was 3.0 (0.2–12.8) years. Eight of these 20 patients (40 %) died after a median transplant time of 6.2 years (Fig. 2) despite specific treatment including reduction of immunosuppression, CD20 antibody or chemotherapy. PTLT was responsible for 4.7 % of our overall mortality. We have introduced tumor screening including viral load monitoring in order to identify early and treat patients at risk for PTLT.

Survival according to type of heart disease

During the 25-year period, mean duration of follow-up was 13.08 ± 0.8 years (range 3 months–25 years). Our overall survival rates are 78 %, 63 %, 48 % and 43 % at 5, 10, 15 and 20 years, respectively (Fig. 2), slightly better than the 2010 ISHLT Report. The median survival time for patients transplanted for uncorrectable CHD was 11.3 (0–25) years, and survival rate was 53.2 %. Mortality included 15 patients, of whom 9 died within the first 30 days; 2 within 1 year, and 4

Survival in patients with VAD therapy

We were able to bridge 59 (CHD: $n=8$, 13.6 %; CMP: $n=51$, 86.4 %) children to transplantation using VADs, with a median support time of 37 (range 1–420) days. Sixteen (27.1 %) patients died during the 21-year follow-up. Long-term post-transplant mortality was not related to VAD therapy. There was no significant difference ($p=0.92$) in the median survival time between patients bridged to transplantation with VAD (14.07 [range 0–18.9] years) versus those without VAD (16.08 [range 0–21.2 years]) (Fig. 5).

Growth

We evaluated the growth and remodeling pattern of the transplanted heart after heart transplantation in infants and children by comparing donor body surface area (BSA) and cardiac dimensions during transplantation to the corresponding parameters of the recipient over a period of time. Linear growth was

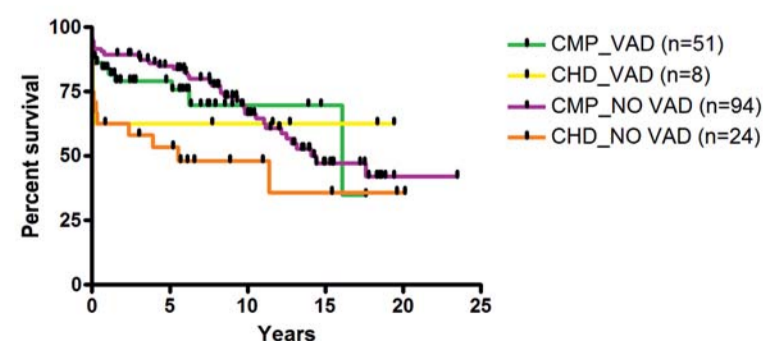


Fig. 5: Comparison of survival rates in patients classified according to VAD implantation as a bridge to transplantation.

Dopamin in der Spenderpräkonditionierung

Organspezifische Protektion gegen Kaltischämieschäden

Urs Benck, Mannheim

Vor dem Hintergrund des anhaltenden Organmangels ist die Optimierung der Vorbehandlung des Organpenders zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse von großem Interesse. In einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Open-Label-Studie (RCT) über die Spenderpräkonditionierung mit Low-Dose-Dopamin wurden an 60 europäischen Zentren insgesamt 264 hämodynamisch stabile postmortale (Multi-)Organspender eingeschlossen und in den Therapiearm mit niedrigdosiertem Dopamin (4 µg/kg/min) versus kein Dopamin randomisiert.

Dopamin führte bei Nierentransplantatempfängern zu einer signifikant geringeren Inzidenz von verzögerter Transplantatfunktion (DGF) gemessen an der Notwendigkeit wiederholter Hämodialysen in der ersten Woche nach Transplantation. Post-hoc setzte sich dieser Vorteil in ein verbessertes Langzeit-Transplantatüberleben in der Quartile mit der längsten Kaltischämiezeit fort [1]. Die folgende Analyse der 97 Herztransplantatempfänger aus der randomisierten Dopaminstudie ergab, dass die Spendervorbehandlung mit Dopamin in dieser Kohorte mit einem signifikanten Überlebensvorteil von absolut 19,2 % drei Jahre nach Herztransplantation assoziiert ist [2]. Da die kardialen Endpunkte in der Nieren-Dopaminstudie jedoch nicht vordefiniert waren, handelt es sich formal um eine Hypothesen-generierende Post-hoc-Analyse, die aufgrund ihrer konsistenten Ergebnisse – insbesondere in Hinblick auf den harten Endpunkt Mortalität – dringend der Bestätigung durch eine RCT bedarf.

Niedrigdosiertes Dopamin als Standard?

Bevor niedrigdosiertes Dopamin als Standard für das medikamentöse Management des hämodynamisch stabilen postmortalen Multiorganspenders empfohlen werden kann, ist das Outcome der Lebern aus der randomisierten Dopaminstudie von großem Interesse. Wir analysierten 197 Lebertransplantatempfänger

nach Zuordnung zur Spendervorbehandlung mit versus ohne Dopamin. Die basalen Spender-/Empfänger- und Transplantatcharakteristika waren sehr ähnlich zwischen den Gruppen. Die Spendervorbehandlung mit niedrigdosiertem Dopamin hatte zusammengefasst keinen Einfluss auf das Outcome nach Lebertransplantation: Laborchemische Marker des hepatozellulären und biliären Schadens sowie der Lebersynthese (ALAT, Bilirubin, GGT, Quick) in der ersten Woche nach Lebertransplantation waren sehr vergleichbar zwischen den Gruppen. Desweiteren waren die Inzidenzen früher arterieller Thrombosen, Hämodialysepflichtigkeit, Häufigkeit und Schweregrad früher biopsisch-gesicherter Abstoßungen, Krankenhausmortalität sowie das Langzeittransplantat- und Patientenüberleben sehr ähnlich zwischen der Gruppe mit einem Dopamin-vorbehandelten im Vergleich zu einem nicht vorbehandelten Lebertransplantat [3].

Outcome-neutral bei Leber

Diese Studie bestätigt und erweitert die Ergebnisse einer früheren retrospektiven Analyse der Eurotransplant-Datenbank, die bei 755 Lebertransplantatempfängern weder Nutzen noch Schaden einer Spender-Katecholaminexposition auf das Outcome nach Lebertransplantation detektieren konnte, jedoch keine exakten Daten zum Timing, zur Dosierung sowie der Art der Spen-

der-Katecholaminexposition enthielt [4]. Unsere Outcome-neutralen Befunde über den Einfluss von Low-Dose-Dopamin auf das Outcome nach Lebertransplantation in vivo stehen in scheinbarem Gegensatz zu vielversprechenden Ex-vivo-Untersuchungen der Gruppe um Thomas Minor: Dopamin als Additiv zur Präservationslösung führte bei Lebern zu einer dosisabhängigen Protektion gegen Kaltischämie (18 h), gemessen an niedrigeren LDH-/ALAT- und GLDH-Enzymaktivitäten, einem niedrigeren histologischen Schädigungsindex, einer verbesserten Sauerstoffaufnahme sowie ATP-Gehalt der Hepatozyten [5]. Der Mechanismus der protektiven Wirkung von Dopamin vor Kaltischämie ist mittlerweile an Endothelzellen und Kardiomyozyten gut untersucht: Zusammengefasst handelt es sich zum einen direkten antioxidativen Effekt, der auf der Dihydroxybenzen-Ringstruktur des Moleküls beruht und Dopamin befähigt, intrazellulär reaktive Sauerstoffradikale (ROS), die nach Kaltischämie während der Reperfusion massiv anfallen, abzufangen [6]. Hierdurch wird der Teufelskreis aus zytoplasmatischer und mitochondrialer Calciumakkumulation, ATP-Depletion mit konsekutivem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials und weiterer zytoplasmatischer ROS-Akkumulation herunterreguliert [7, 8]. Zum anderen steigert Dopamin über Hochregulation der Cystathionin-β-Synthase die



Dr. Urs Benck

H₂S-Produktion, ein anderes wichtiges System zur Protektion gegen oxidativen Stress [9].

Warum wirkt Dopamin bei Lebertransplantierten in vivo offensichtlich nicht protektiv, obwohl die berichteten Ex-vivo-Daten bei Hepatozyten ähnliche antioxidative Schutzmechanismen wie bei Endothelzellen und Kardiomyozyten belegen? – Die protektive Dopaminwirkung hängt davon ab, dass Dopamin in ausreichender Konzentration nach intrazellulär gelangt [8]. Dopamin wird in vivo schnell von Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoamino-Oxidase (MAO) abgebaut [10]. COMT existiert in zwei Subtypen, einer membrangebundenen (MB-COMT) und einer löslichen (S-COMT) Isoform. Letztere wird hauptsächlich in der Leber exprimiert [11]. Möglicherweise wird Dopamin deshalb organspezifisch von S-COMT so schnell methyliert, dass keine ausreichende intrazelluläre Dopaminkonzentration erreicht wird und Dopamin deswegen im realen Setting einer Lebertransplantation in vivo nicht gegen Kaltischämie schützen kann. Diese Hypothese ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch spekulativ.

Die Ergebnisse unserer Post-hoc-Analyse der Lebertransplantatempfänger aus der randomisierten Dopaminstudie können statistisch eine Nicht-Unterlegenheit aufgrund der zu geringen Fallzahl formal nicht mit letzter Sicherheit belegen. Jedoch hat die Studie eine hohe interne Validität: Die Ergebnisse sind in sich konklusiv und bestätigen eine frühere retrospektive Analyse im Eurotransplant-Bereich. Sie basieren auf einem vollständigen Follow-up aller Leberempfänger der randomisierten Dopaminstudie über mindestens 2 Jahre. Sämtliche Daten wurden im Rahmen einer RCT erhoben, bei der alle postmortalen Leberspender nach aktuellen Therapieempfehlungen behandelt wurden. Es liegen exakte Daten über Art, Dauer und Dosierungen der Spender-Dopaminbehandlung vor. Die Studie ist im Empfänger rein observativ und stellt eine multizentrische Transplantakti-

vität unter realen Alltagsbedingungen dar.

Fazit

Zusammenfassend schlussfolgern wir, dass eine Spendervorbehandlung mit niedrigdosiertem Dopamin das Outcome nach Lebertransplantation nicht verbessert. Darüber hinaus schließt die Studie eine wichtige Informationslücke: Dopamin ist mit so hoher Wahrscheinlichkeit für Lebertransplantate nicht schädlich, dass es jetzt gerechtfertigt erscheint, Low-Dose-Dopamin in die Vorbehandlung postmortaler Organspender als Standard einzuführen, aufgrund seiner protektiven Effekte gegen Kaltischämieschäden im Bereich der Herz- und Nierentransplantation.

LITERATUR

- 1 Schnuelle P et al. JAMA 2009; 302(10):1067-75.
- 2 Benck U et al. J Am Coll Cardiol 2011, [in press].
- 3 Benck U et al. Transplant Int 2011; 24(Suppl.2): 11 [Abstract].
- 4 Schnuelle P et al. Transplantation 2001; 72(3): 455-63.
- 5 Koetting M et al. Transplant Int 2010; 23: 951-58.
- 6 Loesel RM et al. PLoS One 2010; 5(3): e9713.
- 7 Brinkkoetter PT et al. Cell Physiol Biochem 2008; 22(1-4): 195-204.
- 8 Yard B et al. Am J Transplant 2004; 4(1): 22-30.
- 9 Talaei F et al. PLoS One 2011; 6(7): e22568.
- 10 Yan M et al. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301(1): 315-21.
- 11 Zhang J et al. Pharmacogenet Genomics 2009; 19(8): 577-87.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Urs Benck
V. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
urs.benck@umm.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 07. Oktober 2011
10:30–12:00 Uhr Großer
Hörsaal A

WISSENSCHAFTLICHE SITZUNG:

Pankreas
Vorsitz: H. P. Arbogast, München;
S. A. Farkas, Regensburg

BUCHTIPP

Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung

Gute Forschung muss gut geplant werden. Alle Schritte zur erfolgreichen Umsetzung eines Forschungsprojektes sind in diesem Buch erläutert und durch zusammenhängende instruktive Beispiele veranschaulicht. Der Bogen spannt sich von der Projektplanung über die erste Projektskizze, die Formulierung des Projektantrags, die praktische Durchführung, die Projektauswertung und statistische Analyse bis zur Publikation der Ergebnisse.

Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung
Springer-Verlag GmbH, Heidelberg
2nd ed., 2011, 224 S. 37 Abb., Geb.
49,95 € (D)
ISBN: 978-3-642-16068-4



Claes, Lutz; Neugebauer, Edmund A. M.,
Mutschler, Wolf (Hrsg.)

Von der Idee zur Publikation

ANKÜNDIGUNG

15. bis 19. Juli 2012

XXIV International Congress of The Transplantation Society

TAGUNGSORT
Internationales Congress Center

TAGUNGSPRÄSIDENTEN
Prof. Dr. Peter Neuhaus
Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

www.transplantation2012.org

