

Current congress

CC Rosengarten Mannheim

16.–18. Oktober 2014



Bilder: Mannheimer Kongress- und Touristik GmbH

6 Nierentransplantation

Im Jahr 2004 wurde in Deutschland erstmals eine Nierenlebendspende-Transplantation mit inkompatiblen Blutgruppen durchgeführt. Bis heute wurden über 800 Patienten nach diesem Verfahren transplantiert. Das Programm ist mittlerweile etabliert und nimmt einen beachtlichen Stellenwert bei der Nierenlebendspende ein.

8 Autophagie

Die Entfernung unerwünschter Bestandteile und das Recycling von zytoplasmatischem Material sind die beiden zentralen physiologischen Funktionen von Autophagie. Zunehmend hat sich die Forschung auf die Rolle von Autophagie bei Entzündungen und Immunreaktionen konzentriert. Neue Daten zeigen jetzt den Zusammenhang mit der Transplantationsimmunität.

15 Mannheim

Ursprünglich auf sandigem Boden angelegt, zogen sich die Mannheimer Planken von Stadttor zu Stadttor. Im 18. Jahrhundert wurden sie in eine aus Holzplanken (daher stammt wohl der Name) bestehende Promenade unter Bäumen umgewandelt. Heute befindet sich hier die Haupteinkaufsstraße der Stadt, die mit ihren Geschäften und Cafés zum Bummeln und Verweilen einlädt.

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, liebe DTG-Mitglieder,

das Transplantationszentrum in Mannheim kann in diesem Jahr sein 25-jähriges Bestehen feiern. Daher ist es uns eine besonders große Freude, Sie zur 23. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) hier im zentral gelegenen Kongresszentrum Rosengarten in Mannheim begrüßen zu dürfen!

Trotz der außerordentlichen Fortschritte, die die Transplantationsmedizin seit beinahe 60 Jahren gemacht hat, bleiben ungelöste Fragen und Probleme, die in diesem Jahr im Mittelpunkt der DTG-Tagung stehen:

- Mangel an Spenderorganen, Spender- und Patientenmanagement,
- Organallokation: neue Konzepte, ethische Fragen zur Verteilungsgerechtigkeit,
- Lebendspende: Morbidität und Langzeitfolgen,
- Langzeitpatienten- und Transplantatüberleben,
- Immunisierung: Diagnostik und Therapie, psychosoziale Betreuung, Adhärenz sowie
- Immunsuppression: Mechanismen und neue Wirkstoffe.

Im Rahmen der Eröffnungssitzung wird Herr Prof. Jochen Taupitz, Hochschule Mannheim, am 16. Oktober das hochaktuelle Thema „Recht und Ethik der Forschung mit embryonalen Stammzellen“ vortragen. Daneben sind in der Plenarsitzung I am 17. Oktober die Vorträge von Prof.

Volker Nicleleit, Chapel Hill, zur Polyomavirus-Nephropathie nach Nierentransplantation, von Prof. Edward Geissler, Regensburg, zur Toleranzentwicklung und von PD Gregor Warnecke, Hannover, zum Organ Care System (OCS) in der Lungentransplantation ein Höhepunkt der Tagung. Die Plenarsitzung II wird sich am 18. Oktober mit dem zentralen Thema „Ethik in der Transplantationsmedizin“ beschäftigen.

In diesem Jahr haben wir besonderen Wert darauf gelegt, jungen Transplantationsmedizinern unter anderem aus Chirurgie, Innerer Medizin, Immunologie, Psychosomatik und Pathologie ein Forum im Rahmen von freien Vorträgen, Postersitzungen und eigenen Nachwuchsveranstaltungen (Master Classes) zu bieten. Zudem findet wie in den Vorjahren parallel das 18. Pflegesymposium des Arbeitskreises Transplantationspflege (AKTx Pflege e.V.) und eine Patientenveranstaltung statt.

Die Quadratestadt Mannheim ist lebendig und weltoffen. Mit dem als Schillerbühne bekannten Nationaltheater Mannheim (Uraufführung von Schillers „Die Räuber“ 1782), den Reiss-Engelhorn-Museen, der Kunsthalle Mannheim und dem Technoseum ist Mannheim ein bedeutsamer Theater- und Museumsstandort. Die Popakademie Baden-Württemberg (seit 2003) und eine aktive Musik- und Kleinkunstszene machen Mannheim zu einem wichtigen kulturellen Zentrum. Darüber hinaus bildet die ehemalige Residenzstadt (1720–1778) der

historischen Kurpfalz das wirtschaftliche und kulturelle Zentrum der Metropolregion Rhein-Neckar mit 2,4 Millionen Einwohnern. Wichtige Erfindungen wurden in Mannheim gemacht: das erste Zweirad von Karl Freiherr von Drais 1817, der erste elektrische Aufzug von Werner von Siemens für die Pfalzgau-Ausstellung 1880 sowie das erste Auto von Carl Benz 1886, der Lanz-Bulldog 1921.

Wir würden uns sehr freuen, Sie zum kollegialen Austausch beim Begrüßungsabend in der Industrieausstellung und zum Gesellschaftsabend im Technoseum begrüßen zu dürfen und wünschen Ihnen und uns erfolgreiche und interessante Kongresstage mit anregenden Gesprächen und spannenden Diskussionen auf der 23. DTG-Jahrestagung in Mannheim.

Ihre
Kongresspräsidenten



Prof. Bernhard Krämer, Mannheim



Prof. Stefan Post, Mannheim

Donnerstag, 16. Oktober 2014

	Arnold Schönberg Hörsaal	Gustav Mahler I	Gustav Mahler III	Gustav Mahler II	Alban Berg			
08:30								
08:45								
09:00	Organkommission: Pankreas	Kommission: Ethik und Psychosomatik	Organkommission: Herz/Lunge					
09:15								
09:30								
09:45								
10:00								
10:15								
10:30	Organkommission: Niere	Organkommission: Organspende und Entnahme		Master Class I: Lebendspende				
10:45								
11:00								
11:15								
11:30								
11:45								
12:00		Industriesymposium BMS						
12:15								
12:30				Industriesymposium Chiesi				
12:45								
13:00					Posterbegehung I			
13:15								
13:30			Pressekonferenz					
13:45	Wissenschaftliche Sitzung: Niere	Wissenschaftliche Sitzung: Thorakale Organe I		Wissenschaftliche Sitzung: Basic Science I				
14:00								
14:15								
14:30								
14:45								
15:00	Eröffnungssitzung							
15:15								
15:30								
15:45								
16:00								
16:15	Kaffeepause							
16:30								
16:45	Wissenschaftliche Sitzung: Leber	Wissenschaftliche Sitzung: Immunologie + HLA	Wissenschaftliche Sitzung: Ökonomie	Wissenschaftliche Sitzung: Pädiatrische Transplantation				
17:00								
17:15								
17:30								
17:45								
18:00	Mitglieder- versammlung							
18:15								
18:30								
18:45								
19:00								
19:15								
19:30								
19:45								
20:00	Begrüßungsabend in der Industrieausstellung							
20:15								

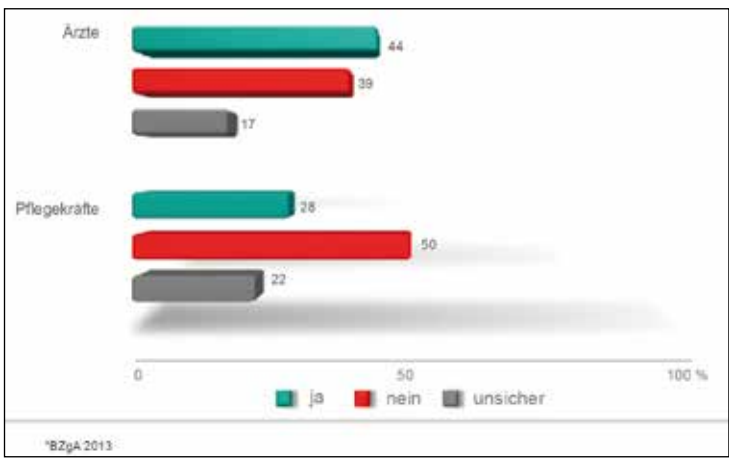


Abb. 1 Der Wunsch nach einer Organtransplantation war bei Pflegenden geringer als bei Ärzten. Quelle: DSO

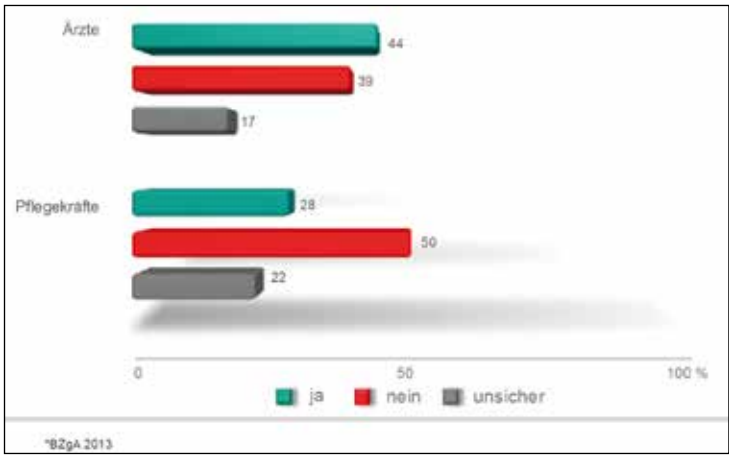


Abb. 2 Die Mehrheit der Pflegenden und ein großer Anteil der Ärzte fühlten sich über Spenderbetreuung, organerhaltende Intensivtherapie und Organentnahme unzureichend informiert. Quelle: DSO

chen anonymen Befragungen finden sich in der Regel Rücklaufquoten von circa 10 bis maximal 15%.

sich die Mehrheit der Pflegenden und ein großer Anteil der Ärzte unzureichend informiert (Abb. 2).

Es handelt sich um die größte derartige Umfrage

Das Vorgehen wurde nach Rücksprache mit Epidemiologen bewusst gewählt, um nicht den Anschein einer „Verpflichtung“ zu erwecken und damit ein möglicherweise konformes Antwortverhalten zu provozieren. Es gibt international keine Studie in dem Themenbereich mit einer ähnlichen Größe und einem ähnlichen Umfang. Ein Teil der Daten wurde vor Kurzem in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift publiziert [1].

Intensivierte Aufklärung und Transparenz können negativen Trend umkehren

Der aktuelle Vertrauensverlust in das System der Organspende und Transplantationsmedizin erfasst auch das medizinische Personal und spiegelt sich in den gesunkenen Meldezahlen wider. Intensivierte Aufklärung der beteiligten Berufsgruppen sowie ernst gemeinte und gelebte Transparenz können dazu beitragen, den negativen Trend umzukehren und somit den Patienten auf der Warteliste wieder ein wenig mehr Hoffnung geben zu können.

Mehrheitlich positive Einstellung zur Organspende

Die Mehrheit der Teilnehmer bekundete eine grundsätzlich positive Einstellung zur Organspende. 71% gaben an, im Falle des Hirntodes Organe spenden zu wollen und 57% würden sich im Falle eines Organversagens selbst eine Transplantation wünschen. Dabei war der Anteil der Zustimmung bei Pflegenden geringer als bei Ärzten (Abb. 1).

Dr. med. Jutta Weiss, Dr. med. Dipl.-Biol. Thomas Breidenbach, Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Bayern, München

Literatur
 1 Grammenos D, Bein T, Briegel J et al. Einstellung von potenziell am Organspendeprozess beteiligten Ärzten und Pflegekräften in Bayern zu Organspende und Transplantation. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 1289–1294

Organspende und Transplantationsmedizin

Wie beeinflusst die Einstellung potenziell am Organspendeprozess beteiligter Klinikmitarbeiter die Realisierung von Organspenden?



J. Weiss T. Breidenbach

Die Rate der postmortalen Organspender in Deutschland ist seit Langem niedriger als in anderen Ländern und verringerte sich nach Bekanntwerden von Wartelistenmanipulationen noch einmal deutlich. Bekannt ist, dass die Einstellung und das Engagement von Klinikmitarbeitern einen entscheidenden Einfluss auf die Realisierung von Organspenden haben. Da es hierzu keine aktuellen

Transplantation befragt. Im Zeitraum von Mai bis Juni 2013 wurden insgesamt 10000 Fragebogen verteilt. Der Rücklauf belief sich auf etwa 30%. Dieser hohe Rücklauf war erfreulich, sodass eine hohe Validität der Aussagen vorliegt.

Ausfüllen der Fragebogen setzte Interesse am Thema voraus

Die Fragebogen wurden nicht personalisiert zugestellt oder direkt an einzelne Personen verteilt, sondern in größeren Stapeln in den Stationszimmern ausgelegt. Die Personen konnten sich einen Bogen nehmen, wenn sie Interesse daran hatten, ihn ausfüllen und anschließend anonym in eine der aufgestellten Boxen stecken. Das Ausfüllen setzte Interesse am Thema voraus, da der Fragebogen sehr umfangreich war. In ähnli-

Untersuchungen gibt, wurde eine Studie initiiert. Untersucht wurde die Einstellung von Klinikpersonal zur Organspende und Transplantation unter Berücksichtigung der aktuellen Entwicklungen. Die Studie wurde von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) gemeinsam mit dem Klinikum Neumarkt sowie den Universitätsklinika Erlangen, Regensburg und der LMU München durchgeführt, berichten Dr. Jutta Weiss und Dr. Thomas Breidenbach, München.

In 50 bayerischen Krankenhäusern wurden Ärzte und Pflegekräfte in den für eine Organspende relevanten Funktionsbereichen mittels anonymer Fragebogen zu ihrer Einstellung zu Organspende und

Donnerstag, 16. Oktober 2014

Posterbegehung I
 13:00–14:00 Uhr, Alban Berg
 (P045: The care of organ donors – perceived stress of medical personnel)

Samstag, 18. Oktober 2014

Varia
 08:30–10:00 Uhr, Gustav Mahler II
 (09:16–09:27 Uhr: Organ donation and transplantation – attitudes of medical professionals involved)

Freitag, 17. Oktober 2014

	Arnold Schönberg Hörsaal	Gustav Mahler I	Gustav Mahler III	Gustav Mahler II	Alban Berg
08:30					
08:45					
09:00	Wissenschaftliche Sitzung: Niere / Pankreas I	Wissenschaftliche Sitzung: Thorakale Organe II	Wissenschaftliche Sitzung: Basic Science II	Master Class II: Recht und Transplantationsmedizin	
09:15					
09:30					
09:45					
10:00	Kaffeepause				
10:15					
10:30					Posterbegehung II
10:45					
11:00					
11:15					
11:30	Industriesymposium Astellas Pharma	Industriesymposium Galderma Laboratorium	Industriesymposium Novartis Pharma	Industriesymposium Sanofi-Aventis	
11:45					
12:00					
12:15					
12:30	Mittagspause				
12:45					
13:00	Plenarsitzung I				
13:15					
13:30					
13:45					
14:00					
14:15					
14:30					
14:45					
15:00	Kaffeepause				
15:15					
15:30	Wissenschaftliche Sitzung: Leber / Dünndarm	Wissenschaftliche Sitzung: "Heiße Eisen"	Wissenschaftliche Sitzung: Psychosomatik	Bericht Richtlinienarbeit	
15:45					
16:00					
16:15					
16:30					
16:45	Kaffeepause				
17:00	Wissenschaftliche Sitzung: Niere / Pankreas II	Wissenschaftliche Sitzung: Infektionen / Komplikationen	Wissenschaftliche Sitzung: Organspende/ marginale Organe	Wissenschaftliche Sitzung: Langzeitkomplikationen	
17:15					
17:30					
17:45					
18:00					
18:15					
18:30					
18:45					
19:00					
19:15					
19:30	Abendveranstaltung				
19:45					
20:00					

Samstag, 18. Oktober 2014

	Arnold Schönberg Hörsaal	Gustav Mahler I	Gustav Mahler III	Gustav Mahler II	Alban Berg
08:30					
08:45					
09:00	Wissenschaftliche Sitzung: Immunsuppression / neue Studien	Wissenschaftliche Sitzung: Lebendspende	Wissenschaftliche Sitzung: Varia	Master Class III: Lessons to learn from allogeneic hematopoietic cell transplantation	
09:15					
09:30					
09:45					
10:00					
10:15	Präsentation beste Poster	Bericht der DTG-Kommissionen			
10:30					
10:45					
11:00					
11:15					
11:30	Kaffeepause				
11:45	Plenarsitzung II				
12:00					
12:15					
12:30					
12:45					
13:00					
13:15					
13:30					
13:45					
14:00	Schlussworte				

Langzeitkomplikationen nach Tran

Wie kann die Funktion transplantierter Org



F. Braun

Die Fortschritte in der operativen Technik, der intensivmedizinischen Behandlung, im immunologischen Verständnis und in der medikamentösen Therapie ermöglichen heutzutage die Transplantation schwerkranker Patienten, wobei der Mangel an Spenderorganen eine Selektion der Empfänger nach medizinischer Dringlichkeit und Erfolgsaussicht bedingt. Maßnahmen zur Verbesserung knapper Organressourcen sind unter anderem die Transplantation von Organen mit erweiterten Spenderkriterien und die Vermeidung von Retransplantationen. Der langfristige Funktionserhalt transplantierter Organe ist somit eine besondere Herausforderung, wobei multiple spender- und empfängerseitige Faktoren die Transplantatfunktion und die Lebensqualität ursächlich beeinträchtigen können, konstatiert Prof. Felix Braun, Kiel.

Als klassische Langzeitkomplikationen gelten die unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Therapie und anderer Medikamente, Nierenfunktionsstörungen, metabolische Erkrankungen, Infektionen, chronische Abstoßung, ein Rezidiv der Grunderkrankung sowie Tumoren. Zunehmende Bedeutung erlangte die Compliance und die Medikamentenadhärenz, die insbesondere im Adoleszentenalter erniedrigt sein kann. Im Folgenden wird schwerpunktmäßig auf die Lebertransplantation eingegangen.

Immunsuppression und Nierenfunktion

Die Immunsuppression erfolgt heute in der Regel individuell angepasst auf der Basis eines niedrigdosierten Kalzineurininhibitors (CNI) in Kombination mit Mykophenolat oder mTOR-Inhibitor (mTOR: mechanistic target of rapamycin). Kortikosteroide werden soweit vertretbar nach 3–6 Monaten ausgeschlichen. Das therapeutische „drug monitoring“ für die CNIs und mTOR-Inhibitoren erfolgt spezifisch und sensitiv mittels Flüssigkeitschromatografie-Massenspektrometrie (LC-MS), das eine Steuerung der Dosisanpassung insbesondere bei niedrigen Konzentrationen (<4 ng/ml) ermöglicht. Bei der Lebertransplantation hat sich aufgrund der oftmals eingeschränkten Nierenfunktion initial das Einschleichen der CNIs bewährt, da die Nephrotoxizität eine bekannte CNI-Komplikation ist.

Nierentransplantation: immunologisches Verständnis deutlich weiterentwickelt

Bei der Nierentransplantation führte das wachsende immunologische Verständnis dazu, dass der Einfluss der CNI assoziierten Nephropathie als Ursache der chronischen Dysfunktion bislang überschätzt erscheint. Vielmehr sind komplex humorale Prozesse hinter den chronischen Nierentransplantatverlusten zu vermuten. Dieses immunologische Verständnis ist gegenwärtig bei der Nierentransplantation deutlich weiterentwickelt als bei anderen Organtransplantationsformen. Beispielfhaft seien hier die ischämische Gallengangschädigung und das Vanishing-bile-duct-Syndrom nach Lebertransplantation

angeführt, deren Ätiologie bislang als multifaktoriell betrachtet wird. Inwieweit antifibrotische Effekte von mTOR-Inhibitoren in diesen Fällen einen Funktionserhalt des Transplantates prolongieren können, bleibt abzuwarten.

Metabolische Erkrankungen als häufige Begleiterkrankungen

Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufige Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen der Immunsuppression bei Transplantatempfängern, die das kardiovaskuläre Risiko potenzieren und durch Lifestyle-Veränderungen, individuelle Modifikation der Immunsuppression sowie medikamentöse Therapie konsequent behandelt werden müssen. Bei Empfängern mit Adipositas sollte zusätzlich auf Steroide im Langzeitverlauf verzichtet werden. Zudem sollten diese idealerweise bereits vor der Transplantation in einer Adipositasprechstunde vorgestellt werden. Die dauerhafte Prophylaxe beziehungsweise Therapie einer Osteoporose mittels Bewegung sowie Substitution von Vitamin D und Kalzium sowie bei fortgeschrittenen Formen mittels Bisphosphonaten kann Frakturen vorbeugen.

Kardiovaskuläres Risiko

Bei Patienten mit Diabetes besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die bei funktionierendem Transplantat zum Tod durch Myokardinfarkt oder zerebraler Ischämie führen können. Ebenfalls stark gefährdet ist die zunehmende Zahl von Leberempfängern mit postalkoholischer Zirrhose, männlichem Geschlecht und Nikotinkonsum. Diese Patienten müssen bereits vor der Transplantation sorgfältig kardial abgeklärt werden.

Worauf ist bei Infektionen zu achten?

Die Verfügbarkeit von Valganciclovir und die leitliniengerechte Prophylaxe bei Zytomegalievirus (CMV) positivem Spenderstatus nach Nierentransplantation hat die Zahl schwerer CMV-Infektionen deutlich reduziert. Aufgrund dieser Erfahrungen setzt sich die CMV-Prophylaxe auch bei den anderen Transplantationsformen zunehmend durch.

Transplantation

Wie langfristig erhalten werden?



Quelle: ccvision

Die antivirale Therapie der Hepatitis C wurde dieses Jahr durch interferonfreie Therapieschemata revolutioniert. Hierbei sollte die Teilnahme an klinischen Studien erwogen werden. Ansonsten ist vor dem Einsatz der neuen antiviralen Substanzen auf deren Zulassungsbeschränkungen zu achten. Die lebenslange Prophylaxe einer Hepatitis B nach Lebertransplantation erfolgt mit einem Nukleosid/Nukleotidanalogen. Die Hepatitis-B-Leitlinie empfiehlt gegenwärtig die titeradaptierte Applikation von anti-HBs-Immunglobulin. Allerdings gibt es zunehmend Bereiche über die Monotherapie mit einem Nukleosid/Nukleotidanalogen.

Leitbild bei chronischer Abstoßung: fortschreitende Fibrosierung

Die chronische Abstoßung ist häufig nicht von einer chronischen Dysfunktion abzugrenzen. Führendes histologisches Leitbild ist die fortschreitende Fibrosierung. Therapeutische Ansätze beinhalten die Modifikation der Immunsuppression mittels Mykophenolat und/oder mTOR-Inhibitor. Allerdings sind die therapeutischen Bemühungen meist limitiert und lenken die Frage auf regelmäßige Protokollbiopsien im Langzeitverlauf zur frühzeitigen Erkennung von pathologischen Veränderungen.

Rezidiv einer Autoimmunhepatitis nach Lebertransplantation ist selten

Auf die Prophylaxe und Therapie der Hepatitis B und C wurde bereits eingegangen. Das Rezidiv einer Autoimmunhepatitis nach Lebertransplantation ist selten und kann mit Steroiden, Azathioprin und bei Unverträglichkeit gegebenenfalls mit mTOR-Inhibitor behandelt werden. Die Verfügbarkeit von Biomarkern zur Kontrolle von Alkoholkonsum mittels Ethylglukuronid im Urin erlaubt eine Objektivierung der Abstinenz vor und nach Transplantation. Patienten mit postalkoholischer Zirrhose bedürfen vor und nach der Lebertransplantation einer besonderen Fürsorge zur Sicherung der Abstinenz. Eine freiwillige Anbindung an eine Selbsthilfegruppe ist auch nach der Transplantation günstig für die Aufrechterhaltung der Abstinenz.

Nichtalkoholische Steatohepatitis und hepatozelluläres Karzinom

Eine nichtalkoholische Steatohepatitis kann im Lebertransplantat erneut oder neu auftreten. Die Behandlung des metabolischen Syndroms steht bei diesen Patienten im Vordergrund. Für die Verlaufskontrolle sind histologische Kontrollen empfohlen.

Patienten mit hepatozellulärem Karzinom haben innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Lebertransplantation das höchste Risiko für das Auftreten eines Rezidivs

und sollten Leitlinien entsprechend nachgesorgt werden. In der Literatur gibt es Anhalte für einen günstigen Verlauf unter Immunsuppression mit einem mTOR-Inhibitor. Im Falle eines HCC-Rezidivs sollte dieses – wenn möglich – reseziert oder durch lokoregionale Verfahren behandelt werden.

Erhöhtes Risiko für Tumoren nach Organtransplantationen

Das Risiko für Tumoren nach Organtransplantation ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Insbesondere ist auf das Auftreten von Hauttumoren (Spinaliom, Ba-

saliom) und posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) zu achten. Empfänger mit Hauttumoren profitieren von

mTOR-Inhibitoren. Kritisch zu betrachten ist die erhöhte Tumorzidenz bei lebertransplantierten Männern mit postalkoholischer Zirrhose und Nikotinkonsum.

Nachsorge nach Organtransplantationen

Die Nachsorge erfolgt im Zusammenspiel zwischen niedergelassenen Kollegen und dem Transplantationszentrum. Die Verantwortung der Immunsuppression sollte dem Transplantationszentrum obliegen, das auch für die Qualitätssicherung und den Transplantationserfolg verantwortlich ist. Idealerweise erfolgt die Nachsorge im

Transplantationszentrum interdisziplinär. Es besteht Diskussionsbedarf, ob Fahrtkosten für ambulante Kontrollen im Transplantationszentrum zukünftig von den Krankenkassen übernommen werden sollten.

Prof. Dr. Felix Braun, Klinik für Allgemein-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel

Freitag, 17. Oktober 2014

Langzeitkomplikationen
17:00–18:00 Uhr, Gustav Mahler III
(17:00–17:27 Uhr: Langzeitkomplikationen nach Organtransplantation)

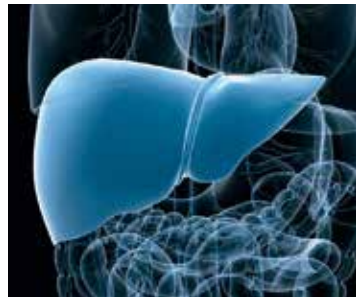
Lebertransplantation

Entwicklung eines Modells zur Prädiktion des Hepatitis-B-Immunglobulin-Bedarfs



S. Beckebaum

Aufgrund der nachgewiesenen Sicherheit und Effizienz der subkutanen Applikationsform des Hepatitis-B-Immunglobulins (HBIG) liegt seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) seit dem 30.11.2009 eine Zulassung für humanes HBIG (Zutectra®, Biotest Pharma GmbH, Dreieich) vor, berichtet Prof. Susanne Beckebaum, Münster/ Essen.



Quelle: Fotolia, S. Kaulitzki

Verschiedene Einflussvariablen wurden untersucht

Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen- und Hepatitis-B-Virus (HBV) DNA negative Patienten (n=43), die seit mindestens 6 Monaten aufgrund einer Hepatitis B transplantiert worden waren, wurden von einer intravenösen HBIG-Gabe (10000 IE in 2- bis 3-monatlichen Abständen) auf eine wöchentliche subkutane HBIG-Gabe (500 IE/Woche [n=24, 55,8%] bzw. 1000 IE/Woche [n=19, 44,2%]) umgestellt. Die HBIG-Therapie wurde mit NUC bei 60,5% der Patienten kombiniert. Von den Studienpatienten waren 63% männlich und das mittlere Alter lag bei 54±11,6 Jahren. Zu Studienbeginn wurden verschiedene klinische und laborchemische Parameter an Tag 8 und 15, monatlich zwischen Monat 1 bis 6 sowie zu Monat 9 und 12 bestimmt. Ferner wurde eine Berechnung der Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA 101, AKERN SRL, Italien) zur Baseline und im Verlauf durchgeführt.

Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie

Das mittlere Körpergewicht, der Body-Mass-Index (BMI) und der Taillenumfang lagen zur Baseline bei 74,9±14 kg, 26,2±4,9 kg/m² und 96,3±13,2 cm. Diese gemessenen Parameter waren im Verlauf nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Befunden bei Studienbeginn. Dasselbe galt für die glomeruläre Filtrationsrate (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD], 57,5±15,1 ml/min pro 1,73m²), das Kreatinin (1,3±0,3 mg/dl), Gesamtprotein (7,2±0,4 g/dl) und andere Laborparameter. Die Anti-HBs-Titer im

Serum sind in Abbildung 1 dargestellt und lagen bei Studienende bei 95% der Patienten über 150 IE/l. Die Pearson-Korrelations-Analyse zeigte, dass die Höhe der Anti-HBs-Titer negativ mit der MDRD (p=0,04), dem Gesamtprotein (p=0,04), dem Gesamtkörperwasser (p=0,007), der fettfreien Masse (p=0,005) und der Muskelmasse (p=0,01) assoziiert war. Dagegen waren die Anti-HBs-Titer positiv mit dem Serumkreatinin (p=0,03), dem Körpergewicht (p=0,02), dem BMI (p=0,003) und dem Taillenumfang (p=0,03) sowie der Fettmasse (p=0,005) assoziiert.

Modell ermöglicht die Vermeidung unnötig hoher HBIG-Titer

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass nicht das Körpergewicht allein, sondern auch die Körperzusammensetzung die HBIG-Titer durch eine unterschiedliche HBIG-Verteilung beeinflussen. Hinzu kommt, dass HBIG primär renal eliminiert wird, sodass eine renale Dysfunktion die HBIG-Clearance beziehungsweise die Pharmakogenetik und Pharmakodynamik entsprechend beeinflussen kann. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie entwickelte die Arbeitsgruppe ein Modell zur Prädiktion des HBIG-Bedarfs. Dieses ermöglicht die Vermeidung unnötig hoher HBIG-Titer und vermindert hierdurch die Kosten einer passiven Hepatitis-B-Immunprophylaxe.

Prof. Dr. Susanne Beckebaum, Klinik für Transplantationsmedizin, Uniklinikum Münster und Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie, Katholische Kliniken Essen

Autorenerklärung

Die Autorin gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Forschungsunterstützung von Astellas, BMS, Biotest, Janssen, Roche; Vortragstätigkeit für Astellas, Biotest, Roche, Gilead, Medupdate; Beratertätigkeit für Roche, Biotest.

Literatur

- Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP et al. Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation: An open single-arm prospective study. *Am J Transplant* 2012; 13: 348–352
- De Simone P, Carrai P, Ducci J et al. Early switching to subcutaneous anti-hepatitis B virus immunoglobulins (HBIG) after liver transplantation: 6-month results of a single-center study. *Liver Transpl* 2012; 18(S1): S222
- Beckebaum S, Iacob S, Radtke A et al. Body weight may not be sufficient for reliable estimation of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin dose requirement. *Am J Transplant* 2013; 13: 1615–1616
- Klein CG, Cicinnati V, Schmidt H et al. Compliance and tolerability of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin self-administration in liver transplant patients: a prospective, observational, multicenter study. *Ann Transplant* 2013; 18: 677–684

Freitag, 17. Oktober 2014

Leber / Dünndarm
15:30–16:45 Uhr, Arnold Schönberg Hörsaal
(16:34–16:45 Uhr: Development of a model for estimation of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin dose requirement after liver transplantation)

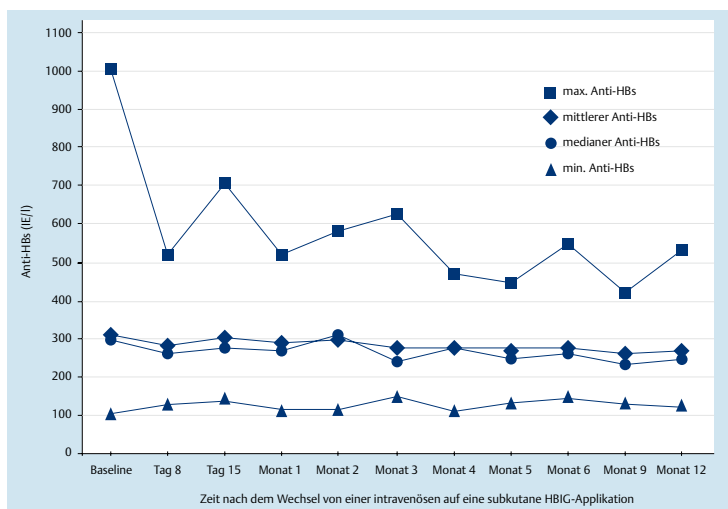


Abb. 1 Anti-HBs-Titer während des Studienverlaufs.

(HBIG = Hepatitis-B-Immunglobulin, Anti-HBs = Anti-Hepatitis-B-surface-Antikörper, IE/l = internationale Einheiten pro Liter)
Quelle: Prof. Dr. Susanne Beckebaum, Münster/ Essen

ABO inkompatible Nierentransplantation

Verfahren ermöglicht schnellere Transplantation



P. Pisarski

Im Jahr 2004 wurde in Deutschland erstmals eine Nierenlebenspendetransplantation mit inkompatiblen Blutgruppen durchgeführt. Bis heute wurden über 800 Patienten nach diesem Verfahren transplantiert. Das Programm ist mittlerweile etabliert und nimmt in Deutschland einen beachtlichen Stellenwert bei der Nierenlebenspende ein, berichtet PD Przemyslaw Pisarski, Freiburg.

Die Zahl der Patienten, die neu dialysepflichtig wurden bei konstanter Zahl der bereits auf der Warteliste befindlichen Patienten (7500). Damit wird die ohnehin lange Wartezeit für die Patienten noch länger und beträgt nicht selten über 10 Jahre.

Nierenlebenspendetransplantation

Die Nierenlebenspendetransplantation ist für die Patienten die einzige Möglichkeit, um diese unbefriedigende Wartezeit zu verkürzen. Die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger war bis im Jahr 2004 die Grundvoraussetzung für eine Nierenlebenspende. Bei über 20% der Paare bestand eine Blutgruppeninkompatibilität, was eine Nierenlebenspende unmöglich machte.

Im Jahr 2004 kam es zu einer einschneidenden Änderung für Nierenlebenspendepaare. Erstmals wurde in Deutschland eine ABO inkompatible Nierenlebenspendetransplantation erfolgreich durchgeführt. Sie wurde nach partiell modifiziertem schwedischem Protokoll von G. Tyden [2] am Uni-

Freiburg durchgeführt. Seit Jahren besteht in Deutschland ein großer Mangel an Spenderorganen. Im Jahr 2013 kam es zu einem dramatischen Abfall der Organspenderzahlen (2013=876 [-16,3%], im Vergleich zum Vorjahr 2012=1046). Dies führte zu einem schmerzhaften Rückgang der postmortalen Nierentransplantation um ca. 20%. Gleichzei-

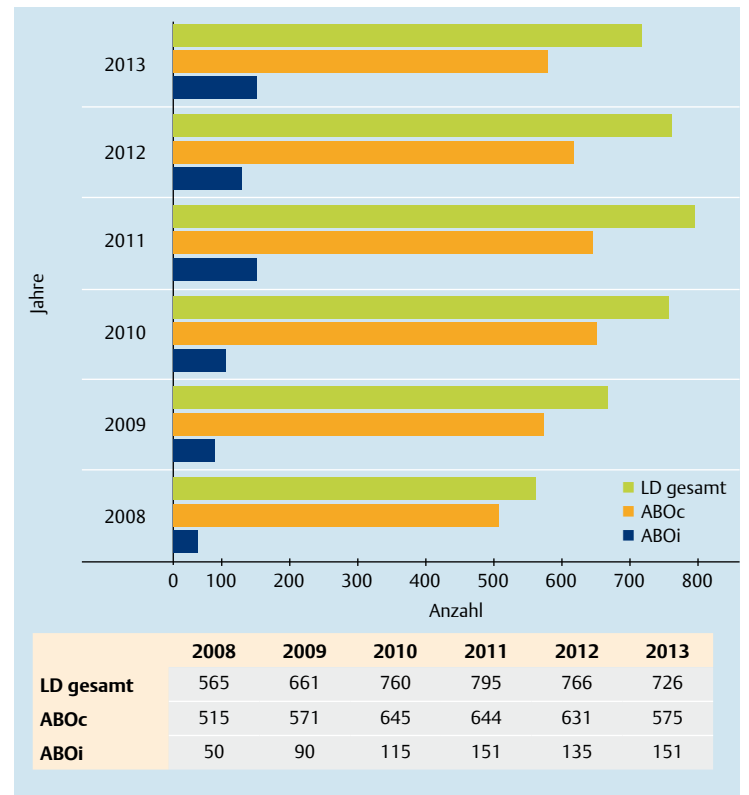


Abb. 1 Lebenspende in Deutschland 2008–2013.

Quelle: Daten: Eurotransplant, Grafik: Tx-Zentrum

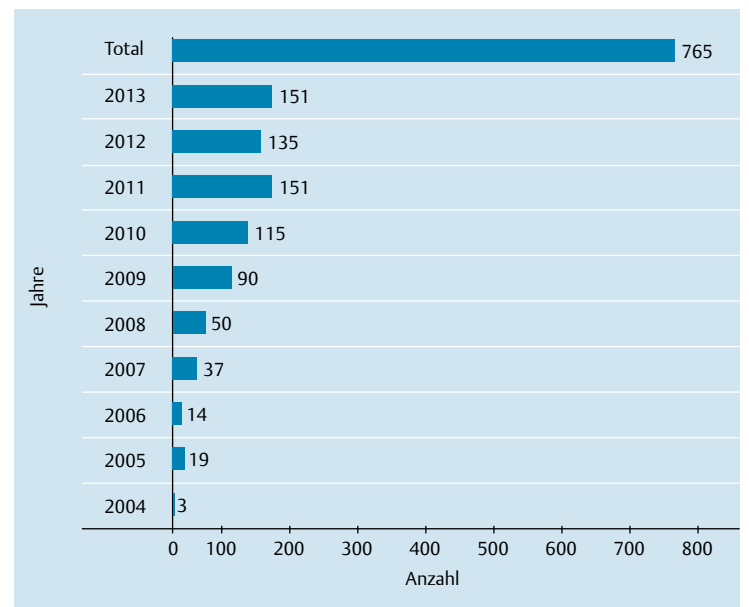


Abb. 2 ABO inkompatible Nierenlebenspende-Transplantation in Deutschland 2004–2013.

Quelle: Daten: Eurotransplant Grafik: Tx-Zentrum Freiburg, S. Hils

tation in Deutschland – eine Erfolgsgeschichte?

tation

Quelle: Fotolia, horizont21



zeigen die vorliegenden Langzeitauswertungen aus Japan, der USA, Schweden und Deutschland eindrucksvoll [5]. Die Nierenlebendspendetransplantation mit inkompatiblen Blutgruppen bietet Empfängern die Möglichkeit, wesentlich schneller und in einer besseren und „gesünderen“ Verfassung transplantiert zu werden. Die Erweiterung der Nierenlebendspende um die ABO inkompatible Nierenlebendspendetransplantation vergrößert den Spenderpool und reduziert damit die Anzahl an Patienten auf der postmortalen Nierenwarteliste bei Eurotransplant.

PD Dr. Przemyslaw Pisarski, Leiter der Sektion Transplantationschirurgie, Abteilung Allgemein- und Visceralchirurgie, Department Chirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

Literatur

- 1 DSO. Im Internet: <http://www.dso.de/presse/pressebilder-und-grafiken.html> (Stand: 11.08.2014)
- 2 Tyden G, Kumlien G, Fehrmann I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76: 730–743
- 3 Wadström J, Gaston R. Living donor kidney transplantation: current practices, emerging trends and evolving challenges. CRC Press 2013; 119–124
- 4 Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P et al. Long-term outcome of ABO-incom-

patible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3778–3786

- 5 Opelz G, Morath C, Süsal C et al. Three-year outcomes following 1,420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 2014; [Epub ahead of print]

versitätsklinikum Freiburg durchgeführt. Die Empfängervorbereitung erfolgte mit einer einmaligen Rituximabgabe, Induktionstherapie (Basiliximab), Standard-Dreifach-Kombination (Tacrolimus, Cellcept, Steroide) und antigenspezifischen Immunadsorptionsbehandlungen.

eine Erfolgsgeschichte sei, kann mit inzwischen 10-jähriger Erfahrung ganz klar mit „ja“ beantwortet werden. Das Verfahren ist für die Patienten sicher. Dies

31 deutsche Transplantationszentren bieten Therapieoption an

Die anfänglichen Schwierigkeiten, vor allem bezogen auf die Finanzierung einer „unerlaubten, nicht standardisierten Methode“, hielten das Freiburger Zentrum nicht davon ab, weitere ABO inkompatible Transplantationen durchzuführen. Als nächstes Zentrum wagte die MHH Hannover eine blutgruppeninkompatible Transplantation bei einem Kind. Die Neuentwicklung wurde von den Deutschen Transplantationsmedizinern zunächst kritisch beobachtet, wandelte sich dann aber innerhalb weniger Jahre zu einem etablierten Transplantationsprogramm.

Nach aktuellem Stand 2014, 10 Jahre nach Programminitiierung, wird diese innovative Therapieoption an 31 deutschen Transplantationszentren angeboten. Allein im Jahr 2013 wurde in Deutschland 151 Patienten eine ABO inkompatible Nierenlebendspende transplantiert. Bei insgesamt 726 durchgeführten Nierenlebendspendetransplantationen betrug der ABO inkompatible Anteil im Jahr 2013 bereits 21% (Abb. 1 und 2).

Unterschiede zwischen kompatibel und inkompatibel transplantierten Patienten?

Die primär befürchtete höhere Rate der antikörpervermittelten Abstoßung und die Nebenwirkungen bei einer Off-label-Gabe von Rituximab als auch die Zahl der Infektionen haben sich in Vergleichsanalysen mit blutgruppenkompatibel transplantierten Patienten nicht bestätigt [3]. Analysen zeigen vergleichbare Ergebnisse und keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Langzeitpatienten- und Organüberleben zwischen kompatibel und inkompatibel transplantierten Patienten [4].

Nierenlebendspendetransplantation ist sicher

Die im Titel dieses Beitrages gestellte Frage, ob die ABO inkompatible Nierenlebendspendetransplantation in Deutschland

Donnerstag, 16. Oktober 2014

Niere

13:45–14:45 Uhr, Arnold Schönberg Hörsaal

(13:45–14:12 Uhr: Die ABO inkompatible Nierentransplantation in Deutschland. Eine Erfolgsgeschichte?)

Autophagie

Grundprinzipien und Relevanz in der Transplantationsmedizin



B. Schröppel

Die Entfernung unerwünschter Bestandteile und das Recycling von zytoplasmatischem Material sind die beiden zentralen physiologischen Funktionen von Autophagie. Die Substrate werden in einem Doppelmembranvesikel (dem Autophagosom) abgesondert und zum Lysosom geliefert. Eine Störung des Autophagieprozesses führt zur Akkumulation abnormaler Proteine und Organellen und ist mit Autoimmunerkrankungen, Krebs, neurodegenerativen Prozessen und Infektionen verbunden [1]. Zunehmend hat sich die Forschung auf die Rolle von Autophagie bei Entzündungen und Immunreaktionen konzentriert. Neue Daten, die PD

Bernd Schröppel, Ulm, hier vorstellt, zeigen jetzt den Zusammenhang mit der Transplantationsimmunität [1, 2].

Stabile Transplantationstoleranz kann in murinen Systemen mit mehreren therapeutischen Manipulationen induziert werden. Während regulatorische Prozesse für die Toleranzinduktion notwendig sind, muss diese Regulierung durch Erschöpfung (Zelltod) der Effektorzellen begleitet werden (Abb. 1). Bisher wurde dafür die Apoptose alloreaktiver T-Zellen als primärer Mechanismus des Zelltods unter diesen Bedingungen verantwortlich gemacht.

Die Autophagie fördert in der Regel das Zellüberleben. Zusätzlich wurde kürzlich ein zellpermeables Peptid (Tat-Beclin-1) beschrieben, das über die Autophagieinduktion einen nekroseähnlichen Zelltod, Autose genannt, triggert [3].

Beclin-1 spielt wichtige Rolle in der spenderspezifischen Toleranz

Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass das Autophagieprotein Beclin-1 eine wichtige Rolle in der spenderspezifischen Toleranz bei Mäusen spielt [2]. Autophagiedefiziente, Beclin-1 heterozygote

Mäuse waren resistent gegenüber einer tolerogenen Therapie mit spenderspezifischer Zelltransfusion und Anti-CD154-Gabe. Zudem zeigten autophagiedefiziente Effektor-T-Zellen eine verstärkte Proliferation, einen verminderten Zelltod und eine erhöhte Produktion von Interferon- γ . Während die Induktion und die Funktion regulatorischer T-Zellen (Treg) von autophagiedefizienten Mäusen normal waren, waren deren Effektor-T-Zellen gegen eine Treg vermittelte Suppression resistent [2]. Diese Daten identifizieren eine notwendige Rolle für Beclin-1 beim Tod von Effektor-T-Zellen während der Toleranzinduktion (Abb. 1).

Die Liste der derzeit verwendeten Medikamente, die Autophagie bezogene Prozesse regulieren können, umfasst mehrere Immunsuppressiva, insbesondere mTOR-Inhibitoren (mTOR: mechanistic target of rapamycin). Die Bedeutung der autophagieassoziierten Effekte von Immunsuppressiva, insbesondere auf Immunzellen, ist jedoch noch wenig erforscht.

Hypoxie und Ischämie

Zunehmend zeigen Daten aus Tiermodellen, dass eine Ischämie (IR) und ein Reperfusionsschaden mit oder ohne Transplantation durch die Autophagie moduliert werden [1]. Die meisten Daten zeigten, dass eine Autophagie nach einem IR-Schaden induziert wird und die Autophagie eine renale Schutzwirkung während des IR-Schadens hat [4]. Nach der IR zeigten sich maximale tubuläre autophagische Aktivitätsspitzen nach einem Tag, die nach 3 Tagen zum Ausgangswert zurückkehrten. Es wird zunehmend verstanden, wie und unter welchen Umständen die Autophagie renal protektiv ist und welche Signalwege die tubuläre Autophagie regulieren [5].

Autophagie als attraktives Ziel für neue Behandlungsmethoden

Die starke Assoziation von Autophagie mit Volkskrankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen identifiziert die Autophagie als attraktives Ziel für neue Behandlungsmethoden. Die Entwicklung von spezifischen Autophagieinduktoren und -inhibitoren wird von entscheidender Bedeutung sein. In der klinischen Transplantation ist derzeit noch nicht klar, ob und wie weit die beabsichtigten Wirkungen oder Nebenwirkungen von mTOR-Inhibitoren durch ihre Fähigkeit, eine Autophagie zu induzieren, vermittelt sind. Diese und viele andere Fragen müssen gelöst werden, bevor dieser Weg therapeutisch genutzt werden kann.

PD Dr. Bernd Schröppel, Sektion für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

- 1 Bizargity P, Schröppel B. Autophagy: Basic principles and relevance to transplant immunity. *Am J Transplant* 2014; 14: 1731–1739
- 2 Vergheze DA, Yadav A, Bizargity P et al. Costimulatory blockade-induced allograft survival requires beclin1. *Am J Transplant* 2014; 14: 545–553
- 3 Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter RM et al. Autophagy is a Na⁺,K⁺-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 20364–20371
- 4 Jiang M, Wei Q, Dong G et al. Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury. *Kidney international* 2012; 82: 1271–1283
- 5 Grahmmer F, Haenisch N, Steinhart F et al. mTORC1 maintains renal tubular homeostasis and is essential in response to ischemic stress. *PNAS* 2014; [Epub ahead of print]
- 6 Vokaer B, Le Moine A. Autophagy for tolerance induction in transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 503–504

Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von Alexion, Vortragshonorare von Novartis.

Freitag, 17. Oktober 2014

Basic Science II
08:30–10:00 Uhr, Gustav Mahler II
(08:30–08:54 Uhr: Autophagie:
Grundprinzipien und Relevanz in der
Transplantationsmedizin)

Pädiatrische Lebertransplantation

Sind Extrawürste gerechtfertigt, nur weil d



M. Melter

Das Indikationsspektrum pädiatrischer Lebertransplantationen (pLTx) ist grundsätzlich verschieden zur adulten LTx. Biliäre Zirrhosen dominieren (>50%), vor allem die Gallengangatresie. Es folgen die im pLTx-Kollektiv exklusiven Stoffwechselerkrankungen (z. B. α -1-Antitrypsinmangel), einschließlich derer, die nicht zu einer Zirrhose führen (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom), sowie das akute Leberversagen [1]. Daneben spielen typische Diagnosen des Erwachsenen eine marginale (Virushepatitis, hepatozelluläres Karzinom) beziehungsweise

keine Rolle (alkoholtoxische Zirrhose), berichtet Univ.-Prof. Michael Melter, Regensburg.

Mit der Entwicklung der Teilleber-Tx und der Lebendspende wurde die pLTx zur „Routinetherapie“. Bei guter Rehabilitation werden in den spezialisierten pädiatrischen Zentren regelhaft 10-Jahres-Patienten-Überlebensraten (>90%) erzielt, wie sie bei Erwachsenen bestenfalls nach einem Jahr zu erreichen sind [1, 2]. Dabei sind die Dauer und das Ausmaß der Grunderkrankung vor der pLTx ein wesentlicher prognostischer Faktor [1]. Dies begründet zusammen mit der besonders guten Post-Tx-Prognose der jüngsten Patienten, eine pLTx früh durchzuführen [1].

Spenderorganmangel ist vor allem für kleine Kinder zugespißt

Beim Thema „Extrawürste“ geht es um die Verteilungsgerechtigkeit eines sehr begrenzten Gutes. Der Spenderorganmangel ist insbesondere für kleine Kinder dramatisch zugespißt, da für diese nur besonders „hochwertige“ Transplantate infrage kommen, die sich zum Teilen eignen (<10%). Ferner muss aufgrund des Alters (meist <2 Jahre) die pLTx für viele Jahrzehnte gut funktionieren. Damit trifft die zunehmend eingeschränkte Qualität der Spenderorgane insbesondere dieses Kollektiv. Andererseits ist bei der Allokation zu berücksichtigen, dass Kinder aufgrund ihrer Grunderkrankungen und ihres Alters ein deutlich höheres Risiko haben, kurzfristig zu sterben.

Wie lässt sich unter diesen Kautelen Gerechtigkeit erzielen?

Wäre eine Organverlosung das Fairste? Cicero sagt: „Iustitia in suo cuique tribuendo cernitur“ (Die

Gerechtigkeit erkennt man daran, dass sie jedem das seine zuerteilt). In diesem Sinne sieht das Transplantationsgesetz (TPG) die Vergabe anhand der individuellen Dringlichkeit und Erfolgsaussicht vor. Derzeit regelt der labMELD die Priorität (MELD: Model for End-stage Liver Disease). Dies wird auch einem Großteil Erwachsener nicht gerecht. Daher werden für diese (z. B. bei HCC) regelhaft „Extrawürste gebraten“ („standard exception“), mit relativ arbiträr zugeordnetem laborunabhängigen Punktwert (matchMELD). Darüber hinaus gibt es noch die Möglichkeit der „non-standard exception“ – also eine Art extragroße Extrawürste.

Pädiatrischer MELD-Score wurde definiert

Die labMELD-Allokation würde vor allem kleine Kinder (keine Muskeln = kein Kreatinin) sicher von der LTx ausschließen. Der hohen Wartelistenletalität Rechnung tragend wurde daher der „pediatric MELD“ definiert. Allerdings konterkariert die MELD basierte Allokation generell den Geist des TPG und limitiert auf die Dringlichkeit. Eine Allokation nach Erfolgsaussicht, die Kinder deutlich bevorzugen würde, wird aktuell systematisch ausgenommen. In 2013 erhielten in Deutschland nur 24 Kinder (<16 Jahre; 3,2% aller) eine postmortale Leberspende (alles „Splits“; ein Verlust des zweiten Teils) [3]. Somit wurde nur eine postmortale Spende (0,1%) ausschließlich für ein Kind verwendet. Andererseits waren 90 Empfänger ≥ 65 Jahre (12%) [3]. Darüber hinaus erhielten 43 Kinder eine Lebendspende. In 99% der pLTx wurde der Organpool somit

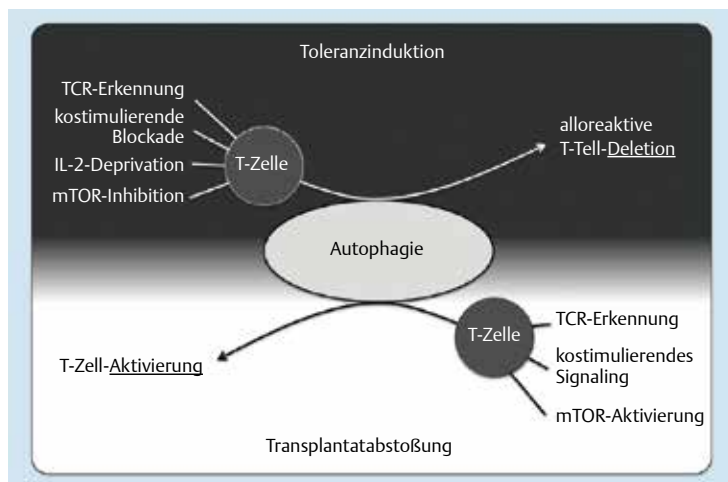


Abb. 1 Duale Funktionen von Autophagie. Schematische Übersicht wie Autophagie entweder den T-Zelltod während der Toleranzinduktion oder die T-Zellaktivierung und die Transplantatabstoßung auslösen kann.

(mTOR = mechanistic target of rapamycin, TCR = T-Zell-Rezeptor)

Quelle: mod. nach [6]

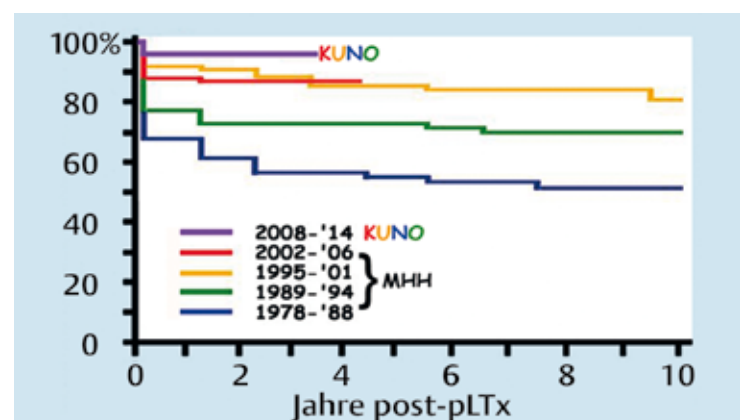


Abb. 1 Patientenüberleben der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und am Universitätsklinikum Regensburg (KUNO) vom Autor betreuten pLTx-Patienten (n=483). (pLTx = pädiatrische Lebertransplantation)

Quelle: Univ.-Prof. Dr. Michael Melter, Regensburg

Die Empfänger Kinder sind?



Abb. 2 Mittels High-Urgency-Allokation konnte das abgebildete Mädchen mit konnatalem Leberversagen im Alter von 2 Wochen transplantiert werden. Das Team um Hans-Jürgen Schlitt und Martin Loss splitteten die Spende des Kleinkindes und transplantierten die andere Leberhälfte erfolgreich einem schwerkranken Einjährigen, der ansonsten eine lange Wartezeit zu erwarten gehabt hätte. Quelle: Univ.-Prof. Dr. M. Melter, Regensburg

erweitert, ohne den Verlust eines Organs für einen Erwachsenen [3]. Abbildung 1 zeigt das Patientenüberleben der an der Medizinischen Hochschule Hannover

(MHH) und am Universitätsklinikum Regensburg (KUNO) betreuten pädiatrischen LTx-Patienten. Abbildung 2 zeigt ein Mädchen mit konnatalem Leberversagen,

das im Alter von 2 Wochen mittels High-Urgency-Allokation transplantiert werden konnte.

Um was geht es also?

Ein uneingeschränkter, gegebenenfalls auch sich selbst aufgebender Kinderschutz ist für die meisten Spezies und fast alle Gesellschaften selbstverständlich, außer in Deutschland. Bei uns sind Aussagen wie die Titelfrage sie impliziert, gesellschaftsfähig. Dies lässt befürchten, dass sich unter dem Deckmantel einer vermeintlichen Gerechtigkeitsdiskussion der generelle gesellschaftliche Mangel an Kinderschutz und -fürsorge (Kinderfeindlichkeit) in Deutschland abbildet [4]. Statt der Diskussion über Kinderbevorzugung, müsste geregelt sein, dass jedes teilbare Organ obligat so zu allozieren ist, dass es gesplittet wird. Das dem nicht so ist, ist der eigentliche Skandal.

Univ.-Prof. Dr. Michael Melter, KinderUNiklinik Ostbayern (KUNO), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg

Literatur

- Melter M, Vermehren J, Knopke B et al. Die pädiatrische Lebertransplantation. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 343–357
- Herzer K, Paul A, Gerken G. Liver transplantation – an update. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 1471–1477
- Rahmel A. Annual Report 2013. Eurotransplant. Im Internet: www.eurotransplant.org; 105–115 (Stand: 19.08.2014)
- Zwick J. Gesellschaft – So kinderfeindlich ist Deutschland wirklich. Im Internet: http://www.t-online.de/eltern/familie/id_46130110/so-kinderfeindlich-ist-deutschland.html (Stand: 19.08.2014)

Donnerstag, 16. Oktober 2014

Pädiatrische Transplantation
16:45–17:45 Uhr, Gustav Mahler III
(16:45–17:12 Uhr: Sind Extrawürste gerechtfertigt nur weil die Empfänger Kinder sind?)

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

Pharmmedia 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@pharmmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12, gültig seit 1.1.2014

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.

Forum der Industrie

Die Zukunft der Tacrolimus-Therapie

Seit dem 18. Juli 2014 ist mit LCP-Tacro (Envarsus®) das einzige Tacrolimuspräparat mit MELTDose®-Technologie und 1-mal täglicher Anwendung in Europa zugelassen. Die Zulassung beinhaltet die Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern sowie die Behandlung der Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist [1].

Damit folgt die EU-Kommission der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom Mai 2014, die auf einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung für die genannten Indikationen beruht.

Die Zulassung basiert unter anderem auf den Daten der folgenden Phase-III-Studien: 3001 [2] mit 326 nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungstherapie und der Studie 3002 [3], die 543 „De-novo“-Nierentransplantierte umfasste. Beide Studien zeigten, dass 1-mal täglich LCP-Tacro (Envarsus®) der Standardtherapie mit 2-mal täglich Tacrolimus (Prograf®) nicht unterlegen ist. Weitere umfangreiche Daten wurden in Phase-II-Studien bei Nieren- und Lebertransplantierten erhoben [4, 5].

Verbesserte Pharmakokinetik

Im Unterschied zu anderen Tacrolimuspräparaten wird LCP-Tacro mittels MELTDose®-Technologie

hergestellt. Hierbei werden die Tacrolimuspartikel auf die geringstmögliche Größe reduziert. Die orale Bioverfügbarkeit von

Tacrolimus wird erhöht und eine Resorption im Gastrointestinaltrakt über 24 Stunden ermöglicht [4, 6]. So werden stabilere Tacro-

limusplasmakonzentrationen erreicht, die konstant innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen [4, 7].

Die Startdosis bei De-novo-Patienten beträgt bei 1-mal täglicher Gabe 0,11–0,13 mg/kg Körpergewicht nach Lebertransplantation und 0,17 mg/kg nach Nierentransplantation. Bei Umstellung auf das neue Tacrolimuspräparat (von Prograf® oder Advagraf® auf Envarsus®) wird eine um 30% verringerte Tagesdosis empfohlen [1].

EINLADUNG

Zukunft oder Gegenwart?
Innovative Tacrolimusformulierung in der Transplantation

Chair: Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf, Kiel

Donnerstag, 16.10.2014

von 12:15 bis 13:15 Uhr | Raum Gustav Mahler III

Besuchen
Sie uns auch
an unserem
Stand im
Foyer

23. Jahrestagung der DTG
vom 16. bis 18. Oktober 2014 in Mannheim

PROGRAMM:

- | | |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12:15 Uhr | Eröffnung
Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf, Kiel |
| 12:25 Uhr | Donorspezifische Antikörper – diagnostisches und therapeutisches Management vor und nach Nierentransplantation
Dr. med. Wolfgang Arns, Köln |
| 12:45 Uhr | Improved tacrolimus exposure and post transplant outcomes
Rita Alloway, PharmD, Cincinnati, Ohio |
| 13:05 Uhr | Diskussion und Zusammenfassung
Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf, Kiel |

Literatur

- Fachinformation Envarsus®, Stand August 2014
- Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P et al. Am J Transplant 2013; 13: 760–769
- Rostaing L. Transplant Int 2013; 26 (Suppl. 2): 171
- Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K et al. Transplantation 2013; 96: 191–197
- Alloway R, Eckhoff DE, Washburn WK et al. Liver Transplant 2014; 20: 564–575
- Nigro V, Glicklich A, Weinberg J. Am J Transplant 2013; 13(S5): 339
- Rath T. Tacrolimus in transplant rejection. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 115–122

Der Text entstand mit freundlicher Unterstützung der CHIESI GmbH, Hamburg.

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten, Envarsus® 1,0 mg Retardtabletten, Envarsus® 4,0 mg Retardtabletten. Wirkstoff: Tacrolimus. Zus.: Jede Retardtablette enthält 0,75 mg/1,0 mg/4,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat), sonst. Best.: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimeticon 350. Anw.: Prophylaxe der Transplantatabstoßung b. erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, b. erwachsenen Patienten. Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen einen d. Bestandteile u. sonstige Makrolide. Nebenw.: Schwerwiegende Nebenw. einschließl. allergische u. anaphylaktische Reakt. können auftreten. Über gutartige u. bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Envarsus berichtet. Sehr häufig: erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonz. im Blut, Schlafstörungen, erhöhter Blutdruck, anormale Leberfunktionstests, Durchfall, Übelkeit, Nierenbeschwerden. Häufig: geringere Anzahl v. Blutkörperchen, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränd. der Anzahl roter Blutkörperchen, verringerte Konz. v. Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium od. Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- od. Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Blutsäurewerte, andere Veränderungen der Blutsalze, Angsterscheinungen, Verwirrtheit u. Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln u. Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen u. Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen, Ohrensausen, verringerte Durchblutung d. Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz, Blutungen, teilweiser od. vollständiger Verschluss v. Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck, Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome, Magenprobleme wie Entzündung od. Geschwüre in Verb. mit Bauchschmerzen od. Durchfall, Magenblutung, Entzündung od. Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle, Erkrankungen d. Gallenwege, Gelbfärbung d. Haut infolge v. Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes u. Leberentzündungen, Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen in Gliedmaßen u. Rücken, Muskelkrämpfe, beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes od. schmerzhaftes Harnlassen, allg. Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung im Körper, Schmerzen u. Beschwerden, erhöhte Blutspiegel d. alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden, unzureichende Funktion des transplantierten Organs. Gelegentlich: Veränderungen d. Blutgerinnung, Verringerung d. Anzahl aller Blutkörperchen, Dehydrierung, Unfähigkeit zu urinieren, auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- od. Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung d. Lactatdehydrogenasekonz., Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme, Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Herzleistung, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- u. Pulsfrequenz, Blutgerinnsel in Arm- od. Beinvene, Schock, Atembeschwerden, Erkrankungen d. Atemwege, Asthma, Darmverschluss, erhöhte Blutamylasewerte, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung, Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung, Gelenkerkrankungen, Menstruationsschmerz u. abnorme Regelblutungen, Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme u. Kälte, Druckgefühl auf der Brust, Zittrigkeit od. Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust. Selten: geringfügige Blutungen in Ihrer Haut durch Blutgerinnsel, erhöhte Muskelsteifigkeit, Blindheit, Taubheit, Flüssigkeitsansammlung um das Herz, akute Atemlosigkeit, Zystenbildung in der Bauchspeicheldrüse, Durchblutungsstörungen in d. Leber, schwere Erkrankung mit Blasenbildung (Haut, Mund, Augen, Geschlechtsorgane), verstärkter Haarwuchs, Durst, Stürzen, Beklemmung im Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre. Sehr selten: Muskelschwäche, abnorme Befunde b. Ultraschalluntersuchungen des Herzens, Leberversagen, schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin, Zunahme des Fettgewebes. Häufigkeit nicht bekannt: Fälle v. Erythroblastopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie. Verschreibungspflichtig. Stand: August 2014. Chiesi GmbH, Hamburg

Grenzen in der Transplantationsmedizin

Transplantation und Organmangel – ein unlösbares Problem?



G. Greif-Higer

Der technisch hoch perfektionierten und sehr erfolgreichen Transplantationsmedizin mit der Möglichkeit einer breiten Anwendung steht unverändert durch alle Versuche der Verbesserung ein dramatischer Mangel an Spenderorganen gegenüber. Damit werden einerseits die Anwendungsmöglichkeiten der Organtransplantation notorisch und nachhaltig eingeschränkt, andererseits werden komplexe Maßnahmen zur Organverteilung erforderlich. Dem hohen Wertziel der Gerechtigkeit kann dabei nur eingeschränkt nachgekommen werden, denn die Allokationskriterien können letztlich den Mangel nicht ausgleichen, konstatiert Dr. Gertrud Greif-Higer, Mainz.

Eine Steigerung der Organspende erscheint aktuell in unserer Gesellschaft nicht erreichbar; die Möglichkeiten der Lebendspende sind begrenzt. Andere Wege der Problemlösung werden damit dringend erforderlich, insbesondere die klare Definition und Implementierung von Grenzdindikatoren.

Wege der Problemlösung in der Transplantationsmedizin

Der komplexe Prozess einer Organtransplantation wird nicht nur durch die Dringlichkeit der Patientenerkrankung, sondern auch durch die Nachhaltigkeit der Maßnahme definiert, also der Erfolgsaussicht. Nur bei Abwägung beider Faktoren gelingt wirklich eine er-

folgreiche Transplantationsmedizin. Dies wäre durch systematisierte Behandlungspfade mit klar definierten Entscheidungsbäumen möglich. Das bedeutet aber auch, dass systematisch die Möglichkeit komplementärer Behandlungsmaßnahmen für die Patienten einbezogen werden muss, deren Erkrankung zu weit fortgeschritten ist, um eine erfolgreiche Transplantation zu erlauben, oder deren Kompetenz zur Adhärenz trotz Interventionen und Hilfsangeboten nicht ausreichend ist. Eine transparente Darstellung der Grenzdindikatoren und deren professioneller Einsatz (Kompetenzvermittlung durch Schulungen etc.) sind unbedingt erforderlich und damit auch überprüfbar.

Notwendigkeiten

- Akzeptanz des Organmangels als Ergebnis einer demokratischen Entscheidung unserer Bürger
- Transparenz schaffen für die Folgen dieser Entscheidung für alle
- Verdeutlichung der Notwendigkeit und der Inhalte der Lösungsanpassungen

Man kann nicht nicht entscheiden!

Die Folgen tragen alle!

Möglichkeiten

mit Begrenzung:

- Steigerung der Organspende (postmortal und Lebendspende)?
- Verbesserung der Allokation (Kriterien)?

mit neuer Perspektive:

- Definition und Implementierung von Grenzdindikatoren für die Transplantation
- systematische Einführung ergänzender komplementärer (z. B. palliativer) Behandlungskonzepte
- Verbesserung von Krankheitsprävention / frühzeitige Behandlung von chronischen Erkrankungen zur Vermeidung der Transplantation

Abb. 1 Grenzen in der Transplantationsmedizin: Notwendigkeiten und Möglichkeiten. Quelle: Dr. Gertrud Greif-Higer, Universitätsmedizin Mainz

Wege der Problemlösung – Aufgabe der Medizin und der Gesellschaft?

Ein großer Teil der Erkrankungen, die letztlich durch eine Organtransplantation behandelt werden können, wird durch Substanzmissbrauch oder schädlichen Lebensstil ausgelöst, unterhalten oder verschlechtert. Etwa 50% der Leberzirrhosen werden durch Alkoholmissbrauch / -abhängigkeit bedingt oder mitbedingt; chronischer Nikotinmissbrauch ist für einen großen Teil der Herz-Kreis-

lauf- und Lungenerkrankungen (mit)verantwortlich. In Anbetracht dieser Situation ist unbedingt zu fordern, dass die Prävention in allen Stufen verbessert wird. Dies betrifft die Verhinderung der Entwicklung gesundheitsschädlichen Verhaltens ebenso wie die frühzeitige Entdeckung, Thematisierung des Risikoverhaltens und Behandlung insbesondere durch die Primärärzte im niedergelassenen Bereich. Nicht jede alkoholtoxische Leberzirrhose muss zur Transplantationsbedürftigkeit führen!

Welche Notwendigkeiten gibt es?

Es ist unumgänglich, die Organspendezahlen in ihrer jetzigen Form als das Ergebnis einer demokratischen Entscheidung unserer Bürger zu akzeptieren. Es muss jetzt gelingen, in transparenter Form zu vermitteln, welche Auswirkungen sich aus dieser Entscheidung für die Transplantationsmedizin und die Grenzen ihrer Anwendung für die erkrankten Menschen ergeben (Abb. 1). Zudem müssen sich daraus Lösungswege ableiten, die sowohl medizinische Behandlungen als auch gesellschaftliche Prozesse (etwa durch Ermöglichung und Teilnahme an verbesserter Prävention) betreffen.

Dr. Gertrud Greif-Higer, Master Angewandte Ethik (WWU Münster), Geschäftsführung Ethikkomitee / Klinik und Poliklinik Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Liaisondienst Transplantationsmedizin, Universitätsmedizin Mainz

Freitag, 17. Oktober 2014

Psychosomatik

15:30–16:45 Uhr, Gustav Mahler II (15:30–15:50 Uhr: Grenzen in der Transplantationsmedizin – neue Überlegungen)

Hepatische Organspende nach Herzstillstand und kardiopulmonaler Reanimation

Nützlich oder gefährlich?



D. P. Hoyer

Jeder Herz-Kreislauf-Stillstand führt zum Sistieren der systemischen Perfusion und damit zur ischämischen Zellschädigung sowie potenziell zur Organdysfunktion. Die Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation kann die Perfusion wiederherstellen. Allerdings kann nach einer kritischen Ischämiezeit ein Reperfusionsschaden auftreten, der zur weiteren Funktionseinschränkung führt. Entsprechend ist eine generalisierte Organdysfunktion nach Herzstillstand und kardiopulmonaler Reanimation häufig zu beobachten, wobei insbesondere das Gehirn, die Nieren und die Leber betroffen sind [1, 2]. Liegt in der kurzfristigen Vorges-

chichte eines Organspenders ein Herz-Kreislauf-Stillstand mit Reanimation vor, kann auch hier potenziell eine ischämische Organschädigung auftreten, die zur Dys- oder sogar Nichtfunktion des Grafts nach Transplantation führt. Entsprechend ist die Analyse des Einflusses eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und damit assoziierter Faktoren auf die Ergebnisse nach einer Lebertransplantation bedeutsam, berichtet Dr. Dieter P. Hoyer, Essen.

Es wurden 884 adulte Patienten analysiert, die zwischen September 2003 und Dezember 2011 am Universitätsklinikum Essen transplantiert wurden. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten, die eine Spenderleber mit Herz-Kreislauf-Stillstand (DCA) in der Vorgeschichte erhielten und Patienten, die eine Spenderleber ohne Herz-Kreislauf-Stillstand (noDCA) in der Vorgeschichte empfangen. Die Spender- und Empfängerdaten sowie die Ergebnisse nach durchgeführ-

ter Lebertransplantation wurden zwischen den Gruppen verglichen. Multivariable Analysen wurden zur Identifizierung prädiktiver Faktoren für das Patienten- und Graftüberleben durchgeführt.

Analyse von 884 Patienten am Universitätsklinikum Essen

Insgesamt wurden 77 (8,7%) DCAs identifiziert, die in der großen Mehrheit eine (1–3) kardiopulmonale Reanimation in der Vorgeschichte aufwiesen. Die mediane

Wiederbelebenszeit betrug 16,5 min (1–150 min). Die mediane Wiederbelebenszeit der letzten Reanimation betrug 11,5 min (1–150 min). Der Zeitpunkt der letzten Reanimation lag im Median 3 Tage (1–21 Tage) vor der Organspende. Die Spenderlebern der DCAs zeigten längere Kaltischämiezeiten ($p=0,016$), ein jüngeres Spenderalter ($p=0,0001$) und höhere Transaminasenwerte (AST/ALT) vor Organspende ($p=0,0001$) als Organe der noDCAs. Die Empfänger in beiden Gruppen unterschieden sich nur in der Rate der „high urgency“ gemeldeten Patienten ($p=0,028$), die in der DCA-Gruppe höher war (28,0 vs. 17,7%).

Gab es wesentliche Unterschiede zwischen DCAs und noDCAs?

Das 3-Monats-, 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben der DCAs betrug 78,8, 76,0 und 57,2% ohne Unterschied gegenüber den noDCAs (log rank $p=0,435$). Nach der Transplantation zeigte sich bei den DCAs ein signifikant niedrigerer Transaminasenspitzenwert innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage ($p=0,031$) im Vergleich zu den noDCAs. Die multivariablen Faktorenanalysen identifizierten

die kalte Ischämiezeit als prädominanten Risikofaktor für das Patienten- und Graftüberleben der DCAs. Das Vorliegen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und einer kardiopulmonalen Reanimation in der kurzfristigen Vorgeschichte vor Organspende war in dieser Patientenkohorte kein Risikofaktor für die Ergebnisse nach Lebertransplantation. Auch die assoziierten Faktoren wie zum Beispiel die Reanimationsdauer oder der Reanimationszeitpunkt vor der Organspende hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Sicherer Weg, um den Pool der Organspender zu erweitern

Trotz erhöhter Marker der Leberparenchymschädigung vor der Organspende scheint die Selektion von Spendern mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiopulmonaler Reanimation in der Vorgeschichte ein sicherer Weg zu sein, den Pool der Organspender zu erweitern. Nach Lebertransplantation zeigte sich in dieser Gruppe laborchemisch eine geringere Parenchymschädigung. Ob für dieses überraschende Ergebnis nur das jüngere Spenderalter [3, 4] oder etwaige weitere Effekte wie zum Beispiel eine ischämische

Präkonditionierung [5] von Bedeutung sind, sollte zukünftig weiter untersucht werden.

Dr. Dieter P. Hoyer, Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen (AÖR)

Literatur

- 1 Mongardon N, Dumas F, Ricome S et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 45
- 2 Group TH after CAS. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–556
- 3 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl* 2006; 6: 783–790
- 4 Spitzer AL, Lao OB, Dick AAS et al. The Biopsied Donor Liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010; 16: 874–884
- 5 Clavien P-A, Selzner M, Rüdiger H et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003; 238: 843–852

Freitag, 17. Oktober 2014

Organspende / marginale Organe

17:00–18:00 Uhr, Gustav Mahler II (17:38–17:49 Uhr: Hepatische Spenderorgane nach Herzstillstand und erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation: nützlich oder gefährlich?)

Altersabhängige Veränderungen in Spendernieren von Ratten

Wie relevant sind diese für die Organqualität und -funktion?



M. Banas

Die einzige Möglichkeit die eingeschränkte Lebenserwartung eines Dialysepatienten zu verbessern ist eine erfolgreiche Nierentransplantation. Allerdings ist der Bedarf an Spendernieren deutlich höher als die Anzahl der zur Verfügung stehenden Nierenspenden. Die durchschnittliche Wartezeit für einen Patienten beträgt etwa 5–10 Jahre und derzeit warten noch etwa 8000 Dialysepatienten auf ein Organangebot (laut Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation). Daher kommt es zunehmend zu einer Akzeptanz von älteren Organen, wobei dies zentrumsabhängig unterschiedlich gehandhabt wird und keine allgemeingültige Richtlinie für das Maximalalter von Nierenspendern existiert, berichtet Dr. Miriam Banas, Regensburg.

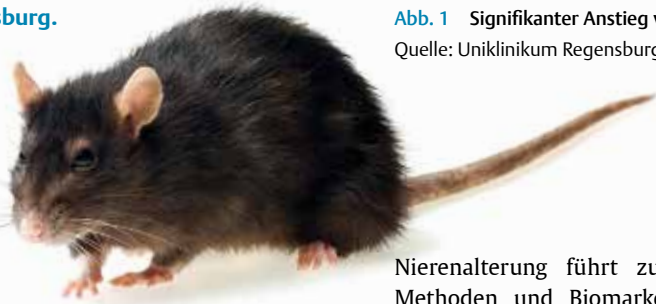
Allerdings zeigten verschiedene Studien der letzten Jahre bei älteren im Vergleich zu jüngeren Spendern ein kürzeres Transplantatüberleben, eine erhöhte Prävalenz von verzögerter Transplantataufnahme, höhere Kreatininwerte und eine höhere Inzidenz von akuten Abstoßungen [1]. Bedauerlicherweise ist es bis heute nicht möglich, altersabhängige Veränderungen in Prätransplant-Biopsien mit der postoperativen Funktion zu korrelieren, und es zeigte sich, dass die Assoziation zwischen der Funktion und dem Spenderalter in individuellen Fällen sehr schwach ist.

Studie des Uniklinikums Regensburg

Mithilfe eines etablierten Rattenmodells untersuchte eine Arbeitsgruppe am Uniklinikum Regensburg in der vorliegenden Studie nicht nur funktionelle und histomorphologische Veränderungen in der Nierenalterung, sondern auch die altersabhängige Regulation des TGF- β -Systems (als Schlüsselfaktoren der Fibrose), von Toll-like-Rezeptoren (TLRs, als Teil des angeborenen Immunsystems) und von Chemokinen (als inflammatorische Signalmoleküle). Ergänzt wurden diese Untersuchungen durch kernspinresonanzspektroskopische Untersuchungen zur Identifizierung von altersspezifischen Biomarkern im Urin.

Alternde Rattennieren zeigen fibrotische Veränderungen und signifikante Proteinurie

Im Vergleich von 3 Monate zu 24 Monate alten Sprague-Dawley-Ratten zeigten sich keine Veränderungen im Hinblick auf Blutdruck und Herzfrequenz. Ältere Ratten zeigten im Urin eine signifikant erhöhte Proteinurie. Im Serum waren Harnstoff, Harnsäure, Glukose und Kreatinin in 24 Monate alten Ratten erniedrigt, wobei das Kreatinin durch einen erhöhten Fettanteil und die erniedrigte im MRT festgestellte Muskelmasse des M. quadriceps femoris erklärt werden konnte. Histomorphologisch zeigte sich in Glomeruli von alten Ratten eine erhöhte Akkumulation von Matrix und Kollagen, ein signifikant vermehrter Podozytenschaden und eine erniedrigte Zellproliferationsrate. EM-Untersuchungen ergänzten die Ergebnisse. Mittels quantitativer PCR konnte eine stärkere



Expression der Fibrosemarker TGF- β -1 und -2 nachgewiesen werden.

Erhöhte TLR- und CCL-5-Expression bei der Nierenalterung

Mit „inflammaging“ ist ein schwerer proinflammatorischer Phänotyp gemeint, der das Altern in Säugetieren begleitet [2]. Dieser resultiert aus verschiedenen Prozessen, wie der Akkumulation von proinflammatorischem Gewebeverlust, dem zunehmenden Versagen des Immunsystems, eindringende Pathogene zu eliminieren, der Eigenschaft von seneszenten Zellen, proinflammatorische Zytokine auszuschütten, einer erhöhten Aktivität des NF- κ B-Transkriptionsfaktors und einer defekten Autophagieantwort [2]. Die Regensburger Daten an alternden Ratten zeigten ebenfalls Zeichen der Entzündung mit einer signifikanten Induktion beziehungsweise Regulation von TLRs (Abb. 1) und dem Chemokin CCL-5. Die Anzahl von T-Zellen in den peritubulären und periglomerulären Kompartimenten sowie perivaskulär war ebenfalls erhöht.

Mittels NMR-Spektroskopie können Biomarker identifiziert werden

Zur Suche nach geeigneten Biomarkern eignet sich die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie), bei der die elektronische Umgebung einzelner Atome und Wechselwirkungen mit den Nachbaratomen untersucht werden. Dies ermöglicht die Aufklärung der Struktur und der Dynamik von Molekülen sowie Konzentrationsbestimmungen. Im Urin der alternden Ratten konnten signifikante Unterschiede bei 6 der untersuchten Metabolite festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass 24 Monate alte Rattennieren im Vergleich zu jungen Nieren signifikante strukturelle Veränderungen zeigen und lokal exprimierte Marker für die Fibrose und des Immunsystems mit der Nierenalterung assoziiert sind. Ein zunehmendes Wissen über die

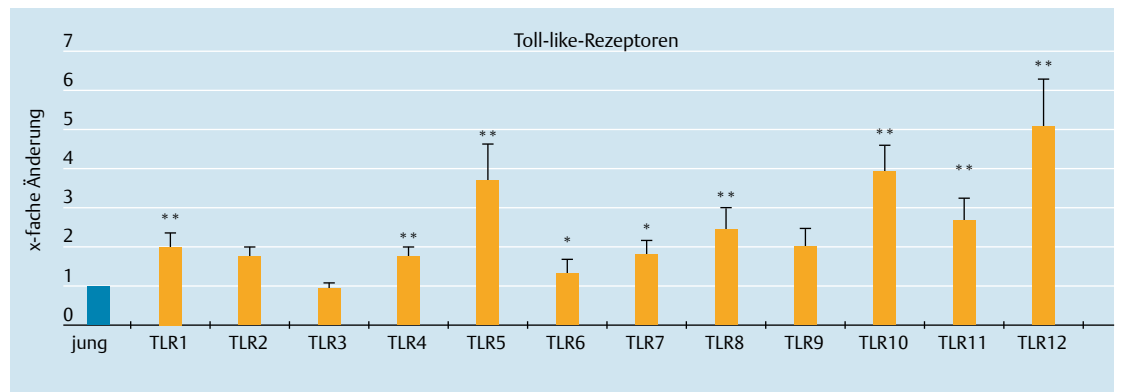


Abb. 1 Signifikanter Anstieg von Toll-like-Rezeptoren (TLR) bei der Nierenalterung (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Quelle: Uniklinikum Regensburg

Quelle: iStock

Andreas Fuchs¹, Kathrin Eidenschink¹, Simone Wurm¹, Claudia Fellner², Cornelius Bollheimer³, Wolfram Gronwald⁴, Josef Schröder³, Bernhard Banas¹, Miriam Banas¹

¹ Abteilung für Nephrologie, Uniklinikum Regensburg

² Institut für Radiologie, Uniklinikum Regensburg

³ Institut für Pathologie, Uniklinikum Regensburg

⁴ Institut für funktionelle Genomik, Uniklinikum Regensburg

⁵ Universität Erlangen, Institut für Biomedizin des Alterns, Uniklinikum Regensburg

Literatur

- Schratzberger G, Mayer G. Age and renal transplantation: an interim analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 471–476
- Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging* 2012; 4: 166–175

Freitag, 17. Oktober 2014

Niere / Pankreas I

08:30–10:00 Uhr, Arnold Schönberg Hörsaal

(09:05–09:16 Uhr: Age-related changes in rat donor kidneys relevant for organ quality and function)

Assist-Device-Therapie als Alternative zur Herztransplantation

Wie ist der aktuelle Stand?



Vor dem Hintergrund der weiterhin abnehmenden Zahl der Herztransplantationen im Rahmen der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz kommt der mechanischen Kreislaufunterstützung und des

A. Ruhparwar

damit verbundenen rasanten technischen Fortschrittes eine zunehmend wichtige Rolle zu, konstatiert Prof. Arjang Ruhparwar, Heidelberg.

Ein erster Meilenstein war sicherlich die REMATCH¹-Studie. Hier wurde ein implantierbares pulsatile Linksherzunterstützungssystem (LVAD) bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz als „Destination-therapy“-Maßnahme mit der optimalen konservativen medikamentösen Therapie bezüglich der Überlebensrate verglichen. In der Nachbeobachtung konnte ein eindeutiger positiver Nutzen des LVAD nachgewiesen werden [1].

INTERMACS-Klassifikation: bessere Stratifizierung der Patienten

Die Erfahrungen der vergangenen Jahre zeigten, dass die Einteilungen der Herzinsuffizienzstadien der New York Heart Association (NYHA), der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) keine geeigneten Instrumente zur Einschätzung und zum Management von Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz sind. Daher wurde ein neues Register eingerichtet (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, INTERMACS). Hieraus wurde mittlerweile der sogenannte INTERMACS-Score abgeleitet [2]. Dieser erlaubt eine bessere Stratifizierung der Patienten.

Langfristig implantierbare Herzunterstützungssysteme

Wenn eine kurz- oder mittelfristige Erholung des Herzens nicht zu erwarten ist, kann die Indikation zur chirurgischen Implantation eines langfristig implantierbaren Gerätes gegeben sein. Herzunterstützungssysteme haben einerseits einen vorteilhaften Einfluss auf die kardiale Leistung, andererseits führen sie per se zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens. So kann es zur Erholung der Endorgane kommen. Die hämodynamische Entlastung führt zu einer nachhaltigen klinischen Verbesserung, vergleichbar der nach einer Herztransplantation. Die Einteilung dieser Systeme erfolgt in der Regel nach Lokalisation des Implantationsortes:

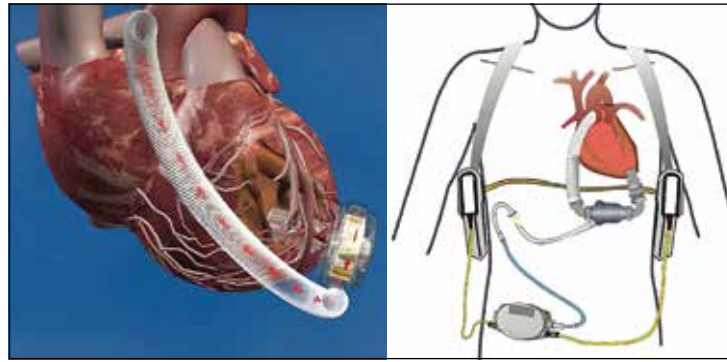


Abb. 1 Heartware HVAD (links) als Zentrifugalpumpe und Heartmate II als Axialpumpe (rechts). Bei beiden Systemen wird das Blut aus dem linken Ventrikel abgesaugt und über eine Gefäßprothese in die Aorta ascendens rezirkuliert. Quelle: HeartWare Inc.

- biventrikuläre Systeme (BIVAD): biventrikuläre Unterstützung mit pneumatisch (pulsatilen) Systemen, das heißt mit Druckluft (z.B. Berlin Heart Excor, Thoratec BIVAD),
- linksventrikuläre Systeme (LVAD) mit kontinuierlichem Fluss (z.B. Heartware HVAD, Heartware MVAD, Heartmate II, BerlinHeart Incor, Jarvik 2000): kontinuierlicher Fluss ohne Pulsation (kein Puls tastbar),
- Kunstherz (total artificial heart): Implantation eines pneumatisch (pulsatilen) biventrikulären Systems nach Explantation des erkrankten Herzens.

Die pulsatilen Systeme, die pneumatisch angetrieben werden und daher relativ große Antriebseinheiten benötigen, spielen heute eine zunehmend geringere Rolle. Lediglich in der pädiatrischen Herzchirurgie haben pulsatile Geräte noch ihren festen Platz.

Indikationen für biventrikuläre Herzunterstützungssysteme

Indikationen für biventrikuläre Herzunterstützungssysteme sind:

- Rechtsherzversagen,
- therapierefraktäre Arrhythmien,
- rechtsventrikulärer/septaler Infarkt,
- erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR),
- ausgeprägte Dysfunktion der Endorgane,
- hoher HZV-Bedarf bei septiformem Kreislauf (HZV: Herzzeitvolumen) und
- prolongierter kardiogener Schock.

Total Artificial Heart

Bei total künstlichen Herzen („total artificial heart“, TAH) handelt es sich um intrakorporale Systeme, die über einen Luftschlauch mit einer mobilen Antriebseinheit verbunden sind. Dieses System wird bevorzugt in jenen Fällen als „bridge to transplantation“ eingesetzt, wenn ein irreversibler struktureller Herzschaden vorliegt, der den Einsatz eines parakorporalen BIVAD ausschließt.

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme

In der REMATCH-II-Studie wurde das pulsatile Heartmate I mit dem

Heartmate II (Prinzip der Archimedeschraube) verglichen. Bei vergleichbaren Patientenkollektiven wurden die Systeme als „bridge to destination“ eingesetzt und die Patienten über 24 Monate nachbeobachtet [5]. Hauptergebnis war ein eindeutiger Vorteil des Systems mit kontinuierlichem Fluss, sodass heute überwiegend Systeme mit Axial- (z.B. Heartmate II, Thoratec) oder Zentrifugalpumpen (z.B. Heartware HVAD) eingesetzt werden (Abb. 1), die angesichts des Spenderorganmangels eine akzeptable Alternative zur Herztransplantation sind [3].

Herztransplantation: nach wie vor Goldstandard bei terminaler Herzinsuffizienz

Es ist zu erwarten, dass auch auf diesem Gebiet eine weitere Miniaturisierung der Systeme und die Vermeidung des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine den Schwerpunkt bei zukünftigen Entwicklungen bilden werden. Hauptkomplikationen der LVAD-Therapie sind auch im Langzeitverlauf das Rechtsherzversagen, thrombembolische Komplikationen, Blutungen und Infektionen, weshalb trotz ermutigender Ein- und Zweijahresergebnisse nach LVAD-Implantation die Herztransplantation nach wie vor den Goldstandard der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz darstellt.

Prof. Dr. Arjang Ruhparwar, Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

- 1 Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–1443
- 2 Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008; 10: 1065–1072
- 3 Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241–2251

Freitag, 17. Oktober 2014

Thorakale Organe II
08:30–10:00 Uhr, Gustav Mahler I
(08:30–08:54 Uhr: Aktueller Stand der Assist-device-Therapie als Alternative zur Herztransplantation)

Diabetes mellitus, Prädiabetes und Ein zunehmendes Problem auf Spender- und



M. Guthoff

Ein Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz. Für diese Patienten ist der Zugang zu einer Nierentransplantation aufgrund assoziierter Komplikationen häufig limitiert. Zudem sind das Patienten- und das Transplantatüberleben eingeschränkt, berichtet Dr. Martina Guthoff, Tübingen

Prädiabetes (erhöhter Nüchternblutzucker, eingeschränkte Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest oder grenzwertiger HbA_{1c}) ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines manifesten Diabetes und eines Posttransplantationsdiabetes [1, 2]. Auch Letzterer hat erhebliche Auswirkung auf das Patienten-

und das Organüberleben [3]. Trotz dieser prognostischen Implikation existieren wenige Daten zur Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes bei Patienten im Vorfeld einer Nierentransplantation. Kürzlich in Abstractform publizierte Daten aus deutschen Dialysezentren weisen bei Dialysepatienten auf einen deutlich höheren Anteil hin als bisher vermutet [4]. Tübinger Untersuchungen zeigen jetzt erstmals die Ergebnisse der metabolischen Phänotypisierung einer vollständigen Warteliste vor Nierentransplantation sowie potenzieller Nierenlebenspendler.

Im Kontext Warteliste

Alle aktiv für eine Nierentransplantation gelisteten Patienten wurden im Rahmen der jährlichen Wartelistenuntersuchung hinsichtlich des Glukosemetabolismus charakterisiert. Hierfür wurde unter anderem ein erweiterter oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Von den analysierten 138 Wartelistenpatienten hatten 25% (n=34) einen manifesten Diabetes mellitus,

Pädiatrische Nierentransplantation

CMV-Infektion und antivirale Prophylaxe mit



B. Höcker

Das Cytomegalievirus (CMV) zählt zu den wichtigsten opportunistischen Infektionserregern nach Organtransplantation. Eine CMV-Infektion ist mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und reduzierten Transplantatüberlebensrate assoziiert [1]. Für erwachsene Patienten wurde der positive Effekt einer antiviralen Chemoprophylaxe mit (Val-)Ganciclovir (VGCV) auf die Inzidenz von CMV-Infektionen nachgewiesen [2]. Es fehlen jedoch prospektive, randomisierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer VGCV-Prophylaxe bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern, die angesichts der Häufigkeit CMV-seronegativer Organempfänger (63%) besonders durch eine CMV-Infektion gefährdet sind, berichtet PD Britta Höcker, Heidelberg.

Eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Heidelberg führte daher im Rahmen des eigens initiierten Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) Registry (www.certain-registry.eu) eine auf einem prospektiven Studienprotokoll beruhende Kohortenanalyse mit 242 pädiatrischen Nierentransplantatempfängern unter kalzineurininhibitorbasierter Immunsuppression durch. Ziel war die Erfassung der Epidemiologie und der Morbidität einer CMV-Infektion sowie die Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit einer 3-monatigen VGCV-Prophylaxe. Patienten- und Transplantatcharakteristika der Prophylaxegruppe (n=99) und Kontrollkohorte (n=143, präemptive Therapie) waren ebenso wie die initiale immunsuppressive Therapie vergleichbar.

CMV-Infektionsrate durch VGCV-Prophylaxe deutlich reduziert

CMV-seronegative Empfänger CMV-seropositiver Spenderorgane (E-/S+), die eine antivirale Prophylaxe mit VGCV während der ersten 3 Monate nach der Nierentransplantation erhalten hatten, wiesen ein Jahr nach der Nierentransplantation eine um 42% niedrigere CMV-Virämierate auf als die Kontrollkohorte ohne Prophylaxe. Auch 3 Jahre nach der Nierentransplantation war der Unterschied mit 30% noch hochsignifikant (p<0,001; Abb. 1). Patienten mit moderatem Risiko einer CMV-Neuinfektion oder -reaktivierung (E+/S+) profitierten ebenfalls von einer VGCV-Prophylaxe (CMV-Infektionsrate über 3 Monate nach Nierentransplantation: 0/34 [0%] in der Prophylaxegruppe vs. 6/32 [19%] in der Kontrollkohorte, p<0,01). Ein Jahr nach der Nieren-

¹ REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure

Nierentransplantation

Empfängerseite

davon bei 4 im Vorfeld nicht bekannt. 42 Patienten (30%) hatten einen Prädiabetes. In der Summe wiesen mehr als die Hälfte (55%) der Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation eine Störung im Glukosemetabolismus auf (Abb. 1).

Unabhängige Risikofaktoren für eine Störung der Glukosehomöostase

Mittels Indizes zur Abschätzung der Insulinsensitivität und -sekretion wurden die Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus weiter charakterisiert und auf unabhängige Risikofaktoren für eine Störung der Glukosehomöostase untersucht. So wurde ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) als Risikofaktor für eine eingeschränkte Insulinsensitivität identifiziert. Als Risikofaktor für eine verminderte Insulinsekretion wurde ein höheres Lebensalter gefunden.

Nierenersatzverfahren und Glukosemetabolismus

Wartelistenpatienten an der Peritonealdialyse hatten im Vergleich

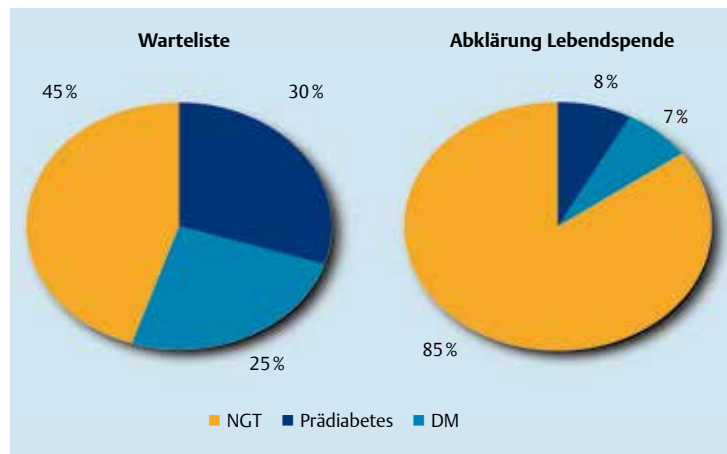


Abb. 1 Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes mellitus auf der Warteliste vor Nierentransplantation sowie bei potenziellen Nierenlebenspendern.

(DM = Diabetes mellitus, NGT = normaler Glukosestoffwechsel)
Quelle: Dr. Martina Guthoff, Tübingen

zu Patienten an der Hämodialyse einen höheren Nüchternblutzucker. Kein Unterschied konnte hingegen für den 2-Stunden-Blutzucker im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) oder für den HbA_{1c} festgestellt werden. Ebenso unterschieden sich die Insulinsensitivität und -sekretion nicht signifikant. Die Wartezeit an der Dialyse hatte keinen signifikanten

Einfluss auf den Glukosemetabolismus.

Im Kontext Nierenlebenspende

Störungen im Glukosemetabolismus spielen nicht nur auf der Empfängerseite eine zunehmende Rolle. Auch potenzielle Nierenlebenspenden haben häufig einen bislang unbekanntem Diabetes

mellitus oder Prädiabetes. Von 133 konsekutiv evaluierten Lebenspendepaaren hatten 14% der Spenderkandidaten einen Prädiabetes oder einen manifesten Diabetes mellitus, sodass eine Nierenlebenspende aus diesem Grund nicht realisiert werden konnte (Abb. 1). Unter allen Lebenspendepaaren waren Störungen im Glukosestoffwechsel des Spenders die häufigste Einzelursache (28%) für eine Ablehnung der Nierenlebenspende.

Risikopatienten rechtzeitig erkennen

Der Anteil an Patienten mit Störungen im Glukosestoffwechsel im Kontext der Nierentransplantation ist hoch und bei einem Großteil im Vorfeld nicht bekannt. Insbesondere stellen Patienten mit Prädiabetes eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus dar. Aufgrund der erheblichen prognostischen Implikationen ist es entscheidend, Risikopatienten rechtzeitig zu erkennen, um alle Möglichkeiten spezifischer Prävention auszuschöpfen.

Dr. Martina Guthoff,
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Medizinische Klinik IV,
Universitätsklinikum Tübingen

Literatur

- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305–312
- Chakkeri HA, Weil EJ, Swanson CM et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2011; 34:2141–2145
- Kasiska BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178–185
- Krämer B, Banas B, Banas MC et al. Undiagnosed glucose metabolism disorders in dialysis patients: An analysis using oral glucose tolerance tests in German dialysis centers. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 838A

Freitag, 17. Oktober 2014

Langzeitkomplikationen

17:00–18:00 Uhr, Gustav Mahler III
(17:27–17:38 Uhr: Prevalence of diabetes and prediabetes among kidney transplant waiting list candidates)

(Val-)Ganciclovir – eine Analyse des CERTAIN Registry

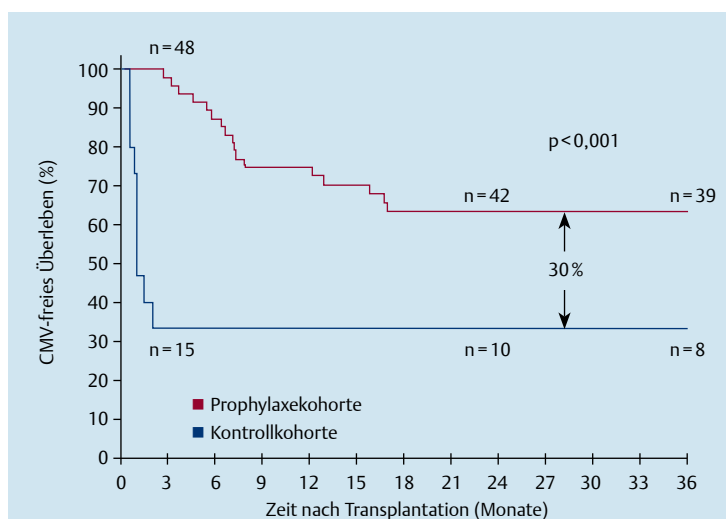


Abb. 1 Effekt der 3-monatigen VGCV-Prophylaxe auf die CMV-Infektionsrate bei CMV-Hochrisikopatienten (E-/S+) in den ersten 3 Jahren nach Nierentransplantation.

(CMV = Cytomegalovirus, VGCV = [Val-]Ganciclovir)
Quelle: PD Dr. Britta Höcker, Heidelberg

transplantation betrug die Inzidenz der CMV-Virämie in der Prophylaxegruppe 2/34 (6%) im Vergleich zu 6/32 (19%) in der Kontrollgruppe ($p=0,109$).

Die Rate der CMV-Syndrome beziehungsweise gewebeinvasiven Organerkrankungen war in beiden Kohorten gering (CMV-Syndrom: 6/99 [6%] in der Prophylaxegruppe vs. 4/143 [3%] in der Kontrollkohorte, $p=0,55$; CMV-Organerkrankung: 1/99 [1%] vs. 1/143 [1%], $p=0,646$).

CMV-Infektion und Transplantatfunktionsverschlechterung

Neben den direkten Folgen einer CMV-Infektion, nämlich dem CMV-

Syndrom oder der gewebeinvasiven Organerkrankung, kann CMV über verschiedene Mechanismen auch zur beschleunigten Transplantatfunktionsverschlechterung beitragen [3]. In der vorliegenden pädiatrischen Studie wiesen Patienten mit CMV-Virämie 3 Jahre nach der Nierentransplantation eine um $10 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ schlechtere glomeruläre Filtrationsrate auf als Patienten ohne CMV-Virämie ($p<0,05$; Abb. 2). Die Rate biopsiesicherer akuter Rejektionen war zwischen Patienten mit (9/30, 30%) und ohne CMV-Infektion (34/126, 27%; $p=0,740$) vergleichbar, sodass die beobachteten Unterschiede wahrscheinlich auf CMV-induzierten chronischen Umbauprozessen

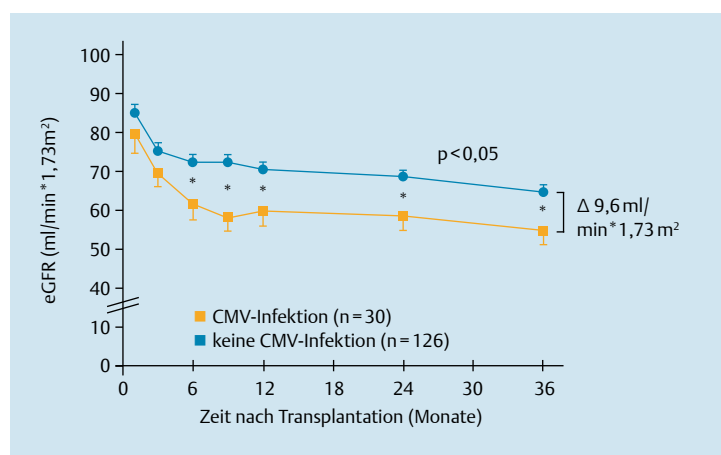


Abb. 2 Einfluss einer CMV-Infektion auf die Transplantatfunktion während der ersten 3 Jahre nach Nierentransplantation bei pädiatrischen Patienten mit CMV-Hochrisikokonstellation (E-/S+).

(CMV = Cytomegalovirus, eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate)
Quelle: PD Dr. Britta Höcker, Heidelberg

via Aktivierung profibrotischer Zytokine (TGF- β 1, PDGF-AA und ICAM-1) [4, 5] basieren.

Nebenwirkung der VGCV-Prophylaxe: reversible Myelosuppression

Die antivirale Prophylaxe mit VGCV war bei der Mehrzahl (88/99, 89%) der pädiatrischen Patienten gut verträglich. Bei 3% musste die VGCV-Behandlung unterbrochen und bei 8% vorzeitig beendet werden. Im Vergleich zur Kontrollkohorte war in der Prophylaxegruppe jedoch häufiger eine Anämie (18/99 [18%] vs. 12/143 [9%], $p<0,05$), eine Leukozytopenie (22/99 [22%] vs. 12/143 [9%], $p<0,05$) oder eine Agranulozytose (8/64 [13%] vs. 1/103 [1%], $p<0,01$) zu verzeichnen.

Bisher größte Analyse bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern

Dies ist die bisher größte Analyse zur CMV-Infektion und antiviralen Prophylaxe bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern. Eine VGCV-Prophylaxe führt auch im pädiatrischen Kollektiv bei CMV-Hochrisikokonstellation (CMV E-/S+) zu einer deutlichen und anhaltenden Reduktion der CMV-Virämie mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Die Rationale für eine VGCV-Prophylaxe zur Verhinderung der CMV-Virämie beruht auch darauf, dass indirekte Effekte einer CMV-Virämie wie eine beschleunigte Nierentransplantatfunktionsverschlechterung vermieden werden können.

Danksagung

Das CERTAIN Registry wird durch ein Stipendium der Dietmar Hopp Stiftung unterstützt.

PD Dr. Britta Höcker und Prof. Dr. Burkhard Tönshoff, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Autorenerklärung:

Die Studie wurde finanziell unterstützt durch Roche.

Literatur

- Sagedal S, Rollag H, Hartmann A. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant* 2007; 21: 309–313
- Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228–1237
- Fishman JA, Emery V, Freeman R et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149–158
- Helanterä I, Loginov R, Koskinen P et al. Persistent cytomegalovirus infection is associated with increased expression of TGF- β 1, PDGF-AA and ICAM-1 and arterial intimal thickening in kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 790–796
- Helanterä I, Teppo A, Koskinen P et al. Increased urinary excretion of transforming growth factor-h1 in renal transplant recipients during cytomegalovirus infection. *Transpl Immunol* 2006; 15: 217–221

Donnerstag, 16. Oktober 2014

Pädiatrische Transplantation

16:45–17:45 Uhr, Gustav Mahler III
(17:23–17:34 Uhr: Epidemiology of Cytomegalovirus [CMV] infection in paediatric renal transplantation and prophylaxis with [val-]ganciclovir: an analysis of the CERTAIN registry)

Postoperative Antibiotikaprophylaxe nach Nierentransplantation

Verzicht auf Prophylaxe reduziert Anzahl von Harnwegsinfekten mit ESBL bildenden Erregern



A. Mühlfeld

Harnwegsinfekte (HWI) sind eine häufige Komplikation nach einer Nierentransplantation (NTx). Durch den Verzicht auf eine längerfristige Antibiotikaprophylaxe konnte eine deutliche Reduktion der HWI mit ESBL bildenden Bakterien erreicht werden (ESBL: „extended spectrum beta-lactamase“), ohne dass die Gesamtzahl der HWI zunahm, berichtet Dr. Anja Mühlfeld, Aachen.

HWI sind eine wichtige Komplikation nach allogener Nierentransplantation. Innerhalb der ersten Monate nach der Transplantation entwickelt sich bei etwa 25–45% der Patienten ein HWI, manche erleiden auch mehrere Episoden. Ursächlich sind in den meisten Fällen gramnegative Darmbakterien sowie Enterokokken. In den letzten Jahren treten allerdings auch zunehmend Infektionen mit multiresistenten Bakterien auf, die eine intravenöse antibiotische Therapie und damit eine Hospitalisierung erfordern.

Veränderungen des postoperativen Schemas

Aufgrund der hohen Anzahl von HWI nach NTx an der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, rheumatologische und immunologische Krankheiten der Uniklinik RWTH Aachen, vor allem auch mit multiresistenten Keimen, untersuchte eine Arbeitsgruppe der Klinik im November 2008 eine Veränderung des perioperativen Schemas. Zur Vermeidung einer durch die prophylaktische Antibiotikagabe induzierten Resistenzbildung ersetzte die Arbeitsgruppe die perkutane Ureterschienung mit einer prophylaktischen Antibiose (Cefuroxim für 11,2±6,0 Tage) während dieses Zeitraums (Gruppe 1) seither durch eine interne Schienung mittels Doppel-J-Katheter und intraoperativer „Single-shot“-Antibiose (Cefuroxim; Gruppe 2). Zusätzlich wurde seitdem der postoperativ eingelegte Dauerkatheter bereits nach 3 anstatt nach 7 Tagen entfernt. Die Auswirkungen dieser Veränderungen wurden in der hier vorgestellten Arbeit untersucht. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 183 Patienten, die sich in den Jahren 2006–2011 an der Uniklinik RWTH Aachen einer NTx unterzogen hatten, wurde die Inzidenz von HWI, das Erregerspektrum sowie deren Resistenzmuster wäh-



Quelle: PhotoDisc

rend des ersten Jahres nach NTx ausgewertet.

Keine Zunahme von HWI durch reduzierte Antibiotikaaufwendung

Innerhalb des ersten Jahres nach NTx entwickelte sich bei fast 80% der Patienten mindestens ein HWI. Durch eine Umstellung des Schemas wie oben beschrieben konnte die Rate leicht auf 64% gesenkt werden ($p=0,07$). Allerdings trat bei den Patienten mit „Single-shot“-Antibiotikagabe der erste HWI postoperativ früher auf als in der Gruppe mit Antibiotikaprophylaxe (nach durchschnittlich 21 Tagen

anstatt erst nach 49 Tagen). Jedoch nahm die Inzidenz von HWI auch ohne längerfristige postoperative Antibiotikaprophylaxe ($2,1 \pm 2,0$ Episoden/Patient in Gruppe 1 vs. $1,9 \pm 2,7$ Episoden/Patient in Gruppe 2) innerhalb des ersten Jahres nach NTx nicht zu. Die Antibiotikaaufwendungsdauer konnte jedoch von 35 ± 37 auf 25 ± 47 Tage/Patient innerhalb des ersten Jahres nach NTx gesenkt werden ($p < 0,001$).

Reduktion der Inzidenz von HWI mit ESBL-Bildnern von 48 auf 24%

Durch die Umstellung des perioperativen Schemas konnte die Inzidenz von HWI mit ESBL-Bildnern von 48% aller HWIs auf 24% reduziert werden ($p < 0,001$). Diese Veränderung stand im Gegensatz zum Trend an der Uniklinik Aachen, wo es im selben Zeitraum zu einer Zunahme des Nachweises von ESBL bildenden Bakterien im Urin von 4 auf 14% kam. Zusätzlich kam es im Untersuchungszeitraum zu einer Verschiebung des Erregerspektrums mit einer deutlichen Zunahme von HWI durch Escherichia Coli (29% vor Umstellung vs. 44% nach Umstellung; $p < 0,01$) und einer Abnahme der Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa (19 vs. 8%; $p < 0,05$), wobei die Zunahme von Escherichia coli-Infektionen einem Trend innerhalb des Uniklinikums folgte.

Verzicht auf eine längere Antibiotikaprophylaxe ist sicher

Ein Verzicht auf eine längerfristige prophylaktische antibiotische Therapie mit Cefuroxim nach NTx bei gleichzeitiger Reduktion der Liegezeit von nach extern führendem Fremdmaterial führte nicht zu einer HWI-Zunahme während des ersten Jahres nach NTx. Allerdings kam es zu einer deutlichen, gegen den institutionellen Trend laufenden, Abnahme von HWI mit ESBL bildenden Erregern. Durch den Verzicht einer längerfristigen prophylaktischen Antibiotikagabe verschob sich das Keimspektrum hin zu mehr primär Cefuroxim sensiblen Escherichia coli und die Anzahl von Infekten mit primär nicht Cefuroxim sensiblen Bakterien (Pseudomonaden) nahm ab.

Dr. Anja Mühlfeld, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, rheumatologische und immunologische Krankheiten, Uniklinik RWTH Aachen

Freitag, 17. Oktober 2014

Infektionen / Komplikationen
17:00–18:00 Uhr, Gustav Mahler I
(17:27–17:38 Uhr: Der Verzicht auf eine postoperative Antibiotikaprophylaxe nach Nierentransplantation reduziert die Anzahl von Harnwegsinfekten mit ESBL bildenden Erregern)

Kombinierte Herz-Leber-Transplantation

Ergebnisse einer europaweiten Umfrage



F. Rauchfuß

Kombinierte Herz-Leber-Transplantationen sind selten durchgeführte Operationen. Die europäischen Erfahrungen gehen kaum über einzelne Fallberichte oder Fallserien hinaus. Auch weltweit sind lediglich Registerdaten (United Network for Organ Sharing, UNOS) verfügbar, die im Wesentlichen epidemiologische Aspekte seitens der Empfänger (Alter, Diagnose etc.) beschreiben. Detaillierte Daten aus größeren Fallserien, die sowohl Empfänger- und Spendervariablen als auch operationstechnische Aspekte sowie Fragen der Immunsuppression beleuchten, fehlen bislang, berichtet Dr. Falk Rauchfuß, Jena.

Ziel der Untersuchung der Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Jena war es, basierend auf einem

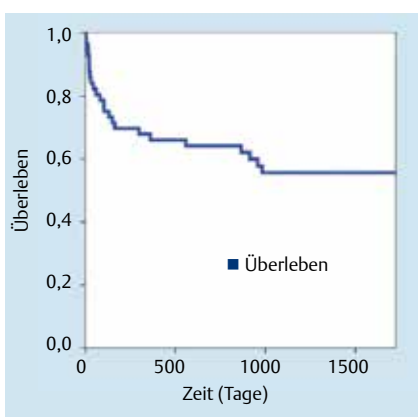


Abb. 1 1- und 5-Jahres-Überleben nach kombinierter Herz-Leber-Transplantation. Quelle: PD Dr. Falk Rauchfuß, Universitätsklinikum Jena

Fragebogen Daten zu kombinierten Herz-Leber-Transplantationen zu sammeln und somit einen europaweiten Überblick über diese seltene Mehrorgantransplantation zu erhalten.

Die Umfrage wurde in Kooperation mit der ELITA gestaltet

Die Umfrage wurde in Kooperation mit der European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA) gestaltet. Alle Zentren, die an das European Liver Transplantation Registry (ELTR) kombinierte Herz-Leber-Transplantationen gemeldet hatten, wurden angeschrieben. Insgesamt waren 88 durchgeführte Herz-Leber-Transplantationen im ELTR registriert. Die Arbeitsgruppe des Universi-

tätsklinikums Jena erhielt von 57 Empfängern aus 16 Transplantationszentren einen Fragebogen zurück. Der Rücklauf betrug somit 64,7%.

Ergebnisse der Umfrage

Das 1- beziehungsweise 5-Jahres-Überleben betrug 68,4% beziehungsweise 57,9% (Abb. 1). Hauptgründe für Mortalität nach der Transplantation waren kardiale oder septische Ursachen. Die meisten kombinierten Herz-Leber-Transplantationen wurden aufgrund einer familiären Amyloid-Polyneuropathie (52,6%) durchgeführt. Alle übrigen kardialen (dilatative Kardiomyopathie, Hämochromatose etc.) und hepatischen (hepatozelluläres Karzinom, Cirrhose cardiaque etc.) Diagnosen verteilten sich recht gleichmäßig über die übrigen Organempfänger.

Die große Mehrzahl an kombinierten Herz-Leber-Transplantationen wurde simultan durchgeführt (definiert durch Herz und Leber vom selben Organspender). In den wenigen Fällen ($n=5$) einer sequenziellen Transplantation wurde immer zunächst die Herztransplantation durchgeführt. Das Intervall bis zur Lebertransplantation betrug im Mittel 171 Tage.

Teils erhebliche Unterschiede zwischen den Zentren

Seitens der simultanen Implantationstechnik gab es erhebliche Unterschiede zwischen den Zentren, wobei auch hier in allen Fällen zunächst die Herztransplantation erfolgte: In 31,1% der Fälle wurde die Leber nach erfolgreichem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine implantiert. Ein anderer, häufig angewandter Modus (28,9%) war, die Leber in der Reperfusionphase des Herzens zu implantieren, während der Empfänger noch durch die Herz-Lungen-Maschine unterstützt wurde. In einigen Zentren wurden die Patienten zunächst von der Herz-Lungen-Maschine geweant, zur Implantation der Leber wurde jedoch ein veno-venöser Bypass mit portaler Dekompression implantiert.

Abstoßungsreaktionen bei einem Viertel der Patienten

Bezüglich der Immunsuppression verwendete die Mehrzahl der Zentren interessanterweise das übliche Protokoll der Lebertransplantation. In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Induktionstherapie durchgeführt. Unter dieser Therapie traten bei einem Viertel der Patienten akute Abstoßungsreaktionen auf, wobei häufiger das

Herz betroffen war. Chronische Abstoßungen wurden nur bei 2 Patienten beobachtet. Inwiefern durch die kombinierte Herz-Leber-Transplantation ein immunologischer Nutzen entstanden ist, wie er des Öfteren bei Multiorgantransplantationen in Kombination mit einer Lebertransplantation diskutiert wird, lässt sich anhand dieser retrospektiven Analyse nicht sicher feststellen.

Bislang größte zusammenfassende Studie

Die vorliegende Studie ist die mit Abstand größte zusammenfassende Serie an kombinierten Herz-Leber-Transplantationen in Europa und einzigartig hinsichtlich des Umfangs der Datenerhebung (inkl. operationstechnischer Daten).

PD Dr. Falk Rauchfuß, M.Sc., Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena

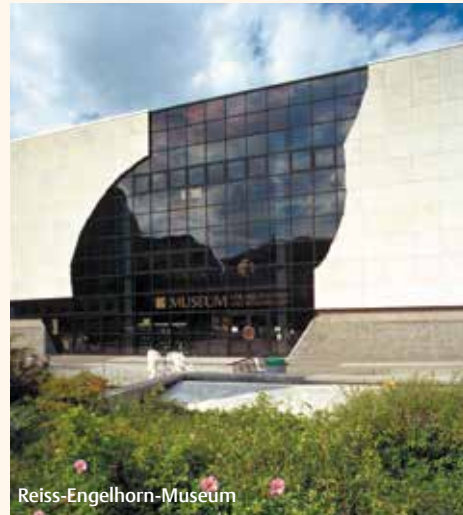
Donnerstag, 16. Oktober 2014

Thorakale Organe I
13:45–14:45 Uhr, Gustav Mahler I
(14:12–14:23 Uhr: Combined heart-liver transplantations within Europe – results of a ELTR-wide survey)

Mannheim



Alte Feuerwache



Reiss-Engelhorn-Museum



Nationaltheater



Schloss



Wasserturm

Quelle: Mannheimer Kongress- und Touristik GmbH

Sehenswertes

Planetarium

Etwa 280 Zuschauer fasst das Planetarium in Mannheim. In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche technische Neuerungen installiert. Durch die jüngste Erlungenschaft, das „Universarium“, können die Sterne nun absolut realistisch dargestellt werden.

Reiss-Engelhorn-Museen

Zum Komplex der Reiss-Engelhorn-Museen gehören das Museum für Kunst-, Stadt- und Theatergeschichte (Zeughaus C 5), das Museum für Archäologie und Völkerkunde (Neubau D 5) sowie das Museum für Naturkunde.

Capitol

Das Capitol ist aus der Kulturszene Mannheims nicht mehr wegzudenken. Filme, Konzerte, Musicals usw. gehören zum Programm.

Paradeplatz

Mitten in Mannheim, der „Quadrat-Stadt“, befindet sich der Paradeplatz mit einem aufwendig restaurierten Brunnen.

Nationaltheater

Unter anderem wurden hier 1782 „Die Räuber“ von Friedrich Schiller uraufgeführt. Mit Oper, Schauspiel und Ballett erringt das in den 1950er-Jahren neu erbaute Haus immer wieder überregionale Erfolge.

Rosengarten

Der Mannheimer Rosengarten ist heute eines der wichtigsten europäischen Kon-

gresszentren. Der 1903 errichtete Jugendstilbau (die Pläne lieferte der Architekt Bruno Schmitz) befindet sich mitten in der Stadt am Wasserturm.

Wasserturm

Wahrzeichen der Stadt ist der Wasserturm. Er erhebt sich an der höchsten Stelle des Friedrichsplatzes. Der etwa 60 Meter hohe Turm aus gelbem Sandstein wurde Ende des 19. Jahrhunderts nach Plänen des Architekten Gustav Halmhuber im römischen Monumentalstil fertiggestellt.

Kunsthalle

Die Kunsthalle beherbergt eine der wichtigsten Galerien mit Plastiken und Gemälden des 19. und 20. Jahrhunderts, schwerpunktmäßig französische und deutsche Exponate. Der rote Sandsteinbau wurde 1907 als Ausstellungsgebäude zur 300-Jahr-Feier der Stadt errichtet.

Filmfestival Mannheim

Seit 1952 ist Mannheim Schauplatz der Internationalen Filmwochen.

Kulturmeile

Ein Museum der besonderen Art ist die Kulturmeile. Zu sehen sind Kunstwerke (Skulpturen, kulturelle Einrichtungen, Galerien, verschiedene Sehenswürdigkeiten) unter freiem Himmel. Ausgangspunkt ist „Die große Mannheimerin“, eine fast 13 Meter hohe Plastik.

Schloss

Errichtet wurde das Mannheimer Schloss in der Zeit von 1720–1760 unter den Kurfürsten Carl Philipp und Carl Theodor. Die groß-

zügig gestaltete Barockanlage (die größte in Deutschland) spiegelt eindrucksvoll das politische Selbstbewusstsein der damaligen Regentschaft wider. Heute ist es vor allem die Universität Mannheim, die den Großteil des Schlosses „belegt“.

Kulturzentrum Alte Feuerwache

In den Jahren 1911 und 1912 wurde das Gebäude der Hauptfeuerwache im neubarocken Stil am Alten Messplatz errichtet. 1979 bzw. 1980 erfolgte dann der Umbau zu einem Kultur- und Kommunikationszentrum. Im 8-seitigen Turm haben heute Künstler ihre Ateliers.

Erlebnenswertes

Kaiser Maximilian I.

(Ausstellung)
13.04.–09.11.2014; Di–So
11:00–18:00 Uhr
Reiss-Engelhorn-Museen, C 5

Spitz & Stumpf:

Nix wie Huddel!
(Kabarett)
16.10.2014; 20:00 Uhr
Schatzkistl, Augustaanlage 4–8

Der wilde Planet

(Naturfotografie)
18.07.–19.10.2014; tägl. ab
09:00 Uhr, letzter Kasseneinlass:
19:00 Uhr
Luisenpark, Theodor-Heuss-
Anlage 2

FOCUS – X Tour 2014

(Konzert)
16.10.2014; 20:00 Uhr
Alte Seilerei, Angelstraße 33

Mannheimer

Stadtrundfahrt
18.10.2014; 10:30 Uhr
Treffpunkt: Vorplatz Wasser-
turm/Ecke Kaiserring

ARCHE. Die Sammlung

kehrt zurück
(Ausstellung)
16.–18.10.2014; 11:00 Uhr
Kunsthalle Mannheim, Fried-
richsplatz 4

NEKTAR plus Guest – Time

Machine Tour 2014
(Konzert)
16.10.2014; 20:30 Uhr
7er Club, Industriestraße 7

POETS OF THE FALL –

Jealous Gods Tour
(Konzert)
17.10.2014; 20:00 Uhr
Alte Seilerei, Angelstraße 33

Alla gut!

Verliebt ins Quadrat
(Musikalische Mannheim-
Komödie)
17.10.2014; 20:00 Uhr
Schatzkistl, Augustaanlage 4–8

Shepard Fairey

„guns and roses“
(Ausstellung)
17.10.2014, 14:00 Uhr und
18.10.2014, 12:00 Uhr
Galerie Kasten, Werderstraße 18

Rüdiger in Concert

(Konzert)
18.10.2014; 20:00 Uhr
Schatzkistl, Augustaanlage 4–8

Mannheimer

Quadratgang
18.10.2014; 14:30 Uhr
Treffpunkt: Vorplatz Wasser-
turm/Ecke Kaiserring

Geniebenswertes

Eddes Restaurant Reblaus

im Weber-Hotel
Frankenthalerstraße 85, 68307 Mannheim
Tel.: 0621/787791, Fax: 0621/772200
Öffnungszeiten: Mo Ruhetag, Di–Fr 11:30–14:00
Uhr und 17:00–24:00 Uhr, So- u. Feiertage
11:00–24:00 Uhr

China-Palast

Theodor-Heuss-Anlage 19, 68165 Mannheim
Tel.: 0621/3247599
Fax: 0621/3247525
Öffnungszeiten: 11:30–15:00 Uhr und 17:30–
23:30 Uhr, kein Ruhetag

Restaurant Lounge Bar C Five

C 5, 68159 Mannheim
Tel.: 0621/1229550
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:00–24:00 Uhr,
So 11:00–18:00 Uhr

Andechser

N 2, 10, 68161 Mannheim
Tel.: 0621/101618, Fax: 0621/22341
Öffnungszeiten: tgl. ab 10:30 Uhr

Amador

Floßwörthstraße 38, 68199 Mannheim
Tel.: 0621/8547496
Di–Sa ab 19:00 Uhr

Le Corange

O 5, 9–12, 68161 Mannheim
Tel.: 0621/1671133, Fax: 0621/1671145
Öffnungszeiten: Mo–Sa 12:00–14:00 Uhr und
18:00–22:00 Uhr

Da Pino Zwei Hasen

Bellenstr. 36, 68163 Mannheim
Tel.: 0621/822602
Öffnungszeiten: tgl. von 18:00–24:00 Uhr

Museumsschiff

Am Neckarufer zwischen Innenstadt und Hafen liegt das Museumsschiff, ein historischer Raddampfer. Er ist sowohl Ausstellungsobjekt als auch Ausstellungsort.