22. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft

Current congress

Sheraton Frankfurt Airport Hotel & Conference Center

23.–26. Oktober 2013

© PIA Stadt Frankfurt/Main Foto: Tanja Schäfer

7 Dringlichkeitsbasierte Organverteilung
Die Transplantationsmedizin ist unter der Voraussetzung der Freiwilligkeit der Organspende von einer hohen Akzeptanz in der Bevölkerung abhängig. Resultate einer Pilotstudie lassen vermuten, dass die dringlichkeitsbasierte Organverteilung im Bereich der Lebertransplantation mehrheitlich befürwortet wird.

8 Nierentransplantation
Patienten mit einer Nierenerkrankung müssen häufig sehr lange auf eine Nierentransplantation warten. Doch welche Auswirkungen hat die Nierentransplantation insbesondere unter den Bedingungen langer Wartezeiten auf das Leben der Patienten?

15 Frankfurt
Zahlreiche historische Türme machen die Frankfurter Skyline weltweit einzigartig. Schaut man von einer der mainaufwärts gelegenen Brücken – etwa der Flößerbrücke oder der Deutschherrnbrücke – auf die Stadt, erschließt sich ein Blick auf den gotischen Kaiserdom vor den markanten modernen Wolkenkratzern.

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, stellvertretend für unser gesamtes Organisationskomitte, Sie zur 22. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) einladen zu dürfen. Zum ersten Mal findet diese Tagung in Frankfurt am Main statt – einem traditionsreichen Transplantationszentrum, das 2013 sein 45-jähriges Bestehen feiert.

Die Transplantationsmedizin hat in den letzten 20 Jahren enorme Fortschritte in Bezug auf die harten Endprodukte Patienten- und Transplantatüberleben gemacht. Transplantation ist ein gelungenes Beispiel interdisziplinärer Zusammenarbeit, der wir den heute erreichten Erfolg verdanken. Bei guten Überlebensraten von Patienten und Transplantaten im Kurzzeitverlauf gilt es, das Langzeittransplantatüberleben weiter zu verbessern. Im Zentrum der Forschung steht daher die optimale und individuelle Anpassung der Immunsuppression. Diese beinhaltet bei reduziertem Nebenwirkungsprofil die Vermeidung der chronischen Transplantatabstoßung und die Reduktion von Infektionen und Malignomen. Dies sind Herausforderungen für translationale Forschungsnetzwerke aus Transplantationsmedizinern, Grundlagenwissenschaftlern, Infektiologen, Immunologen und der pharmazeutischen Industrie.

Transplantation als lebensrettende Therapie ist ohne Organspende nicht möglich und erfordert daher eine offene und zum Thema aufgeklärte Gesellschaft. Der Transplantationsskandal hat uns schmerzhaft vor Augen geführt, wie dramatisch die Organspendebereitschaft durch Missstände und Fehlverhalten an einzelnen Zentren beeinflusst werden kann. Unsere Aufgabe als verantwortungsbewusste Transplantationsmediziner kann es nur sein, durch Qualität und Transparenz in unserer täglichen Arbeit das Vertrauen der Bevölkerung und unserer Patienten zurückzugewinnen und zu festigen und damit erfolgreiche Transplantationen weiter zu ermöglichen.

Die Tagung beinhaltet neben eingeladenen Vorträgen international anerkannter Experten viel Raum für freie Vorträge und Poster, um gerade die jungen Transplantationsmediziner aus Chirurgie und Innerer Medizin, Immunologie und transplantationsassoziierter Disziplinen zu Wort kommen zu lassen. Bei der Auswahl der eingereichten Beiträge stand uns ein Team ausgewiesener Fachkollegen zur Seite. Aus der Vielzahl der eingereichten Abstracts konnten wir ein Programm zusammenstellen, das mit ausgezeichneten Beiträgen das gesamte Spektrum und aktuelle Aspekte der soliden Organtransplantation widerspiegelt. Für die Kongresszeitung Current congress haben uns die beteiligten Autoren geholfen, einen repräsentativen Querschnitt des Kongressprogramms vorzustellen. Zudem wird wie in den Vorjahren parallel das 17. Pflegesymposium des AKTx Pflege e. V. stattfinden.

Frankfurt am Main ist eines der führenden kulturellen und ökonomischen Zentren Europas. Es war über Jahrhunderte die Stadt der Kaiserwahl und Kaiserkrönung. Es ist die Geburtsstadt von Johann Wolfgang von Goethe, aber auch die Stadt des ersten deutschen Parlaments in der Paulskirche. Frankfurt besitzt ein Messezentrum, zahlreiche Museen und ist ein internationales Bankenzentrum mit dem Sitz der Europäischen Zentralbank. Frankfurts internationaler Flughafen ermöglicht einen leichten Zugang zum Kongress und zur Innenstadt, sodass Sie wissenschaftlichen Austausch und unser Frankfurt mit all seinen Attraktionen genießen können.

Es ist uns eine Ehre, Sie in Frankfurt zu begrüßen und wir hoffen, dass Sie viele Anregungen und Konzepte für Ihre eigene klinische Praxis mit nach Hause nehmen. Wir wünschen Ihnen und uns eine erfolgreiche und interessante Tagung.

Ihre
Tagungspräsidenten

Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser

PD Dr. Frank Ulrich

KARL Demeter Verlag

Mittwoch, 23. Oktober 2013

	Saal B	Saal C
13:00		Premeeting der DTG
13:15		
13:30		
13:45		
14:00		
14:15		
14:30		
14:45		
15:00		
15:15		
15:30		
15:45		
16:00		DTG Vorstandsitzung
16:15		
16:30		
16:45		
17:00		
17:15		
17:30		
17:45		
18:00	Kommission: Leber	
18:15		
18:30		
18:45		
19:00		
19:15		

Donnerstag, 24. Oktober 2013

	Plenarsaal	Saal A	Saal B	Saal C	Posterausstellung
09:00	Organkommission: Pankreas	Kommission: Immunologie	Kommission: Ethik		
09:15					
09:30					
09:45					
10:00					
10:15					
10:30	Organkommission: Niere	Organkommission: Herz/Lunge	Kommission: Gewebe- und Zelltransplantation	Kommission: Psychosomatik	
10:45					
11:00					
11:15					
11:30					
11:45					
12:00	Pause	Kommission: Organspende und -entnahme	Pause		
12:15					
12:30	Lunchsymposium Chiesi GmbH		Lunchsymposium Diaxonhit S.A.		
12:45					
13:00					
13:15					
13:30				Master Class I: Abstoßungs-reaktionen und andere Komplikationen	Posterbegehung I
13:45					
14:00					
14:15					
14:30					
14:45					
15:00					
15:15					
15:30	Eröffnungssitzung				
15:45					
16:00					
16:15					
16:30					
16:45					
17:00	Kaffeepause				
17:15					
17:30					
17:45	DTG Mitglieder-versammlung				
18:00					
18:15					
18:30					
18:45					
19:00					
19:15					
19:30					
19:45					
20:00					
20:15					
20:30					
20:45					

Lebertransplantation bei akutem Leberversagen

Sagen präoperative Faktoren der Empfänger das Überleben voraus?

D. P. Hoyer

Das akute Leberversagen ist ein seltenes, jedoch schwerwiegendes klinisches Krankheitsbild, das ohne adäquate Therapie mit einer hohen Letalität assoziiert ist. Eine eindeutige, einheitliche Definition liegt bislang nicht vor. Allerdings macht der plötzliche Verlust der Leberfunktion ohne vorbestehende Lebererkrankung das Krankheitsbild aus, das zur Hyperbilirubinämie, hepatischen Enzephalopathie und Koagulopathie führt. Bei irreversiblem Verlauf ist die Lebertransplantation die einzige kurative Therapie, sodass schon während der Diagnosestellung entsprechende Kandidaten selektiert werden sollten, berichtet Dr. Dieter P. Hoyer, Essen.

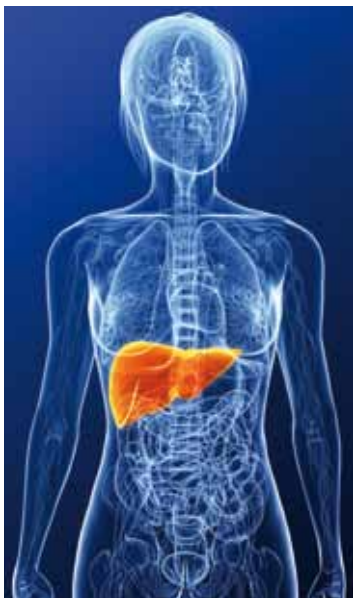
Die meisten vorliegenden Studien untersuchen in diesem Zusammenhang Faktoren, die die Notwendigkeit der Lebertransplantation determinieren. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass auch Patienten mit einem zu schweren Krankheitsverlauf, um eine Lebertransplantation zu überstehen, von dieser nicht profitieren und zusätzlich den Spenderpool belasten. Entsprechend ist die Analyse von Faktoren bedeutsam, die das Überleben von Transplantationskandidaten bei akutem Leberversagen vorhersagen.

Erfahrungen aus dem Universitätsklinikum Essen

Zwischen Dezember 2000 und September 2010 wurden 57 Patienten am Universitätsklinikum Essen bei akutem Leberversagen transplantiert. Das mediane Alter lag bei 36 (17–67) Jahren und 20 Empfänger (35,7%) waren männlich. Der mediane labMELD[1] vor der Lebertransplantation lag bei 30,6 (16,6–48,4) Punkten. 37 Patienten (66,0%) wurden vor der Transplantation intubiert und beatmet. Die Ursachen für das akute Leberversagen waren virale Hepatitiden in 22,8%, Medikamentenintoxikationen in 22,8%, ein idiopathisches Leberversagen in 22,8% und ein Morbus Wilson in 14,0% der Fälle. Die zur Transplantation akzeptierten Spenderorgane wiesen einen durchschnittlichen Donor-Risk-Index von 1,6 auf und stammten in 21 Fällen (39,6%) von männlichen Organspendern.

Body-Mass-Index und pH-Wert als relevante Faktoren für das Gesamtüberleben

Die Krankenhausmortalität lag bei 29,8% (17 Patienten). Entsprechend wurden 40 Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen. Diese zeigten ein 30-Tages-Überleben sowie ein 12-Monats- und ein 60-Monats-Überleben von 100, 92,5 und 92,5%. Die multivariable Faktorenanalyse zeigte, dass lediglich der niedrigste pH-Wert des Patienten vor der Transplantation ein unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausmortalität war. Als Grenzwert für eine signifikant erhöhte Krankenhausmortalität wurde dabei ein pH-Wert von 7,26 ermittelt. Patienten mit einem niedrigeren pH-Wert vor der Transplantation erzielten ein 30-Tages-Überleben und 12-Monats-Überleben von nur 28,6 und 14,3%. Für das Gesamtüberleben zeigten sich der Body-Mass-Index des Empfängers und der pH-Wert als relevante Faktoren in der multivariablen Analyse.



Quelle: Photolia, S. Kaulitzki

Alle klinischen Parameter sollten in Entscheidungsprozess einbezogen werden

Bei einem akuten Leberversagen nimmt die Risikobeurteilung sowie die Indikations- und Kontraindikationsstellung zur Lebertransplantation eine zentrale Bedeutung für das therapeutische Konzept ein. Einzelne Risikofaktoren wie der in dieser Studie ermittelte pH-Wert vor der Lebertransplantation können dabei unterstützend wirken. Trotzdem sollten diese Einzelfaktoren nicht dazu genutzt werden, um eine Transplantation bei akutem Leberversagen abzulehnen. Stattdessen sollten alle vorliegenden klinischen Parameter in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, um eine möglichst sichere Entscheidung treffen zu können.

D.P. Hoyer, M. Munteanu, J.W. Treckmann, A. Canbay, A. Paul und F.H. Saner, Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen (AöR)

Samstag, 26. Oktober 2013

Posterbegehung II
10:00–11:30 Uhr, Posterausstellung
(P129: Predicting survival after liver transplantation for acute liver failure by preoperative recipient factors: myth or fact?)

[1] MELD = Model of End Stage Liver Disease

Die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation

Trotz des Wandels ein sicheres Verfahren

P. Kühn

Die Indikation zur kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation (PNTX) besteht bei der Mehrzahl der Patienten in einem Typ-1-Diabetes und einer drohenden oder eingetretenen terminalen Niereninsuffizienz. Patienten mit seltenen Diabetesformen (MODY[1], LADA[2]) oder dem Syndrom der unbemerkten Hypoglykämie sind eine Minderheit. Der Typ-2-Diabetes gilt als Kontraindikation. Ziel der Transplantation ist die Herbeiführung einer Normoglykämie, die Verhinderung schwerer Hypoglykämien und die Behebung der Niereninsuffizienz. Dr. Petra Kühn, Bochum, stellt hier die Ergebnisse des Transplantationsprogramms am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer vor.

Zwischen 1994 und 2012 wurden am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer 458 PNTX bei Patienten mit Typ-1-Diabetes durchgeführt. Zudem erfolgte in 17 Fällen eine Retransplantation beider Organe und in 21 Fällen eine Pankreastransplantation nach einer Nierentransplantation. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 92 Monate.

Charakteristika der Organempfänger und -spender

Die Organempfänger waren im Mittel 46,8 Jahre alt bei einer mittleren Diabetesdauer von 360 Monaten und die durchschnittliche Dialysedauer betrug 27,1 Monate. Das Alter der Organspender lag im Mittel bei 47,6 Jahren.

Die exokrine Drainage erfolgte bei 78% enteral, bei 68% wurde ein systemisch-venöser Anschluss des Transplantatpankreas an eine Beckenvene durchgeführt. Die mittlere kalte Ischämiezeit (Pankreas) lag bei 11 Stunden und 18 Minuten, die der Niere bei 13 Stunden und 7 Minuten. Das HLA[3]-Missmatch betrug 4,5.

Spenderalter stieg im Rahmen der Änderung der Spenderdemografie erheblich

Vor 1999 waren die Organspender etwa 16 alt, zwischen 2006 und 2012 47,4 Jahre. Die Subgruppe der Patienten mit einem Alter >45 Jahre stieg von 9,7 auf über 36,0%.

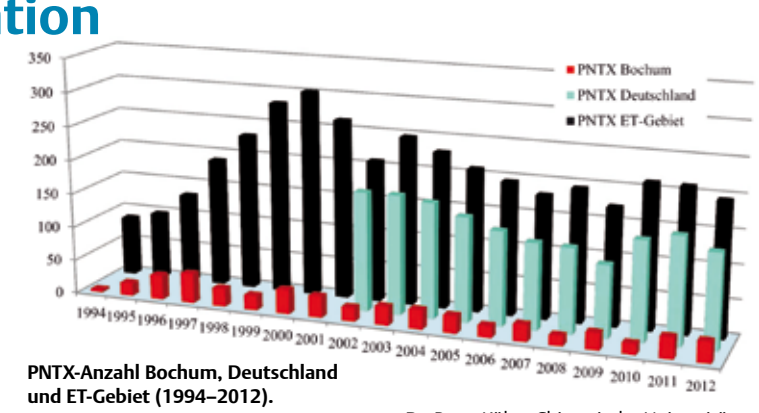
Über die gesamte Beobachtungszeit verlor ein Drittel der Patienten das Pankreastransplantat, 5% der Patienten starben mit einem funktionierenden Organ. 12% der Patienten verloren das Pankreas durch eine Thrombose (auch außerhalb der ersten 90 Tage); eine Pankreatitis, eine Blutung und eine Abstoßung verursachten in 0,6–3,0% den Transplantatverlust.

Transplantation verbesserte das Überleben der Patienten

Das Überleben der Patienten konnte durch die Transplantation auf 96 (1 Jahr), 90 (5 Jahre) und 85% (10 Jahre) signifikant gegenüber der zu erwartenden Prognose angehoben werden. Nach 5 Jahren war die Pankreasfunktion bei 72% und die Nierenfunktion bei 82% des Kollektivs erhalten. Bei der Untersuchung der Spenderdemografie zeigte sich, dass bei einem Spenderalter <16 Jahre die 5-Jahres-Funktion bei 100% lag, bei einem Alter zwischen 16 und 45 Jahren bei knapp 80% und bei einem Spenderalter >45 Jahre bei 60%.

Bei korrekter Indikationsstellung ist die PNTX ein effektives Verfahren

Bei korrekter Indikationsstellung ist die PNTX ein effektives Verfahren zur Verbesserung der deletären Prognose dialysepflichtiger Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die stark veränderte Demografie (ältere, kränkere und adipöse Organspender) scheint das Überleben der Empfänger nicht zu beeinflussen, während die Langzeitfunktion des Transplantatpankreas beeinträchtigt wird.



PNTX-Anzahl Bochum, Deutschland und ET-Gebiet (1994–2012).

(ET = Eurotransplant, PNTX = kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation)
Quelle: Dr. Petra Kühn, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer

Dr. Petra Kühn, Chirurgische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer der Ruhr-Universität Bochum

Freitag, 25. Oktober 2013

Niere/Pankreas
10:30–12:00 Uhr, Saal B
(10:50–11:00 Uhr: Single center study: outcome after 428 combined pancreas-kidney-transplantations)

---

[1] MODY = Maturity-onset Diabetes of the Young
[2] LADA = Late onset Autoimmunity Diabetes in the Adult
[3] HLA = humanes Leukozytenantigen

Freitag, 25. Oktober 2013

	Plenarsaal	Saal A	Saal B	Saal C
08:30	Leber	Der marginale Organspender	Immunologie & HLA-Antikörper	*Master Class II: Lebendspende
08:45				
09:00				
09:15				
09:30				
09:45				
10:00	Pause	Pause	Pause	Pause
10:15				
10:30	Immunsuppression	Infektionen und Komplikationen nach Organ-transplantation	Niere / Pankreas	Basic Science I
10:45				
11:00				
11:15				
11:30				
11:45				
12:00	Pause	Pause	Lunchsymposium der Pfizer Pharma GmbH	Kommission: Qualität der Organspende (konstituierende Sitzung)
12:15	Lunchsymposium der Astellas Pharma GmbH	Lunchsymposium der Novartis Pharma GmbH		
12:30				
12:45				
13:00				
13:15	Pause	Pause		
13:30	Plenarsitzung I: Marginale Organe und Erweiterung des Spenderpools			
13:45				
14:00				
14:15				
14:30				
14:45				
15:00				
15:15				
15:30	Pause	Pause	Pause	Pause
15:45				
16:00	Niere	Leber / Dünndarm	Ethische Fragen in der Transplantations-medizin / Psychosomatik	Basic Science II
16:15				
16:30				
16:45				
17:00				
17:15				
17:30	Organspende	Late Breaking Abstracts		
17:45				
18:00				
18:15				
18:30				
18:45				
19:00				
19:15				
19:30				
19:45				
20:00	Festabend in der KAMEHA SUITE Frankfurt			
20:15				
20:30				
20:45				

Antikörper mediierte Abstoßung nach „Vascularized Composite Allo

Verfahren wird bislang nur in wenigen Zen

A. Weissenbacher

Die „vascularized composite allotransplantation“ (VCA) ist ein im deutschsprachigen Raum in wenigen Zentren durchgeführtes Transplantationsverfahren und umfasst unter anderem die Transplantation von Händen, des Gesichts, der Bauchdecke oder auch von Kniegelenken. Seit März 2000 erhielten an der Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Universität Innsbruck insgesamt 4 Patienten 2 bilaterale Handtransplantationen, eine bilaterale Unterarmtransplantation und eine unilaterale Handtransplantation, berichtet Dr. Annemarie Weissenbacher, Innsbruck.

Eine Antikörper mediierte Abstoßung kann durch Antikörper gegen HLA[1]-Moleküle sowie AB0-Blutgruppenantigene und gegen eine Vielzahl von Endothelzellantigenen verursacht werden. Vor etwa 45 Jahren wurde erstmals eine Assoziation zwischen einer donorspezifischen humoralen Reaktivität gegen HLA-Antigene und dem Auftreten einer vaskulären Abstoßung beschrieben. Es zeigte sich, dass die Entwicklung einer Antikörper mediierten Abstoßung, refraktär auf eine intensivierte immunsuppressive Therapie, ein wichtiger negativer Prädiktor für ein Organversagen nach einer Nierentransplantation ist [1–4].

Mechanismus und Therapie der Antikörper mediierten Abstoßung nicht näher definiert

In der Hand- und Gesichtstransplantation wurden bereits viele Aspekte der T-Zell mediierten akuten Hautabstoßung beschrieben. Allerdings wurden bisher weder der humorale Mechanismus noch die klinische Präsentation sowie die Therapie einer Antikörper mediierten Abstoßung näher definiert [5–8]. Insgesamt gibt es über das Vorhandensein und die klinische und immunologische Relevanz von B-Zellen nach VCA nur limitierte Literatur, bis auf einen Bericht über eine sehr schwerwiegende Abstoßung nach einer Handtransplantation mit B-Zellaggregaten in der Dermis und der Subkutis.

C4d-Ablagerungen scheinen kein äquivalenter Diagnosemarker zu sein

C4d-Ablagerungen, eine allgemein anerkannte pathologische Entität zur Befundung einer Antikörper mediierten Abstoßung in der soliden Organtransplantation [9], scheinen kein äquivalenter Diagnosemarker für das Auftreten einer humoralen Ab-

[1] HLA = humane Leukozyten-Antigene
[2] ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay

Samstag, 26. Oktober 2013

	Plenarsaal	Saal A	Saal B	Saal C	Posterausstellung
08:30	Lebendspende	Neue Immunsuppressiva und humorale Abstoßung	Thorakale Organe	Master Class III: Langzeitnachsorge	
08:45					
09:00					
09:15					
09:30					
09:45					
10:00					Posterbegehung II
10:15					
10:30					
10:45					
11:00					
11:15					
11:30	Plenarsitzung II: Ethische Aspekte der Transplantations-medizin und Verteilungs-gerechtigkeit				
11:45					
12:00					
12:15					
12:30					
12:45					
13:00					
13:15					
13:30	Schlusswort				
13:45					

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12, gültig seit 1.10.2013

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

transplantation“

tren durchgeführt

stoßung nach einer Hand- oder Gesichtstransplantation zu sein [10–13]. Des Weiteren gibt es bisher keine Beschreibung der klinischen Relevanz neu aufgetretener spenderspezifischer Antikörper nach VCA.

Patientenbeispiel liefert neue Erkenntnisse

Der oben erwähnte Patient mit einer Unterarmtransplantation [14] stellte sich 9 Jahre nach der Transplantation (Februar 2012) erstmalig mit ödematösen Unterarmen und Händen verbunden mit einem schmerzhaften Spannungsgefühl zur jährlichen Verlaufskontrolle vor. Folglich wurden umgehend eine bildgebende und eine laborchemische Diagnostik sowie die Durchführung einer Hautbiopsie eingeleitet. Ein thrombotisches Geschehen und indirekte Hinweise auf eine Intimaproliferation als Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion, ursächlich für das Ödem, konnten ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis der Hautbiopsie erbrachte eine zweitgradige Abstoßung nach Banff und neu aufgetretene, lymphknotenähnlich angeordnete B-Zellaggregate mit immunhistochemisch überwiegender CD20-Positivität. Luminex® und ELISA[2]-Analysen detektierten de novo spenderspezifische Antikörper gegen HLA-Moleküle der Klassen I und II.

Klinische Symptomatik war unter Antikörpertherapie rückläufig

Eine Abstoßungstherapie mit Steroiden und eine Erhöhung der Basisimmunsuppression waren nicht erfolgreich. Nach Zusammenschau aller Befunde und nach Ausschluss einer lymphoproliferativen Erkrankung nach der Transplantation wurde eine Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab [15–18] in der Standarddosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche durchgeführt.

Die Antikörpertherapie erzielte einen exzellenten Erfolg. Die klinische Symptomatik des Patienten war vollkommen rückläufig. Drei Wochen nach der Antikörperapplikation waren die spenderspezifischen Antikörper negativ und histologisch/immunhistochemisch waren keine Lymphozytenaggregate mehr nachweisbar.

Diese Fallbeschreibung ist für alle Patienten nach VCA relevant, da sie neue Erkenntnisse bezüglich eines B-Zell mediierten Abstoßungsprozesses liefert.

Annemarie Weissenbacher[1], Theresa Hautz[1], Robert Sucher[1], Bernhard Zelger[2], Bettina Zelger[3], Gerald Brandacher[4], Johann Pratschke[1], Stefan Schneeberger[1]

[1] Medizinische Universität Innsbruck, Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck, Österreich
[2] Medizinische Universität Innsbruck, Dermatologie und Venerologie, Innsbruck, Österreich
[3] Medizinische Universität Innsbruck, Pathologie, Innsbruck, Österreich
[4] Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Baltimore, Maryland, USA

Literatur

1 Jeannet M, Pinn VW, Flax MH et al. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. N Engl J Med 1979; 181: 111–117
2 Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 2010; 363: 1451–1462
3 Van Saase J, van der Woude FJ, Thorogood J et al. The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. Transplantation 1995; 59: 1280–1285
4 Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. Am J Transplant 2009; 9: 2532–2541
5 Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. Am J Transplant 2008; 8: 1396–1400
6 Hautz T, Zelger B, Brandacher G et al. Histopathologic characertization of mild rejection (grade I) in skin biopsies of human hand allografts. Transpl Int. 2012; 25: 56–63
7 Mengel M, Sis B, Haas M et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2012; 12: 563–570
8 Hautz T, Zelger B, Grahammer J et al. Molecular markers and targeted therapy of skin rejection in composite tissue allotransplantation. Am J Transplant 2010; 10: 1200–1209
9 Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries – the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. Am J Transplant 2003; 3: 646–652
10 Kanitakis J, McGregor B, Badet L et al. Absence of C4d deposition in human composite tissue (hands and face) allograft biopsies: an immunoperoxidase study. Transplantation 2007; 84: 265–2667
11 Landin L, Cavadas PC, Nthumba P et al. Preliminary results of bilateral arm transplantation. Transplantation 2009; 88: 749–751
12 Cohen D, Colvin RB, Daha MR et al. Pros and cons for C4d as biomarker. Kidney Int 2012; 81: 628–639
13 Haas M, Segev DL, Racusen LC et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 197–204
14 Schneeberger S, Ninkovic M, Gabl M et al. First forearm transplantation: outcome at 3 years. Am J Transplant 2007; 7: 1753–1762
15 Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 90: 2188–2195
16 Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med 2008; 359: 242–251
17 Faguer S, Kamar N, Guilebeaud-Frugier C et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. Transplantation 2007; 83: 1277–1280
18 Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease in transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2: 221–230

Donnerstag, 24. Oktober 2013

Posterbegehung I
13:30–15:00 Uhr, Posterausstellung
(P01: Antibody mediated rejection in vascularized composite allotransplantation)

Magnetresonanztomografie nach Herztransplantation

Ist diese zur Abstoßungsdiagnostik geeignet?

M. J. Barten

Trotz zahlreicher Studien seit Ende der 1980er Jahre ist die Magnetresonanztomografie (MRT) noch kein fester Bestandteil der klinischen Routine als nichtinvasives Diagnostikum zur Abstoßungserkennung nach einer Herztransplantation. Gegenwärtig ist die Endomyokardbiopsie (EMB) weiterhin der Goldstandard nach einer Herztransplantation, um eine Abstoßung festzustellen. Allerdings ist die Aussagekraft einer EMB häufig durch Fehler bei der Probengewinnung oder durch die hohe Variabilität in der Begutachtung der histologischen Präparate begrenzt, konstatiert PD Markus J. Barten, Leipzig.

Als invasive Prozedur kann es bei der EMB zu seltenen, jedoch schwerwiegenden Komplikationen wie einer Perikardtamponade oder zum Tod kommen. Zudem sind Endomyokardnarben oder Venenthrombosen typische Langzeitprobleme bei häufiger Anwendung einer EMB [1]. Daher wird von den vielen Transplantationszentren eine EMB lediglich bei einem klinischen Verdacht auf eine Abstoßung durchgeführt, wodurch die Frequenz und die Dauer der Anwendung einer EMB deutlich reduziert werden.

Erkennen von klinisch nicht relevanten akuten zellulären Abstoßungen

Das kann dazu führen, dass klinisch nicht relevante akute zelluläre Abstoßungen unerkannt bleiben. Einige Transplantationszentren verwenden daher weiterhin die Originalklassifikation der EMB [2], um gerade Abstoßungen mit niedrigem histologischen Grad zu erfassen und zu therapieren. Denn es ist bekannt, dass wiederholte akute zelluläre Abstoßungen im Langzeitverlauf eine Mitursache für eine Transplantatvaskulopathie sind [3]. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die diagnostische Wertigkeit der MRT nach einer Herztransplantation mittels verschiedener Sequenzen zur Erfassung von klinisch nicht relevanten Abstoßungen evaluiert.

Studie untersucht Wertigkeit der MRT mittels verschiedener Sequenzen

Insgesamt wurden 167 MRT-Untersuchungen von 73 Patienten mit einer Herztransplantation an einem 1,5-Tesla-MRT-Gerät nach einem Standard-Myokarditis-Protokoll [4] unter Verwendung einer T2-gewichteten STIR[1]-Sequenz, einer T1-gewichteten Spinechosequenz (SE) für die frühe Kontrastanreicherung („early enhancement“) und einer PSIR[2]-Sequenz für die verzögerte Kontrastmittelanreicherung („delayed enhancement“) durchgeführt. Unter Anwendung von standardisierten „Cut-off“-Werten für die Myokarditisdiagnostik wurden der relative Wassergehalt (≥2) sowie das „early enhancement“ (≥4,5) bestimmt und das „delayed enhancement“ visualisiert. Die histologische Klassifikation des Abstoßungsgrades der EMB erfolgte nach den Kriterien der International Society of Heart and Lung Transplantation 1990. Alle Biopsieresultate wurden mit den einzelnen und mit der Kombination der MRT-Parameter korreliert. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die MRT-Bilder eines Patienten mit einer Abstoßung Grad 3A.

[1] STIR = short tau inversion recovery
[2] PSIR = phase sensitive inversion recovery

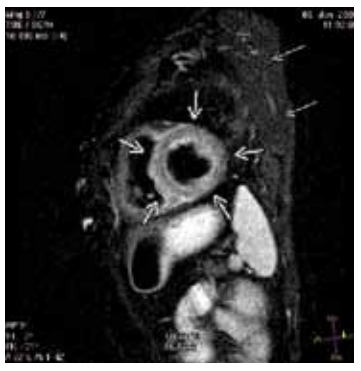


Abb. 1 **T2/STIR in Kurzachsen bei einem Patienten mit einer Abstoßung Grad 3A. Signalanhebung des gesamten Myokards (dicke Pfeile) in Relation zur Skelettmuskulatur (dünne Pfeile), relativer Wassergehalt 2,42 (Cut-off ≥2).**
(STIR = short tau inversion recovery)

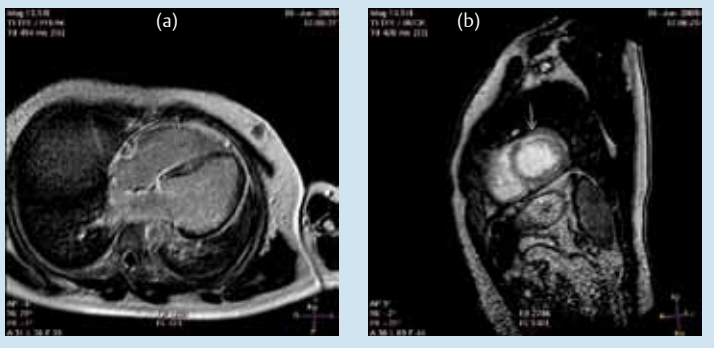


Abb. 2 **„Delayed-enhancement“-Sequenzen als 3D/IR-GRE im Vierkammerblick und PSIR in Kurzachsen bei einem Patienten mit einer Abstoßung Grad 3A.**
(a) Intramyokardiales „Enhancement“ im Septum,
(b) subepikardiales „Enhancement“ in der basalen Vorderwand (Pfeile).
(IR-GRE = „Inversion-recovery“-Gradientenecho, PSIR = phase sensitive inversion recovery)
Quelle Abb. 1 und 2: PD Dr. Markus J. Barten, Klinik für Herzchirurgie, Universität Leipzig

Welche Abstoßungsgrade konnten ermittelt werden?

Bei 87 von 167 Biopsien zeigte sich ein Abstoßungsgrad 1A (52%). Ein Abstoßungsgrad 1B fand sich bei 16 von 167 Biopsien (10%), während ein Abstoßungsgrad >2A bei 3 Biopsien ermittelt wurde (2%). Keine Abstoßung (Grad 0) wurde bei 61 Biopsien (36%) festgestellt. In der Analyse der einzelnen MRT-Parameter betrugen die Sensitivität, die Spezifität und der negative prädiktive Wert (NPV) für einen histologisch gesicherten Abstoßungsgrad >1B für den relativen Wassergehalt 60, 79 beziehungsweise 93%, für das „early enhancement“ 64, 70 beziehungsweise 93% und für das „delayed enhancement“ 43, 38 beziehungsweise 82%. Bei der Korrelation eines Abstoßungsgrades >1B mit der Kombination der MRT-Parameter ergaben sich Sensitivitäten, Spezifitäten und ein NPV – unter der Forderung mindestens eines positiven Parameters – von 71, 66 beziehungsweise 94%.

Kombination der MRT-Parameter hat eine höhere Aussagekraft

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die standardisierten MRT-Parameter der Myokarditisdiagnostik geeignet sind, um Abstoßungen zu analysieren oder mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Eine Kombination der MRT-Parameter besitzt dabei eine höhere Aussagekraft als die einzelnen Parameter in der Diagnostik von klinisch nicht relevanten Abstoßungen mit einem niedrigen histologischen Abstoßungsgrad. Wünschenswert wäre eine multizentrische Studie mit einem großen Patientenkollektiv, um die positiven Erkenntnisse dieser vorliegenden Studie zu bestätigen.

PD Dr. Markus J. Barten, Herzzentrum, Klinik für Herzchirurgie, Universität Leipzig

Literatur

1 Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK et al. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 63–67
2 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1710
3 Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 320–327
4 Gutberlet M, Spors B, Thoma T et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. Radiology 2008; 246: 401–409

Samstag, 26. Oktober 2013

Thorakale Organe
08:30–10:00 Uhr, Saal B
(08:50–09:00 Uhr: High negative predictive value of cardiac MRI in detection of sub-clinical acute rejection after heart transplantation)

20-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation

Eine retrospektive monozentrische Analyse von 313 Patienten

W. Schöning

Mit mehr als 5000 Lebertransplantationen pro Jahr sowohl in Europa als auch in den USA ist die Lebertransplantation (LT) inzwischen eine Standardtherapie für Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz und anderen Lebererkrankungen. Seit der ersten Lebertransplantation durch Starzl 1963 [1] hat sich die 1-Jahres-Überlebensrate kontinuierlich verbessert. Auch wenn nach Einführung der MELD[1]-Allokation in Deutschland die Ergebnisse wieder schlechter werden, wird das 1-Jahres-Überleben in einigen Zentren in noch mehr als 70–80% der Fälle erreicht [2, 3]. Zahlen zu monozentrischen Langzeitergebnissen über 15 Jahre sind jedoch in der Literatur nur spärlich zu finden [4, 5]. In der vorliegenden Arbeit berichtet Dr. Wenzel Schöning, Berlin, über die ersten europäischen, monozentrischen 20-Jahres-Überlebensdaten aus der Klinik von Prof. Peter Neuhaus, Berlin.

Am Zentrum für Transplantationschirurgie, Charité, CVK, Berlin, wurde zwischen September 1988 und Dezember 1992 insgesamt 313 Patienten eine Leber transplantiert. Bis zum Ende des Follow-up (Dezember 2012) erfolgten 54 Retransplantationen (Re-LT), davon 46 Erst-Re-LT, 7 Zweit-Re-LT und eine Dritt-Re-LT.

Die Arbeitsgruppe berichtet hier über die Einflussfaktoren auf das 20-Jahres-Überleben und vergleicht dies mit dem Überleben einer entsprechenden Kohorte der Normalpopulation. Des Weiteren werden die Entwicklung von kardiovaskulären Riskofaktoren (Hypertonus, Übergewicht, Hyperlipidämie) und Nierenfunktionseinschränkungen (MIRF[2]: eGFR[3] <60, SIRF[4]: eGFR <30) beschrieben und zwischen dem Kurz- (6 Monate) und Langzeit-Follow-up (20 Jahre) verglichen. Eine Analyse der häufigsten Todesursachen wird präsentiert. Das Empfängerkollektiv ist Tabelle 1 zu entnehmen.

[1] MELD = Model for End-stage Liver Disease
[2] MIRF = moderately impaired renal function (30 < eGFR < 60)
[3] eGFR = berechnete glomeruläre Filtrationsrate
[4] SIRF = severely impaired renal function (eGFR < 30)

Tab. 1 **Empfänger** (Quelle: nach [6]).

		n	
Gesamtanzahl		313	
Alter	Mittelwert	45	±11
	Median	47	14–66
Geschlecht	männlich	178	57%
	weiblich	135	43%
Indikation	Alkoholzirrhose	50	16,0%
	Hepatitis B	47	15,0%
	Hepatitis C	32	10,2%
	PBC	29	9,3%
	Kryptogene Zirrhose	29	9,3%
	Hepatozelluläres Karzinom	27	8,6%
	Akutes Leberversagen	23	7,3%
	PSC	19	6,1%
	Autoimmunhepatitis	12	3,8%
	Hepatitis B und D	10	3,2%
	Morbus Wilson	5	1,6%
	CCC	5	1,6%
	Klatskin-Tumor	4	1,3%
	Polyzystische Degeneration	4	1,3%
	Budd-Chiari-Syndrom	3	1,0%
	Hepatitis B und C	3	1,0%
	SSC	3	1,0%
	Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	2	0,6%
	Hämochromatose	2	0,6%
	Neuroendokrines Karzinom	1	0,3%
	Biliäre Atresie	1	0,3%
	Porphyrie	1	0,3%
	SBC	1	0,3%

LT = Lebertransplantation, PBC = primär biliäre Zirrhose, PSC = primär sklerosierende Cholangitis, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, SSC = Squamosa-Zell-Karzinom, SBC = sekundär biliäre Zirrhose

Einflussfaktoren auf das 20-Jahres-Überleben in univariater Analyse

Das 1-, 10- und 20-Jahres-Überleben für Patienten betrug 88,4%, 72,7% und 52,5% beziehungsweise 83,7%, 64,7% und 46,6% für Transplantate (Abb. 1). Unter Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität war das Überleben der älteren Transplantatempfänger (>55 Jahre) ähnlich zu dem der Normalbevölkerung (Abb. 2). In der univariaten Analyse zeigten folgende Merkmale einen signifikanten Einfluss auf das 20-Jahres-Überleben:

- die Indikation zur LT ($p<0,001$) (Tab. 2),
- das Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der LT ($p<0,001$),
- das Empfängergeschlecht ($p=0,017$),
- eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR <60) 6 Monate nach der LT ($p<0,001$) und
- Retransplantationen ($p=0,034$).

Signifikante Einflussfaktoren in multivariater Analyse

In der multivariaten Analyse zeigten sich folgende Merkmale als signifikante Einflussfaktoren:

- das Patientalter >30 (Hazard Ratio [HR] 2,56; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,32–4,94; $p=0,005$),
- Cholangiokarzinome (HR 3,77; 95%-KI 1,81–7,84; $p<0,001$),
- hepatozelluläre Karzinome (HR 2,04; 95%-KI 1,26–3,29; $p=0,004$) und

Hornhauttransplantation

Unterdrückung der HLA-Expression zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen

C. Figueiredo

Die hohe Variabilität der Histokompatibilitäts-Leukozyten-Antigene (HLA) und der Minor-Histokompatibilitäts-Antigene (mHA) ist der Grund für eine alloreaktive Immunantwort nach einer allogenen Transplantation. Diese Reaktion kann zu einer akuten oder chronischen Abstoßung führen. Die Arbeitsgruppe am Institut für Transfusionsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover hat bereits gezeigt, dass die permanente Herunterregulierung der Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) die Immunantwort gegen allogene Transplantate massiv hemmt und das Überleben der Transplantate nach allogener Transplantation deutlich steigert, berichtet Dr. Constança Figueiredo, Hannover.

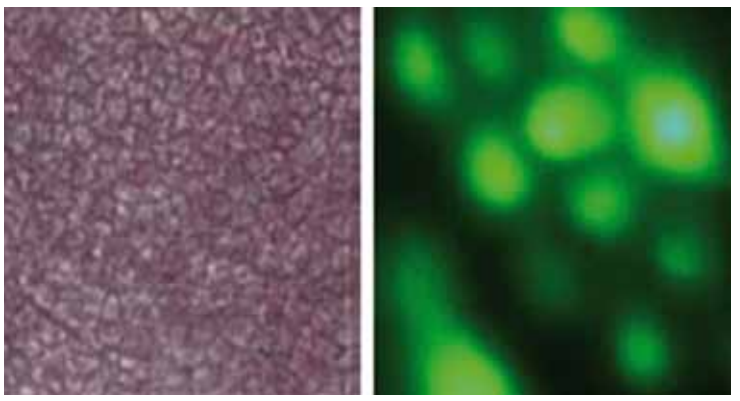


Abb. 1 **HLA-Klasse-I gesilencte Hornhaut.**
Quelle: Dr. Constança Figueiredo, Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

In einem Maus- und Ratten-Modell konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die Herunterregulierung der MHC-Klasse-I-Expression das „Engraftment“ und die Proliferation des Transplantats (Zellen mit HLA- und mHA-Mismatches) nach allogener Transplantation unterstützt. Diese Methode repräsentiert ein neues therapeutisches Konzept zur Minimierung des Abstoßungsrisikos allogener Transplantate.

RNA-Interferenz-Technologie induziert Unterdrückung der HLA-Expression

Die RNA-Interferenz-Technologie wird dafür genutzt, um die Unterdrückung der HLA-Expression zu induzieren. Auch die Präsentation von mHAs (in HLA-Molekülen präsentierte Peptide aus allen polymorphen Proteinen einer Zelle) auf der Zelloberfläche wird durch diese Methode verhindert. Außerdem zeigten Tiere, die mit MHC gesilencten Zellen transplantiert wurden, stark verminderte „Delayed-type-hypersensitivity“–Antworten im Vergleich zu Th1-Antworten in Tieren, die mit MHC exprimierenden Zellen transplantiert wurden. Die residuale MHC-Expression auf der Zelloberfläche der Transplantate ist ausreichend, um die Zellzytotoxizität der natürlichen Killerzellen zu hemmen.

Abstoßungsrisiko ist bei zweiter Hornhauttransplantation meist hoch

Auch bei allogenen Hornhauttransplantationen führt die hohe Variabilität der HLA und der mHA zu einer schädlichen Immunantwort, die eine akute oder chronische Abstoßung auslösen kann. In diesem Fall ist eine zweite Hornhauttransplantation oft unvermeidlich. Diese ist jedoch bei solchen, bereits sensibilisierten Patienten fast immer mit einem hohen Abstoßungsrisiko assoziiert.

Kooperationsprojekt zur dauerhaften Unterdrückung der HLA-Expression

In einem Kooperationsprojekt zwischen der Arbeitsgruppe für Zelltherapie (Dr. Constança Figueiredo), Institut für Transfusionsmedizin (Leiter Prof. Dr. Rainer Blasczyk) der Medizinischen Hochschule Hannover und der Arbeitsgruppe für Keratoplasty (Prof. Dr. Katrin Engelmann), Augenklinik der Klinikum Chemnitz GmbH und Institut für Anatomie der TU Dresden, wird das Konzept der Unterdrückung der HLA-Expression in Hornhautzellen angewandt. Ziel dieses Projektes ist die dauerhafte Unterdrückung der HLA-Expression in Hornhauttransplantaten, um das Risiko der Abstoßung zu mindern beziehungsweise komplett auszuschalten.

Herunterregulation der Expression von HLA-Klasse-I-Molekülen ist möglich

Im Rahmen des Projektes konnte bereits gezeigt werden, dass es möglich ist, die Expression von HLA-Klasse-I-Molekülen in humanen Hornhäuten herunterzuregulieren. Dazu wurden die Korneazellen im 3D-Gewebe mit einem lentiviralen Konstrukt transduziert, dass zur intrazellulären Expression von „short hairpin RNAs“ (shRNA) führt. Diese sind gegen die Transkripte der leichten Kette des HLA-Klasse-I-Antigenkomplexes, das β2-Mikroglobulin, gerichtet. Die dadurch erreichte fehlende Expression von β2-Mikroglobulin führt dazu, dass die HLA-Klasse-I-Expression auf der Zelloberfläche ausbleibt.

Ergebnisse unterstützen neues Konzept in der Hornhauttransplantation

Bis zu 99% der Kornea-Endothelzellen wurden transduziert. Die Expression der shRNA unterdrückte die HLA-Klasse-I-Expression um bis zu 95% im Vergleich zu nicht manipulierten Hornhäuten (Abb. 1). Es wurde kein „Off-target“-Effekt beobachtet, der die Funktion oder Viabilität der Hornhaut beeinflusste. Des Weiteren zeigten mikroskopische Analysen, dass die Integrität der Endothelzellschicht durch die Transduktionsprozedur oder die Unterdrückung der HLA-Expression nicht beschädigt wurde. Diese Ergebnisse repräsentieren den Ausgangspunkt für die Anwendung eines neuen Konzeptes in der Hornhauttransplantation.
Die Studie ist die Grundlage für die Etablierung einer neuen Strategie zur Vermeidung von Komplikationen, die durch HLA-Mismatches bei allogenen Transplantationen entstehen.

Dr. Constança Figueiredo,
Institut für Transfusionsmedizin,
Medizinischen Hochschule Hannover

Freitag, 25. Oktober 2013

Immunologie & HLA-Antikörper
08:30–10:00 Uhr, Saal B
(09:50–10:00 Uhr: Silencing HLA class I expression in human corneas to decrease the risk of graft rejection after keratoplasty)

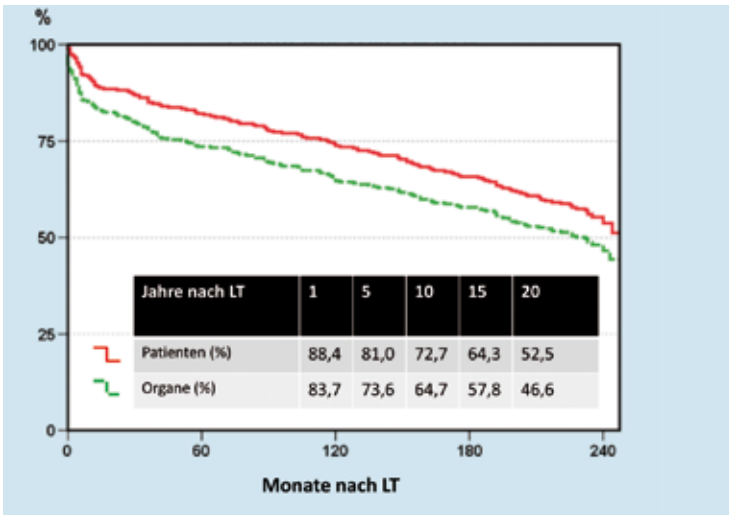


Abb. 1 **Patienten und Transplantatüberleben.**
(LT = Lebertransplantation) Quelle: nach [6]

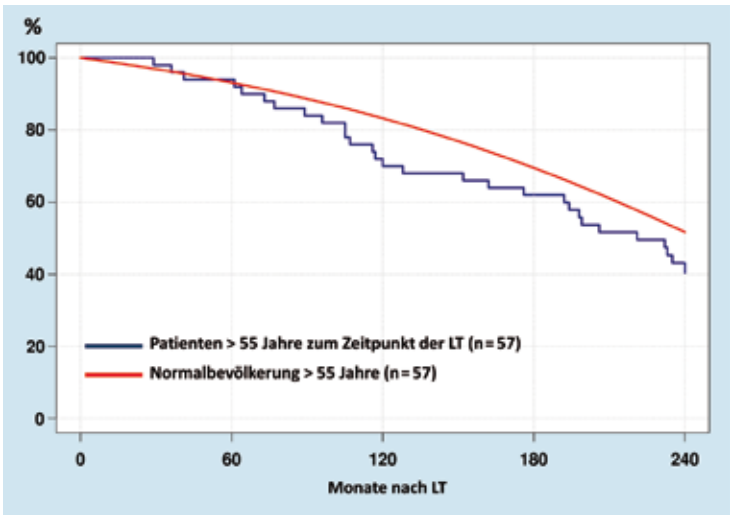


Abb. 2 **Überleben ohne 1-Jahres Mortalität.**
(LT = Lebertransplantation) Quelle: nach [6]

- Retransplantationen (HR 1,76; 95%-KI 1,15–2,70; p=0,010).

Die Prävalenz des Hypertonus (57,3 auf 85,2%; p<0,001), der MIRF (41,8 auf 55,2%; p=0,01) und des Übergewichts (33,2 auf 45%; p=0,014) stieg signifikant während des Beobachtungszeitraums, während die Prävalenz der Hyperlipidämie fiel (78,0 auf 47,6%; p<0,001). Die häufigsten Todesursachen waren ein Wiederauftreten der Grunderkrankung (21,3%), Infektionen (20,6%) und De-novo-Malignome (19,9%).

Tab. 2 **Überlebensraten der häufigsten LT-Indikationen** (Quelle: nach [6]).

Indikation zur LT		Überleben (%)				
	n	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre	20 Jahre
cholestatisch/autoimmun	64	92,2	90,6	82,8	81,2	67,5
akutes Leberversagen	23	91,3	91,3	82,6	82,6	65,2
HBV/HBV+HDV	57	89,5	84,2	71,9	70,1	62,4
Alkoholzirrhose	49	95,9	83,7	71,4	59,2	46,9
HCV/HCV+HBV	35	82,9	74,3	71,4	60,0	44,7
HCC	27	81,5	66,7	55,6	37,0	24,7
kryptogen	29	96,6	86,2	82,8	65,5	54,6

HBV = Hepatitis-B-Virus, HDV = Hepatitis-D-Virus, HCV = Hepatitis-C-Virus, HCC = hepatozelluläres Karzinom

Arbeitsgruppe präsentiert die bisher weltweit besten Einzelzentrumsergebnisse

Die Arbeitsgruppe des Zentrums für Transplantationschirurgie, Charité, CVK, Berlin, präsentiert mit dieser Arbeit die bisher weltweit besten Einzelzentrumsergebnisse (vgl. [4, 5]). Mit der Lebertransplantation kann ein exzellentes Langzeitüberleben erreicht werden. Die aktuellen Entwicklungen mit der Einführung der MELD-Allokation bei einem immer höheren Anteil von Spendern mit erweiterten Kriterien führten allerdings bereits zu einem deutlichen Rückgang des Kurzzeitüberlebens [2, 3]. Dafür ist besonders die politisch gewollte „Entmachtung" der Chirurgen bei der Auswahl und beim „Matching" von Spender und Empfänger verantwortlich. Die Langzeitergebnisse werden dadurch in Zukunft deutlich schlechter werden.

Wenzel Schöning, Niklas Büscher, Sebastian Rademacher, Andreas Andreou, Shafreena Kühn, Ruth Neuhaus, Olaf Guckelberger, Gero Puhl, Andreas Pascher, Daniel Seehofer und Peter Neuhaus; Charité, CVK, Transplantationschirurgie, Berlin

Literatur
1 Starzl TE, Marchioro RL, Vonkaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963; 117: 659–676
2 Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN et al. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. Z Gastroenterol 2011; 49: 30–38
3 Seehofer D, Schöning W, Neuhaus P. Deceased donor liver transplantation. Chirurg 2013; 84: 391–397
4 Jain A, Singhal A, Fontes P et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: A 17- to 20-year longitudinal follow-up. Transplantation 2011; 91:1 025–1030
5 Duffy JP, Kao K, Ko CY et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: Analysis of 20-year survivors. Ann Surg 2010; 252: 652–661
6 Schoening WN, Buescher N, Rademacher S et al. Twenty-Year Longitudinal Follow-Up After Orthotopic Liver Transplantation: A Single-Center Experience of 313 Consecutive Cases. Am J Transplant 2013; 13: 2384–2394

Freitag, 25. Oktober 2013

Leber
08:30–10:00 Uhr, Plenarsaal
(08:50–09:00 Uhr: Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases)

Lebertransplantation

Pilotstudie zeigt hohe Zustimmung zu dringlichkeitsbasierter Organverteilung

A. Umgelter

Die Transplantationsmedizin ist unter der Voraussetzung der Freiwilligkeit der Organspende von einer hohen Akzeptanz in der Bevölkerung abhängig. Hierzu gehört, dass die durch den relativen Mangel an Spenderorganen notwendige Priorisierung nach allgemein akzeptierten Kriterien verläuft. Daten zu den maßgeblichen Werthaltungen in der Bevölkerung sind spärlich. Resultate einer Pilotstudie an Besuchern einer Hochschulambulanz lassen vermuten, dass die dringlichkeitsbasierte Organverteilung im Bereich der Lebertransplantation mehrheitlich befürwortet wird, berichtet PD Andreas Umgelter, München.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer fordern ebenso wie das deutsche Transplantationsgesetz, die Dringlichkeit und die Erfolgsaussichten bei der Allokation von Spenderorganen zur Lebertransplantation zu berücksichtigen.

Gerechtigkeitsmaßstäbe potenzieller Organspender sind bedeutsam

Der Zielkonflikt zwischen Chancengerechtigkeit, die eher mit einer dringlichkeitsbasierten Allokation erreicht wird, und der Maximierung des Nutzens pro transplantiertem Organ, der eher eine erfolgsorientierte Allokation verlangt, ist medizinisch nicht zu beantworten, sondern verlangt eine normative Festlegung. Gerade vor dem Hintergrund der niedrigen Organspenderaten kommt den Gerechtigkeitsmaßstäben potenzieller Organspender hierbei große Bedeutung zu. Daten aus anderen Ländern weisen darauf hin, dass zwischen den Werthaltungen der Allgemeinbevölkerung und denjenigen von im medizinischen Bereich tätigen Personen Unterschiede bestehen könnten [1]. Die verfügbaren Untersuchungen kommen außerdem überwiegend zu dem Schluss, dass der unmittelbaren Lebensrettung und der Herstellung einer größtmöglichen Chancengleichheit hierbei große Priorität eingeräumt wird [2, 3, 4].

Pilotstudie: Befragung von 200 Besuchern einer Hochschulambulanz

Eine Pilotstudie wurde initiiert, da aus Deutschland unseres Wissens keine diesbezüglichen Daten vorliegen. Hierbei wurden 200 Besucher einer Hochschulambulanz mit einem schriftlichen Fragebogen zunächst zu demografischen Details befragt. Anschließend wurden Fragen zu Entscheidungssituationen in der Lebertransplantation gestellt. Zu Beginn wurde gefragt, ob die Probanden eine Transplantation bei sich selbst in Abhängigkeit von unterschiedlichen Erfolgsaussichten befürworten würden. Für eine 1-Jahres-Überlebensrate von 20, 50 beziehungsweise 80% bejahten dies 41, 73 und 88% der Befragten.

Abwendung der unmittelbaren Lebensgefahr als wichtigeres Argument

Von 174 Antworten bejahten 69% (95%-Konfidenzintervall [KI] 63–76%) die Aussage: „Die Abwendung der unmittelbaren Lebensgefahr (Dringlichkeit) ist ein wichtigeres Argument als die langfristigen Erfolgsaussichten (Aussage A)."
Von 159 Antwortenden lehnten 57% (95%-KI 50–66%; p=0,05) folgende Aussage ab: „Die kränksten Patienten sollten gar nicht transplantiert werden. Rare Spenderorgane sollen nicht an Patienten vergeben werden, bei denen das Ergebnis unsicher ist (Aussage B)." 78,1% von 178 Antwortenden bejahten die Aussage: „Patienten ohne andere Überlebenschance sollten, auch wenn etwa die Hälfte dennoch sterben wird, vordringlich transplantiert werden, da jeder eine Überlebenschance erhalten soll (Aussage C; 95%-KI 72–84%)."

Transplantationsskeptiker äußern andere Prioritäten als Befürworter

Der Versicherungsstatus und die Zugehörigkeit zu einem Gesundheitsberuf hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Beantwortung der Fragen, ebenso wenig, ob der Befragte einen Organspendeausweis hat. In der höchsten Altersgruppe (>65 Jahre) befürworteten im Gegensatz zur Mehrheit der jüngeren Patienten 67% die Aussage C (Chi-Quadrat; p=0,007). Antwortende, die auch bei guten Erfolgsaussichten eine eigene Transplantation ablehnten, beantworteten die Aussagen A (p=0,010), B (p=0,019) und C (p<0,001) gegensinnig zur Mehrheit, befürworteten also eine (im Sinne des Transplantatüberlebens) ergebnisorientierte Organzuteilung und den Ausschluss der am schwersten kranken Patienten von der Transplantation.
Limitationen dieser Untersuchung liegen in der kleinen Studienprobe und der Auswahl der Befragten aus Besuchern einer Hochschulambulanz, die daher möglicherweise nicht einer repräsentativen Stichprobe für Werthaltungen in der Gesellschaft insgesamt entspricht.

Analyse zeigt eine Präferenz für die dringlichkeitsbasierte Allokation

Die Analyse der gewonnenen Daten zeigt für die Studiengruppe eine Präferenz für die dringlichkeitsbasierte Allokation auch unter Inkaufnahme schlechterer Ergebnisse (hier: 50%ige 5-Jahres-Überlebensrate). Eine große Minderheit der Antwortenden befürwortete einen Ausschluss der „kränksten Patienten", um damit unsichere Ergebnisse (ohne nähere Präzisierung) und den Verlust von Spenderorganen zu vermeiden. Auffällig ist, dass Befragte, die für sich selbst eine Transplantation ausschließen, im Gegensatz zur Mehrheit zu einer erfolgsorientierteren Allokation tendieren.

PD Dr. Andreas Umgelter, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Literatur
1 Neuberger J, Adams D, MacMaster P et al. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. BMJ 1998; 317: 172–175
2 Ubel PA, Loewenstein G. Distributing scarce livers: the moral reasoning of the general public. Soc Sci Med 1996; 42: 1049–1055
3 Stahl JE, Tramontano AC, Swan JS et al. Balancing urgency, age and quality of life in organ allocation decisions--what would you do? A survey. J Med Ethics 2008; 34: 109–115
4 Ratcliffe J. Public preferences for the allocation of donor liver grafts for transplantation. Health Econ 2000; 9: 137–148

Freitag, 25. Oktober 2013

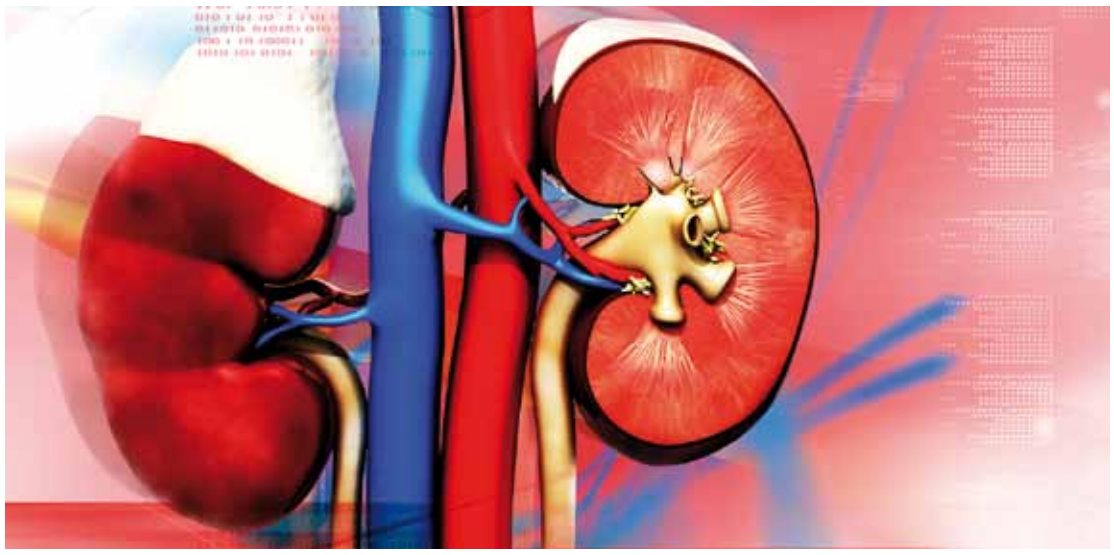
Ethische Fragen der Transplantationsmedizin/Psychosomatik
16:00–17:30 Uhr, Saal B
(16:47–16:55 Uhr: Outcome optimization or urgency – what matters more in the allocation of donor livers. A survey among outpatients of a medical university department)

Acht Jahre Warten auf eine Nierentransplantation – und was ist dann?

Psychische und soziale Probleme von Patienten mit Nierentransplantation nach langer Wartezeit

G. Greif-Higer

Patienten mit einer Nierenerkrankung müssen häufig sehr lange auf eine Nierentransplantation warten. Dr. Gertrud Greif-Higer, Mainz, stellt hier anhand eines Patientenbeispiels die Auswirkungen einer Nierentransplantation (NTX) – insbesondere unter den Bedingungen langer Wartezeiten – auf das Leben der Patienten vor.



Quelle: Fotolia, krishnacreations

Frau W. ist 68 Jahre alt. Vor 9 Jahren wurde nach einer komplizierten Operation mit irreversiblem Nierenversagen eine Dialysebehandlung erforderlich, die sie als eine ungeheure seelische und körperliche Belastung empfand. Nach fast 9 Jahren auf der Warteliste erfolgte jetzt die NTX; die Patientin schien gut vorbereitet.

Postoperative Folgen: verzögerter Nierenfunktionsbeginn und depressive Verstimmung

Nach der Transplantation kam es zunächst zu einem verzögerten Beginn der Nierenfunktion. Die Patientin reagierte mit einer ausgeprägten depressiven Verstimmung, war im Kontakt oft gereizt und verweigerte zeitweise die Einnahme ihrer Medikamente. Im psychosomatischen Gespräch entfaltete sich eine komplexe Problematik: Die Patientin hatte sich in den letzten Jahren gut an die Dialysebehandlung gewöhnt. Nach dem Tod ihres Ehemannes vor 4 Jahren wurden die Dialyseabteilung, das Behandlungsteam und die Mitpatienten für sie „eine neue Familie".

Soziale Folgen: Patientin war auf veränderte Lebenssituation nicht eingestellt

An den dialysefreien Tagen lebte sie relativ zurückgezogen, die erwachsenen Kinder besuchten sie sehr selten. Durch die NTX erlebte sie eine seelische Erschütterung. Ihr wurde plötzlich bewusst, dass sie nun nicht mehr zu „ihrer Dialysegruppe" gehörte und dass sie auf eine veränderte Lebenssituation nicht eingestellt war. Einerseits

Regulierte Nekrose

Zwei separate Signalwege tragen zum renalen Ischämie-Reperfusions-Schaden bei

A. Linkermann

Der programmierte Zelltod umfasst neben der Caspase vermittelten Apoptose die Signalwege der regulierten Nekrose (RN). Zu diesen zählen die durch die Proteine RIPK1/3[1] und MLKL[2] vermittelte Nekroptose und die im Gegensatz zur Nekroptose vom Mitochondrium abhängige und durch das Protein Cyclophilin D (CypD) vermittelte mitochondriale Permeabilitätstransition (MPT) [1], berichtet Dr. Andreas Linkermann, Kiel.

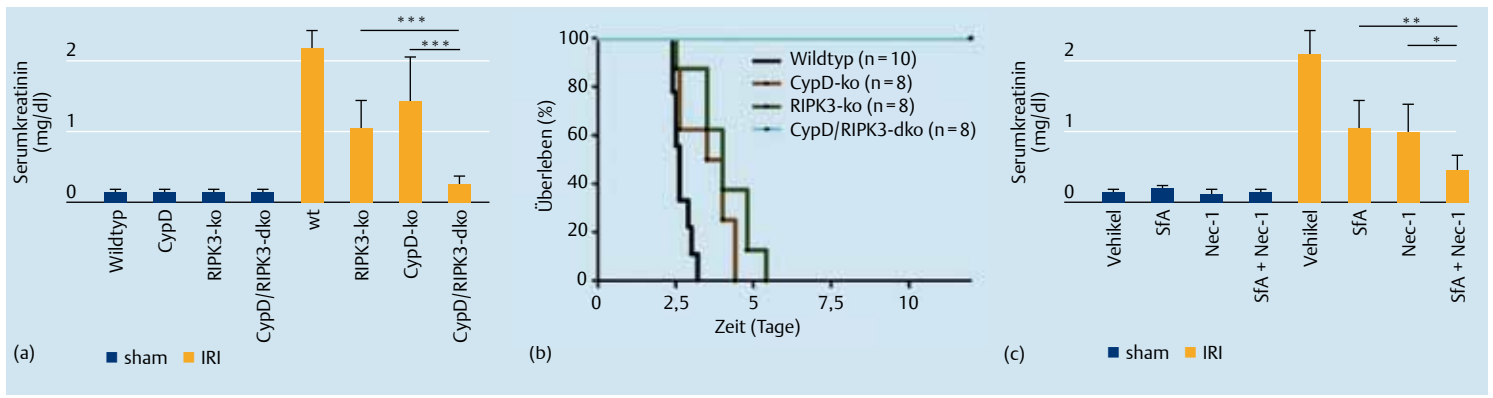


Abb. 1 **Zwei Signalwege der regulierten Nekrose vermitteln den Ischämie-Reperfusions-Schaden. (a) Wildtyp-Mäuse oder RIPK3-ko, CypD-ko oder CypD/RIPK3-dko wurden einer sham-OP oder einer 30-minütigen Ischämie vor Reperfusion beider Nieren zugeführt und das Serumkreatinin 48 Stunden nach Beginn der Reperfusion ermittelt. (b) Mäuse wurden wie in (a), jedoch über eine 40-minütige Ischämiezeit behandelt und das Gesamtüberleben analysiert. (c) Wildtyp-Mäuse wurden in Gegenwart der angegebenen Substanzen wie in (a) behandelt.**
(CsA = Cyclosporin A, CypD = Cyclophilin D, MLKL = mixed lineage kinase domain-like, MPT(P) = mitochondrial permeability transition (pore), Nec-1 = Necrostatin-1, NSA = nichtsteroidale Antiphlogistika, RIP = receptor-interacting protein, SfA = Sanglifehrin A) Quelle: [4]

Eine mutmaßliche Rolle der Apoptose im für die Transplantation maßgeblichen Ischämie-Reperfusions-Schaden konnte durch aktuelle Untersuchungen nicht reproduziert werden, wohingegen die Nekroptose eindeutig am pathophysiologischen Prozess beteiligt ist [2]. In diesen Studien zeigte sich jedoch auch unter pharmakologischer Blockade mit dem RIPK1-Inhibitor Necrostatin-1 (Nec-1) verbleibendes nekrotisches Gewebe, sodass weitere RN-Signalwege diskutiert wurden – zumal bekannt ist, dass Nec-1 nicht ausschließlich auf Zelltodprozesse wirkt [3].

RIPK3-CypD-dko-Mäuse überlebten Ischämie-Reperfusions-Ereignis

Aus diesem Grund generierten wir RIPK3-CypD doppelt defiziente (dko) Mäuse, die homozygot zeugungsfähig sind. Im direkten Vergleich mit CypD-ko- und RIPK3-ko-Mäusen, die jeweils für sich unterschiedlich ausgeprägte Protektionen vom renalen Ischämie-Reperfusions-Schaden zeigten, waren die RIPK3-CypD-dko-Mäuse signifikant stärker geschützt (Abb. 1a) und überlebten ein für Wildtypmäuse, CypD-ko-Mäuse oder RIPK3-ko-Mäuse letales Ischämie-Reperfusions-Ereignis (Abb. 1b) [4].

Kombinationstherapie mit Nec-1 plus SfA wirkte am stärksten protektiv

Um den oben beschriebenen Effekt therapeutisch nutzbar zu machen, setzten wir selektive Inhibitoren gegen Nekroptose (Nec-1) und MPT (Cyclosporin A [CsA], Sanglifehrin A [SfA]) ein. Eine Kombinationstherapie mit Nec-1 plus SfA erzielte die am stärksten protektiven Effekte (Abb. 1c) [4]. Wahrscheinlich werden klassische kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) hierdurch klinisch in aller Regel nicht therapierbar sein, da die meisten Signalwege der RN binnen einer Stunde nach Applikation des auslösenden Agens nicht mehr durch Inhibitoren verhindert werden können. Die Antizipation eines ischämischen Ereignisses ist daher vermutlich die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie durch die Blockade der RN-Signalwege.

RN-Blockade: maßgeschneidert für die Transplantation solider Organe

Ein Beispiel hierfür ist die Transplantation von soliden Organen. In diesem Zusammenhang ist es von entscheidender Bedeutung [1], dass im Mausmodell der allogenen Nierentransplantation RIPK3-ko-Nieren (C57Bl/6J Hintergrund) ohne Immunsuppression von Balb/c-Mäusen entscheidend besser angenommen werden als Wildtyp-Nieren von C57Bl/6J-Mäusen [5]. Eine Interferenz mit der Nekroptose und anderen Signalwegen der RN ist daher ein entscheidendes, bisher klinisch komplett ignoriertes Therapieprinzip. In diesem Sinne ist es bemerkenswert, dass sich CsA trotz seiner im Vergleich zu neueren Medikamenten geringeren immunsuppressiven Potenz in diversen Transplantationsstudien durchsetzen konnte. Dieser Effekt lässt sich zumindest teilweise durch die Blockade von MPT erklären.

Regulierte Nekrose ist nicht gleichzusetzen mit Nekroptose

Der programmierte Zelltod umfasst neben der Apoptose diverse Signalwege der RN, die potenziell gerade im Rahmen der Transplantation solider Organe klinisch blockiert werden können. Gerade die gut charakterisierte Nekroptose wird derzeit häufig diskutiert. Daher ist es besonders bedeutsam, die Diversität der Signalwege der RN nicht synonym zu verwenden und mit der Nekroptose zu verwechseln, die durch ihre Abhängigkeit von RIPK3 und MLKL klar definiert ist.

Dr. Andreas Linkermann,
Nephrologisches Forschungslabor,
Georges-Köhler Haus für biomedizinische Forschung und Transplantation, Kiel

[1] RIPK 1/3 = receptor-interacting protein kinase 1/3
[2] MLKL = mixed lineage kinase domain like

Literatur

1 Linkermann A, Hackl MJ, Kunzendorf U et al. Necroptosis in Immunity and Ischemia-Reperfusion Injury. Am J Transplant 2013; [in press]
2 Linkermann A, Brasen JH, Himmerkus N et al. Rip1 (Receptor-interacting protein kinase 1) mediates necroptosis and contributes to renal ischemia/reperfusion injury. Kidney Int 2012; 81: 751–761
3 Linkermann A, Heller JO, Prokai A et al. The RIP1-Kinase Inhibitor Necrostatin-1 Prevents Osmotic Nephrosis and Contrast-Induced AKI in Mice. J Am Soc Nephrol 2013; [Epub ahead of print]
4 Linkermann A, Brasen JH, Darding M et al. Two independent pathways of regulated necrosis mediate ischemia-reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 12024–12029
5 Lau A, Wang S, Jiang J et al. RIPK3 mediated necroptosis promotes donor kidney inflammatory injury and reduces allograft survival. Am J Transplant 2013; [in press]

Freitag, 25. Oktober 2013

Basic Science II
16:00–17:30 Uhr, Saal C
(17:10–17:20 Uhr: Two separate pathways of regulated necrosis contribute to ischemia-reperfusion injury)

war ihr klar, dass die NTX eine Chance ist, andererseits fürchtete sie die sozialen Folgen. Ebenso ambivalent nahm sie die postoperativen Probleme wahr; sie beobachtete voller Sorge die Nierenfunktion, gleichzeitig gab es aber auch Wünsche, dass das Transplantat, „das mir so viel Ärger macht", wieder entfernt werden solle.

Diskussion: chronische Dialysebehandlung versus NTX

Die chronische Dialysebehandlung ist für die betroffenen Patienten eine belastende Therapie mit Folgeerkrankungen und einer Verkürzung der Lebenszeit. Die NTX ist demgegenüber die Alternativmethode der Wahl, die die Lebensqualität verbessert, die Lebenszeit verlängert und den Patienten wieder eine vollwertige soziale Teilhabe ermöglicht. Die langen Wartezeiten auf ein Transplantat können diese positiven Effekte zum Teil konterkarieren. Viele Patienten gewöhnen sich an ein Leben mit Dialyse und organisieren ihr Leben entsprechend.

Effekte des sekundären Krankheitsgewinns oft bei jungen Erwachsenen und Älteren

Vor allem Jugendliche/junge Erwachsene und ältere Patienten erleben häufig Effekte des sekundären Krankheitsgewinns, die sie oberflächlich entlasten, aber auch den Herausforderungen des jeweiligen Lebensabschnittes entziehen. Sie müssen sich nicht um soziale Kontakte und im Falle junger Menschen um Aus- und Weiterbildung kümmern; die Dialysebehandlung scheint alles zu entschuldigen und zu rechtfertigen. Die NTX kann im Laufe der langen Wartezeit zu einer übergeordneten Fantasie verknüpft mit übertriebenen Hoffnungen werden, weit weg von der Wirklichkeit einer NTX mit den Belastungen einer Operation, postoperativer Beschwerden und den danach veränderten Lebensbedingungen. Diese Diskrepanz führt bei vielen Patienten zu großen Problemen in der Adhärenz und in der Bewältigung von Komplikationen nach einer NTX, die so nicht erwartet wurden.

Folgerungen: Bedingungen schaffen, die die NTX zu lohnendem Eingriff machen

Es lässt sich daraus ableiten, dass gerade unter den Bedingungen langer Wartezeiten vor einer NTX nicht nur die somatischen, sondern auch die psychosozialen Parameter einer kontinuierlichen Verlaufsbetreuung in enger Kooperation zwischen dem Dialysezentrum und dem Transplantationszentrum bedürfen. Dies ergibt Möglichkeiten, mittels wiederkehrender Interventionen die Patienten besser auf die NTX vorzubereiten und auf die jeweilige, sich möglicherweise verändernde Lebenssituation einzugehen. Für junge Patienten kann der Fokus dabei zum Beispiel auf der Motivation zur Aus- und Weiterbildung und für ältere Patienten auf der Aufrechterhaltung eines sozialen Netzes auch außerhalb der Dialyseabteilung liegen. Das Ziel muss – gerade unter den Bedingungen des Organmangels – in jedem Falle darin bestehen, Bedingungen zu schaffen, die eine NTX im Lebenskontext eines Patienten zu einem lohnenden Eingriff machen und die Grundlage für eine gute Adhärenz schaffen. In gut begründeten Einzelfällen sollte aufgrund psychosozialer Parameter und im Konsens mit dem Patienten auf eine NTX verzichtet werden.

Dr. Gertrud Greif-Higer, Ethikkomitee/ Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz;
Prof. Dr. Jens Lutz und Dr. Beate Schamberger, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Nephrologie, Universitätsmedizin Mainz;
Prof. Dr. Manfred Beutel, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

Samstag, 26. Oktober 2013

Posterbegehung II
10:00–11:30 Uhr, Posterausstellung
(P97: Acht Jahre Warten auf eine Nierentransplantation – und was ist dann? Psychische und soziale Probleme Nierentransplantierter nach langer Wartezeit)

mTOR-Inhibitor basierte Immunsuppression

Pharmakodynamische Bestimmung des biologischen individuellen Effektes

A. Hörning

Die mTOR[1]-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus sind effektive Immunsuppressiva, die zur Verhinderung des immunologisch bedingten Nierentransplantatversagens eingesetzt werden. Den Substanzen wird zudem eine immuntolerogene Wirkung zugeschrieben, da eine Blockade von mTOR im lymphozytären Kompartiment zur Proliferationshemmung und Apoptoseinduktion alloreaktiver Effektor-T-Zellen führt, während gleichzeitig eine selektive Expansion regulatorischer T-Lymphozyten auftritt [1], berichtet Dr. André Hörning, Essen.

Im Vergleich zu den Calcineurininhibitoren sind mTOR-Inhibitoren zudem weniger nephrotoxisch. Allerdings haben mTOR-Inhibitoren zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen und sind mit einer nicht zu vernachlässigenden Toxizität vergesellschaftet, was ein nur enges therapeutisches Dosierungsfenster zulässt. Dies liegt daran, dass mTOR ein ubiquitär exprimiertes ribosomales Enzym ist. Es steuert grundlegende zelluläre Prozesse, einschließlich derer des Zellwachstums, der Zellproliferation, des Zellüberlebens und der Stabilisierung der Proteintranslation [2].

Serumkonzentrationen für optimale biologische Wirksamkeit bislang unzureichend definiert

Die optimalen Serumkonzentrationen der klinisch eingesetzten mTOR-Blocker, die bereits ausreichen, um mTOR in Lymphozyten und Monozyten der peripheren Blutzirkulation zu hemmen, sind jedoch bisher pharmakodynamisch nur unzureichend definiert. Das therapeutische Fenster ist klein, die angestrebten Talspiegel bewegen sich zwischen 4 und 8 ng/ml. Zudem kann aufgrund der interindividuellen genetischen Unterschiede nicht die gleiche biologische Wirksamkeit der durch die Talspiegel gesteuerten mTOR-Inhibition vorausgesagt werden. So tritt eine nicht unerhebliche Zahl des Transplantatversagens durch immunologische akute und chronische Abstoßungsvorgänge im unteren therapeutischen Zielbereich auf. Bei einer Überdosierung drohen zudem schwere Infektionen wie zum Beispiel foudroyante Septitiden oder die schwer verlaufende mTOR-Inhibitor assoziierte atypische interstitielle Pneumonitis.

mTOR-Blockade hemmt die Zellaktivierung und Zellproliferation

Die Bestimmung des Phosphorylierungsstatus der ribosomalen p70S6-Kinase, eine der wichtigsten mTOR-Effektorkinasen [2], die ausschließlich durch mTOR reguliert wird, gibt Hinweise über die biologische Effektivität der mTOR-Inhibition. Die mTOR-Blockade behindert die Formation des mTOR-Komplexes 1 (TORC1) und hemmt auf diese Weise die Phosphorylierung der p70S6-Kinase und damit die Zellaktivierung und Zellproliferation (Abb. 1).

Forschungsergebnisse basieren auf einer Modifikation der Durchflusszytometrie

Bereits zuvor wurde in peripher zirkulierenden mononukleären Zellen von Nierentransplantatempfängern, die eine sirolimusbasierte Immunsuppression erhielten, die Phosphorylierung der p70S6-Kinase mittels Western-Blot-Verfahren bestimmt [3]. Eine Korrelation zwischen den Talspiegeln und der Aktivität der p70S6-Kinase ergab sich schon damals nicht. Die Methode fand aufgrund mangelnder Praktikabilität im klinischen Alltag keine Anwendung. Die im Rahmen dieser Tagung vorgestellten Forschungsergebnisse basieren auf einer Modifikation der Durchflusszytometrie („phosphoflow cytometry"). Diese ermöglicht es, den Phosphorylierungsgrad der p70S6-Kinase in CD3+-T-Zellen zu bestimmen (Hoerning et al. submitted). Während sich in In-vitro-Messungen wiederholt ein Dosis-Wirkungs-Effekt auf die Phosphorylierung der p70S6-Kinase in CD3+-T-Lymphozyten darstellen ließ, gab es in den Querschnittuntersuchungen im mit den mTOR-Inhibitoren Everolimus beziehungsweise Sirolimus behandelten Nierentransplantkollektiv erneut keine Korrelation mit den Plasmatalspiegelbestimmungen.

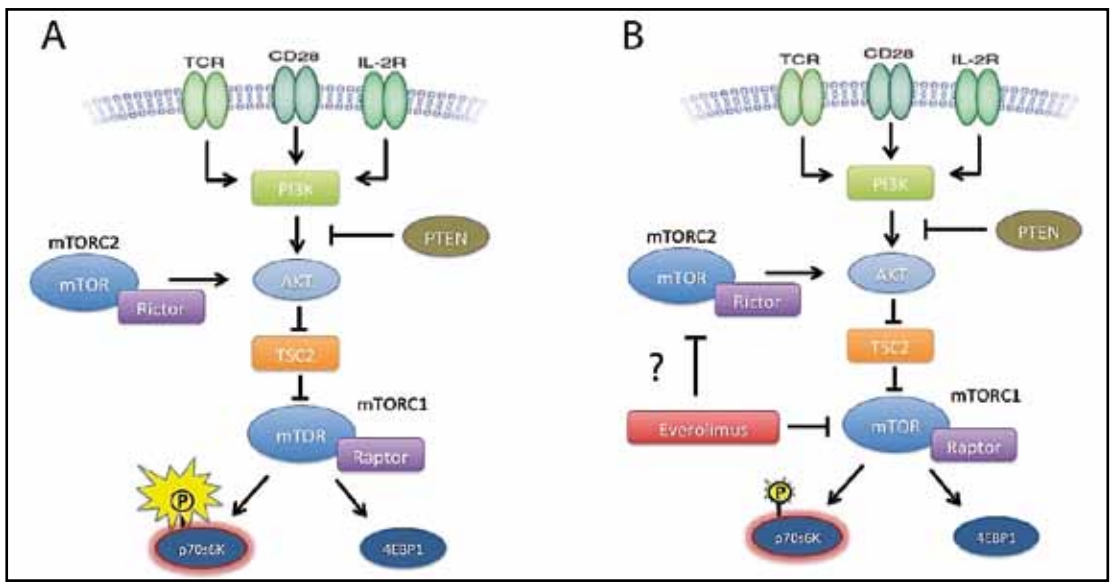


Abb. 1 **Reduktion der Phosphorylierung der p70S6-Kinase durch mTOR-Inhibition. A: Die Allo-Antigen-Erkennung mittels des T-Zell-Rezeptors (TCR, Signal 1) bei gleichzeitiger CD28-Ko-Stimulation (Signal 2) führt zur Phosphorylierung und Aktivierung der Phosphoinositoltriphosphatase (PI3K). Die PI3K aktiviert AKT, das nach Inhibition des Tuberöse-Sklerose-Komplex-2 (TSC2), die Formation des mTOR/Raptor-Komplexes (mTORC1) zulässt. mTORC1 phosphoryliert anschließend die ribosomale p70S6-Kinase. Dies führt konsekutiv die Proteintranslation für die Synthesephase S1 des Zellzyklus herbei. B: Everolimus behindert die Formation des TORC1 und hemmt auf diese Weise die Zellaktivierung und Proliferation.** Quelle: nach [2]

Kann akuten Abstoßungsepisoden vorgebeugt werden?

Die pharmakodynamische Beurteilung mittels durchflusszytometrischer Messung der Phosphorylierung der p70S6-Kinase könnte in Kombination mit den konventionellen pharmakokinetischen Talspiegelbestimmungen nützliche Informationen über die biologische Effektivität und Sicherheit einer immunsuppressiven Therapie mit Everolimus liefern. Auf diese Weise könnte es gelingen, eine individualisierte mTOR-Inhibitortherapie zu verwirklichen und akuten Abstoßungsepisoden präventiv vorzubeugen.

Dr. André Hörning und Prof. Dr. Peter F. Hoyer, Klinik für Pädiatrie II, Pädiatrische Nephrologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Transplantationsmedizin, Universitätsklinik Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

Literatur

1 McMahon G, Weir MR, Li XC et al. The evolving role of mTOR inhibition in transplantation tolerance. Journal of the American Society of Nephrology. JASN 2011; 22: 408–415
2 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell 2012; 149: 274–293
3 Hartmann B, Schmid G, Graeb C et al. Biochemical monitoring of mTOR inhibitor-based immunosuppression following kidney transplantation: a novel approach for tailored immunosuppressive therapy. Kidney international 2005; 68: 2593–2598

Freitag, 25. Oktober 2013

Immunsuppression
10:30–12:00 Uhr, Plenarsaal
(11:50–12:00 Uhr: Pharmacodynamic monitoring of mTOR inhibition by phosphoflow cytometric determination of p70S6 kinase activity)

[1] mTOR = mammalian Target of Rapamycin

Urosepsis nach Nierentransplantation

Welchen Wert hat die Bestimmung der T-Zellsubpopulation in der Frühphase?

S. Büttner

Harnwegsinfektionen bis hin zur schweren Urosepsis sind die häufigsten infektiösen Komplikationen nach einer Nierentransplantation. Das Vollbild der Urosepsis ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Nach neuer Erkenntnis tritt bereits in der Frühphase der Sepsis eine überschießende T-Zell-Apoptose mit sepsis-induzierter Immunparalyse auf [1, 2]. Die Bestimmung der T-Zellsubpopulationen und ein daran angepasstes therapeutisches Handeln könnte für die Behandlung immunsupprimierter Patienten mit Urosepsis entscheidend sein, konstatiert Stefan Büttner, Frankfurt.

Zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2011 wurden 49 Patienten mit einer Urosepsis nach einer Nierentransplantation am Universitätsklinikum Frankfurt behandelt. Diese Patienten wurden retrospektiv analysiert und mit einem Kollektiv von Patienten mit einer Nierentransplantation und der Diagnose Harnwegsinfektion (n = 67) verglichen.

CD4- und CD8-Zellzahl in stabiler Phase nicht signifikant unterschiedlich

Die CD4- und CD8-Zellzahl im peripheren Blut wurde zum Immunmonitoring (im weitesten Sinne) standardmäßig innerhalb der ersten beiden Tage nach stationärer Aufnahme bestimmt. Außerdem wird am Universitätsklinikum Frankfurt mindestens eine Bestimmung der CD4/CD8-Zellzahl pro Jahr bei stabil nierentransplantierten Patienten in der ambulanten Nachbetreuung als Marker für eine mögliche Immundefizienz durchgeführt, die unter einer Immunsuppression auftreten könnte.

Die CD4- und CD8-Zellzahl war in der stabilen Phase in der ambulanten Betreuung in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (CD4: 679/µl vs.741/µl; p = 0,4309; CD8: 468/µl vs. 549/µl; p = 0,0544) und lag im unteren Normbereich.

Deutlich ausgeprägtere inflammatorische Reaktion bei Urosepsis

Bei Patienten mit einer Urosepsis zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit einer fieberhaften Harnwegsinfektion eine gemessen am C-reaktiven Protein (CRP) deutlich ausgeprägtere inflammatorische Reaktion. So war in der Urosepsisgruppe das CRP bei Aufnahme (13,38 mg/dl; IQR[1] 5,65–23,59 vs. 3,49 mg/dl; 1,07–11,49; p < 0,0001) und das maximale CRP während des stationären Aufenthalts im Verlauf (20,26 mg/dl; 12,29–28,88 vs. 9,02 mg/dl; 4,36–16,54; p < 0,0001) signifikant höher. Positive Blutkulturen lagen bei 53,06 % der Urosepsispatienten versus 2,99 % in der Harnwegsinfektionsgruppe vor. Bei 71,4 % der Urosepsispatienten bestand zudem ein transientes akutes Transplantatversagen.

CMV-Reaktivierung bei Patienten mit Urosepsis häufiger

Bei den Patienten mit einer Urosepsis zeigte sich während dieser ein signifikanter Abfall der CD4-Zellzahl auf 163/µl (73–343) und der CD8-Zellzahl auf 173/µl (65–283). Dies entspricht einer Reduktion um 75 beziehungsweise 62 % vom Ausgangswert. Im Vergleich dazu fielen bei Patienten mit fieberhafter Harnwegsinfektion die T-Zellsubpopulationen signifikant geringer (CD4: 476/µl; 321–704; CD8: 411/µl; 248–546). Zudem trat bei Patienten mit einer Urosepsis häufiger eine CMV[2]-Reaktivierung – gemessen an der CMV-PCR[3] im peripheren Blut – (10,2 vs. 4,4 %) auf.

Alle Patienten konnten mit stabiler Nierenfunktion entlassen werden

Alle Patienten erhielten neben einer ausreichenden Volumengabe unverzüglich eine breite antiinfektive Therapie über mindestens 14 Tage intravenös. Bei allen Patienten erfolgte – ab der Aufnahme über 3 Tage – eine Reduktion/ein Pausieren der Immunsuppression und die Gabe von Hydrokortison über 24 Stunden (Vermeiden einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz und Kreislaufstabilisierung bei Patienten unter Steroiddauertherapie). Hierunter trat weder ein Todesfall noch eine akute Rejektion trotz des vorübergehenden Pausierens der immunsuppressiven Therapie auf. Alle Patienten konnten mit einer stabilen Nierenfunktion ohne erhöhte Entzündungswerte und einer wieder auf das Ausgangsniveau normalisierten CD4/CD8-Zellzahl entlassen werden.

Ist die Bestimmung der T-Zellzahl (CD4/CD8) sinnvoll?

In der Analyse des Universitätsklinikums Frankfurt konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Nierentransplantation zu Beginn einer Urosepsis die CD4- und CD8-T-Zellpopulation (< 200/ul) dramatisch abfällt. Die Bestimmung der T-Zell-Subpopulationen (CD4/CD8) als schnell verfügbarer Routineparameter hilft nach der Erfahrung am Universitätsklinikum Frankfurt dabei, den Immunstatus und die Schwere der Erkrankung einzuschätzen, und zeigt die Notwendigkeit einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie an. Prospektive Studien zur Evalua-

[1] IQR = interquartiler Bereich
[2] CMV = Cytomegalovirus
[3] PCR = Polymerasekettenreaktion

Pankreastransplantatversagen

Analyse nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation

G. Woeste

Die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) ist eine lebensverlängernde Therapie bei Typ-1-Diabetikern mit einer Niereninsuffizienz. Die 5-Jahres-Funktionsrate des Pankreastransplantates liegt bei etwa 70 %. Eine Arbeitsgruppe des Transplantationszentrums am Universitätsklinikum Frankfurt analysierte die Ursachen für ein Versagen des Pankreastransplantates im Langzeitverlauf nach einer SPK. PD Guido Woeste, Frankfurt, stellt hier die Ergebnisse vor.

Zwischen Januar 2004 und Mai 2013 wurden am Transplantationszentrum Frankfurt 61 SPK durchgeführt. Für die Auswertung des Langzeitverlaufes wurden die Daten von insgesamt 49 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von über 36 Monaten analysiert.

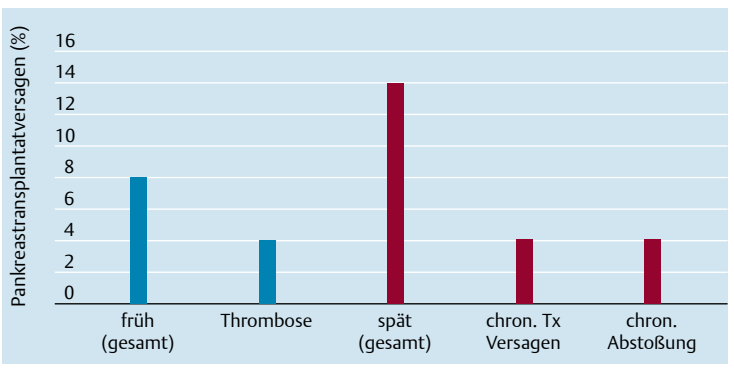


Abb. 1 **Ursachen für das Pankreastransplantatversagen.**
Quelle: PD Dr. Guido Woeste, Universitätsklinikum Frankfurt

Patientencharakteristika und Methodik

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 42,0 ± 7,4 Jahre, die durchschnittliche Diabetesdauer 26,8 ± 7,8 Jahre und die Dialysedauer 24,7 ± 29,0 Monate. Insgesamt wurden 13 von 49 (26,5 %) Patienten präemptiv vor der Einleitung einer Dialyse transplantiert. Ein frühes Transplantatversagen wurde innerhalb der ersten 7 Tage nach der Transplantation von einem späten unterschieden. Als Transplantatversagen wurde jede Notwendigkeit der Gabe von exogenem Insulin gewertet.

Ergebnisse der Frankfurter Analyse

Bei 47 von 49 Patienten (95,9 %) lag eine Primärfunktion des Pankreas vor. Die Ursache für die initiale Nichtfunktion war in einem Fall ein kleines Transplantat bei kindlichem Spender und im anderen Fall eine ausgeprägte Reperfusionspankreatitis. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 75,2 ± 24,9 Monaten waren 38 von 49 (77,6 %) der Transplantationspatienten insulinfrei. In 4 von 49 (8,2 %) Fällen trat innerhalb der ersten 7 Tage nach der Transplantation ein frühes Transplantatversagen auf. Die Ursache hierfür waren 2 primäre Nichtfunktionen und 2 Pankreastransplantatthrombosen. Letztere traten am 2. beziehungsweise 6. postoperativen Tag auf. Bei beiden Patienten wurde eine Relaparotomie durchgeführt. In einem Fall musste das nekrotische Pankreastransplantat entfernt werden. Bei dem anderen Patienten erfolgte eine Thrombektomie und eine Pankreasschwanzresektion. Allerdings konnte keine Insulinfreiheit erreicht werden.

Transplantatversagen, Ursachen und einzelne Komplikationen

Ein spätes Transplantatversagen wurde in 7 von 49 (14,3 %) Fällen beobachtet. Dieses trat durchschnittlich 530,2 ± 775,7 Tage nach der SPK auf. Die Ursache hierfür war ein chronisches Transplantatversagen bei 2 von 7 (28,6 %) Patienten nach 22,5 beziehungsweise 71,4 Monaten. Bei weiteren 2 von 7 (28,6 %) Patienten war die Ursache des Transplantverlustes eine chronische Abstoßung nach 28 beziehungsweise 52 Tagen.

Bei einem Patienten (14,3 %) trat nach 69 Tagen eine Arrosionsblutung bei einer Pankreasfistel infolge einer ausgeprägten Transplantatpankreatitis auf. Es erfolgte die Relaparotomie mit Entfernung des Pankreastransplantates und Übernähung der Blutung. Weiterhin wurde in einem Fall 8,7 Monate nach der SPK eine PTLD[1] ausgehend vom Pankreastransplantat diagnostiziert. Daraufhin mussten sowohl das Pankreas- als auch das Nierengraft entfernt werden. Ein Patient (14,3 %) starb nach unkompliziertem postoperativen Verlauf nach Entlassung 21 Tage nach der SPK mit guter Transplantatfunktion an einem akuten Myokardinfarkt (Tod mit funktionierendem Transplantat).

Ursache für ein Transplantatversagen in Früh- und Spätphase unterschiedlich

Die Transplantatfunktionsrate des Pankreas im Langzeitverlauf nach einer SPK ist mit etwa 70 % nach 5 und 50 % nach 10 Jahren hoch [1]. Die Ursache für ein Transplantatversagen ist in der Früh- und Spätphase nach der Transplantation unterschiedlich. Während ein technisches Versagen wie eine Thrombose, eine Pankreatitis und Infektionen ausschlaggebend für einen frühen Transplantatverlust ist, sind eine auftretende Mortalität mit funktionierendem Transplantat und eine chronische Abstoßung die Hauptursachen im Langzeitverlauf [1]. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Ursachen für das Pankreastransplantatversagen.

Genese des chronischen Transplantatversagens ist derzeit unklar

Auch im Patientenkollektiv des Transplantationszentrums Frankfurt ist im frühen postoperativen

[1] PTLD = post-transplant lymphoproliferative disorder

tion der T-Zellzahl als Marker des Immunstatus bei Sepsispatienten allgemein versus Sepsispatienten nach einer Nierentransplantation sind geplant.

Stefan Büttner[1], Philipp Spier[1], Benjamin F Koch[1], Helge Höfeld[1], Tilo Freiwald[1], Imke Remer[1], Helmut Geiger[1], Tilo Knape[2], Andreas von Knethen[3], Ingeborg A Hauser[1]

[1] Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
[2] Project Group Translational Medicine and Pharmacology TMP, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, c/o Institut für Biochemie I/ZAFES, Fachbereich Medizin, Goethe-Universität, Frankfurt am Main
[3] Institut für Biochemie I/ZAFES, Fachbereich Medizin, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Literatur

1 Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis 2013, 13: 260–268
2 Roger PM, Hyvernat H, Ticchioni M et al. The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells. J Crit Care 2012, 27: 384–393

Freitag, 25. Oktober 2013

Infektionen & Komplikationen
10:30–12:00 Uhr, Saal A
(11:20–11:30 Uhr: Urosepsis nach Nierentransplantation – Wertigkeit der CD4 und CD8 T-Zell-Bestimmung)

Verlauf die Transplantatthrombose die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen. Darüber hinaus ist im Langzeitverlauf im Frankfurter Kollektiv innerhalb der ersten 3 Monate eine chronische Abstoßung der häufigste Grund für eine erneute Insulinpflichtigkeit und die Mortalität eine seltene Ursache für ein Transplantatversagen. Dies sieht die Arbeitsgruppe als Folge einer intensiven präoperativen kardiovaskulären Evalutation.

Derzeit ist die Genese des chronischen Transplantatversagens nach über einem Jahr unklar und bleibt Inhalt weiterführender Untersuchungen.

PD Dr. Guido Woeste,
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt

Literatur

1 Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG. Pancreas transplantation in the United States: a review. Curr Opin Transplant 2010; 15: 93–101

Freitag, 25. Oktober 2013

Niere/Pankreas
10:30–12:00 Uhr, Saal B
(11:00–11:10 Uhr: Analyse des Pankreas-Transplantatversagens nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation)

Klinische Dünndarmtransplantation

Welche Indikationen und Limitationen gibt es?

T. Vowinkel

Die einzige kausale Therapie des Kurzdarmsyndroms ist die Dünndarmtransplantation (DDTx). Eine Indikation zur DDTx besteht bei septischen Komplikationen, dem Verlust venöser Zugangswege und Thrombosen sowie beim Versagen der total parenteralen Ernährung. 2012 wurden deutschlandweit 6 DDTx durchgeführt. PD Thorsten Vowinkel, Münster, berichtet hier über die Erfahrungen mit der klinischen Dünndarmtransplantation am Universitätsklinikum Münster.

Abb. 1 **Dünndarmtransplantat bei der Präparation im Eiswasserbad.**

Quelle: PD Thorsten Vowinkel, Universitätsklinikum Münster

Abb. 2 **Situs nach kombinierter Leber-Dünndarm-Transplantation.**

Quelle: PD Thorsten Vowinkel, Universitätsklinikum Münster

Die Ursachen des Kurzdarmsyndroms sind vielfältig: Sie reichen von angeborenen Defekten (intestinale Atresie, Mikrovillusinklusion) bis zu erworbenen Erkrankungen (Trauma, multiple Resektion bei Morbus Crohn, mesenteriale Ischämie, etc.) [1]. Welcher Patient als Dünndarmspender in Frage kommt oder wie die geeignete Immunsuppression nach DDTx aussieht, ist noch nicht abschließend geklärt. Abbildung 1 zeigt ein Dünndarmtransplantat bei der Präparation im Eiswasserbad.

Zehn Transplantationen: Charakteristika von Spendern und Empfängern

Die Listung von 10 Patienten (28–57 Jahre) in den vergangenen 5 Jahren erfolgte aufgrund von Komplikationen unter der total parenteralen Ernährung. Vier Patienten erhielten eine kombinierte Leber-Dünndarm-Transplantation aufgrund einer histologisch nachgewiesenen Leberschädigung, 6 Patienten erhielten eine isolierte DDTx. Das immunsuppressive Therapieschema bestand aus Prograf, Decortin, Mycophenolat Mofetil und einer Induktionstherapie mit Daclizumab (n=4) oder Alemtuzumab (n=6). Alle Transplantate wurden durch das eigene Team entnommen (Spenderalter 16–46 Jahre, Intensivliegezeit des Organspenders <72 Stunden, keine Reanimation). Die Empfängerrelaparotomie wurde zeitlich parallel zur Organspende durchgeführt, um eine möglichst kurze Ischämiezeit (379±129 min) sicherzustellen.

Keine akute Abstoßung nach der Transplantation

Zwei der kombiniert Leber- und Dünndarm transplantierten Patienten starben innerhalb von 3 Monaten postoperativ an einem septischen Multiorganversagen. Beide Patienten erhielten Daclizumab als Induktionstherapie. Ebenfalls verzeichneten diese beiden Patienten die jeweils längsten Ischämiezeiten und das höchste Spenderalter in unserem Kollektiv. Eine Patientin verstarb an einer posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD). Aufgrund einer therapierefraktären CMV[1]-Enteritis wurde bei einer Patientin im Verlauf das Transplantat wieder entfernt. Sechs Patienten zeigen bis zu 5 Jahre nach der Transplantation eine gute Transplantatfunktion. Eine Patientin wurde nach kombinierter Leber-Dünndarm-Transplantation im Verlauf aufgrund einer fortschreitenden Niereninsuffizienz erfolgreich nierentransplantiert. Eine Abstoßung wurde in den Protokollbiopsien bei keinem Patienten verzeichnet. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Situs nach einer kombinierten Leber-Dünndarm-Transplantation.

Erfolgreiche Induktionstherapie mit Alemtuzumab

Die Induktionstherapie mit Alemtuzumab gefolgt von einer Triple-Therapie mit Prograf, Decortin und Mycophenolat Mofetil scheint ein sicheres immunsuppressives Therapieschema nach einer Dünndarmtransplantation zu sein. Nach unserer Erfahrung scheinen ein junger Spender (<30 Jahre), eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit (<8 Stunden) und die CMV-Negativität des Spenders relevant für eine erfolgreiche DDTx zu sein. Die Indikation zur DDTx sollte bei auftretenden Gefäßkomplikationen und insbesondere vor der Ausbildung eines irreversiblen Leberparenchymschadens gestellt werden, damit die Transplantation möglichst als isolierte DDTx erfolgen kann.

[1] CMV = Cytomegalovirus

Vowinkel T[1], Bahde R[1], Anthoni C[1], Schmidt HH[2], Senninger N[1], Wolters HH[1]

[1] Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster
[2] Klinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Literatur

1 Garg M, Jones RM, Vaughan RB et al. Intestinal transplantation: current status and future directions. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 1221–1228

Freitag, 25. Oktober 2013

Leber/Dünndarm
16:00–17:30 Uhr, Saal A
(17:20–17:30 Uhr: Small bowel transplantation: indications and limitations)

Überleben nach Lebertransplantation

Heidelberger Analyse ermittelt prädiktive Faktoren

P. Schemmer

H. Bruns

Gemäß den Vorgaben des Transplantationsgesetzes erfolgt die Organvergabe zur Lebertransplantation nach der Dringlichkeit und der Erfolgsaussicht. Für Letztere gibt es keine validierten Scores, die zur Entscheidungshilfe beitragen. Die Erfolgsaussicht wird allein aufgrund des ärztlichen Erfahrungsschatzes getroffen. Die Abwägung zwischen der Listung beziehungsweise der Entlistung eines Patienten zur Lebertransplantation und der Annahme oder der Ablehnung eines Organangebotes gestaltet sich im Einzelfall schwierig, da die derzeitige MELD[1] basierte Leberallokation die Priorisierung von den kränksten Patienten vorsieht, konstatieren Prof. Peter Schemmer und Dr. Helge Bruns, Heidelberg.

Diese Patienten haben jedoch eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem niedrigeren MELD-Score. Retrospektive Analysen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen Empfängeralter, Serumkreatinin und Cholinesterase vor der Transplantation und dem Mortalitätsrisiko nach der Transplantation zeigen [1].

[1] MELD = Model for End-stage Liver Disease

Gültigkeit von Mortalitätsvorhersagen aus Scores regelmäßig validieren

Könnten Patienten identifiziert werden, deren Mortalität auf der Warteliste niedriger als nach der Lebertransplantation ist, würde dies neue ethische und auch rechtliche Fragen aufwerfen. Zu bedenken ist hierbei allerdings, dass die Gültigkeit von Mortalitätsvorhersagen aus Scores – wie auch dem MELD-Score – regelmäßig validiert und hinterfragt werden muss, da mit einer weiteren Verbesserung der medizinischen Maßnahmen zu rechnen ist und damit mit einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens auf der Warteliste, aber auch nach der Transplantation.

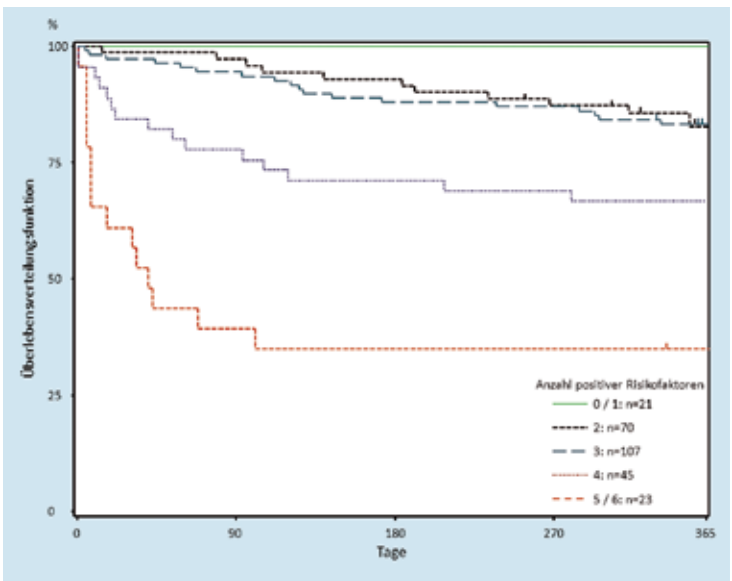


Abb. 1 **Verteilung der Mortalität in Abhängigkeit von den erfüllten Risikofaktoren. Während alle Patienten mit höchstens einem positiven Risikofaktor mindestens ein Jahr überlebten, sank das 1-Jahres-Überleben mit der Anzahl der positiven Risikofaktoren auf 34 % in der Gruppe mit 5–6 positiven Risikofaktoren.**
Quelle: Bruns H et al., Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg

Analyse ermittelt Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität

In einer retrospektiven multivariaten Analyse, die an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt wurde, um Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach einer Lebertransplantation zu identifizieren, wurden Daten von Patienten nach Lebertransplantationen ausgewertet. Patienten mit „High-Urgency"-Listungen, Retransplantationen, Multiorgantransplantationen, Split- oder Lebendspendeempfängern oder einer postoperativen Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage wurden von der Analyse ausgeschlossen und es konnten die Daten von 266 Leberempfängern ausgewertet werden. Insgesamt konnten so 6 unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden, von denen 3 bereits auf der Warteliste und fast alle bereits vor der Transplantation vorliegen.

Welche Risikofaktoren konnten identifiziert werden?

Die Anzahl positiver Faktoren korrelierte in der untersuchten Patientengruppe mit der 90-Tages- und der 1-Jahres-Mortalität nach einer Lebertransplantation, sodass sich hieraus ein Risikoscore ableiten lässt. Die identifizierten Faktoren waren auf der Empfängerseite ein labMELD ab 20, eine

Transplantation von allogenen Pankreasinseln ohne Immunsuppression

Erste klinische Ergebnisse

B. Ludwig

Die Inseltransplantation hat sich als Behandlungsoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 etabliert. In den meisten Zentren wird die Indikation gestellt, wenn konventionelle Therapiemethoden versagen und Patienten durch eine hochlabile Stoffwechsellage und rezidivierende Hypoglykämien gefährdet sind. Hintergrund für diese strikte Indikationsstellung ist die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression und der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen. Am Universitätsklinikum Dresden wurde ein oxygeniertes Kammersystem entwickelt, das eine suffiziente Immunisolation der transplantierten Inseln ermöglicht und deren Überleben und funktionelle Integrität gewährleistet. Dr. Barbara Ludwig, Dresden, stellt hier erste klinische Ergebnisse vor.

Die Transplantation isolierter Pankreasinseln ist eine erfolgreiche Methode zur Wiederherstellung der endogenen Insulinsekretion und führt zu einer nachhaltigen Stabilisierung der Stoffwechsellage und wirksamen Prävention von Hypoglykämien [1, 2].

Komplette immunologische Abschirmung der Inseln vom Emfpänger

Die Verwendung des hier präsentierten Kammersystems zur Transplantation von isolierten Inseln führt durch den Einsatz spezieller Membransysteme und Alginat zu einer kompletten immunologischen Abschirmung der Inseln vom Empfänger ohne den Austausch von Glukose und Insulin zu kompromittieren. Eine adäquate Versorgung des Inseltransplantats mit Sauerstoff wird durch ein integriertes Sauerstoffreservoir gewährleistet (Abb. 1).

Kammersystem erstmals im Rahmen einer allogenen Inseltransplantation angewendet

Das Kammersystem wurde in aufwendigen präklinischen Modellen am Klein- und Großtier etabliert [3–5] und nun erstmals im Rahmen einer allogenen Inseltransplantation klinisch angewendet. Ein 63-jähriger Patient mit kompletter Insulindefizienz nach mehr als 50-jähriger Diabetesdauer wurde mit 2000 Inseläquivalenten/kg (IEQ/kg), integriert in das Kammersystem, transplantiert. Diese Inselmasse wäre für eine reguläre Inseltransplantation deutlich ungenügend (erforderlich sind mindestens 5000 IEQ/kg). Der Patient erhielt keinerlei immunmodulierende Medikation. Die Nachbeobachtung konzentrierte sich auf die Verträglichkeit und das metabolische sowie immunologische Monitoring.

Komplikationslose Implantation der Kammer über Minilaparotomie

Die Implantation der Kammer erfolgte komplikationslos präperitoneal über eine Minilaparatomie. Im Alltag berichtete der Patient über keinerlei Beschwerden oder Einschränkungen der Mobilität. Die Beurteilung der Transplantatfunktion erfolgte durch Blutglukoseselbstmessungen und die Bestimmung der Hormonsekretion nach Glukosestimulation. Es zeigte sich eine persistierende Transplantatfunktion mit deutlich verbesserter Stoffwechselstabilität, einer Senkung des HbA_{1c} ohne Hypoglykämien und einer Reduktion des Insulinbedarfs (Abb. 2). Im Rahmen des immunologischen Monitorings wurden keine Veränderungen bezüglich des Autoantikörperstatus gesehen, spenderspezifische Antikörper waren nicht nachweisbar und Gedächtnis-CD4+-T-Zellen blieben nicht responsiv.

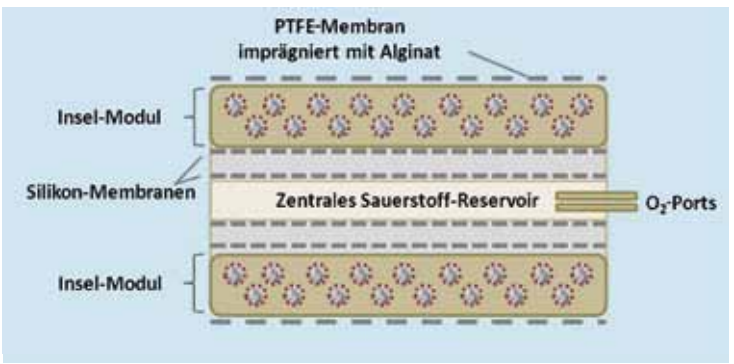


Abb. 1 **Kammersystem für Inselmakroverkapselung (schematische Darstellung). Die Kammer beinhaltet ein zentrales Sauerstoffreservoir verbunden mit Ports für die exogene Wiederbefüllung. Auf beiden Seiten, durch Gas permeable Membranen separiert, befinden sich die in Alginat immobiliserten Pankreasinseln. Die Inselkompartimente sind durch hydrophylisierte PTFE-Membranen gedeckt.**
(PTFE = Polytetrafluorethylen)
Quelle: Dr. Barbara Ludwig, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus" der TU Dresden

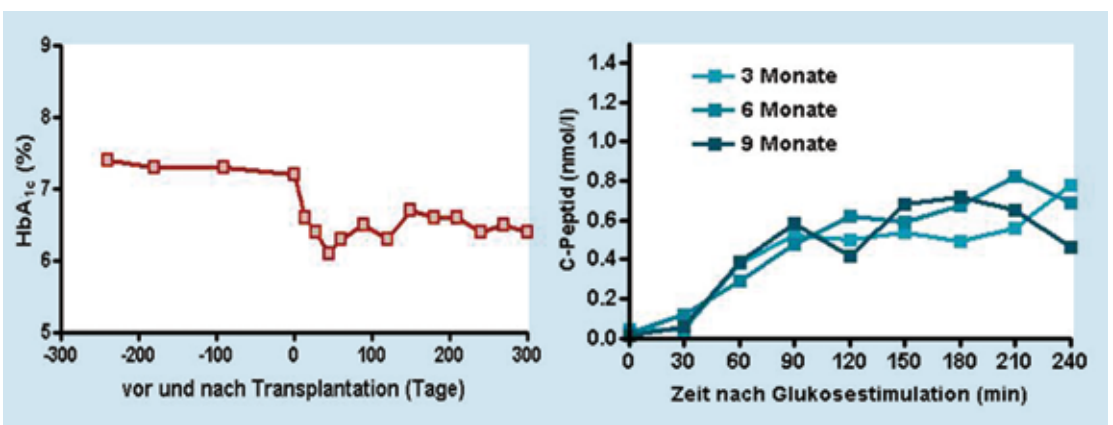


Abb. 2 **Funktionelles Monitoring des Inseltransplantats. Links: Nach der Transplantation zeigten sich durchweg normalisierte HbA_{1c}-Werte. Ein Hypoglykämieeffekt lag nicht vor. Rechts: Ergebnisse für systemisch gemessenes C-Peptid während intravenöser Glukosetoleranztests als direkter Nachweis der Transplantatfunktion.**

Quelle: Dr. Barbara Ludwig, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus" der TU Dresden

koronare Herzkrankheit (KHK) und das weibliche Geschlecht; auf der Spenderseite ein Donor-Risk-Index >1,5, ein Serumnatrium >145 mmol/l und schließlich eine verlängerte warme Ischämiezeit ab 50 min.

Mit der Anzahl an Risikofaktoren stieg die 90-Tages-Mortalität

Mit der Anzahl an Risikofaktoren stieg die 90-Tages-Mortalität. Diese lag bei 0 %, wenn höchstens ein Risikofaktor vorhanden war, und stieg auf bis zu 60 % bei 5 oder 6 erfüllten Risikofaktoren (Abb. 1). Wenn sich der entwickelte Risikoscore in einer Validierung bestätigen lassen würde, wäre eine Subgruppe von Patienten (weibliche Empfänger mit KHK und einem labMELD zwischen 20 und 30) denkbar, die ein auf der Warteliste niedrigeres Mortalitätsrisiko als nach einer Lebertransplantation hätte, wenn sie ein Organ von einem Spender mit beiden Risikofaktoren erhalten würde. Wie eingangs geschildert dürfen jedoch solche mit Risikoscores ermittelten Mortalitätsrisiken nicht als für immer gültig angesehen werden – selbst dann nicht, wenn sie sich in einer Validierung bestätigen lassen. Vielmehr dürfen diese nur als Score zur Identifikation von Risikogruppen verwendet werden. In diesem Fall kann der Risikoscore helfen, Patienten zu identifizieren, die postoperativ besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.

Helge Bruns, Vladimir J. Lozanovski, Ulf Hinz und Peter Schemmer, Ruprecht-Karls-Universität, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg

Literatur

1 Weismüller TJ, Prokein J, Becker T et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 736–746

Freitag, 25. Oktober 2013

Ethische Fragen der Transplantationsmedizin / Psychosomatik
16:00–17:30 Uhr, Saal B
(16:31–16:39 Uhr: Prediction of mortality after liver transplantation in the MELD-era: a multivariate risk assessment)

Kammersystem kann allogenes Inseltransplantat immunologisch abschirmen

Es konnte damit gezeigt werden, dass das Kammersystem in der Lage ist, das allogene Inseltransplantat suffizient immunologisch abzuschirmen ohne die funktionelle Integrität der Inseln zu kompromittieren. Trotz des Verzichts auf jegliche immunsuppressive oder antiinflammatorische Therapie ergaben sich keine Zeichen der Abstoßung oder Immunsensibilisierung des Empfängers. Die funktionelle Potenz der verkapselten Inseln führte zu einer nachhaltigen Stoffwechselstabilisierung durch Wiederherstellung einer endogenen Insulinsekretion ohne allerdings eine komplette Insulinunabhängigkeit zu gewährleisten. Dafür verantwortlich erscheinen zum einen die minimale transplantierte Inselmasse und unter Umständen der nicht optimale extraperitoneale Transplantationsort.

Kammersystem wird derzeit in Primatenversuchen getestet

Eine vielversprechende Alternative könnte die Integration der Kammer in einen Omental-Pouch sein. Eine ausreichende Verfügbarkeit von transplantablen Pankreasinseln würde die Verwendung von xenogenem Gewebe bieten. Das Kammersystem wird derzeit im Rahmen von Primatenversuchen auf die Sicherheit bezüglich einer mikrobiologischen Abschirmung untersucht und könnte damit eine vielversprechende und sichere Methode zum Einsatz xenogener oder alternativer zellbasierter Therapien sein.

Dr. Barbara Ludwig, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden

Literatur

1 CITR Research Group. 2007 update on allogeneic islet transplantation from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). Cell Transplant 2009; 18: 753–767
2 McCall M, Shapiro AM. Update on islet transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2: a007823
3 Ludwig B, Rotem A, Schmid J et al. Improvement of islet function in a bioartificial pancreas by enhanced oxygen supply and growth hormone releasing hormone agonist. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 5022–5027
4 Ludwig B, Zimerman B, Steffen A et al. A novel device for islet transplantation providing immune protection and oxygen supply. Horm Metab Res 2010; 42: 918–922
5 Neufeld T, Ludwig B, Barkai U et al. The efficacy of an immunoisolating membrane system for islet xenotransplantation in minipigs. PLoS One 2ß13; 8: e70150

Freitag, 25. Oktober 2013

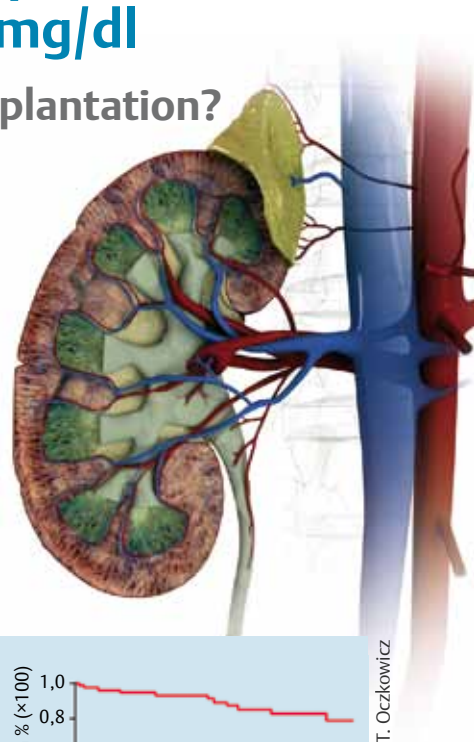
Niere/Pankreas
10:30–12:00 Uhr, Saal B
(11:20–11:30 Uhr: Transplanting allo-islets without immunosuppression)

Akutes Nierenversagen beim Spender mit einem Serumkreatinin ≥2 mg/dl

Eine Kontraindikation zur Nierentransplantation?

A. Gallinat

Bei einem Rückgang der Organspendezahlen ist es von noch größerer Bedeutung, die zur Verfügung stehende Spenderanzahl optimal zu nutzen. Für „grenzwertige“ Spender wie die sogenannten „Spender mit erweiterten Kriterien“ („extended criteria donor“), insbesondere nach Konservierung mittels Maschinenperfusion [1], für Spender mit langer kalter Ischämiezeit [2] und Spender >75 Jahre [3] konnte bei entsprechender Empfängerauswahl ein akzeptables Patienten- und Transplantatüberleben gezeigt werden, berichtet Dr. Anja Gallinat, Essen.



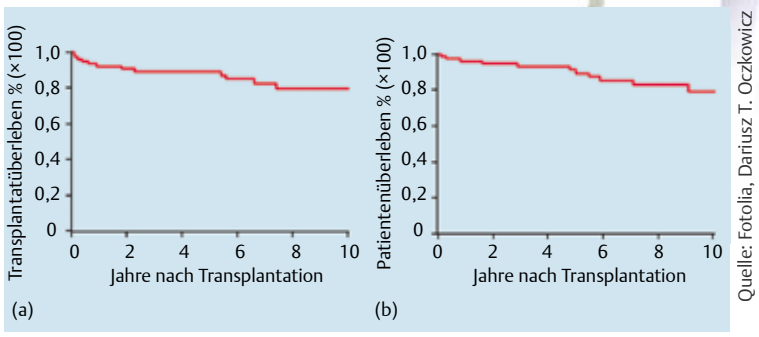
Nierenspender, bei denen sich ein akutes Nierenversagen bis zum Zeitpunkt der Organentnahme entwickelt, werden von vielen Transplantationszentren abgelehnt, das heißt, sie werden häufig als relative oder sogar als absolute Kontraindikation eingestuft. Belastbare Daten hierzu fehlen jedoch. Daher wurden die Ergebnisse aller Nierentransplantationen von postmortalen Spendern retrospektiv analysiert, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2012 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt wurden und bei denen die Spender zum Zeitpunkt der Organentnahme ein akutes Nierenversagen hatten (definiert als ein Serumkreatinin ≥2 mg/dl bei Organentnahme).

Methodik zur Evaluation von potenziellen prognostischen Faktoren

Das Transplantat- und Patientenüberleben wurde nach Kaplan-Meier berechnet und mit dem Log-rank-Test verglichen. Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen wurden für die Evaluation von potenziellen prognostischen Faktoren für das Transplantatüberleben durchgeführt. Risikofaktoren für das Entstehen einer verzögerten Transplantatfunktion wurden durch univariate und multivariate nominal logistische Regressionsanalysen identifiziert. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Statistische Analysen wurden mit dem Software JMP (Version 8.0, SAS Institute Inc. NC, USA) durchgeführt.

82 Patienten erhielten eine Niere von Spendern mit einem Serumkreatinin ≥2 mg/dl

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1186 Patienten transplantiert. Davon erhielten 82 Patienten eine Niere, deren Spender bei der Organentnahme ein Serumkreatinin ≥2 mg/dl hatten. Im Median lag das Serumkreatinin bei den Spendern bei 2,5 mg/dl, (2,0–7,0 mg/dl). Nach UNOS[1]-Kriterien waren 46 der 82 Spender „standard criteria donors“ und 36 „extended criteria donors“. Die kalte Ischämiezeit lag im Median bei 16,5 Stunden (6,0–28,7 Stunden). Die Empfänger waren im Median 52,5 (19–69) Jahre alt und wurden 5 Jahre vor der Transplantation dialysiert. Die Follow-up-Rate lag bei 100 % der Patienten und die Nachbeobachtungszeit im Median bei 6,3 Jahren.



Quelle: Fotolia, Dariusz T. Oczkowicz

Abb. 1 **Transplantat- (a) und Patientenüberleben (b) nach Nierentransplantation.**
Quelle: Dr. Anja Gallinat, Universitätsklinikum Essen

Welche Ergebnisse wurden erzielt?

Die Rate der verzögerten Transplantatfunktion (DGF) betrug 59 % und die Dauer der verzögerten Transplantatfunktion im Median 8 Tage nach der Transplantation. Bei insgesamt 4 Patienten entwickelte sich postoperativ eine Thrombose der Arteria beziehungsweise Vena renalis, die zum frühen Transplantatverlust führte. Diese Patienten wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Eine primäre Nichtfunktion („never function“) trat bei keinem der Patienten auf. Das 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberleben lag bei 92, 89, und 74 % und war für Standardspender und Spender mit erweiterten Kriterien vergleichbar. Das entsprechende Patientenüberleben lag bei 96, 89, und 78 %.

Welche Faktoren korrelieren mit einer verzögerten Transplantatfunktion?

Die univariate logistische Regressionsanalyse ergab, dass eine Oligurie beim Spender (p=0,0052), ein hoher Kreatininwert bei der Explantation (p=0,0329) und eine lange Dialysezeit beim Empfänger bis zur Transplantation (p=0,0201) signifikant mit der Entstehung einer verzögerten Transplantatfunktion korrelierten. Die multivariate logistische Regressionsanalyse bestätigte als prognostische Faktoren den Kreatininwert bei der Explantation (p=0,0164) und die Dialysezeit beim Empfänger bis zur Transplantation (p=0,0101). Die univariate Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatüberleben zeigte als relevante prognostische Faktoren die Todesursache beim Spender (p=0,0417), den Charlson Comorbidity Score (p=0,0064) und die Induktionstherapie mittels ATG[2]/Simulect (p=0,0058). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse konnte lediglich den Charlson Comorbidity Score (p=0,0321) in seiner prognostischen Relevanz bestätigen.

Kreatininwert ≥2 mg/dl zum Zeitpunkt der Organentnahme ist keine Kontraindikation

Zusammenfassend können Nieren von Spendern mit akutem Nierenversagen, das heißt Kreatininwerten ≥2 mg/dl zum Zeitpunkt der Organentnahme, mit gutem Langzeiterfolg transplantiert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei einem Patienten postoperativ eine verzögerte Transplantatfunktion entwickelt, ist jedoch deutlich erhöht. Eine mögliche Reduktion der hohen DGF-Raten und damit eine Verbesserung der Ergebnisse könnte unter Umständen durch die Konservierung mittels Maschinenperfusion erzielt werden. Dies sollte in Zukunft durch entsprechende Untersuchungen evaluiert werden.

Dr. Anja Gallinat, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen (AöR)

Literatur

1 Gallinat A, Moers C, Smits JM et al. Machine perfusion versus static cold storage in expanded criteria donor kidney transplantation: 3-year follow-up data. Transpl Int 2013; 26: E52–53
2 Gallinat A, Paul A, Minor T et al. Optimized outcomes for renal allografts with cold ischemic times of 20 h or greater. Int Urol Nephrol 2012; 44: 1417–1423
3 Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. Transplantation 2011; 92: 76–81

Freitag, 25. Oktober 2013

Der marginale Organspender
08:30–10:00 Uhr, Saal A
(08:50–09:00 Uhr: Das akute Nierenversagen beim Spender mit Serum Kreatinin-Werten ≥2 mg/dl: eine Kontraindikation zur Nierentransplantation?)

[1] UNOS = United Network for Organ Sharing
[2] ATG = Antithymocitglobulin

Rekurrente Hepatitis-C-Virusinfektion nach Lebertransplantation

Welche Patienten sollten antiviral behandelt werden?

D. Grimm

Eine Reinfektion der Transplantatleber tritt bei allen Patienten mit zum Zeitpunkt der Transplantation nachweisbarer Hepatitis-C-Virus-RNA auf. In dieser Situation ist der Verlauf zur Leberzirrhose deutlich beschleunigt. Innerhalb von 5 Jahren nach einer Lebertransplantation (LT) entwickelt sich bei bis zu 30 % der Patienten mit rekurrenter HCV-Infektion eine Leberzirrhose [1]. Das Gesamtüberleben der Patienten mit HCV assoziierter Rezirrhose ist insgesamt schlecht. Eine antivirale Therapie mit direkt antiviralen Substanzen ist jedoch auch bei schwer zu therapierenden Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion nach einer LT vielversprechend, berichtet Dr. Daniel Grimm, Mainz.

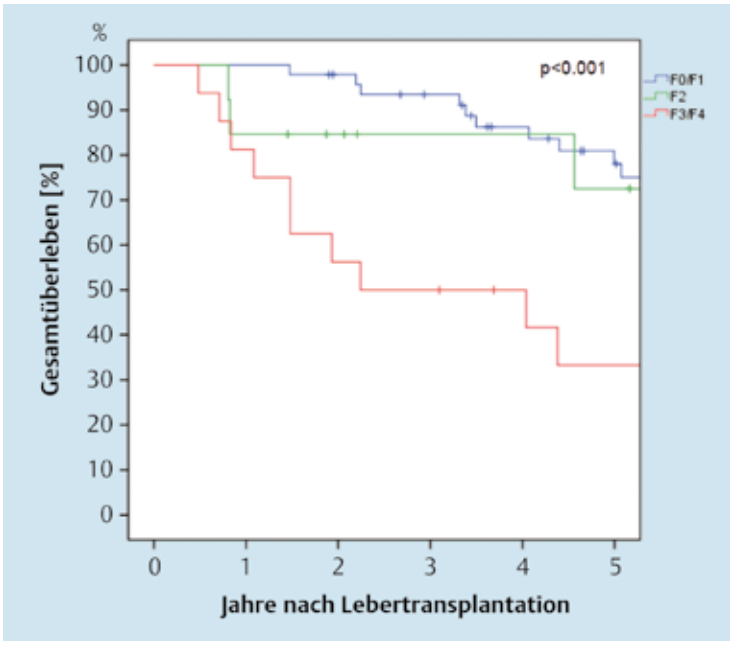


Abb. 1 Überleben von Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion in Abhängigkeit vom Fibrosegrad (nach Desmet) im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation.

(HCV = Hepatitis-C-Virus) Quelle: Dr. D. Grimm, Mainz

Die Zulassung der direkt antiviralen Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir eröffnete eine neue Ära in der Therapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion. Unter einer antiviralen Tripletherapie bestehend aus pegyliertem Interferon (pegIFN), Ribavirin und einem Proteaseinhibitor verbesserte sich die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Viruselimination (SVR) signifikant.

Wie kann vor den Folgen einer rekurrenten HCV-Infektion geschützt werden?

Das Erreichen einer SVR vor einer LT ist aktuell der beste Weg, Patienten vor den Folgen einer rekurrenten HCV-Infektion nach einer LT zu schützen. Dies ist jedoch in vielen Fällen nicht möglich. Erste Fallberichte und kleinere Studien zeigten, dass eine antivirale Tripletherapie nach einer LT die Wahrscheinlichkeit einer SVR deutlich erhöhen kann. Allerdings bringen unerwünschte Nebenwirkungen der antiviralen Tripletherapie wie zum Beispiel hämatologische Nebenwirkungen oder Arzneimittelinteraktionen mit Calcineurininhibitoren auch zusätzliche Risiken. Große randomisierte, multizentrische Studien zur antiviralen Tripletherapie nach einer LT sind jedoch schwer durchführbar und aktuell nicht verfügbar.

Rekurrente HCV-Genotyp-1-Infektion und höhergradige Fibrose prognostisch ungünstig

Um zu definieren, welche Patienten mit rekurrenter HCV-Infektion nach einer LT mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer antiviralen Therapie mit den aktuell verfügbaren direkt antiviralen Substanzen profitieren würden, haben wir eine Kohorte von insgesamt 570 Patienten nach einer LT untersucht. Wir konnten zeigen, dass das Überleben von Patienten mit einer HCV-Infektion insgesamt schlechter war als das von Patienten, die aufgrund anderer Lebererkrankungen transplantiert wurden ($p = 0{,}04$). Eine Subgruppenanalyse zeigte weiterhin, dass insbesondere Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit anderen HCV-Genotypen ($p = 0{,}01$). Das Ausmaß der Fibrose der Transplantatleber im ersten Jahr nach einer LT ist gerade bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Patienten mit einer hochgradigen Fibrose oder Zirrhose (Desmet F3 oder F4) zeigten hier eine signifikant höhere Mortalität innerhalb der ersten Jahre nach einer LT ($p < 0{,}001$; Abb. 1).

Antivirale Tripletherapie nach Lebertransplantation vielversprechend

Von insgesamt 109 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion wurden 59 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin antiviral behandelt. Wir erfassten das Nebenwirkungsprofil sowie das klinische Ergebnis der vorangegangenen Therapien. Auf dieser Basis und unter Einbezug der Ergebnisse großer Phase-III-Studien zur antiviralen Tripletherapie in nicht lebertransplantierten Patienten (REALIZE und RESPOND-2) haben wir mithilfe eines biomathematischen Algorithmus das wahrscheinliche Ansprechen auf eine antivirale Tripletherapie für unsere Kohorte nach einer LT unter Berücksichtigung des Fibrosegrads der Transplantatleber modelliert [2, 3]. Wir konnten modellieren, dass auch bei Patienten mit LT unter antiviraler Tripletherapie signifikant häufiger mit einer SVR zu rechnen ist als unter einer Therapie mit IFN und Ribavirin (z. B. bei Fibrosegrad F0/F1 ein Jahr nach LT 50 % SVR vs. 11 % SVR).

Bei Fibrosegrad ≥ F2 möglichst zeitnahe antivirale Therapie

Unsere Daten zeigen, dass vor allem bei Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion und höhergradiger Leberfibrose nach einer LT das klinische Ergebnis schlecht ist. Eine antivirale Tripletherapie mit den heute verfügbaren Proteaseinhibitoren ist auch in dieser schwer zu therapierenden Patientengruppe aussichtsreich. Für die kommenden Jahre ist mit der Zulassung weiterer direkt antiviraler Substanzen sowie mit interferonfreien Kombinationstherapien zu rechnen. Selbst in diesem Zusammenhang ist das Ansprechen auf eine Vortherapie im Sinne der Interferonsensitivität ein wichtiger prädiktiver Faktor. Entsprechend unserer Daten sollten sich Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion und einem Fibrosegrad nach Desmet von ≥ F2 jedoch möglichst zeitnah einer antiviralen Therapie unterziehen, da ein weiterer Fibroseprogress innerhalb kurzer Zeit mit einem erheblichen Anstieg der Mortalität einhergeht.

Dr. Daniel Grimm, I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz

Literatur

1 Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. Liver Transpl 2008; 14 (Suppl. 2): S36–44
2 Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417–2428
3 Bacon B R, Gordon S C, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207–1217

Donnerstag, 24. Oktober 2013

Posterbegehung I
13:30–15:00 Uhr, Posterausstellung
(P76: Recurrent hepatitis C virus genotype 1 infection after liver transplantation – whom to treat?)

Gutes Missmatch oder kurze Ischämiezeit?

Einfluss von HLA-Übereinstimmungen und der Ischämiezeit auf die Nierenfunktion

K. Mürmann

Die demografische Entwicklung in Mitteleuropa zeigt im Vergleich zum letzten Jahrhundert eine deutliche Verschiebung der Bevölkerungsstruktur und betrifft daher auch direkt die Nierentransplantation: Die Anzahl der dialysepflichtigen Patienten >60 Jahre steigt, ebenso wie die relative Anzahl von Organspendern >50 Jahre. Vor dem Hintergrund der generell verlängerten Lebenserwartung stellt sich für Kerstin Mürmann, Bochum, daher die Frage, unter welchen Umständen bei über 65-jährigen Patienten eine Nierentransplantation mit gutem Ergebnis durchgeführt werden kann.

Mit diesem Ziel besteht seit 1999 das „Eurotransplant-Senior-Programm“ (ESP), bei dem Nierenempfängern ab einem Alter von 65 Jahren prioritär die Nieren von Organspendern >65 Jahre alloziert werden. Neben der Organallokation innerhalb der durch das höhere Alter gekennzeichneten Patientengruppe („Old to Old“) ist dieses Programm dadurch charakterisiert, dass bei der Ermittlung des Organempfängers keine Rücksicht auf die HLA[1]-Übereinstimmung genommen wird, um eine möglichst kurze Ischämiezeit zu erzielen und somit eine gute Primärfunktion zu erreichen.

[1] HLA = humanes Leukozytenantigen

Beeinflussen eine HLA-Übereinstimmung und die Ischämiezeit die Nierenfunktion?

Die Daten des Transplantationszentrums am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum wurden daraufhin untersucht, ob eine HLA-Übereinstimmung auf dem DR-Lokus und die Ischämiezeit die Nierenfunktion bei der Entlassung nach der Transplantation signifikant beeinflussen. Hierzu wurden 2 Gruppen miteinander verglichen.

Ergebnisse des Gruppenvergleichs am Transplantationszentrum Bochum

In der Gruppe DR2 fanden sich 96 Patienten mit einer fehlenden Übereinstimmung auf dem DR-Lokus. Hier wurde eine mittlere Ischämiezeit von über 523 min ermittelt. Bei 36 Patienten bestand eine vollständige HLA-Übereinstimmung auf dem DR-Lokus (DR0). In dieser Gruppe betrug die Ischämiezeit im Mittel 823 min. Das Kreatinin lag bei der Entlassung für die Patienten der Gruppe DR2 im Mittel bei 2,44 mg/dl und für die Gruppe DR0 bei 2,26 mg/dl. Nach 12 Monaten betrug dieser Parameter in der Gruppe DR2 2,01 mg/dl, in der Gruppe DR1 1,92 mg/dl. Hier besteht kein signifikanter Unterschied.

Vorliegende Daten unterstreichen Notwendigkeit einer Multizenterstudie

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die kurzzeitigen Transplantationsergebnisse in der vorliegenden Patientenkohorte nicht (wesentlich) durch HLA-Übereinstimmungen oder die Ischämiezeit beeinflusst werden. Interessant ist, dass in der Tat die Organangebote eine deutlich kürzere Ischämiezeit aufwiesen, bei denen auf eine HLA-Übereinstimmung auf dem DR-Lokus verzichtet wurde.

Diese Daten, die auf die Patienten des ESP in einem Zentrum bezogen sind, unterstreichen die Notwendigkeit einer Multizenterstudie, die sich der Frage der HLA-Übereinstimmung für diese Patientenkohorte widmet und auch bereits angelaufen ist.

Kerstin Mürmann, Chirurgische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum der Ruhr-Universität Bochum

Samstag, 26. Oktober 2013

Posterbegehung II
10:00–12:30 Uhr, Posterausstellung
(P110: Gutes Missmatch oder kurze Ischämiezeit?)

Frankfurt am Main

© PIA Stadt Frankfurt/Main, Foto: Bernd Wittelsbach/Kontrast Fotodesign Gbr.

Römer

Kaiserdom

Goethehaus

Alte Oper

Alte Wache

Börse

© PIA Stadt Frankfurt/Main Foto: Tanja Schäfer (3) Rainer Rüffer (1) Karola Neder (1)

Sehenswertes

Römer

Wahrzeichen der Stadt Frankfurt ist der Römer. Gebildet wird er durch 3 einstige Patrizierhäuser aus dem 14. Jahrhundert. Auffallend ist die Fassade mit ihrer gotischen Dreigiebelfront. 1405 erwarb der Rat der Stadt Frankfurt die Gebäude und ließ sie zum repräsentativen Rathaus umbauen. Die bis 1846 genutzten Kauf- und Messehallen liegen im Mittelbau, darüber erhebt sich der Kaisersaal mit den 52 Kaiserbildern. Heute arbeiten im Römer unter anderem die Oberbürgermeisterin und die Stadtverordnetenversammlung.

Römerberg

Die Geschichte des Römerberges lässt sich bis in die Stauferzeit zurückverfolgen. Seine Blütezeit lag im späten Mittelalter und in der frühen Neuzeit, da dort neben wichtigen Messen auch die Wahlen und Krönungen der deutschen Könige stattfanden. Heute ist der Römerberg repräsentativer Mittelpunkt der Frankfurter Altstadt, der nicht nur als zentraler Versammlungsplatz, sondern auch als Ort für Veranstaltungen, Theateraufführungen, Musik- und Volksfeste dient. Für Besucher interessant sind auch die am Römerberg liegende Alte Nikolaikirche, die älteste evangelische Gemeindekirche der Stadt, das Historische Museum und die Kunsthalle Schirn – und natürlich die hübschen wiederaufgebauten Fachwerkhäuser.

Hauptwache

Mitten in Frankfurt liegt die Hauptwache. Sie ist sowohl Zentrum des städtischen Nahverkehrs als auch Ausgangspunkt für die umsatzstärkste Einkaufsmeile Deutschlands, die Zeil. Früher diente die Hauptwache als Gefängnis. Historisch bedeutsam wurde sie durch den Wachensturm (1833). Das Gebäude der Hauptwache von 1730 wurde originalgetreu wiederaufgebaut.

Alte Oper

Sieben Jahre dauerte der Bau der Alten Oper, die im Oktober 1880 eingeweiht wurde. In den folgenden Jahrzehnten erlebte sie mehrere Intendanten, bekannte Solisten und weltberühmte Komponisten. Nach dem Krieg waren es die Frankfurter Bürger, die sich für „ihre“ Oper stark machten und den Wiederaufbau des zerstörten Gebäudes unterstützten. Im Jahr 1981 konnte die Alte Oper feierlich wiedereröffnet werden. Über 600 Konzerte finden dort jährlich statt.

St. Bartholomäus

Die gotische Pfarrkirche, die 1239 dem heiligen Bartholomäus geweiht und zur gotischen Hallenkirche umgebaut wurde, bekam ihren Titel „Kaiserdom“ erst im 18. Jahrhundert. Der gotische Turm des Frankfurter „Doms“, der genau genommen eigentlich gar kein Dom ist, da er nie Bischofssitz war, prägt das Erscheinungsbild der Frankfurter Altstadt. In der „Goldenen Bulle“ von 1356 wurde er zur Wahlkirche der deutschen Kaiser bestimmt. Ab 1562 war der „Dom“ Schauplatz dann von insgesamt 10 Kaiserkrönungen. Zu den Domschätzen gehören der Bartholomäusfries aus dem 15. Jahrhundert, das Chorgestühl aus der Mitte des 14. Jahrhunderts, der Maria-Schlaf-Altar (1434) sowie die Kreuzigungsgruppe aus dem Jahr 1509.

Goethehaus

Das Elternhaus von Johann Wolfgang von Goethe (geb. 1749), das Goethehaus, ist ein typisches Beispiel für die bürgerliche Wohnkultur im Spätbarock. Es gibt einen Einblick in die Lebensweise des 18. Jahrhunderts. Die Einrichtung entspricht nicht mehr dem Original, aber man hat versucht, die einzelnen Zimmer möglichst originalgetreu wieder herzurichten. Öffnungszeiten Goethehaus/Goethemuseum: Mo–Sa 10–18 Uhr, So und feiertags 10–17:30 Uhr.

Börse Frankfurt

Die Börse Frankfurt (erbaut zwischen 1874–1879) wird wegen ihrer 43 Meter hohen Kuppel auch Kapitalistendom genannt. Nicht nur die Kuppel ist bezeichnend, auch die Symboltiere vor dem Gebäude verkörpern Begriffe aus der Börsenwelt: Bulle (für Hausse) und Bär (für Baisse). Die Stellung der Frankfurter Börse wuchs nach der Börsenreform von 1935 immer mehr. Der endgültige Durchbruch kam dann mit dem Ende des Zweiten Weltkrieges und der Teilung Berlins. Nationale und internationale Investoren zog es nach Frankfurt. Heute ist die Mainmetropole der führende Börsenplatz in Deutschland. Außerdem konnte die Frankfurter Wertpapierbörse ihre Position als weltweit drittgrößter börsenmäßig organisierter Umschlagplatz für Wertpapiere festigen.

Erlebenswertes

Ariadne auf Naxos (von Richard Strauss)
25.10.2013; 19:30 Uhr;
Oper Frankfurt,
Willy-Brandt-Platz, Innenstadt

Bernd Regenauer Moneyfest
25.10.2013; 20:00 Uhr;
Neues Theater Höchst,
Emmerich-Josef-Straße 46a,
Frankfurt Höchst

Die Zauberflöte (von Wolfgang Amadeus Mozart)
26.10.2013; 19:00 Uhr;
Oper Frankfurt,
Willy-Brandt-Platz, Innenstadt

Das Himbeerreich (von Andres Veiel)
25.10.2013; 20:00 Uhr;
Freies Schauspiel Ensemble im Titania, Basaltstraße 23,
Frankfurt Bockenheim

2Raumwohnung Achtung Fertig – Live (Konzert)
26.10.2013; 19:30 Uhr;
Gibson,
Zeil 85–93, Innenstadt

44. Deutsches Jazzfestival
24.–26.10.2013; 19:00 Uhr
Hessischer Rundfunk, Sendesaal,
Bertramstraße 8, Frankfurt Nordend

Paolo Buggiani Paesaggi (Kunst)
26.10.–23.12.2013;
Frankfurter Westend Galerie,
Arndtstraße 12, Frankfurt Westend

hr-Sinfonieorchester und das Collegium Vocale Gent
25.10.2013; 20:00 Uhr;
Alte Oper, Großer Saal,
Opernplatz 1, Innenstadt

Martin and James with Band Live is a Show
25.10.2013; 21:00 Uhr;
Das Bett,
Schmidtstraße 12,
Frankfurt Gallus

Genießenswertes

Restaurant Français im
Frankfurter Hof
Am Kaiserplatz
60311 Frankfurt
Tel.: 069/21502
Fax: 069/215-900
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12–13:45 Uhr u. 18:30–21:30 Uhr, Sa+So geschlossen

Höchstes Niveau bietet das Restaurant Français im Traditionshotel Frankfurter Hof. Der Gast kann sich an pfiffig zubereiteter klassischer französischer Kochkunst erfreuen. Der Küchenchef überrascht immer wieder mit neuen gelungenen Kombinationen. Dabei sind alle Produkte von bester Qualität. Die hervorragende Weinkarte mit vergleichsweise fairen Preisen, ein professioneller Service sowie das vornehme Ambiente zeichnen das Haus besonders aus.

Taj Mahal
Schweizer Str. 28
60594 Frankfurt
Tel.: 069/620240
Öffnungszeiten: tgl. 11:30–14:30 Uhr u. 18–23:30 Uhr

Gehobene indisch-pakistanische Küche mitten in Sachsenhausen. Im mit weißem Holz verkleideten Gastraum speisen auch viele englischsprachige Gäste. Die Karte bietet Köstlichkeiten wie „Pappadams“, „Tandoori Tikka Masala“, „Palak Murgh“ oder etwa „Gulab Jumun“, eine traditionelle Nachspeise (süßliche, warm servierte Teigbällchen).

Charlot
Opernplatz 10
60313 Frankfurt
Tel.: 069/287007
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11–15 Uhr u. 18–23 Uhr, So 18–23 Uhr

Eine feste kulinarische Einrichtung ist das Charlot am Opernplatz. Beständig sind Qualität und Echtheit der Küche. Der professionelle Service serviert italienische Speisen in bunter Vielfalt.

Schuch
Alt-Praunheim 11
60488 Frankfurt
Tel.: 069/761005
Öffnungszeiten: Di, Do, Sa, So und feiertags ab 12:00 Uhr, Mo und Fr ab 17:00 Uhr

Im Restaurant Schuch kreist alles um den Apfel. Neben Apfelgetränken wie Apfelsaft und Apfelwein hält die Küche Leckerbissen bereit wie etwa das Apfelsherrysteak, das Apfelschnitzel vom Schweinerücken oder das Lammrückenfilet mit Apfelsenfkruste. Verschiedene Weine aus dem Rheingau, Frankreich und Italien runden das Angebot der Karte ab.