Inhaltsverzeichnis

Vorträge

Herz/Lunge 2
Immunologie 7
Immunsuppression 15
Leber 24
Niere 33
Organspende und Konservierung 43
Pankreas 47
Gewebe/Biomarker/Pharmakologie 51
Ethik/Psychosomatik/Lebensqualität 53
Transplantationsmedizin Varia 57

Poster

Herz/Lunge 63
Immunologie 68
Immunsuppression 75
Leber 89
Niere 103
Organspende und Konservierung 113
Pankreas 120
Gewebe/Biomarker/Pharmakologie 123
Ethik/Psychosomatik/Lebensqualität 127
Transplantationsmedizin Varia 130

Autorenindex 135

Impressum

Gast-Herausgeber:
Univ.-Prof. Dr. Richard Viebahn
Knappschaftskrankenhaus
Ruhr-Universität Bochum
In der Schornau 23-25
44892 Bochum
E-Mail: chirurgie@kk-bochum.de

Herausgeber:
Prof. Dr. Arno-E. Lison

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de
www.transplantation.de

Titelbild: © Wolfram Ketz, Karlsruhe, www.wolfcat-art.com
Verlagsredaktion: Erika Wiedenmann
Herstellung: Claudia Döring
Druck: KM-Druck, Groß-Umstadt

VORTRÄGE

Herz/Lunge

Long-term results of immunoglobulin adsorbtion in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation

Dandel M.1, Wallukat G.2, Englert A.[1], Lehmkuhl H.B.[1], Hetzer R.[1]

[1]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany, [2]Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Germany

Background: After our encouraging short and median-term therapeutic results with immunoadsorbtion (IMA) in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) who were tested positive for agonistic autoantibodies against β1-adrenoceptors (β1-AABs), we assessed the long-term efficacy and safety of IMA in IDCM patients accepted for heart transplantation (HTx).
Methods: We evaluated IDCM patients with evidence of β1-AABs and LVEF <30% who underwent IMA between 5/1995 and 5/2003 (follow-up time: 5-13 years). IMA was performed on 5 consecutive days using columns with polyclonal anti-human immunoglobulin antibodies.
Results: Of 88 evaluated IDCM patients, 6 months after IMA, 69 (78.4%) showed significant ($p<0.01$) decrease in LV enddiastolic diameters and LVEF improvement (from 23.6±5% to 30.7±7%). Survival without HTx or ventricular assist device (VAD) implantation was reached at 3 years and 5 years by 77.3% and 69.3% of the patients, respectively. Among 54 patients who underwent IMA ≥10 years ago, 27 (50%) survived for ≥8 years without HTx or VAD implantation (4 patients have already reached ≥12 years of post-IMA cardiac stability). Stable post-IMA cardiac improvement for ≥5 years appeared unrelated to patients' age, duration of disease or differences in LV size and LVEF before IMA. Early reappearances of β1-AABs were uncommon (6.8% of patients) but were always associated with cardiac worsening and less successful results after another IMA-treatment.
Conclusions: In a high proportion of IDCM patients with severe LV dysfunction, IMA allows evident and long-term stable reduction in LV size and improvement of cardiac function which can delay patients' listing for HTx for many years.

Herztransplantationsergebnisse von älteren, durch Koronarangiographie vor Organentnahme untersuchten Spenderherzen

Schmidt G.[1], Polster F.[2], De la Chevallerie M.[1], Krüger R.[2], Wesslau C.[2], Hetzer R.[1], Grauhan O.[1]

[1]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany, [2]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Nord-Ost, Berlin, Germany

Fragestellung: Herztransplantation (HTX) ist eine Routinetherapie der terminalen Herzinsuffizienz. Es besteht jedoch ein Missverhältnis zwischen verfügbaren Spenderherzen und Herzempfängern. 30% versterben während der Wartezeit. Um dieses Missverhältnis auszugleichen, werden zunehmend ältere Spenderherzen akzeptiert. Somit steigt das Risiko der Übertragung von Spenderherzerkrankungen wie einer Koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Durchführung einer Koronarangiographie ist kein Bestandteil der Spenderherzevaluation. Diese Studie wurde durchgeführt, um den Einfluss einer vor Spenderherzentnahme durchgeführten Koronarangiographie auf das HTX-Ergebnis älterer, 40 bis 65 Jahre alter Spenderherzen zu untersuchen.
Methodik: Von Januar 2003 bis Dezember 2005 wurden in der DSO-Region Nordost 626 Organspender gemeldet. 191 waren 40-65 Jahre alt und erfüllten die HTX-Kriterien. 149 (78%) wurden koronarangiographiert. 133 konnten (89%) ausgewertet werden. Die Herzspender wurden nach Geschlecht und Alter (40-49 und 50 bis 65 Jahre) in Gruppen eingeteilt.
Ergebnisse: 77 (mittleres Alter 50) Spenderherzen (57,9%) wurden transplantiert.

Jüngere Spenderherzen (mittleres Alter 49,8) wurden signifikant häufiger transplantiert als ältere (mittleres Alter 53,3) (P = 0,002). Herzen ohne KHK (n = 43) wurden signifikant häufiger transplantiert als Herzen mit KHK (n = 34) (P = 0,03). Das Spenderalter hatte keinen Einfluss auf das Einjahresüberleben aller Empfänger (P = 0,4). Ältere und jüngere männliche und weibliche Spenderherzen unterschieden sich nicht im Transplantationsergebnis (P = 0,6, P = 0,6).

Schlussfolgerung: Unbeabsichtigt transplantierte Spenderherz-KHK verschlechtert das Herzempfängerüberleben. Die hier vorgestellte, prospektive Studie zeigt, dass Koronarangiographie, vor der Spenderherzentnahme durchgeführt, eine gründlichere als bisher übliche Spenderherzevaluation erlaubt, die zu vergleichbar guten Herzempfängereinjahresüberlebensraten führt, wenn ältere Spenderherzen verwandt werden.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse (Major Cardiac Events „MACE“) und ihr Einfluss auf die Dauer des Klinikaufenthalts von de novo Herztransplantationspatienten: Ergebnisse einer 12-monatigen, multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich von Everolimus und MMF

Lehmkuhl H.[1], Dengler T.[2], Maccherini M.[3], Scheidl S.[4], Hetzer R.[5], für die RAD2411 Studiengruppe

[1]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany, [2]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik – Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany, [3]Novartis Pharma GmbH, Basel, Switzerland, [4]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany, [5]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany

Einleitung: Im Rahmen dieser Studie wurde die Anzahl an durch MACE verursachten Klinikaufenthaltstagen nach de novo Herztransplantation unter Everolimus bzw. MMF ermittelt.

Methoden: In dieser 12-monatigen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden de novo Herztransplantationspatienten mit Everolimus (Zielspiegel C0 3-8ng/mL) und reduzierten CsA-Zielspiegeln bzw. mit MMF und CsA-Standard-Zielspiegeln behandelt. Es wurden Daten über Hospitalisierung nach Transplantation in Folge von MACE erhoben, zudem wurde die Anzahl der MACE-bedingten Kliniktage pro 1000 im Follow-up erfasster Patiententage berechnet.

Ergebnisse: Die “safety population” umfasste 174 Patienten (91 Everolimus, 83 MMF) mit in beiden Gruppen vergleichbarer Demographie. In Folge von MACE wurden 14 Everolimus-Patienten sowie 18 MMF-Patienten für insgesamt 65 bzw. 165 Tage hospitalisiert (Mittel 4.6±2.9 bzw. 9.2±8.8 Tage). Die Anzahl an MACE-bedingten Kliniktagen pro 1000 Patiententage betrug 2,09 Tage für Everolimus bzw. 5,95 Tage für MMF. Bei Everolimus-Patienten wurden im Vergleich zu den MMF-Patienten insgesamt 3,86 MACE-bedingte Kliniktage pro 1000 Patiententage weniger ermittelt (95% CI -7.8, -0.33). Nach Auswertung der Follow-up-Phase konnten für Everolimus-Patienten im Vergleich zur MMF 65% weniger Kliniktage ermittelt werden.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zu MMF sind Everolimus-basierende Therapien zum Zeitpunkt 12 Monate nach Herztransplantation mit einer 65%igen Reduktion an MACE-bedingten Kliniktagen assoziiert. Diese vorläufigen Ergebnisse bedürfen zwar weiterer Bestätigung, jedoch könnte sich Everolimus angesichts der zentralen prognostischen Bedeutung von koronarer und peripherer Vaskulopathie bei Herztransplantationspatienten und den damit verbundenen wirtschaftlichen Belastungen als durchaus von Vorteil erweisen.

Negative impact of gender mismatch in orthotopic heart transplantations on long term survival is concomitant with increased number and severity of rejections

Welp H.A.[1], Stypmann J.[2], Spieker T.[3], Tjan T.D.[1], Hoffmeier A.[1], Rukosujew A.[1], Scheld H.H.[1]

[1]Universitätsklinikum Münster, Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Münster, Germany, [2]Universitätsklinikum Münster, Kardiologie und Angiologie, Münster, Germany, [3]Universitätsklinikum Münster, Pathologie, Münster, Germany

Background: Heart transplantation is still the gold standard in the treatment of end

stage heart failure. Regarding survival, an advantage of male sex, both of the donor organ and of the transplant recipient, is well known. The impact of gender mismatch in the long-term survival in male Htx recipients is less known.
Methods: In this retrospective single center study, we reviewed the follow-up data of 57 gender mismatched with 179 gender matched male patients.
Results: Median survival was significantly shorter in the gender mismatched group (8.1 v 12.9 years, $p<0.04$). Subgroup analyses revealed that this is even more pronounced for male heart recipients with coronary artery disease (2.4 v 12.9 years, $p<0.001$) compared to those with dilative cardiomyopathy receiving a female heart (n.s). The female donor organs were significantly smaller (LVEDD 49 v 51 mm, $p<0.05$) and suffered more often from clinically relevant episodes of cellular rejections during the first 3 months (ISHLT Grade III 3.1 v 5.6 %, $p<0.001$). No significant functional differences between female and male donor organs were observed with respect to left ventricular systolic and diastolic function. Immunosuppressive regimes did not differ significantly. Analyses of inflammatory parameters including leukocyte count and CRP revealed no significant differences between both groups.
Conclusion: Our results give emphasis to the hypothesis that gender mismatch is associated with an adverse outcome caused by increased number and severity of rejections by underlying immunological factors.

Optimization of a delivery method for AAV-mediated gene transfer to the transplanted rat heart

Jiang X.[1], Burdorf L.[1], Hinkel R.[2], Kupatt C.[2], Reichart B.[1], Brandl U.[1], Schmoeckel M.[1]

[1]Department of Cardiac Surgery, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany, [2]Internal Medicine I, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

Objective: To optimize transgene expression levels after AAV-mediated gene transfer different delivery methods were compared in a transplantation setting.
Method: Heterotopic abdominal heart transplantations were performed in male lewis rats (250-280g). According to the vector application method, animals were divided into three groups (n=2 each):
Group A: 0.35ml saline solution containing AAV2/9-LacZ ((2X10E11 GI) was injected directly into the myocardium (apex) immediately after reperfusion.
In group B cardioplegic solution (0.3ml) containing AAV2/9-LacZ vectors (3X10E12 GI) was rapidly injected into the aortic root with the pulmonary trunk clamped. Before transplantation the transfected heart was incubated for 25 min in iced cardioplegia. A reperfusion system was applied in group C: For 25 min a cold solution of cardioplegia (5ml) and AAV2/9-LacZ vectors (5X10E12 GI) was recirculated through the donor heart.
Grafts were explanted after 3 weeks. To detect and to measure marker gene expression x-gal staining was performed.
Results: In groups A and B higher transfection efficiency was oberserved compared to group C ($p<0.05$). While positive stained myocadium was detected around the injection site in group A, the expression pattern was much more homogenous in group B.
Conclusion: Results demonstrate that intracoronary injection of the vectors with the pulmonary trunk clamped leads to the highest and most homogenous distribution of transgene expression in the graft.

Myocardial protection with the use of desferoxamine and L-Arginine

Koch A., Radovits T., Loganathan S., Sack F.-U., Lichtenberg A., Karck M., Szabo G.B.

Universitätsklinikum Heidelberg, Herzchirurgie, Heidelberg, Germany

Objective: Effective myocardial preservation is an important condition for cardiac surgery especially in heart transplantation with long ischemic times. During ischemia and reperfusion myocardial function is altered by cold-induced ischemic injury. One source of free oxygen radicals are iron-iones. We investigated the efficacy of new modifications of the well established HTK solution (Custodiol) in a rat heart transplantation model.
Methods: Heterotopic transplantation was performed in Lewis rats (n=30). After one

hour of ischemic preservation and one hour reperfusion myocardial function and energy charge potential were assessed. The modifications of HTK solution included the addition of L-Arginine, partial replacement of histidine with acetyl-histidine and reduction of chloride concentration (HTK-1). In a second group, the iron-chelator desferoxamine was added (HTK-2). A third group with Custodiol served as control.

Results: After 1 h reperfusion left ventricular systolic pressure (106 ± 33 vs. 60 ± 39, vs. 67±8 mmHg $p < 0.05$) and dP/dt minimal (-1388 ± 627 vs -660 ± 446, vs. 871 ± 188 mmHg/s $p<0,05$) were significantly higher in the HTK-1 group in comparison to HTK-2 and controls. Energy charge potential did not differ significantly between the groups.

Conclusion: This study showed that the novel modified HTK-1 solution improves myocardial contractility and relaxation after heart transplantation. Nevertheless addition of the iron-chelator desferoxamine diminished these beneficial effects.

Exzellente Wirksamkeit von konzentrationskontrolliertem Everolimus bei der Prävention von bioptisch gesicherter, akuter Abstoßung nach Herztransplantationen

Lehmkuhl H.[1], Dengler T.[2], Scheidl S.[3], Hetzer R.[4], für die RAD2411 Studiengruppe

[1]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany, [2]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik – Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany, [3]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany, [4]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany

Einleitung: Everolimus zeigt ein hohes immunsuppressives – sowie anti-proliferatives Potential. In dieser Studie wurde die immunsuppressive Wirksamkeit von Everolimus mit der von MMF verglichen.

Methoden: Im Rahmen einer 12-monatigen, multizentrischen, offenen Studie wurden de novo Herztransplantationspatienten mit Everolimus (Zielspiegel 3-8 ng/mL) und reduzierten Cyclosporin-Zielspiegeln bzw. mit MMF 1500mg b.i.d und Cyclosporin - Standardspiegeln behandelt. Primäre Endpunkte der Studie waren die Nierenfunktion sowie die Wirksamkeit (bioptisch gesicherter Nachweis akuter Abstoßung [BPAR] ISHLT ³3A).

Ergebnisse: Die ITT-Population der Studie umfasste 176 Patienten (92 Everolimus; 84 MMF). Die durchschnittliche Anzahl an durchgeführten Biopsien pro Patient war unter Berücksichtigung der „time at risk“ für beide Gruppen identisch: 11.5 für Everolimus und 11.2 für MMF. Unter Everolimus wurden 292 Fälle, unter MMF hingegen 339 Fälle von biopisch gesicherter, akuter Abstoßung (BPAR) diagnostiziert. Insgesamt kam es zu durchschnittlich 3.17 BPAR-Ereignissen pro Patient im Everolimus-Arm gegenüber 4.03 Ereignissen pro Patient im MMF-Arm, was einer Differenz von 0.862 ($P=0.037$ [t-Test]) entspricht. Bei 21 Patienten des Everolimus-Arms (22.8%) bzw. 25 Patienten des MMF-Arms (29.8%) kam es zu Fällen von BPAR ≥ 3A ($P=0.005$ für Nicht-Unterlegenheit). Der Anteil an Patienten mit wiederkehrenden Abstoßungsepisoden jeglichen Grades war im konzentrationskontrollierten Everolimus-Arm (62,0%) gegenüber dem MMF-Arm (79.8%) deutlich reduziert ($P=0.013$, Fisher’s exakt Test).

Schlussfolgerung: Everolimus-basierende Immunsuppressionstherapie bei Herztransplantationspatienten bietet exzellente Abstoßungsprophylaxe mit im Vergleich zu MMF zahlenmäßig geringeren BPAR-Episoden sowie statistisch verringerter Anzahl an rezidivierenden BPAR-Episoden.

Chronic rejection of heart and lung transplants due to HLA and MICA antibodies

Lachmann N.[1], Lehmkuhl H.B.[2], Salama A.[3], Schönemann C.[1]

[1]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Inst. f. Transfusionsmedizin, HLA-Labor, Berlin, Germany, [2]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Department for Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, Berlin, Germany, [3]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Inst. f. Transfusionsmedizin, Berlin, Germany

Objective: Pre-transplant presence of HLA antibodies (HLAab) has been correlated with early posttransplant rejection. However, the clinical relevance of HLAab on long-term survival of heart and lung transplants has not been addressed yet. The aim of this study was to investigate the impact of HLA and MICA antibodies (MICAab) produced in the late course of trans-

plantation on heart and lung allograft outcome.

Methods: A total of 59 heart including 6 heart/lung and 21 lung transplants with good function were tested on average 4 years after transplantation on the presence and specificity of HLAab using Luminex Single Antigen beads; MICAab were assessed using Luminex MICA screening beads. So far patients had been followed for 1 year and allograft dysfunction was defined as death or bronchiolitis obliterative syndrome (BOS).

Results: Lung transplants showed an incidence of HLAab and MICAab of 29% and 24%, respectively; heart 14% and 22%. Graft survival 1 year after testing was for lung 83% with and 100% without HLAab and for heart 83% vs. 96%. In cardiac transplants we found an additive effect of HLAab and MICAab compared to only HLAab or MICAab (1 year survival: 67%, 100% and 89%).

Conclusion: The presence of HLAab and MICAab rather than solely either one of them is a biomarker for adverse long-term outcome of heart and lung transplants. The presence of those antibodies might be an indicator for an alloimmune response against endothelial cells of vascularized transplants.

Felix Tretter

Ökologie der Person

Auf dem Weg zu einem systemischen Menschenbild

Perspektiven einer Systemphilosophie und ökologisch-systemischen Anthropologie

Ein ökosystemisches Menschenbild ist eine Weiterentwicklung des dreidimensionalen "biopsychosozialen" Menschenbildes und - im klinischen Kontext bedeutsam - eines dreidimensionalen Krankheitsbildes. Es betont den ökosystemischen Aspekt des "Umwelt-Beziehungs-Haushalts" des Menschen und ist so ein Gegenentwurf zu den überhand nehmenden reduktionistischen und eindimensionalen Menschenbildern, die einzelne Disziplinen wie die Biologie, die Psychologie, die Soziologie oder die Ökonomie propagieren.
Steuerungsfaktoren menschlichen Verhaltens sind nicht nur die "egoistischen" Gene, das Gehirn, die soziale Lage, der monetäre Nutzen oder die physische Umwelt alleine, sondern das Zusammenspiel all dieser und anderer Faktoren.
Es wird gezeigt, dass die wissenschaftliche Rationalität derartiger Ansätze sowohl empirisch wie auch theoretisch begrenzter ist, als es ihre Protagonisten behaupten. Darüber hinaus ist es in Arbeitsfeldern mit Menschen, wie beispielsweise im klinischen Bereich, nicht sinnvoll, die Komplexität des Gefüges all dieser Wirkfaktoren konzeptuell zu reduzieren, sondern es ist nötig, einen wenigstens dreidimensionalen biopsychosozialen Betrachtungsrahmen zu bewahren, um der Individualität und Subjektivität der einzelnen Menschen gerecht werden zu können. Die Verbindungen zwischen den Dimensionen "Bio", "Psycho", und "Sozial" sind "zirkulär". Diese Zirkularität von Kausalketten erfordert es, die modernen (naturwissenschaftlichen) Theorien der Komplexität und der nichtlinearen Dynamik in einen anthropologischen Rahmen einzubeziehen. Ein Konzept, das den konkreten Menschen als Produkt seiner bisherigen Person-Umwelt-Interaktionen wahrnimmt, ist realistischer als personologische Konzepte oder Umwelt-Determinismen.
Neben einer solchen "ökologischen" Perspektive soll verdeutlicht werden, dass das systemische Denken die Antwort auf die intellektuelle Herausforderung bietet, Komplexität und Entwicklung in einem Denkansatz zu verbinden. Dazu werden wichtige Arbeitsergebnisse systemischen Denkens in der jüngeren Wissenschaftsgeschichte herangezogen und vor allem die Methode des systemischen Denkens vorangestellt. Hinzu kommt die ausdrückliche Einbindung konkreter Umweltbereiche, um das Sosein und das Dasein der Menschen, vor allem im klinischen Kontext, besser zu verstehen.

272 Seiten, ISBN 978-3-89967-432-3, Preis: 25,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de – Internet: www.pabst-publishers.de

Immunologie

Funktionelle Untersuchungen des Mikrochimärismus im Mauslebertransplantationsmodell: Spenderspezifische 'passenger leukocytes' sind zu effektiver Antigenpräsentation und vollständiger T-Zellaktivierung fähig

Klein I.[1], Polakos N.[2], Steger U.[1], Otto C.[1], Ulrichs K.[1], Crispe I.N.[2]

[1]Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik und Poliklinik (Chirurgie I), Würzburg, Germany, [2]University of Rochester, NY, David H. Smith Center for Vaccine Biology and Immunology, Rochester, NY, United States

Fragestellung: Mikrochimärismus nach Organtransplantation ist ein vielfach beschriebenes Phänomen, dem sowohl tolerogene als auch immunogene Fähigkeiten zugeschrieben werden. Aufgrund minimaler Zellzahlen konnte bisher eine funktionelle Analyse, insbesondere bezüglich der Fähigkeit dieser Zellen zur Antigenpräsentation und Aktivierung des Empfänger-Immunsystems nicht durchgeführt werden. Ziel dieser Studie war es durch Verwendung definierter Inzuchtstämme und deren Knochenmarkchimären zu untersuchen, ob Immunreaktionen in Transplantatempfängern durch „passenger leukocytes" beeinflusst werden.
Methodik: Die Untersuchung der Empfänger-Immunantwort erfolgte anhand einer Indikator-T-Zellpopulation. Hierzu wurden OT-I Zellen verwendet, eine CD8+ Zelllinie, die das Peptid-Modellantigen SIINFEKL auf B6 Wildtyp-Mäusen erkennt. Der Mausstamm bm8 ist aufgrund einer Punktmutation nicht zur Präsentation von SIINFEKL fähig. Die Mauslebertransplantationen erfolgten in der Stammkombination bm8→bm8, wobei in den Spendertieren 4 Wochen vor Lebertransplantation eine Knochenmarktransplantation mit Wildtyp-B6 Knochenmark erfolgte. In diesem Transplantationsmodell waren somit ausschließlich Leukozyten der Spenderlebern zur Antigenpräsentation fähig.
Ergebnis: Durch „passenger leukocyte"-vermittelte Antigenpräsentation kam es nach Antigenapplikation zur Aktivierung und massiven Proliferation der OT-I-Indikatorzellpopulation. Darüber hinaus erfolgte eine komplette Differenzierung zu Effektorzellen mit antigenspezifischer Zytokinproduktion und Zytotoxizität, welche sich in einem neu entwickelten 4-Parameter in-vivo Zytotoxizitätstest nachweisen ließ. Die Zytotoxizität war hierbei antigenspezifisch gegenüber einem Drittantigen und einem Drittstamm (Balb/C) und ist daher eindeutig auf spezifische Aktivierung durch 'passenger leukocytes' zurückzuführen. In einer negativen Kontrollgruppe, ohne wildtyp-, passenger leukocytes' kam es nicht zur Aktivierung und Differenzierung der Indikator-OT-I-T-Zellpopulation.
Schlussfolgerung: Im vorliegenden Modellsystem konnte erstmalig die funktionelle Kapazität von 'passenger leukocytes' im Rahmen des Mikrochimärismus nach Lebertransplantation gezeigt werden. Eine direkte tolerogene Wirkung im Rahmen der Antigenpräsentation durch 'passenger leukocytes' war nicht nachweisbar.

Toleranz zu „non-inherited maternal antigens" (NIMAs) im Mausmodell ist abhängig vom Geschlecht und dem genetischen Hintergrund

Andrassy J.[1], Molitor M.L.[2], Haynes L.D.[2], Jauch K.W.[1], Burlingham W.J.[2]

[1]LMU, München, Klinikum Großhadern, Chirurgie, München, Germany, [2]University of Wisconsin, Dept. of Surgery, Madison, United States

Einleitung: Die Exposition zu „nicht-vererbten maternalen Antigenen" (NIMAs) konnte einen tolerogenen Effekt sowohl klinisch (NEJM 98) als auch experimentell (JI 2003) nachweisen. Kürzlich konnten wir in einem Mausmodell zeigen, dass CD4+CD25+, Foxp3 und „latent"-TGFbeta überexprimierende T-Zellen diese Toleranz bewirken (DTG+JI 2007). Hier wollten wir untersuchen, ob das Geschlecht bzw. der genetische Hintergrund diesen tolerogenen NIMA-Effekt zu modulieren vermag.
Methoden: Weibchen und Männchen, die aus dem vorbeschriebenen „NIMA d"-Modell stammten, wurden jeweils heterotop mit einem Herz einer gleichgeschlechtlichen Maus transplantiert. Zur Untersu-

chung des Effekts des genetischen Hintergrunds wurden 5 weitere Mauspaarungen angesetzt, bestehend aus heterozygoten F1-Weibchen und homozygoten Männchen (NIMA-Zucht). Als Kontrollen dienten jeweils Paarungen von heterozygoten F1 Männchen mit homozygoten Weibchen (NIPA-Zucht). Aus diesen Paarungen hervorgehende H-2 homozygote Mäusejunge wurden mit einem allogenen Herzen transplantiert, welches jeweils die „non-inherited maternal antigens“ (NIMAs) bzw. zur Kontrolle die „non-inherited paternal antigens“ (NIPAs) exprimierte. Das Organüberleben, die B- und T-Zell-Immunantwort wurden untersucht. Zusätzlich wurden ELISPOT-Analysen durchgeführt.
Ergebnisse: Weibchen, die aus der NIMA-d-Zucht stammten, zeigten mit 18% eine signifikant reduzierte Toleranzrate gegenüber 46% der NIMA-d-Männchen ($p<.01$). Insgesamt zeigten drei der sechs verschiedenen NIMA-Modelle einen tolerogenen NIMA-Effekt mit Verlängerung des Transplantatüberlebens. In all diesen drei Fällen handelte sich um H-2d+ Stämme. Die restlichen 3 NIMA-Modelle, die keinen tolerogenen NIMA-Effekt hatten, zeigten zum Teil eine Sensibilisierung in Form von schlechterem Transplantatüberleben und verstärkter B- und T-Zell-Immunantwort (AJT in press).
Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse implizieren, dass Transplantate in Abhängigkeit vom Geschlecht und genetischem Hintergrund für Toleranz bzw. Abstoßung prädisponiert sind.

Interleukin-13 signaling through the interleukin-13-receptor-alpha2 is involved in the induction of transforming growth factor-beta1 production and allograft fibrosis

Fichtner-Feigl S.[1], Schiechl G.[1], Schlitt H.-J.[1], Geissler E.K.[1]

[1]Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Germany

Background: To investigate the immunopathogenesis of organ fibrosis we analyzed cardiac allograft transplantation-induced graft fibrosis.
Methods: In vitro analyses were performed using a luciferase reporter assay and EMSA assay. For in vivo experiments we used a heart transplantation model in mice. FVB donor hearts were transplanted into DBA/1 recipients. Cytokine concentrations were measured by ELISA and collagen content was determined by a Sircol assay.
Result: We could demonstrate that interleukin (IL)-13 is a major inducer of organ fibrosis and remodelling. In in vitro studies, we found that IL-13 induces transforming growth factor (TGF)-beta1 through a two-stage process involving, first, the induction of the IL-13-receptor-alpha2. Second, it involves IL-13 signaling through IL-13-receptor-alpha2 to activate the transcription factor AP-1. Investigating this mechanism in vivo, in a mouse model of cardiac allograft transplantation-induced graft fibrosis, we could demonstrate that the key players of the profibrotic pathway, IL-13, IL-13-receptor-alpha2, and TGF-beta1 are being upregulated starting on day 60 following cardiac allograft transplantation (FVB donor heart to DBA/1 recipient). In addition, the collagen content of the cardiac allografts was significantly increased on day 100 after allograft transplantation.
Conclusion: These data are the first to describe the molecular basis of organ fibrosis involving an IL-13-dependent induction of TGF-beta1 through IL-13-receptor-alpha2. The increasing expression of the key players in this profibrotic program during allograft rejection gives rise to the assumption that this pathway may be involved in graft fibrosis in chronic allograft rejection. Therefore, IL-13-receptor-alpha2 could be specifically targetable to prevent graft fibrosis.

Human T cell responses to pig antigen presenting cells overexpressing human Programmed Death-(PD)-Ligands: Suppression of T cell activation and expansion of regulatory T cells

Plege A., Borns K., Baars W., Schwinzer R.

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany

Objective: Genetic modification of pigs (e.g. transgenic expression of human complement regulatory molecules or inactivation of a1,3galactosyltransferase) enabled the development of promising strategies to overcome hyperacute rejection after pig-

to-primate xenotransplantation. However, cellular rejection still remains a hurdle for successful xenograft survival. We tested the hypothesis that overexpression of human negative costimulatory PD-Ligands in pig antigen presenting cells might be an approach to prevent human anti-pig T cell responses.

Methods: The pig B cell line L23 was transfected with the pIRES-AcGFP vector containing human PD-L1 or PD-L2. Stable transfectants (L23-PD-L1, L23-PD-L2 cells) were established and used for in vitro stimulation of purified human CD4+ T cells.

Results: We found that human CD4+ T cells responded with significantly reduced proliferation to pig B cells transfected with human PD-L1 or PD-L2 and produced less IL-2, IFNγ, TNFα, IL-4, and IL-5 than cells stimulated with mock-transfected B cells. The concentration of IL-10, however, was increased in CD4+ T cells responding to stimulation with PD-L1 or PD-L2 transfectants. Furthermore, in cultures of CD4+ T cells stimulated for three weeks with PD-L1 or PD-L2 transfectants a CD4+CD25highFoxp3+ subset showed up that effectively suppressed the activation of conventional CD4+ T cells.

Conclusion: These findings imply that PD-1/PD-Ligand pathways are interesting targets to prevent human anti-pig T cell responses after xenotransplantation, and also suggests that PD-1/PD-Ligand interactions may play a role in the control of the activity and/or homeostasis of regulatory T cells.

Donor splenocyte cotransplantation abolishes acute vascular rejection and induces regulatory T cells in allogeneic pulmonary transplantation

Warnecke G.[1], Thissen S.[1], Kruse B.[1], Avsar M.[1], Länger F.[2], Gottlieb J.[3], Kaever V.[4], Karstens J.H.[5], Simon A.R.[1], Haverich A.[1], Strüber M.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Pathologie, Hannover, Germany, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Pneumologie, Hannover, Germany, [4]Medizinische Hochschule Hannover, Pharmakologie, Hannover, Germany, [5]Medizinische Hochschule Hannover, Strahlentherapie, Hannover, Germany

Purpose: Donor alloantigen infusion has been shown to induce T cell regulation and transplant tolerance in small animals. Here, we wished to study the effect of a donor splenocyte infusion on transplant survival and the induction of CD4+CD25+ regulatory T cells in a model of porcine allogeneic lung transplantation.

Procedures: Left-sided lung transplantation from MHC and sex mismatched donors was performed in 20 adult minipigs. Intravenous pharmacologic immunosuppression was maintained for 28 postoperative days. All animals received a donor splenocyte infusion either on the day of lung transplantation or 28 days before. Some additionally received a non myeloablative irradiation one day before splenocyte infusion. Allograft survival was monitored by chest radiographs and transbronchial biopsies. The immune phenotype was monitored from peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) by FACS analysis. Donor cell chimerism was monitored by Y-chromosomal PCR. The cytokine expression of the CD4+CD25high+ subpopulation was analyzed by RT-PCR.

Results: Transplant survival was significantly prolonged in the group receiving irradiation and splenocytes on the day of lung transplantation. Only in these animals an additional increase in chimerism after splenocyte infusion was detectable. High levels of CD4+CD25high+ regulatory T cells were present both in the peripheral blood and in BALF which correlated with the absence of acute vascular rejection. The cytokine expression of sorted CD4+CD25high+ lymphocytes indicated their regulatory function.

Conclusion: These data show that minipigs conditioned with irradiation and a donor splenocyte infusion develop long term pulmonary allograft survival in the presence of high circulating levels of regulatory T cells.

Hepatosteatosis exacerbates T cell mediated hepatitis in the mouse by promoting a T helper 1 pathway

Kremer M.[1], Schemmer P.[1], Milton R.J.[2], Wheeler M.D.[2], Hines I.N.[3]

[1]Department of Surgery, Heidelberg, Germany, [2]Center for Alcohol Studies, Chapel Hill, United States, [3]Department of Internal Medicine, Chapel Hill, United States

Hepatosteatosis enhances the severity of various other hepatocellular insults like surgery including transplantation, sepsis or hepatitis. This study addresses the effect of hepatocellular fat accumulation on Concanavalin A (ConA) induced hepatitis, a T-cell mediated hepatitis. Male C57Bl/6 mice were fed either choline-deficient diet to induce fatty liver or a choline-sufficient diet as control for 6 weeks. T cell mediated hepatitis was then induced by ConA (15mg/kg, i.v.). Three, nine and 24 hours after injection, mice were sacrificed and blood and liver were harvested. In choline-deficient mice, ConA caused a ten-fold greater increase in serum ALT compared to mice fed control diet. In addition, the increase in T helper 1 cytokines including TNFα, TGFβ and INFγ was greater in choline-deficient animals compared to that of control fed animals. ConA-induced Stat4 activity was significantly enhanced in choline-deficient fed animals compared to control-fed animals, but not Stat6. In addition, the T helper 1 associated transcription factor T-box protein expressed in T cells (T-bet) was upregulated in liver of choline-deficient animals and even more pronounced after ConA injection. Along with these findings, the ConA-induced upregulation of the T helper 2 associated transcription factor GATA-3 was blunted in fatty livers.
In summary, hepatocellular fat accumulation significantly exacerbates T cell mediated hepatitis in mouse. Our results suggest that the increase in susceptibility of fatty livers to ConA induced hepatitis is associated with an increase in T helper 1 cytokine activity due to changes in Stat4, T-bet and GATA-3 transcriptional activity.

Die verlängerte Transplantatfunktion in älteren Emfängern geht mit einer verminderten Proliferation und Migration alter T-Zellen einher

Denecke C.[1], Ge X.[2], Kim I.[2], Bedi D.[2], Pascher A.[1], Pratschke J.[1], Neuhaus P.[1], Tullius S.[2]

[1]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, [2]Division of Transplant Surgery, BWH, Harvard Medical School, Transplant Surgery, Boston, United States

Während alte Transplantatempfänger die am stärksten wachsende Patientengruppe auf der Warteliste repräsentieren, ist wenig über altersbedingte Veränderungen der Immunantwort bekannt. Wir haben die altersabhängige CD4+ T-Zellantwort untersucht. T-Zell-Phenotyp, -Funktion, Zytokinproduktion und regulatorische T-Zellfunktion wurden in 3 und 18 Monate alten naiven B6-Mäusen sowie in Wildtyp (WT)-Empfängern gleichen Alters analysiert. Ferner wurden in einem adoptiven Zelltransfermodell (AT) B6-Nacktmäuse mit jungen oder alten transgenen alloantigen-spezifischen CD4+ T-Zellen rekonstituiert und die Immunantwort nach Hauttransplantation untersucht. Dieses Modell ermöglichte die Untersuchung des Pools präformierter alloreaktiver T-Zellen in jungen und alten Empfängern.
Signifikant höhere Prozentzahlen von Effektor/Memory T-Zellen wurden in der Milz von naiven alten B6 Mäusen gefunden (CD4+CD44highCD62Llow $p < 0.005$). Jedoch waren Proliferation (MLR: $p<0.005$) und IFNγ-Produktion (ELISPOT ($p<0.001$) reduziert. Während das Transplantatüberleben in alten WT-Empfängern verlängert war (11 vs.13d), war der Prozentsatz an früh aktivierten (CD69+) T-Zellen, IFNγ+ und IL-2+T-Zellen und Chemokinrezeptor-exprimierende CD4+ T-Zellen erhöht. Gleichzeitig waren Proliferation und IFNγ-Produktion (MLR;ELISPOT, $p>0.001$) signifikant reduziert. Regulatorische CD4+CD25+FoxP3+ T-Zellen zeigten dagegen eine gut erhaltene Suppressorfunktion. Diese Ergebnisse weisen auf eine veränderte Balance regulatorischer und alloreaktiver Mechanismen im Alter hin. Ebenso zeigte sich ein verlän-

gertes Transplantatüberleben nach adoptivem Zelltransfer Alloantigen-spezifischer CD4+ T-Zellen (jung vs. alt: 10.1 vs. 14.3d). Gleichzeitig waren Proliferation, Transplantatinfiltration, Effektor/Memory T-Zellen und CCR7 exprimierende T-Zellen signifikant reduziert.
Zusammengefasst zeigt sich bei erhöhtem Empfängeralter ein verlängertes Transplantatüberleben. Eine verminderte Proliferation und Migration alter T-Zellen bei erhaltener regulatorischer Funktion spielt hierbei eine Rolle. Diese Zusammenhänge sind für eine altersadaptierte Immunsuppression von Bedeutung.

A new mechanism of allograft rejection in the complete absence of adaptive immune cells

Krömer A., Xiao X., Degauque N., Edtinger K., Demirci G., Li X.C.

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, The Transplant Institute, Boston, United States

Background: Transplant rejection is primarily mediated by adaptive immune cells. However, the ongoing difficulty in creating transplant tolerance under T cell stringent conditions alone has stimulated renewed interests in the role of innate immune cells, especially NK cells, in transplant rejection and tolerance induction.
Methods: We used Rag knockout mice as transplant recipients to critically examine the alloreactivity of NK cells in adoptive cell transfer and stringent skin transplant models. The Rag mice lack T and B cells but possess a large fraction of functional NK cells, allowing us to study the role of NK cells in the absence of adaptive immune cells. RagIL-2Rγ double knockout mice which are deficient for T, B and NK cells served as corresponding controls.
Results: We found that Rag but not RagIL-2Rγ mice readily reject allogeneic DBA/2 spleen cells. However, DBA/2 skin allografts were accepted by both Rag and RagIL-2Rγ mice indefinitely (>100 days), demonstrating that NK cells by themselves, though cytolytic to DBA/2 cells, fail to reject the DBA/2 skin allografts. To test the hypothesis that the activation status of NK cells dictates their alloreactive potential, we treated the Rag mice with IL-15/IL-15Rα complex to maximally stimulate the NK cells. As expected, the IL-15 treated Rag mice, but not the RagIL-2Rγ controls, readily rejected the DBA/2 skin allografts (MST=18 days).
Conclusions: Our data demonstrate that when fully activated and differentiated, NK cells are potent effector cells in allograft rejection in absence of any adaptive immune cells. These findings may have important clinical implications.

Bronchial epithelial cells directly induce MHC I unrestricted effector function in alloreactive CD8+ T cells

Stoelcker B.[1], Krätzel K.[1], Ruhland B.[1], Pfeifer M.[2], Schulz C.[1]

[1]Klinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Germany, [2]Klinik Donaustauf, Zentrum für Pneumologie, Donaustauf, Germany

Introduction: Pronounced lung epithelial damage following allogeneic stem cell transplantation (SCT) is discussed to be partly due to bronchial epithelium-targeted graft versus host disease (GvHD) depending on MHC restricted activation of donor T cells by host APCs. An important activating receptor expressed on CD8+ T cells is natural killer group 2, member D (NKG2D) which binds to polymorphic MHC I-related chain A (MicA) or MicB. To study immune mediated lung epithelial cell damage, we investigated the role of NKG2D-signalling for the direct induction of bronchial epithelium targeted allospecific cytotoxicity in CD8+ T cells.
Methods: Human primary bronchial epithelial cell (PBEC) cultures were established from bronchial brushings. For direct alloactivation, irradiated PBEC where co-cultured with freshly isolated CD8+ T. Expression of MicA, MicB and proliferation was measured by FACS. Cytotoxic effector function was determined by Chromium release assay. MHC I-blocking antibody W6/32 and NKG2D-blocking antibody were used. MHC I downregulation was achieved by transfection of b2Microglobulin siRNA.
Results: Bronchial epithelial cells express NKG2D-ligands Mic A, Mic B and directly alloactivate CD8+ T which then show proliferation and bronchial epithelial cell specific lysis but no lysis of third party cells. CD8+ T effector function is neither inhibited by anti-MHC I antibody W6/32 nor affected by b2Mikroglobulin siRNA-

transfection, but inhibited when NKG2D-signaling is blocked.
Conclusion: Our data suggest that bronchial epithelial cell-triggered NKG2D-signalling in CD8+ T cells contributes to a MHC-unrestricted CTL effector function in lung-directed alloreaction, which might be of clinical relevance for the course of GvHD after SCT.

Die initiale Immunantwort nach Nierentransplantation wird durch verlängerte warme Ischämiezeit und erhöhtes Spenderalter verstärkt

Denecke C.[1], Bedi D.[2], Kim I.[2], Ge X.[2], Jurisch A.[2], Pascher A.[1], Kotsch K.[3], Pratschke J.[1], Neuhaus P.[1], Tullius S.[2]

[1]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, [2]Division of Transplant Surgery, BWH, Harvard Medical School, Transplant Surgery, Boston, United States, [3]Charité Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany

Es wird angenommen, dass ältere Organe durch Ischämie und Reperfusion (I/R) stärker geschädigt werden. Zusammenhänge zwischen I/R, Spenderalter und Immunantwort des Empfängers sind bisher nicht untersucht worden.
3 und 18 Monate alte F-334-Spenderratten wurden anästhesiert, beatmet und kreislaufüberwacht. Nach einer 45 min. warmen Ischämiezeit wurden die Nieren in Lewis-Empfängertiere transplantiert. Die kontralaterale Niere wurde in einer Gruppe nach 7 Tagen entfernt. Die Regenerationsfähigkeit des Transplantats wurde in einer weiteren Gruppe (kontralaterale Nephrektomie nach 4 Wo.) untersucht und Histologie, Transplantatfunktion und Immunantwort wurden mit Lebendspendeempfängern verglichen.
Transplantatfunktion und -überleben: Aufgrund fortgeschrittener struktureller Schädigungen (ATN >80%) war das Transplantatüberleben nach kontralateraler Nephrektomie an Tag 7 unabhängig vom Spenderalter stark reduziert. Jedoch zeigte sich bei verzögerter kontralateraler Nephrektomie eine gute Regenerationsfähigkeit und alle Transplantate überlebten unabhängig vom Spenderalter den Beobachtungszeitraum von 8 Wo.
Empfängerimmunantwort: Junge Empfänger von Organen mit einer verlängerten warmen Ischämiezeit zeigten im Vergleich zu Lebendspende-Empfängern eine verstärkte frühe Immunantwort. NK-Zellen und aktivierte DC (OX62+KlasseII + OX62+CD86+) waren in drainierendem Lymphknoten signifikant vermehrt ($p<0.01$). Ebenso waren 10 Tage nach Transplantation Effektor T-Zellen (CD4+CD45RC-), aktivierte DC sowie die alloreaktive IFNg-Produktion (ELISPOT) signifikant erhöht.
Im nächsten Schritt wurde der kombinierte Einfluss eines erhöhten Spenderalters bei verlängerter Ischämiezeit untersucht: Empfänger alter Organe zeigten signifikant mehr aktivierte CD4+CD25+T-Zellen, aktivierte DC und NK ($p<0.05$). Ebenso waren die alloreaktive IFNγ-Produktion ($p<0.01$), die Genexpression im Transplantat (TNFα, TGF-β; $p<0.05$) sowie NK/NKT-Zellinfiltrate (CD161+ IH) signifikant erhöht.
Zusammenfassend zeigten Nieren nach einer verlängerten warmen Ischämiezeit ein hohes Regenerationspotential. Die verlängerte Ischämiezeit verstärkt jedoch die angeborene und adaptive Immunantwort, insbesondere gegenüber alten Spenderorganen.

Donor pretreatment with Simvastatin reduces graft immunogenicity following prolonged cold ischemia in the long-term

Kotsch K.[1], Sabet M.[1], Frankuski M.[2], Reutzel-Selke A.[2], Pascher A.[2], Volk H.-D.[1], Neuhaus P.[2], Pratschke J.[2]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Viszeral-, Abdominal- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Recently we have demonstrated the protective effects of Simvastatin, a 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (HMG-CoARI) in a cold ischemia model of renal transplantation (Tx, F-344 donor rats were pretreated with 10 mg/kg/day Simvastatin for 3 days prior to transplantation and kidneys were grafted into Lewis recipients following a prolonged cold ischemia time of 24h.). Analyzing allografts after 24h and 14 days post Tx we detected reduced numbers of CD3-CD4+ monocytes in spleens of recipients following donor pretreatment with Sim-

vastatin (Simvastatin vs. control, 24h: 6.8±2.1% vs. 12.1±2.6%, p=0.007; d14: 20.3±2.9 vs. 25.0±1.0%, p=0.018), whereas the number of CD3+CD4+ T cells was comparable in both groups.
Furthermore the chemokine receptor CCR7 was markedly reduced in the spleen as well as its ligands CCL19 and CCL21. Interestingly, by analyzing renal allografts after 6 months this observation was even more amplified. Spleens derived from recipients receiving an allograft derived from pretreated donors displayed a significant reduction of markers associated with immunogenicity such as MHC class II ($p<0.006$), CCL19 ($p<0.012$), and CCL21 ($p<0.0061$). Additionally, we detected decreased mRNA levels of immunoproteasome subunits including PSMB8 ($p<0.0061$), PSMP9 ($p<0.0061$) and PSMB10 ($p<0.042$) which have been illustrated to be highly induced as a consequence of prolonged cold ischemia. Our data suggest that donor pretreatment with Simvastatin following prolonged cold ischemia reduces graft immunogenicity by modulating potential antigen presenting cells and their homing to lymphoid organs. Donor pretreatment with Simvastatin may therefore represent an attractive tool to preserve renal function after ischemia/reperfusion injury.

Hemmung alloreaktiver NK-Zellen durch das weit exprimierte Membranmolekül Clrb(RT12) der Ratte

Poehnert D.[1], Hundrieser J.[1], Koch M.[2], Klempnauer J.[1], Wonigeit K.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany

Fragestellung: Das Membranmolekül Clrb(RT12) wird von einem Gen im Natürlichen Killerzellgenkomplex (NKC) kodiert. Wir haben früher einen Polymorphismus für dieses Gen und einen monoklonalen Antikörper (mAk), HT29, gegen das Clrb-Protein der LEW-Ratte beschrieben. Funktionsuntersuchungen von Clrb der Maus zeigten, dass es ein Ligand des inhibitorischen NKR-P1D-Rezeptors ist und bei Interaktion mit diesem die NK-Zellaktivität hemmt. In einem In-vitro-System analysierten wir die Wirkung einer Antikörper-vermittelten Blockierung von Clrb auf die Funktion durch MHC Ib-Alloantigene aktivierter NK-Zellen der Ratte.
Methodik: NK-Zellfunktionen wurde in einem 4h-Cr^{51}-Test gemessen und zur Analyse der Funktion von Clrb wurden von dem in unserem Labor hergestellten Clrb-spezifischen mAk HT29 $F(ab')_2$ Fragmente hergestellt und in Blockierungsstudien eingesetzt.
Ergebnisse:
1. NK-Zellen des Stammes LEW lysierten LEW.1R15-ConA-Blasten effektiver als syngene LEW-Blasten.
2. Clrb weist ein MHC-I-ähnliches Expressionsmuster auf. Eine Clrb-Expression wurde mit mAk HT29 auf LEW- und LEW.1R15-Blasten nachgewiesen.
3. Zur Durchführung von Blockierungsexperimenten mit HT29 wurden $F(ab')_2$ Fragmente hergestellt. Diese zeigten ein vergleichbares Bindungsverhalten wie unmodifizierter HT29.
4. Coating der Zielzellen im Cr^{51}-Test mit den HT29 $F(ab')_2$-Fragmenten führte zu einer Zunahme der Lyse allogener LEW.1R15 ConA-Blasten. Dies zeigte, dass Clrb(RT12) ein Ligand eines inhibitorischen Rezeptors auf NK-Zellen ist.
Schlussfolgerung: Der NKC kodiert nicht nur für NK-Rezeptoren, die mit MHC-I Molekülen hemmend oder aktivierend reagieren, sondern auch für ein weit exprimiertes Ligandensystem, das mit inhibitorischen Rezeptoren interagiert und so eine MHC-unabhängige Regulation der NK-Zell-Reaktivität vermittelt. Die Expression dieses inhibitorischen Ligandensystems auf den Zellen des Transplantates könnte für den Schutz des Transplantates vor alloreaktiven NK-Zellen von großer Bedeutung sein.

FR167653 ameliorates expression of proinflammatory mediators in HUVEC and human monocytes

Schaub M.[1], Harwardt P.[2], Wilhelm J.[3], Parviz B.[2], Weber A.[2], Barth A.[2], Tillmanns H.[2], Heidt M.[2], Stadlbauer T.[2]

[1]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik II, Nephrologie, Gießen, Germany, [2]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Kardiologie, Gießen, Germany, [3]Universitätsklinikum Gießen, Pathologie, Gießen, Germany

p38MAP kinase plays a crucial role in intracellular signal transduction of inflam-

mation. The p38MAP kinase inhibitor, FR 167653, is effective to suppress proinflammatory cytokines like TNF-alpha and IL-1 beta in various animal models. The aim of our study was to investigate p38MAP kinase inhibition by FR167653 on inflammatory profile of cells involved in vascular injury.
HUVEC were incubated with FR167653 in concentrations of 0.1 to 20 umol for 24 hours and stimulated with TNF-alpha. Human monocytes were incubated with equal concentrations of FR167653 and stimulated with LPS.
In monocytes p38 MAP kinase could be inhibited by FR167653 (Western blot). Cytokines IL-6, IL-8 and TNF alpha were dose dependently down-regulated by FR167653 (ELISA). These results could be confirmed on a transcriptional level by RT-PCR. Gene expression of IL-6, IL-8 and TNF-alpha was dose dependently down-regulated. On a transcriptional level MCP-1 was dose dependently up-regulated by FR167653. The expression pattern of ICAM-1 and VCAM-1 was not altered by FR167653 (ELISA).
In HUVEC the cytokines IL-6 and IL-8 were dose dependently down-regulated by FR167653 (ELISA). This could be confirmed on a transcriptional level by RT-PCR. Gene expression of IL-6, IL-8, TNF-alpha as well as MCP-1 was dose dependently suppressed by FR167653. In addition FR167653 down-regulated the expression of ICAM-1 and VCAM-1 (ELISA).
FR167653 suppresses the development of a proinflammatory profile of HUVEC and human monocytes after stimulation with TNF-alpha or LPS. These results indicate anti-inflammatory properties of FR167653 on endothelial and inflammatory cells, which may therapeutically be useful to ameliorate vascular injury.

Ulrich Kobbé (Hrsg.)

Tod & Sterben

Hans Goldbrunner: Widersprüchliche Todeskonzepte im Beziehungsdialog

Gert Hellerich, Daniel White: Der Tod: existenzieller Vorlauf und der subjektive Bezug zu ihm

Birgitt van Oorschot, Alfred Simon: Aktive, passive oder indirekte Sterbehilfe?

Jan D. Reinhardt, Simone Weber: Die Todes- und Sterbethematik in Kinderbilderbüchern

Max Scheler: Tod und Fortleben (Auszug)

Nao Honekamp-Yamamoto: Zum japanischen Umgang mit Leben, Sterben und Tod

Ulrich Kobbé: Zwischen-zwei-Toden

Stefan Dreßke: Identität und Körper am Lebensende

Thorsten Benkel: Der subjektive und der objektive Tod

Günter Ewald: Weiterleben nach dem Tod

Charlotte Kollmorgen: Einkehr in meinen Lebensbaum

184 Seiten, ISBN 978-3-89967-446-0,
Preis: 19,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Immunsuppression

Final results of a prospective randomized international multi-center study comparing tacrolimus and cyclosporin A, both in combination with MMF and steroids after lung transplantation in 249 patients

Treede H.[1], Glanville A.[2], Klepetko W.[3], Lama R.[4], Bravo C.[5], Estenne M.[6], Aubert J.-D.[7], Aboyoun C.[2], Reichenspurner H.[1], The European and Australian Investigators in Lung Transplantation

[1]Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Germany, [2]University of Sydney, Sydney, Australia, [3]Universität Wien, Wien, Austria, [4]University of La Coruna, La Coruna, Spain, [5]University of Barcelona, Barcelona, Spain, [6]University of Bruxelles, Bruxelles, Belgium, [7]University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Objective: We performed a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of two immunosuppressive regimens (Tac, MMF, Steroids vs. CsA, MMF, Steroids) after Lung Transplantation. Primary objective was the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Secondary objectives were incidence of acute rejection and infection, survival and adverse events. 249 patients with a complete 3 year follow-up were included in this analysis.
Patients and methods: Patients were randomized to treatment group A: Tac (0.01-0.03 mg/kg/d iv - 0.05-0.3 mg/kg/d po) or B: CsA (1-3 mg/kg/d iv - 2-8 mg/kg/d po). MMF dose was 1-4 mg/d. No induction therapy was given. Intention to treat analysis was performed in switched patients.
Results: 3 of 125 Tac patients and 45 of 124 CsA patients were switched to another immunosuppressive regimen. Groups showed no difference in demographic data. Kaplan Meier analysis revealed a clear trend towards less BOS in Tac treated patients (p=0.076). Cox regression showed a 50% lower risk for BOS in the Tac group. Incidence of acute rejection was 66.9% (Tac) and 72.9% (CsA) (p=0.157). 1- and 3-year-survival-rates were not different (83.9% Tac vs. 86.9% CsA, p=0.7271 and 78.6% Tac vs. 81.3% CsA, p=n.s.). Incidence of infections and renal failure was similar (p=n.s.).
Conclusion: Tac reduced the rsik for BOS after 3 years. Both regimens have a good immunosuppressive potential and offer a similar safety profile with excellent one and three year survival rates. Acute rejection rates were similar in both groups. Incidence of infections and renal failure showed no difference.

A phase III, randomized, open-label, comparative, multi-center study to assess the safety and efficacy of Prograf® (tacrolimus)/MMF, Advagraf® (extended release tacrolimus)/ MMF and Neoral® (cyclosporine)/MMF in de novo kidney transplant recipients: 2 year results

First R.

Astellas Pharma US, Inc., Deerfield, United States

Introduction: 638 subjects were randomized 1:1:1 to tacrolimus extended release (Advagraf®/ADV) QD AM, tacrolimus (Prograf®/PRG) BID, or cyclosporine microemulsion (Neoral®/CsA) BID. All subjects received standard basiliximab induction, MMF and corticosteroids.
Methods: Study evaluations included biopsy confirmed acute rejections (BCAR), patient and graft survival, study drug discontinuations, laboratory values, and adverse events through two years.
Results: Two year patient and graft survival was 97.6% and 93.7% with ADV/MMF, and 93.6% and 89.9% with PRG/MMF compared to 96.6% and 92.7% with CsA/MMF. There were no statistical differences in BCAR through two years between the three treatment arms: ADV/MMF (12.9%), PRG/MMF (11.1%), and CsA/MMF (16.6%). Clinically treated acute rejection rates were: ADV/MMF (21.5%), PRG/MMF (13.7%), and CsA/MMF (23.1%). Use of antilymphocyte antibody therapy to treat rejection was significantly lower in ADV/MMF (4.2%,

p=0.014) and PRG/MMF (4.2%, p=0.015) compared to CsA/MMF (10.4%). Mean serum creatinine (mg/dL) and creatinine clearance (mL/min) values at two years were: ADV/MMF 1.43 and 58.1, PRG/MMF 1.52 and 55.2, CsA/MMF 1.50 and 54.9, respectively. New-onset diabetes after transplantation (NODAT) occurred more commonly in both tacrolimus arms than with CsA. The mean total cholesterol and LDL cholesterol (mg/dL) at two years were: ADV/MMF 182.2 and 95.8, PRG/MMF 177.2 and 102.7 and CsA/MMF 186.9 and 100.7, respectively. Fewer patients discontinued for any reason in the ADV/MMF (19.2%) and PRG/MMF (20.3%) compared to CsA/MMF (34.9%).
Conclusion: The two-year data continue to confirm the safety and efficacy of a once daily regimen of Advagraf® in combination with MMF and steroids in renal transplant subjects.

Blockade of T-lymphocyte KCa3.1 and Kv1.3 channels as novel immunosuppressive strategy for preventing kidney allograft rejection

Grgic I.[1], Eichler I.[2], Wulff H.[3], Varki N.[4], Pennington M.[5], Köhler R.[1], Hoyer J.[1]

[1]Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Innere Medizin und Nephrologie, Marburg, Germany, [2]Charité – Campus Benjamin Franklin, Nephrologie, Berlin, Germany, [3]University of California at Davis, Medical Pharmacology, Davis, United States, [4]University of California at San Diego, Pathology, San Diego, United States, [5]Bachem Bioscience, Inc., Torrance, United States

Novel effective and non-cytotoxic immunosuppressive strategies are needed for long-term kidney transplant survival and as alternatives for standard cyclosporine A (CsA)-therapy. Recent studies show that K(+)-channels play a crucial role in T-lymphocyte activities. In the present study, we investigated whether specific and simultaneous blockade of the T-cell K(+)-channels KCa3.1 and Kv1.3, which both regulate calcium signaling during lymphocyte activation, was effective in preventing acute rejection of kidney allografts from Fisher to Lewis rats. All recipient rats were treated with CsA (5mg/kg/d) for an initial period of 7 days. In rats with intact allograft function, treatment was continued for another 10 days with CsA (5mg/kg/d), or a combination of TRAM-34 (KCa3.1-inhibitor; 120mg/kg/d) plus ShK (Kv1.3-inhibitor; 80µg/kg thrice daily), or vehicle alone. Transplant sections were stained for macrophages (ED1), T-cells (W3/13, CD8) or with H&E and evaluated by standardized scoring. The results showed that the TRAM-34/ShK-combination was as effective as CsA in reducing interstitial mononuclear cell infiltration in transplanted kidneys when compared to controls (TRAM-34/ShK: 1.35 ± 0.4, n=7; CsA: 1.5 ± 0.9, n=7; vehicle: 2.1 ± 0.9, n=8; rats with isografts: 0.45 ± 0.35, n=3). The reduction in T-cell (TRAM-34/ShK: 1.4 ± 0.5; CsA: 1.3 ± 0.7; vehicle: 2.1 ± 0.3; isograft: 0.5 ± 0.7) and macrophage infiltration (TRAM-34/ShK: 1.7 ± 0.5; CsA: 1.7 ± 0.9; control: 2.3 ± 0.7; isograft: 1.0 ± 0.6) by these channel blockers was comparable to that seen with CsA. Importantly, no visible organ damage or other apparent adverse effects were observed with this treatment. Blockade of KCa3.1 and Kv1.3 in T-lymphocytes may thus represent a novel alternative therapeutic approach for preventing kidney allograft rejection.

Rapamycin treatment alters the type of p53-mutations in UV-irradiation induced skin tumors

Köhl G.E.[1], Voskamp P.[2], Rebel H.G.[2], Gaumann A.[3], Bouwes Bavnick J.N.[2], Schlitt H.J.[1], de Gruijl F.J.[2], Geissler E.K.[1]

[1]Universitätsklinikum Regensburg, Chirurgie, Regensburg, Germany, [2]Leiden University Medical Center, Dermatology, Leiden, Netherlands, [3]Universitätsklinikum Regensburg, Pathologie, Regensburg, Germany

Background: After transplantation, immunosuppression is – with UV-irradiation – causative for skin cancer. Since some immunosuppressants have shown antitumor-activities and affect pathways involved in cell cycle and DNA repair, we have tested how the DNA-synthesis inhibitor MMF and rapamycin (Rapa) affect UV-induced tumor development and p53 mutations in occurring tumors.
Methods: SKH1/hr mice (n=10-12/group) were exposed to long-term UV-irradiation and immunosuppression (Rapa, MMF, Rapa+MMF). Tumors were analysed for p53 mutations and effectors of the mTOR-pathway (VEGF, phospho-4EBP1).
Results: Almost all tumors were squamous cell carcinomas (or precursor le-

sions). Although there was no difference in tumor occurrence, tumor growth was slowed in the Rapa group (median latency time: Rapa=190d, MMF=140d, control=125d; tumor multiplicity: Rapa=1.5, control=4.0 at 200 days; for tumors >4 mm). Whereas there was no significant difference in 4EBP1-activation in outgrown tumors, VEGF-expression was reduced. p53 sequence-analysis revealed mutations in all tumors from control mice, while only 67% and 70% of tumors from Rapa or MMF-treated mice had p53-mutations. Most interestingly, 88% and 90% of the mutations found in control and MMF-group were classic C>T signature UV-mutations; these mutations were less frequent (39%) in the Rapa-group (p=0.01; Fisher-exact-test; n=10-16 tumors/group).

Conclusions: While Rapa inhibits tumor outgrowth, it does not affect tumor onset (initiation). Not all effectors of mTOR-blockade were inhibited within tumors, suggesting evasion mechanisms allowing some tumors to grow under Rapa-treatment. While tumors occurring under Rapa treatment did have p53 mutations, they showed significantly fewer mutations typical of UV-damage; the mechanism behind this effect remains unclear.

Marginal donor quality transmits a high risk profile in elderly but not young renal transplant patients – a subgroup analysis of the symphony study

Hugo C.[1], Frei U.[2], Margreiter R.[3], Peeters P.[4], Toz H.[5], Viebahn R.[6], Pietruck F.[7], Ekberg H.[8]

[1]Medizinische Klinik 4, Erlangen, Germany, [2]Nephrology, Charité Virchow-Klinikum, Berlin, Germany, [3]Surgery, Universitätsklinikum, Innsbruck, Austria, [4]Nephrology, University Hospital, Gent, Belgium, [5]Nephrology, University Medical School, Izmir, Turkey, [6]Surgery, Universitätsklinik, Bochum, Germany, [7]Nephrology, University Hospital, Essen, Germany, [8]Lund University, Malmoe, Sweden

Aim: In renal transplantation, recipient age as well as the percentage of extended criteria deceased donors (ECD+) steadily increases. We performed a subgroup analysis of the Symphony data collected from 1036 recipients of a deceased donor kidney transplant and randomized to receive standard dose cyclosporine (Stand-CsA), or daclizumab and either low dose CsA (Low-CsA), tacrolimus (Low-TAC) or sirolimus (Low-SRL), all in addition to MMF and steroids.

Methods: The subgroup of 270 recipients aged >60 y were further analyzed and compared to the 756 patients aged <60 y at 12 mo post-Tx.

Results: Elderly compared to younger transplant recipients were at higher risk for death, low GFR, infections, new onset diabetes, and cardiovascular events. Specifically in elderly but not younger recipients, the increased risk for death and severely reduced renal function is associated with transplantation of a kidney from an ECD+ donor. In addition, transplantation of an

ITT Population deceased donors	All ECD- to All (n=534)	All ECD+ to All (n=485)	All ECD- to Young (n=439)	All ECD+ to Young (n=312)	All ECD- to Old (n=95)	All ECD+ to Old (n=173)
Recipient death; (%)	2.36	4.81*	2.17	2.38	3.25	9.19 (p=0.08)
Graft loss death censored; (%)	6.49	9.21	7.43	9.49	2.15	8.79*
GFR (C-G, w LOCF); ml/min mean±SD	61.75 ± 27.82	49.89 ± 24.71***	62.98 ± 28.57	56.01 ± 24.91***	56.10 ± 23.35	38.84 ± 20.14***
DGF; n (%)	26.8	35.1**	27.8	31.1	22.1	42.2**

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

ECD+ kidney increased the risk for graft loss and DGF in elderly but not young recipients.
Conclusion: Transplantation of a marginal donor kidney increases the risk for death, graft loss, and DGF in elderly but not young recipients.

Single shot ATG induction with early CNI holiday after heart transplantation – a modernized, safe and renal sparing concept

Wagner F.M.[1], Schirmer J.[1], Treede H.[1], Meyer S.[2], Baholli L.[2], v. Stritzky A.[1], Kubik M.[1], Jaeckle A.[2], Reichenspurner H.[1]

[1]Universitäres Herzzentrum Hamburg, Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Germany, [2]Universitäres Herzzentrum Hamburg, Kardiologie, Hamburg, Germany

Objective: To evaluate safety and efficacy of significantly delayed postoperative CNI administration after single shot ATG induction.
Methods: 72 patients (ICM 30, DCM 38, other 4, age 54 ± 14yrs) underwent orthotopic heart transplantation between Jan. 2004 and Dec. 2007. Preop. creatinine was 2,1 ± 0,8mg/dl. Immunosuppression was induced by a single dosis ATG (Thymoglobulin 1,5mg/kg) with concommittant MMF (fixed dose of 2g/day) and steroids (taper from 1 to 0,1mg/kg/day) starting day one. Oral CyA or Tac was started only at 48-72 hours post HTx to reach target through levels only at postop. day 7-10. Postoperative monitoring included daily echocardiography, endomyocardial biopsy when indicated or before discharge.
Results: Perioperative mortality was 7/72 (9,7%) due to primary graft failure unrelated to rejection (n=3), sepsis/MOF (n=3) and mediastinitis (n=1). C0 level (HPLC) of CyA or Tac was 147±64 / 6,8±1,4 at day 7 and 189±23 / 8,9±1,9 at day 10 respectively. During the first postop. month only 1 patient required treatment for moderate acute rejection (ISHLT II) at day 10. Postop. creatinine peaked at 2,9±1,5, and decreased to 1,5±0,3 mg/dl at discharge (day 28±25); only 3 patients (4,2%) required temporary hemofiltration. Incidence of viremia requiring preemptive therapy was 36,9% (24/65) during first year follow-up. No patient developed malignoma. Actuarial survival at 1 and 3 years is 87,5% and 86,1% respectively.
Conclusion: Single shot induction with ATG is potent enough to safely delay CNI administration translating into excellent perioperative renal function with <5% use of hemofiltration and avoids increased viral infection and malignoma incidence.

Prospektive, randomisierte Studie zum späten Steroidentzug bei stabiler Nierentransplantatfunktion unter CsA und MMF: 2-Jahresdaten

Höcker B.[1], Weber L.T.[1], Feneberg R.[1], Drube J.[2], John U.[3], Fehrenbach H.[4], Pohl M.[5], Zimmering M.[6], Fründ S.[7], Klaus G.[8], Wühl E.[1], Tönshoff B.[1], Deutsche Studiengruppe Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter

[1]Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, [2]Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover, Germany, [3]Universitätskinderklinik Jena, Jena, Germany, [4]Kinderklinik Memmingen, Memmingen, Germany, [5]Universitätskinderklinik Freiburg, Freiburg, Germany, [6]Kinderklinik, Charité Berlin, Berlin, Germany, [7]Universitätskinderklinik Münster, Münster, Germany, [8]Universitätskinderklinik Marburg, Marburg/Lahn, Germany

Einführung: Später Steroidentzug nach pädiatrischer Nierentransplantation (NTx) wird von vielen Zentren praktiziert; evidenzbasierte Daten zum Risiko/Nutzen-Verhältnis fehlen jedoch.
Methoden: Wir führten daher eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie über 2 Jahre bei 42 pädiatrischen Nierentransplantat-Empfängern (Alter 10,3 ± 4,3 Jahre) mit niedrigem immunologischen Risiko unter immunsuppressiver Erhaltungstherapie mit CsA, MMF und Kortikosteroiden durch: ≥ 1 Jahr nach NTx erfolgte die Randomisierung in Kontroll- oder Steroidentzugsgruppe (3-monatiges Ausschleichen der Steroide).
Ergebnisse: Nach Steroidentzug wiesen die Patienten ein signifikantes Aufholwachstum auf (delta Größen-SDS 0.6 ± 0.1 SDS vs. -0.2 ± 0.1 SDS in der Kontrollgruppe (p<0,001)). Der standardisierte Body Mass Index sank nach Steroidentzug signifikant um 0.7 ± 0.2 SDS (p<0,001) in den Normbereich; in der Kontrollgruppe war hingegen ein Anstieg um 0.2 ± 0.1 SDS zu beobachten. Der Steroidentzug führte zu einem signifikant (p<0.05) gerin-

geren Bedarf an Antihypertensiva, während in der Kontrollgruppe signifikant (p<0,01) mehr Antihypertensiva erforderlich waren. Nach Steroidentzug war ein signifikanter Rückgang der Serumcholesterin- (um 18%) und Triglyzeridwerte (um 29%) zu beobachten. Unerwünschte Ereignisse, vor allem Infektionen, traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Die Inzidenz akuter Rejektionen war in der Steroidentzugsgruppe 1/23 (4%; nicht bioptisch gesichert, steroidsensibel, reversibel), in der Kontrollgruppe 1/19 (5%; Biopsie-gesicherte Borderline-Rejektion). Die Transplantatfunktion über 2 Jahre blieb in beiden Gruppen stabil.
Schlussfolgerung: Später Steroidentzug ist bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit niedrigem immunologischen Risiko praktikabel, ermöglicht ein Aufholwachstum und verringert die Häufigkeit und den Schweregrad relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren.

10-Jahres-Follow-up der ersten multizentrischen, randomisierten Nierentransplantationsstudie ergab bessere Transplantatfunktion bei mit Tacrolimus behandelten Patienten

Suwelack B.M., Europäische Tacrolimus-Studien-Gruppe

Universitätsklinikum Münster Medizinische Klinik und Poliklinik D, Nephrologie-Transplantationsambulanz, Münster, Germany

Fragestellung: Die erste europäische Phase-III-Tacrolimus-Multizenterstudie zeigte nach einem Jahr deutliche Vorteile für Tacrolimus hinsichtlich akuter Abstoßungen (AR) im Vergleich zu Cyclosporin A. Vorteile beim Überleben wurden nicht gefunden. Der Nachweis der Überlegenheit der Tacrolimus-Therapie im Langzeitverlauf steht aus.
Methodik: In der Studie wurden 448 Patienten nach Randomisierung mit einem Triple-Regime aus Tacrolimus, Azathioprin und Steroid (Tac/Aza/Ster, n=303) oder Cyclosporin, Aza, Steroid (CyA/Aza/Ster, n=145) behandelt. Die vorliegende Investigator-initiierte Beobachtungsstudie analysierte Follow-up-Daten des ursprünglichen Patientenkollektivs 10 Jahre nach Studienende. Folgende Parameter für Effektivität und Verträglichkeit wurden untersucht: AR, Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Nierenfunktion, Vitalfunktion, Laborbefunde, Immunsuppression.
Ergebnis: Anhand verfügbarer Daten (75% der Patienten) wurde eine ITT-Analyse durchgeführt. Ein höherer Anteil der Tac-Patienten vs CyA-Patienten verblieb im randomisierten Behandlungsarm. Das 10-Jahres-Transplantatüberleben (Kaplan-Meier) war in der Tacrolimus-Gruppe besser (51% Tac vs 46% CyA), das Patientenüberleben vergleichbar (72% CyA vs 72% Tac). Die Transplantathalbwertszeit (Gjertson und Terasaki) betrug 14,2 Jahre für Tacrolimus und 11,4 Jahre für Cyclosporin. In beiden Behandlungsarmen waren AR mit schlechteren Ergebnissen assoziiert. Mit AR war die Transplantathalbwertszeit 11,1 (Tac) bzw. 7,8 Jahre (CyA), ohne AR 19,2 (Tac) und 15,8 Jahre (CyA). Das mittlere Serumkreatinin lag in der Tac-Behandlungsgruppe signifikant niedriger vs CyA (1,65 mg/dL vs 2,01 mg/dL, p<0,05). Die mittleren glomerulären Filtrationsraten (MDRD4-Schätzungen) waren 48,7 mL/min (Tac) und 41,9 mL/min (CyA), die C0-Spiegel 7,6 ng/mL (Tac) und 120 ng/mL (CyA).
Schlussfolgerung: Die Analyse der Ergebnisse nach 10-jährigem Follow-up bestätigt den Benefit einer Tacrolimus-basierten Therapie und belegt, dass Freiheit von frühen AR mit einer besseren Nierenfunktion im Langzeitverlauf assoziiert ist.

In vivo expansion of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells after ATG induction therapy

Kotsch K.[1], Stauch D.[1], Füldner A.[1], Melloh G.-C.[1], Yayahzadeh A.[2], Volk H.-D.[1], Pascher A.[2], Neuhaus P.[2], Pratschke J.[2]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Viszeral-, Abdominal- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Thymoglobulin is used effectively as an induction agent in solid organ transplantation. Beside depletion of circulating lymphocytes it has been recently shown that Thymoglobulin leads to the expansion of CD4+CD25+FOXP3+ T cells (Treg) in vitro when cultured with human PBMCs (Lopez et al. 2006). In order to evaluate the effects of Thymoglobulin on regulatory T cell induction in vivo we monitored recipients (n=9) receiving combined kidney/

pancreas grafts following induction Thymoglobulin therapy (1.5 mg/kg for 5 days, n=9) and patients receiving a renal allograft treated with basiliximab (20 mg i.v. 2 hours before reperfusion and on day 4, n=9). Maintenance immunosuppression in both groups consisted of cyclosporine A or tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids. Thymoglobulin led to a rapid depletion of T, B and NK cells followed by a recovery of lymphocyte subsets within 5 ± 2.5 days after therapy. In contrast to basiliximab treated patients, expression analysis of CD4+CD25+ FOXP3+ T cells revealed a significant expansion (20 ± 10% pretransplantation versus 60 ± 25% at day 20 post transplantation). In vitro analyses demonstrated that the increase of Treg after Thymoglobulin treatment is based on conversion of CD4+CD25- FOXP3- T cells into CD4+CD25+ FOXP3+ T cells (Tcon) and expansion of CD4+CD25+ FOXP3+ T cells as well. Furthermore, Tcon and Treg illustrate immunosuppressive capacities in vitro. In summary, our data confirm recent observations that Thymoglobulin indcuces Treg in vitro. Moreover, we demonstrate this effect for the first time in vivo highlighting the potential relevance of this observation after clinical transplantation.

Targeting of natural killer cells by rabbit antithymocyte globulin and Campath-1H: similar effects independent of specificity

Stauch D.[1], Volk H.-D.[1], Pratschke J.[2], Kotsch K.[1]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Viszeral-, Abdominal- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

T cell depleting strategies are an integral part of immunosuppressive regimens widely used in the hematological and solid organ transplant setting. Although it is known to induce lymphocytopenia, little is known about the effects of the polyclonal rabbit antithymocyte globulin (rATG) or the monoclonal anti-CD52 antibody alemtuzumab on Natural Killer (NK) cells in detail. Here, we demonstrate that induction therapy with rATG following kidney/pancreas transplantation results in a rapid depletion of NK cells. Treatment of NK cells with rATG in vitro leads to impairment of cytotoxicity and induction of apoptosis even at a 10-fold lower concentration (0.1µg/ml) compared with T and B cells. By generating Fc-parts of rATG and alemtuzumab we illustrate that their ligation to FcγRIII (CD16) is sufficient for the significant induction of degranulation, apoptosis and inflammatory cytokine release (FasL, TNFα and IFNγ) in CD3-CD56dim NK cells ($p<0.001$) whereas application of rATG and alemtuzumab F(ab´) fragments abolishes these effects. Our findings are of general importance as our data suggest that NK cells are also mediators of the clinically relevant cytokine release syndrome and that their targeting by antibodies should be considered as they are functionally relevant for the effective clearance of opportunistic viral infections and anti-tumor activity post transplantation.

Nebenwirkungsprofil zweier Tacrolimus-basierter Regime bei Lebertransplantierten: Tacrolimus-Monotherapie nach Daclizumab-Induktion vs. Tacrolimus und MMF

Becker T.[1], Otto G.[2], Beckebaum S.[3], Marsilea Studiengruppe

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinikum Mainz, Klinik für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Pankreas, Gallenwegen, Mainz, Germany, [3]Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Germany

Einleitung: Die Langzeitgabe von Steroiden kann bei Lebertransplantierten die Prädisposition für Infektionen und metabolische Komplikationen erhöhen. Eine effektive immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Minimierung der negativen Konsequenzen der Steroidtherapie könnte daher ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse sein.
Methode: 602 Patienten erhielten nach Randomisierung Tacrolimus (Tac) mit einem Steroidbolus und entweder zwei Dosen Daclizumab (Tac/Dac, N=305) oder Mycophenolate Mofetil (Tac/MMF, N=297). In der vorliegenden Analyse lag der Fokus auf dem Nebenwirkungsprofil der beiden steroidfreien Regimen dieser Studie.
Ergebnisse: Patienten- und Transplantatüberleben waren unter Tac/Dac und Tac/MMF nach 3 Monaten vergleichbar

(91,8% vs 91,6% bzw. 88,2% vs 87,8%). Die Inzidenz biopsiebestätigter akuter Abstoßungen betrug 19,7% in der Tac/DAC-Gruppe und 16,2% in der Tac/MMF-Gruppe (ns). In beiden Gruppen benötigten nur wenige Patienten eine Erhaltungstherapie mit Steroiden (5,5% Tac/Dac vs 3,9% Tac/MMF). Signifikant mehr unerwünschte Ereignisse mit Kausalzusammenhang und signifikant mehr Dosisanpassungen, Unterbrechungen und Abbrüche der Therapie wegen Nebenwirkungen wurden unter Tac/MMF berichtet. Studienabbrüche aufgrund von Leukopenie waren signifikant häufiger unter Tac/MMF (0,0% vs 1,7%, $p<0,05$) zu verzeichnen. Auch bakterielle Infektionen waren signifikant häufiger unter TAC/MMF. Kopfschmerzen und supraventrikuläre Arrhythmien traten dagegen signifikant häufiger unter TAC/DAC auf. Nierenfunktionswerte und Serumlipide waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Inzidenz an neu aufgetretenem Diabetes mellitus (≥2 FPG-Werte ≥7,0 mmol/l) war in beiden Gruppen niedrig (9,5% Tac/Dac vs 11,0% Tac/MMF).

Schlussfolgerung: Beide Tacrolimus-basierte Regimen ermöglichten ein sicheres Absetzen von Steroiden. Die Effektivität war in beiden Gruppen vergleichbar. Tacrolimus-Monotherapie nach Daclizumab-Induktion war mit signifikant weniger Leukopenie, gastrointestinalen und metabolischen Nebenwirkungen sowie bakteriellen Infektionen assoziiert als das Dual-Regimen mit MMF.

Corticosteroid-free, mycophenolic acid (MPA)-based maintenance immunosuppression in kidney transplantation

Heyne N.[1], Bachmann F.[1], Petersen P.[2], Schneider A.[2], Königsrainer A.[2], Steurer W.[2]

[1]Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik Abteilung IV, Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Tübingen, Germany, [2]Universitätsklinik Tübingen, Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany

Rationale: Optimum maintenance immunosuppression following solid organ transplantation provides rejection prophylaxis and limits adverse drug effects on cardiovascular risk. Corticosteroid (CS) sparing protocols provide potential benefit, however yielded conflicting results regarding renal functional outcome and cardiovascular risk in calcineurin inhibitor (CNI)-based immunosuppression. Here we report safety and efficacy data from our ongoing centre protocol of late CS withdrawal in MPA-based immunosuppression.

Methods: Among kidney allograft recipients transplanted at our centre since 2002, patients with standard immunological risk (first allograft, living or deceased donor, caucasian origin, PRA < 15%) and stable renal function were prospectively allocated to CS withdrawal within the first year and MPA-based maintenance immunosuppression in combination with low-dose CNI.

Results: Data are presented from 73 kidney allograft recipients, with a median follow-up of 3.2 [range 0.8 - 5.9] yrs. Mean time to CS withdrawal was 1.2 ± 0.6 yrs. after transplantation. Median daily MPA doses amounted to 1500 [iq range 1000-2000] mg and 1080 [iq range 720-1440] mg for MMF and ecMPS, respectively. Patient and organ survival was 100%. Biopsy proven rejection rate was < 7% with no steroid resistant rejections observed. Renal functional outcome, as determined by eGFR and slope analysis was excellent. Withdrawal of CS markedly improved arterial hypertension, blood glucose control and hyperlipidaemia.

Conclusion: Our data indicate that in selected kidney allograft recipients with standard immunological risk, late CS withdrawal can safely be performed in MPA-based maintenance immunosuppression, providing excellent renal outcome and favourably affecting cardiovascular risk in these patients.

Ciclosporin-basierte Immunsuppression nach Nierentransplantation: Analyse der deutschen Daten der multinationalen Langzeitbeobachtung MOST

Kliem V.[1], Burg M.[1], Haller H.[2], Suwelack B.[3], Abendroth D.[4], Fritsche L.[5], Fornara P.[6], Pietruck F.[7], Frei U.[8], Donauer J.[9], Lison A.E.[10], Michel U.[11], für die nationale und die internationale MOST-Studiengruppe

[1]Nephrologisches Zentrum Niedersachsen, Hann.-Münden, Germany, [2]Medizinische Hochschule, Hannover, Germany, [3]Uniklinikum, Münster, Germany, [4]Uniklinikum, Ulm, Germany, [5]Charité, Berlin, Germany, [6]Uniklinikum, Halle, Germany, [7]Uniklinikum, Essen, Germany, [8]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany, [9]Uniklinikum, Freiburg, Germany, [10]Klinikum, Bremen-Mitte, Germany, [11]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Fragestellung: Mit dem zunehmenden Angebot an immunsuppressiven Substanzen kann seit einigen Jahren eine ansteigende Zahl von immunsuppressiven Strategien in der Nierentransplantation (NTx) beobachtet werden. Wir untersuchten, welche Faktoren bei der Auswahl des immunsuppessiven Regimes initial und in der Erhaltungsphase nach NTx eine Rolle spielen.
Methodik: MOST ist eine internationale Beobachtungsstudie, bei der an 21 deutschen Transplantationszentren Daten von 2075 erwachsenen Patienten unter Ciclosporin-basierter (CsA-ME; Sandimmun® Optoral) Immunsuppression (IS) nach NTx analysiert wurden (NTx zwischen 1987 und 2003).
Ergebnisse: Bei 36,9% der NTx-Patienten wurde initial die CsA-ME basierte Triple-Therapie in Kombination mit Mycophenolsäure (MPS) und Steroide (Ste) eingesetzt, 10,7% wurden initial zusätzlich mit Antikörpern (Ak) behandelt. Weitere initiale Therapieregime bestanden aus CsA-ME/Azathioprin/Ste (7,4%) mit zusätzlicher Antikörper-Induktion (1,1%) und der Kombination CsA-ME/Ste (3,3%; mit Ak: 4,1%). Einen signifikanten Einfluss auf die Auswahl des initialen immunsuppressiven Regimes mit Antikörper-Therapie konnte für Spendertyp (lebend verwandt/nicht verwandt; $p<0,001$), PRA ≥10% ($p<0,05$) und Anzahl Retransplantationen (≥2; $p<0,05$) beobachtet werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertension, Diabetes mellitus sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei NTx hatten auf die Auswahl der immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach 5 Jahren keinen signifikanten Einfluss. So lag der Anteil der steroidfreien IS nach 5 Jahren bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren nur bei rund 8%, während im Gesamtkollektiv fast ein Drittel (27,8%) der Patienten ohne Steroide therapiert wurde.
Schlussfolgerung: Patienten mit Risikofaktoren wie hoher PRA-Anteil, Retransplantation und mit Lebendspende erhielten häufiger initial eine Induktionstherapie mit Antikörpern. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertension, Diabetes mellitus sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten keinen Einfluss auf die Auswahl der immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach 5 Jahren.

Everolimus versus Mycophenolatemofetil in der Immunsuppression nach der Lungentransplantation – Zwischenanalyse einer prospektiven, randomisierten, klinischen Studie

Strüber M., Fischer S., Simon A.R., Warnecke G., Dierich M., Haverich A., Welte T., Gottlieb J.

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Patienten nach Lungentransplantation (LTx) werden mit einer Dreifachtherapie immunsupprimiert. Hier werden Everolimus versus Mycophenolatemofetil (MMF) in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden verglichen.
In dieser prospektiven, randomisierten und monozentrischen Studie wurden Patienten 28 Tage nach Lungentransplantation in zwei Studienarme (Everolimus und MMF) randomisiert. Eine Zwischenanalyse wurde 12 Monate nach Einschluss von 100 Patienten durchgeführt.
In der Everolimus-Gruppe gab es keine Todesfälle ($p=0,043$). In der MMF-Gruppe verstarben 4 der 50 Patienten innerhalb eines Jahres nach LTx. Eine CMV-Antigenämie war mit 3 Fällen in der Everolimus-Gruppe gegenüber 15 Fällen in der MMF-Gruppe niedriger ($p=0,012$). Bakterielle Infektionen traten häufiger in der Everolimus-Gruppe (23 gegen 10 Fälle) auf ($p<0,05$). Die Inzidenz einer akuten Abstoßungsreaktionen war vergleichbar (60 Everolimus / 52 MMF), ebenso die Inzidenz von BOS (ein Fall pro Gruppe).

Pneumonien (5 Everolimus / 3 MMF) und sonstige Atemwegsinfektionen (23 Everolimus / 31 MMF) waren ähnlich häufig. Die Lungenfunktion stieg auf ein best-FeV1 von 77±18% (Everolimus) und 83±20% (MMF) an. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sank innerhalb der 12 Monate in beiden Gruppen signifikant (p>0,001): von 103±47 ml/min auf 54±22 ml/min (Everolimus) und von 96±34 ml/min auf 48±18 ml/min (MMF).
Zwölf Patienten der Everolimus-Gruppe und dreizehn der MMF-Gruppe wurden nach Änderung der Studienmedikation exkludiert.

Der Überlebensvorteil im Everolimus-Arm der Studie soll durch weiteres Follow-up verifiziert werden. Trotz CMV-Prophylaxe kam CMV-Antigenämie in der MMF-Gruppe häufiger vor. Bakterielle Infektionen wurden bei den mit Everolimus behandelten Patienten öfter beobachtet. Das Hauptproblem beider Gruppen bleibt die Nephrotoxizität. Zukünftige Studien sollten auf die Entwicklung weniger nephrotoxischer Immunsuppression gerichtet werden.

Karsten Conrad, Werner Lehmann, Ulrich Sack, Uwe Schedler (Hrsg.)

Multiparameteranalytik –
Methoden, Applikationen, Perspektiven

Die Veröffentlichung ist der Begleitband des Innovationsforums "Multiparameteranalytik" 2008 in Senftenberg, organisiert und ausgerichtet durch die HomogenAss GmbH in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk Multiplex, dem Wachstumskern BioResponse der Fachhochschule Lausitz, dem Institut für Immunologie der TU Dresden und der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik (GFID) e.V. Das Innovationsforum wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Innovationsinitiative für die Neuen Länder "Unternehmen Region" gefördert mit dem Ziel, eine interdisziplinäre Plattform zum Erfahrungsaustausch zu schaffen und neue Akzente in der Entwicklung und Anwendung von multiparametrischen Technologien zu setzen. Neben der pharmazeutischen Wirkstoffforschung und der medizinischen Diagnostik wurde ein besonderer Fokus auf die Ergebnisse und Entwicklungen im BioResponse-Verbund gelegt. Dieser Verbund wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung über das Programm "Innovative regionale Wachstumskerne" im Zeitraum 2004-2007 gefördert. Die Ergebnisse, die bis zu ersten Produktanwendungen geführt wurden, sind in dieser Schrift dargestellt. Die durch die Partner entwickelte Plattform BioResponse®, bestehend aus dem VideoScan und dem Bead- bzw. Zellarray, kann durch Integration weiterer Testsysteme technologisch erweitert und an eine Vielzahl von Anwendungen und Anwendungsgebieten angepasst werden. So sollen mit dieser Publikation auch Anregungen für künftige Optionen gegeben und für deren Umsetzung notwendige Partnerschaften angeregt bzw. vertieft werden.

336 Seiten, ISBN 978-3-89967-461-3, Preis: 40,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Leber

Auswirkungen der Einführung eines MELD-basierten Allokationssystem auf das Empfängerspektrum und das 3-Monatsüberleben nach Lebertransplantation

Weismüller T.J.[1], Negm A.[1], Becker T.[2], Manns M.P.[1], Strassburg C.P.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany

Da ein reduziertes Überleben nach Lebertransplantation (LTX) bei erhöhtem MELD („Model for end stage liver disease“)-Score vor LTX beschrieben wurde, untersuchten wir die Auswirkungen der seit Dezember 2006 geltenden dringlichkeitsorientierten und MELD-basierten Allokationspolitik auf das Überleben nach LTX.
Nach Ausschluss von Patienten mit fulminantem Leberversagen, Multiorgantransplantation und Lebendspende, wurden die Daten aller vom 01.05.2004 bis 01.05.2008 in Hannover transplantierten erwachsenen Patienten analysiert (n=323). 3-Monats-Überleben sowie Empfänger- und Graftparameter wurden erfasst und die prae- (n=220) und post-MELD-Kohorte (n=103) mittels Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse, Mann-Whitney- und Fisher-Test verglichen.
Empfänger der post-MELD-Kohorte hatten vor LTX einen höheren MELD-Score (18,6 vs. 14,8 p=0,002), basierend auf einem erhöhten Serumkreatinin (103,6 vs. 84,9µmol/l, p=0,002), einer höheren INR (1,62 vs. 1,42, p=0,008) und einem erhöhten Serumbilirubin (171 vs. 78µmol/l, p=0,044). Hauptindikationen in der prae- und der post-MELD-Kohorte waren: alkoholtoxische Zirrhose (19,1% vs. 16,5%), PSC (19,1% vs. 10,7%), Hepatitis-C (15,9% vs. 15,5%), Hepatitis-B (10,5% vs. 9,7%) und hepatozelluläres Karzinom (HCC) (16,4% vs. 23,3%). Empfänger der post-MELD-Kohorte waren älter (50,9 vs. 47,9 Jahre, p=0,025). Spender der post-MELD-Kohorte waren tendenziell jünger (48,1 vs. 49,9 Jahre, p>0.05), die CIT nahm signifikant ab (635 vs. 696 min, p=0.001). Die Operationsdauer nahm zu (245 vs. 218 min, p<0.001) und korrelierte signifikant mit MELD und INR am Operationstag. Das 3-Monatsüberleben sank von 88,6% vor auf 79,6% nach Umstellung des Allokationssystems (p = 0,03).
Die bevorzugte Transplantation von Patienten mit höherem MELD führte in unserem Zentrum zur signifikanten Abnahme des 3-Monatsüberlebens. Neben der Dringlichkeit sollte daher bei der Organallokation auch die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation berücksichtigt werden.

Entwicklung und Validierung eines Scores für den chirurgischen Schwierigkeitsgrad mit signifikantem Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation

Schrem H.[1], Till N.[1], Hoy L.[2], Kleine M.[1], Bektas H.[1], Becker T.[1], Klempnauer J.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Biometrie, Hannover, Germany

Fragestellung: Der Einfluss des chirurgischen Schwierigkeitsgrades auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation ist bisher nicht quantifizierbar. Das Ziel dieser Untersuchung ist die Entwicklung und Validierung eines Scores zur Erfassung des chirurgischen Schwierigkeitsgrades mit signifikantem Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation (SCS-Score).
Methodik: Die Daten von 2114 konsekutiven Lebertransplantationen, die in unserem Zentrum zwischen dem 01.01.1983 und dem 31.12.2005 durchgeführt wurden, sind retrospektiv erfasst und für die Entwicklung und Testung verschiedener Model-Scores verwendet worden. Alle Transplantationen wurden in zwei Gruppen 0 und 1 randomisiert. Die Gruppe 0 wurde für das Score-Design verschiedener Model-Scores mit Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation verwendet und die Gruppe 1 für die Score-Validierung. Die allgemeine Anwendbarkeit des validierten Scores wurde mit verschiedenen Subgruppen aller Transplantationen weiter getestet.

Ergebnisse: Die ordinalen binären Variablenwerte (0=nein, 1=ja) für Pfortaderthrombose, Pfortaderinterposition, aortale Anastomose, Splenektomie und Retransplantation zum Zeitpunkt der Transplantation wurden im validierten SCS-Score gleichgewichtet pseudometrisch addiert. Der SCS-Score demonstrierte in beiden Gruppen 0 und 1 einen höchst signifikanten Einfluss (p<0,001) auf die 30-Tagemortalität, das 5-Jahrespatientenüberleben, das 5-Jahrestransplantatüberleben sowie das Langzeitpatientenüberleben (Exp(B) = 1.6) und das Langzeittransplantatüberleben (Exp(B)=1.5). Die Subgruppenanalyse bestätigte diesen signifikanten Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben für die Vollorganlebertransplantation (p>0,001), die Split-Lebertransplantation (p<0,005), sowie für die Empfängeraltersguppen 1-18 Jahre (p<0,05), 19-60 Jahre (p<0.001) und über 60 Jahre (p<0.05) und die Epochen 3 (p<0.001) und 4 (p<0.001) (Epochen 3 und 4: 01.01.1994 - 31.12.2005).
Schlussfolgerung: Der chirurgische Schwierigkeitsgrad ist ein signifikanter Faktor mit Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation und kann mit dem SCS-Score pseudometrisch quantifiziert werden.

In-Hospital-Letalität nach Lebertransplantation in Abhängigkeit vom MELD-Score – eine Analyse der BQS-Daten 2007

Thölen F.A.[1], Kutschmann M.[1], Bungard S.[1], Otto G.[2]

[1]BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, Düsseldorf, Germany, [2]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Transplantationschirurgie, Mainz, Germany

Fragestellung: Die Allokation für elektive Lebertransplantationen durch Eurotransplant erfolgt seit dem16. Dezember 2006 anhand des MELD-Score. Hierdurch wurde die Dringlichkeit der Transplantation objektiver abgebildet und eine Verringerung der Wartelistenletalität erreicht. Die vorliegende Untersuchung geht der Frage nach, ob die kurzfristige Erfolgsaussicht der Lebertransplantation unter den Bedingungen der Lebertransplantation in Deutschland ebenfalls durch den MELD-Score beschrieben werden kann.
Methodik: Es wurden die Daten der BQS-Bundesauswertung 2007 von Patienten über 16 Jahre mit elektiver, isolierter Lebertransplantation herangezogen, deren Leberallokation nach dem labMELD erfolgte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit standard exception. Nach der Höhe des MELD-Score erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen (MELD <11, 11-20, 21-30 und >30). Für jede Gruppe wurde die In-Hospital-Letalitätsrate als kategoriale Größe ermittelt. Die Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.
Ergebnis: Für das Erfassungsjahr 2007 wurden die Daten von 1.007 Patienten an die BQS übermittelt. Die definierten Einschlusskriterien erfüllten 584 Patienten. Für dieses Patientenkollektiv wurde eine In-Hospital-Letalitätsrate von 17,3% beobachtet. In den Gruppen I bis IV lag sie bei 7,8% (9/115), 9,6% (18/169), 21,7% (40/184) und 34,7% (34/98). Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen waren statistisch signifikant (p< 0,05).
Schlussfolgerung: Die In-Hospital-Letalität nach isolierter elektiver Lebertransplantation ist mit der Höhe des MELD-Scores vor der Transplantation assoziiert. Die Ergebnisse der Untersuchung können bei der Entwicklung eines Risikoadjustierungsmodells für den Vergleich der In-Hospital-Letalitätsraten der Transplantationszentren genutzt werden. Darüber hinaus können BQS-Daten Informationen für eine Risiko-Nutzen-Analyse und damit für eine Weiterentwicklung des Allokationsprozesses liefern.

Aktuelle Aspekte in der Lebertransplantation – Auswirkungen und Erfahrungen 1 Jahr nach Einführung des MELD-Scores

Quante M., Bartels M., Benckert C., Thelen A., Uhlmann D., Jonas S.

Universitätsklinikum Leipzig, Chirurgische Klinik II, Leipzig, Germany

Einleitung: Am 16. Dezember 2006 wurde das bisherige Allokationssystem zur Lebertransplantation, welches im Wesentlichen auf der Wartezeit bzw. dem CHILD-Turcotte-Pugh(CTP)-Score basierte, im Eurotransplant-Bereich durch den MELD-Score abgelöst. Ein Jahr nach Einführung des MELD-Scores soll dessen Einfluss auf das früh-postoperative Outcome nach Lebertransplantation analysiert werden.

Methodik: Im Rahmen der Datenerhebung wurden 2 Zeiträume miteinander verglichen: Zeitraum A 12/2005-15/12/2006 mit 42 Lebertransplantationen vs. Zeitraum B 16/12/2006-12/2007 mit 52 Lebertransplantationen.
Ergebnisse: In Zeitraum B erfolgte eine Organzuteilung (ohne HU-Patienten) bei einem mittleren MELD-Score von 22,4 Punkten gegenüber 16,3 Punkten im Vergleichszeitraum. Ohne Karzinompatienten (HCC), welche im neuen Allokationssystem aufgrund ihres Tumorleidens eine formale Hochstufung der Dringlichkeit (matchMELD) erhalten, lag der mittlere MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation im Zeitraum B sogar bei 25,3 Punkten. Die mittlere Wartezeit bis zur Transplantation sank (ohne HU-Patienten) von 12,10 auf 7,97 Monate. Der Anteil marginaler Organe stieg von 24% auf 60%. Der Anteil der Karzinompatienten stieg von 12% auf 21%. Die mittlere Dauer des postoperativen Intensivaufenthaltes stieg von 16,78 Tage auf 25,13 Tage, die des gesamten Klinikaufenthaltes von 30,29 Tage auf 43,39 Tage. Während die 90-Tage-Letalität gleich blieb, stieg insbesondere die Rate der postoperativen Infektionen von 26% auf 50%.
Schlussfolgerung: Im ersten Jahr nach Einführung des MELD-Allokationssystems ist es zu einer eindeutigen Direktion der Organe zugunsten der bereits schwerer erkrankten Patienten bei deutlich verkürzter Wartezeit gekommen. Dennoch gibt es keinen Anstieg der 90-Tage-Letalität, wenn auch die Intensiv- und Hospitalverweildauer sowie die Infektionsrate deutlich erhöht sind. Vor allem Karzinompatienten mit einem HCC profitieren aufgrund des neuen matchMELD.

Reperfusion injury to steatotic rat livers after transplantation can be attenuated with a modified HTK solution

Liu Q.[1], Nickkholgh A.[1], Bruns H.[1], Mohr E.[1], Flechtenmacher C.[2], Zorn M.[3], Büchler M.W.[1], Rauen U.[4], Schemmer P.[1]

[1]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Germany, [2]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Pathologie, Heidelberg, Germany, [3]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Innere Medizin I und Klinische Chemie, Heidelberg, Germany, [4]Universitätsklinik Essen, Institut für Physiologische Chemie, Essen, Germany

Background: Ischemia/reperfusion injury (IRI) is still an obstacle especially in fatty livers. Most recently a modified histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution, Custodiol-N, has been developed. This solution contains N-acetyl-histidine as buffer, the amino acids aspartate, glycine, alanine, and arginine to limit ischemic injury and to improve reperfusion and the iron chelators deferoxamine and LK 614 to inhibit cold-induced cell injury. This study was designed to test the effects of Custodiol-N on IRI to fatty livers in a rat liver transplantation model.
Methods: Moderate steatosis was induced by a single dose of ethanol (8 g/kg BW) to female Sprague-Dawley (SD) donor rats 20h before organ harvest. Livers were harvested and cold stored at 4°C for 8 hours with either HTK solution or Custodiol-N before transplantation. Serum transaminases and histology were compared at 1h, 8h and 24h after reperfusion (n=8 animals per group). Survival was compared after 7 days.
Results: Custodiol-N significantly improved permanent survival from 12.5% in controls to 87.5% after 7 days. Further, Custodiol-N decreased the release of AST, ALT and LDH to up to 25% (e.g. AST after 24h 14456 ± 11493 vs. 4584 ± 2340) of controls ($p<0.05$). These results were confirmed by histology.
Conclusions: These results clearly demonstrate that Custodiol-N is superior to the traditional HTK solution in experimental fatty liver transplantation.

Erhöht die Allokation nach MELD den Therapieaufwand und verschlechtert sie das Outcome nach Lebertransplantation?

Reinhardt R.[1], Treckmann J.[1], Mathe Z.[1], Saner F.[1], Neuhaus J.[1], Hartmann M.[2], Kaiser G.[1], Peters J.[2], Paul A.[1]

[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Essen, Germany

Einleitung: Die Leberallokation wird seit Dezember 2006 auch in Deutschland nach dem MELD-Score („Modell for endstage liver disease") durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen Verlauf sowie das Überleben seit Einführung des MELD zu überprüfen.
Methoden: 127 Patienten (>18 Jahre) nach orthotroper Lebertransplantation (12/2006 bis 7/2008) wurden konsekutiv, retrospektiv erfasst und abhängig vom MELD in drei Gruppen unterteilt (Gruppe I MELD ≤ 20, n = 41, Gruppe II MELD 21-30, n = 41, Gruppe III MELD ≥ 31, n = 45). Ausgewertet wurden die Kriterien Grunderkrankung, Wartezeit, Operationsdauer, Krankenhausaufenthalt, Intensivaufenthalt, Beatmungszeit und 30-Tage-Überleben.
Ergebnisse: Die Wartezeit betrug 338 (Gruppe I) bzw. 33 Tage (Gruppe II), die Intensivverweildauer 4 (Gruppe I) bzw. 5 Tagen (Gruppe II) und die Beatmungszeit 18 (Gruppe I) bzw. 21 Stunden (Gruppe II). Von diesen unterschied sich Gruppe III mit einer Wartezeit von 5 Tagen, einer Intensivverweildauer von 15 Tagen und einer Beatmungszeit von 47 Stunden signifikant (alle Angaben im Median). Die Krankenhausmortalität fiel mit 39% signifikant höher aus als in Gruppe I und II (15 und 13%; p=0,0062). Bei den 21 HU gelisteten Patienten lag die Krankenhausmortalität bei 38% und damit ebenfalls signifikant höher als in den Gruppen I und II. Das 30-Tage-Überleben der Gruppe III war mit 68% signifikant niedriger als in den anderen Gruppen (p=0,012).
Schlussfolgerung: Auch wenn eine MELD-basierte Allokation potentiell die Letalität auf der Warteliste verringert, so geht sie mit einem erheblich höheren Therapieaufwand und einer deutlich erhöhten Letalität einher.

Impact of CCR5D32 mutation on ischemic type biliary lesions after liver transplantation

Ruth I.[1], Hoppe-Lotichius M.[1], Lautem A.[1], Sprinzel M.[2], Thies J.[1], Otto G.[1]

[1]Uniklinik Mainz, Abteilung für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Mainz, Germany, [2]Uniklinik Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Germany

ITBL occur after LT with a reported incidence of up to 26% and lead to considerable morbidity, graft loss, and even mortality. The CC-chemokine receptor 5delta32 (CCR5D32) mutant has been shown to be a major risk factor for the development of ITBL after LT.
374 LT (incl. 36 retransplantations) performed between 09/1997 and 12/2007 (116 female, 222 male) were included in the study. The CC-chemokine receptor 5 was analyzed by PCR. ITBL were identified by increased parameters of cholestasis and imaging of the bile ducts.
CCR5D32 (3 homocygous, 45 heterocygous) were identified in 48 patients. ITBL occurred in 35 of the 322 wild-type transplantations and in 12 of 52 grafts in patients with CCR5D32 mutation (p= 0.022). 70 % of all ITBL occurred within 6 months, 90 % of all ITBL occurred within 12 months.
Patient survival was reduced in patients with CCR5D32 to 61 % (5 years) versus 75 % in patients with wild type (p=0.011). Graft survival was equally reduced. CCR5Δ32 showed no influence on reinfection, retransplantation, and fibrosis in patients with hepatitis C (p=0,721). In patients with CCR5Δ32 mutation the mode of perfusion was without influence on the occurrence of ITBL (p=0.366) whereas in patients with wild type arterial back-table (AP) perfusion was capable of preventing ITBL (p=0.009).
CCR5Δ32 was shown to still be a significant risk factor for the development of ITBL following LT and leads to an reduction of patient and graft survival. ITBL may be prevented by AP in patients with wild type.

Die MELD-basierte Allokation führt zur Kosten-Steigerung im Krankenhaus: Ein Zentrumsbericht

Schemmer P.[1], Hillebrand N.[1], Schneider T.[2], Hinz U.[1], Büchler M.[1], Schmidt J.[1]

[1]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Germany, [2]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Stabstelle Controlling, Heidelberg, Germany

Einleitung: Seit dem 16.12.2006 erfolgt die Leberallokation MELD-basiert. Der Einfluss auf die Kosten einer Transplantation ist unklar.
Methoden: Bei 256 von 283 Lebertransplantationen (01.01.05-08.12.07) konnten alle Kosten vollständig erhoben werden. 49 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen (Retransplantationen, HU-Patienten und Patienten mit 30-Tagesmortalität). Die verbleibenden 207 Kostensätze wurden den korrespondierenden MELD-Scores gegenübergestellt. Zusätzlich wurden 84 Fälle nach MELD-basierter Leberallokation mit 123 Fällen der vor-MELD-Ära verglichen.
Ergebnis: Die Kosten für eine Lebertransplantation korrelieren (r^2=0,028) mit dem labMELD-Score des Empfängers. Child-Stadium und Kosten korrelieren nicht. Der Ressourcenverbrauch bei HU-Patienten ist signifikant erhöht. Die MELD-Scores können in 4 Kostengruppen (I: 6-10, II: 11-18, III: 19-24, IV: >24) eingeteilt werden, zwischen denen eine Differenz von 15.672 ± 2.233 Euro besteht ($p<0,05$). Die in der MELD-Ära bei Allokation um 9 Punkte signifikant höheren labMELD-Scores gehen mit einem medianen Anstieg der Fallkosten um 11.650 Euro ($p<0,05$) einher. Die Indikation spielt hinsichtlich der Kosten einer Transplantation keine Rolle.
Schlussfolgerung: Wie diese Arbeit weisen aktuelle Studien darauf hin, dass kränkere Patienten mehr Ressourcen im Health-Care-Bereich benötigen. Die MELD-basierte Allokation führt zum Anstieg der Kosten der Lebertransplantation.

De novo HCC nach Lebertransplantation: Fallbeschreibung eines de novo HCC in ITBL (Ischemic type biliary Lesions) 17 Jahre nach Transplantation

Heise M.[1], Schuchmann M.[2], Düber C.[3], Otto G.[1]

[1]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Abt. für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Pankreas und Gallenwegen, Mainz, Germany, [2]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany, [3]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Mainz, Germany

Einleitung: Rezidive eines HCC nach Lebertransplantation sind beschrieben. Die Entstehung von de novo HCC nach Lebertransplantation sind dagegen selten. Diese Kasuistik beschreibt den Fall eines de novo HCC in einer ITBL-geschädigten Transplantatleber 17 Jahre nach Transplantation wegen eines akuten Leberversagens unklarer Genese.
Kasuistik: Im Jahre 1989 wurde bei einer 23-jährigen Frau wegen eines akuten Leberversagens unklarer Genese eine Lebertransplantation durchgeführt.
Vier Jahre nach der Lebertransplantation wurden bei rezidivierenden Cholangitiden ITBL nachgewiesen, die mit Münchner-Drainagen behandelt wurden. Im Jahre 2000 konnte histologisch eine Leberzirrhose nachgewiesen werden, die jedoch bei der Patientin keinerlei Komplikationen zeigte und bis zum Jahre 2006 stabil verlief. Im März 2006, also 17 Jahre nach der Lebertransplantation wegen eines akuten Leberversagens unklarer Genese, wurde ein de novo HCC radiomorphologisch und schließlich histologisch diagnostiziert. Zwischen Mai und November 2006 erhielt die Patientin 5-mal eine Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Mitomycin C® und Lipiodol® als Bridging auf der Warteliste zur Lebertransplantation, bevor im November 2006 die Patientin erfolgreich retransplantiert wurde. Der postoperative Verlauf war bis auf eine einmalige akute Abstoßung, die mit einer Cortisonstoßtherapie erfolgreich behandelt wurde, komplikationslos. Zwei Jahre nach Retransplantation lebt die Patientin rezidiv- und beschwerdefrei.
Zusammenfassung: Diese Kasuistik beschreibt zum ersten Mal den ungewöhnlichen Fall eines de novo HCC aufgrund von ITBL 17 Jahre nach Lebertransplantation

wegen eines akuten Leberversagens unklarer Genese und unterstreicht sowohl die Bedeutung von ITBL nach Lebertransplantation als auch das Risiko für die Entwicklung eines HCC in einer durch ITBL geschädigten Leber.

Steroidfreie Immunsuppression nach Lebertransplantation unter Basistherapie mit Advagraf – erste Ergebnisse

Moench C.[1], Hofmann W.P.[2], Knaak J.M.[1], Woeste G.[1], Strey C.[1], Zeuzem S.[2], Bechstein W.O.[1]

[1]Johann Wolfgang Goethe-Universität, Allgemeine und viszerale Chirurgie, Frankfurt am Main, Germany, [2]Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik I, Frankfurt am Main, Germany

Fragestellung: Eine steroidfreie Immunsuppression (IS) hat sich insbesondere im Hinblick auf metabolische Komplikationen nach Lebertransplantation bewährt. Wir berichten über Ergebnisse der streroidfreien IS unter Basistherapie mit Advagraf (once-per-day formulation).
Methodik: N=37 Patienten (16 Frauen, 21 Männer, Alter 22-69, MELD 8-40) wurden in die prospektive Untersuchung von 06/2007 bis 09/2008 eingeschlossen. Intraoperativ wurde die IS mit Daclizumab induziert. Die Erhaltungstherapie wurde mit einer Kombination aus Advagraf (FK506, Zielspiegel 5-7ng/ml) sowie MMF (2 x 1g/d) realisiert. Streoide wurden zu keinem Zeitpunkt verabreicht.
Ergebnis: 3 Patienten sind nach Transplantation verstorben (2 x Sepsis d37, d51, 1 x kardiales Versagen d1). 34 Patienten leben aktuell. Re-Transplantationen wurden nicht notwendig. Die Indikation zur Transplantation waren n=17 nutritiv-toxische Zirrhose, n=13 HCV, n=5 HBV, n=2 andere Ursachen, ein HCC lag in n=13 Fällen vor. Die FK506-Zielspiegel wurden bei allen Patienten unter täglicher Einmalgabe von Advagraf ohne Probleme erreicht. Insgesamt wurden 3 akute Rejektionen (RAI4 n=2, RAI 6 n=1) aufgrund des klinischen Verdachtes histologisch untersucht und gesichert (8,1%), lediglich eine davon wurde mit Steroidstoß behandelt. 2 Rejektionen waren unter Intensivierung der Basis-IS reversibel. N=2 Patienten wurden aufgrund von Neurotoxizität auf Cyclosporin A umgestellt. Bei 32 Patienten konnte die FK506-basierte IS beibehalten werden, wobei 2 weitere Patienten auf Prograf umgestellt wurden, 30 Patienten erhalten weiterhin eine Dauertherapie mit Advagraf. Folgende metabolische und infektiöse Nebenwirkungen traten auf: Posttransplant-diabetes-mellitus 8%, Hypercholesterinämie 5%, Hyperlipidämie 4%, CMV-Infektion 6% und arterielle Hypertension 20%.
Schlussfolgerung: Eine steroidfreie IS unter Advagraf zeigt ein exzellentes postoperatives Ergebnis mit niedrigen Rejektionsraten und wenig metabolischen Nebenwirkungen.

Tissue Engineering von primären Rattenhepatocyten auf dreidimensionalen Nano-Polymeren für den Einsatz in der Pharmakologie/Toxikologie

Bierwolf J.[1], Deichmann S.[1], Erbes J.[1], Stieglitz C.[1], Toronyi E.[1], Nashan B.[1], Feng K.[2], Ma P.X.[2], Lütgehetmann M.[3], Pollok J.-M.[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Transplantations-Center, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany, [2]University of Michigan, Department of Biomedical Engineering, Ann Arbor, MI, United States, [3]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik 1, Hamburg, Germany

Fragestellung: Da Hepatocyten metabolisch hochaktive Zellen sind, kann deren In-vitro-Kultur zur Lösung toxikologischer Fragestellungen eingesetzt werden. Momentan werden statische 2D-Zellkultursysteme für Arzneimittelstudien eingesetzt, wobei unter anderem der rasche Verlust leberzellspezifischer Funktionen und eine niedrige Besiedlungseffizienz problematisch sind. Dreidimensionale Nano-Polymergerüste imitieren die In-vivo-Situation der Zellen und eine stabile 3D-Kultur könnte entscheidend zur Etablierung der Nutzung von Zellkultursystemen in der Arzneimittelforschung beitragen.
Methodik: Kollagenbeschichtete Nano-Polymere wurden mittels zweier verschiedener Verfahren mit primären Rattenhepatocyten besiedelt. Die besiedelten Polymere wurden unter Standardbedingungen kultiviert. Die Effizienz der Zellbesiedlung wurde über den DNA-Gehalt detektiert. Die Zellvitalität und das Vorhandensein leberzellspezifischer Funktionen wurden zu verschiedenen Kulturzeiten gemessen. Die Aktivität leberspezifischer Faktoren und die Funktion des Cytochrome P450-En-

zymsystems wurden über die Färbung mit Immunfluoreszenzfarbstoffen ermittelt.
Ergebnis: Die Nutzung von Zentrifugalkraft bei der Polymerbesiedlung und die somit verbesserte Besiedlungseffizienz führen im Zusammenhang mit der Dreidimensionalität der Polymere zu einer signifikant höheren Zelldichte im Vergleich zur bisher genutzten 2D-Monolayerkultur. Eine hohe Zellvitalität und eine ausgeprägte Glycogeneinlagerung konnten über HE- und PAS-Färbung nachgewiesen werden. HNF-4 positive Zellen wurden noch am 7. Kulturtag ermittelt. Die Präsenz des Gap-junction-Proteins Connexin32 beweist die Möglichkeit der Kommunikation zwischen aggregierten Zellen noch am letzten Kulturtag. Zudem konnten die Anlage von Gallekanalikuli und die bipolare Konfiguration der 3D-kultivierten Hepatocyten über die Immunfluoreszenzfärbung des spezifischen Markers Zo-1 dargestellt werden. Die P450-Enzymfunktion war über die gesamte Kulturzeit vorhanden.
Schlussfolgerung: Die Vorteile unserer 3D- gegenüber der bislang genutzten 2D-Monolayerkultur in Bezug auf die Besiedlungseffizienz und den längerfristigen Erhalt hepatocytenspezifischer Funktionen wurden somit nachgewiesen.

Kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation führt zu persistierender Normalisierung des Glukosestoffwechsels bei Typ-2-Diabetikern mit Leberzirrhose – Erfahrungen bei 14 Patienten mit einem medianen Follow-up von 92 Monaten

Kornberg A.[1], Bärthel E.[1], Habrecht O.[1], Katenkamp K.[2], Tannapfel A.[3], Sappler A.[1], Settmacher U.[1]

[1]Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany, [2]Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Pathologie, Jena, Germany, [3]Universitätsklinikum Bochum, Bochum, Germany

Hintergrund: Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose leiden unter einer peripheren Insulinresistenz mit Ausbildung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus (DM), der nach isolierter Lebertransplantation meist fortbesteht und das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht. Unsere Hypothese war es, dass trotz erhöhten nativen C-Peptidspiegels durch eine additive Pankreastransplantation bei diesen Patienten Insulinfreiheit durch Überwindung der Insulinresistenz erreicht werden kann.
Methoden: 14 Patienten mit einer Leberzirrhose und einem insulinpflichtigen Typ 2 DM (medianer Insulinbedarf 50IE/Tag) wurden zwischen 1998 und 2002 einer kombinierten en-bloc Leber-Pankreastransplantation (LPTx) unterzogen. Die exokrine Drainage erfolgte mittels Duodeno-Duodenostomie. Alle Patienten erhielten eine Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression. Es erfolgte die regelmäßige Bestimmung von HbA1C, Insulin und C-Peptid-Spiegel. Mittels OGTT und Glucagon-Test wurde die sekretorische ß-Zell-Funktion evaluiert. Insulinresistenz und Insulinsensitivität wurden mittels „Homeostasis Model Formula“ (HOMA-IS) berechnet.
Ergebnisse: Das mediane Follow-up nach LPTx beträgt aktuell 92,5 Monate (1,5-118 Monate). Alle Patienten waren unmittelbar nach der Transplantation insulinfrei. Der Nüchtern-Blutzucker-Spiegel normalisierte sich innerhalb von 48 Stunden bei allen Patienten. Der mittlere HbA1C-Spiegel fiel innerhalb von nur 3 Monaten von 7.6 ± 0.7% auf 4.9 ± 0.6% ($P < 0.001$). Alle Patienten zeigten eine „high response“ im Glucagon-Test. Die Insulinsensitivität (HOMA-IS-Normwert: 0,5-1) verbesserte sich signifikant von 0,14 ± 0,5 auf 0,3 ± 0,14 nach 12 Monaten (P=0,008). Im Langzeitverlauf kam es nur bei einem Patienten (114 Monate post-LPTx) zu einem Rezidiv der Insulinabhängigkeit mit Entwicklung von signifikanter Makroangiopathie (7,1%).
Schlussfolgerungen: Unsere Daten implizieren, dass bei insulinpflichtigen zirrhotischen Diabetikern durch ein Lebertransplantat die periphere Insulinresistenz reduziert und durch die additive Transplantation eines funktionierenden Pankreas diese funktionell durchbrochen werden kann.

Perioperative acute renal failure in liver transplant recipients in the MELD era: Influence of an individualized immunosuppressive regimen with delayed CNI

Farkas S.A.[1], Doenecke A.[1], Schnitzbauer A.A.[1], Scherer M.N.[1], Loss M.[1], Banas B.[2], Obed A.[1], Schlitt H.-J.[1]

[1]Klinikum der Universität Regensburg, Chirurgie, Regensburg, Germany, [2]Klinikum der Universität Regensburg, Nephrologie, Regensburg, Germany

Background: MELD score based liver allocation selects for patients with renal dysfunction prior to liver transplantation (LTx). CNI therapy induces acute and chronic renal dysfunction. Due to the MELD allocation, we changed our standard immunosuppressive – starting CNIs on day 1 – to an individualized CNI delay replaced by MMF in patients with increased risk of kidney failure. The aim of our study was to investigate the impact of this individualized CNI regimen on the need for renal replacement therapy, kidney function and on graft rejection.
Methods: LTx patients from 2004-2006 (pre-MELD era) were compared to recipients allocated during the MELD era (2007). GFR-MDRD was calculated at LTx, 90 days and 180 days after LTx. If clinical signs of acute rejections occurred biospies were performed.
Results: (see table) The GFR was worse at LTx in patients in the MELD- (57 median) than in the pre MELD era (52). Only individualized CNI delay increased kidney function at 3 and 6 months (57) post LTx.

Summary: Although our patients had a higher MELD score at LTx in the MELD era than in the pre-MELD era, no increase in need of renal replacement therapy was found. On the contrary, we found that patients who needed renal replacement therapy after LTX were shorter on dialysis in the MELD era than in the pre-MELD era. Moreover, kidney function (GFR) improved over time after LTx with individualized CNI delay. Organ survival was not compromised. A prospective, randomized trial is started to confirm these data (PATRON Trial).

	pre-MELD era 136 patients Median (Range)	MELD era 57 patients Median (Range)
MELD at transplantation	18 (6-40)	24 (6-40)
Number of patients needing renal replacement therapy pre-transplant	6 (4,4%)	4 (7%)
Number of patients needing renal replacement therapy post-transplant	42 (31%)	18 (31%)
Days of renal replacement therapy post transplant (in patients needing renal replacement therapy)	25,5 (1-206)	12,5 (1-149)
Biopsy proven acute rejections (BPRA)	49 (34%)	12 (21%)

Marginal organs do not impair liver allograft recipient one year overall and organ survival

Schnitzbauer A.A., Abu Ajaj W., Dönecke A., Tsui T.-Y., Scherer M.N., Schlitt H.J., Obed A.

Regensburg University Hospital, Department of Surgery, Regensburg, Germany

Background: The number of patients awaiting liver transplantation is steadily increasing with a growing shortage of donor organs. Furthermore, a large number of organs allocated has to be regarded as marginal organs. These organs have to be accepted by transplant centers to be able to overcome organ shortage.
Patients and methods: Between 2003 and 2006 a total of 125 patients received a whole organ liver allograft. Marginal organs (MO) were defined as organs showing at least 2 of the following 5 attributes in the donor: donor>60 years, CIT>10h, sodium>150 mmol/L, BMI>25, ICU>7 d. MO-recipients were compared with a

group of non-marginal organ (NMO)-recipients. The primary end-point was one year survival. Secondary end-points were 1-year graft survival, number of retransplantations, number of acute rejections, biliary complications and liver function after one year.

Results: Seventy patients (56%) received a MO and 55 (44%) received a NMO. Demographic data and MELD scores were similar in both groups. One year survival was 82% in the MO and 86% in the NMO group revealing no significant differences between groups (p=0.339). One year graft survival MO 75% vs. NMO 79% (p=0,755), acute rejections MO 33% vs. NMO 20% (p=0,156) and number of retransplantations MO: 5 vs NMO: 3 (p=0.906) did not reveal significant differences between groups. Biliary complications MO 48% vs. NMO 28% revealed significant differences (p=0.037).

Conclusion: Marginal donor organs do not impair one year overall and organ survival but result in an increased number of biliary complications.

Ergebnisse einer Match-pair-Analyse Resektion versus Transplantation beim hepatozellulären Karzinom

Schrem H., Schulte A., Becker T., Klempnauer J., Bektas H.

Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany

Einleitung: Für Fälle mit vergleichbaren klinischen Eigenschaften mit relevantem Einfluss auf die Ergebnisse nach Leberresektion bzw. Lebertransplantation einschließlich des Patientenalters, des Geschlechtes, des UICC-Stadiums, des histologischen Gradings und dem Vorliegen bzw. dem Nichtvorliegen einer Zirrhose werden immer noch Daten benötigt, die eine Beurteilung des Stellenwertes beider operativer Behandlungsverfahren im direkten Vergleich zulassen.

Methoden: Es wurde eine Match-pair-Analyse durchgeführt. In unserem Krankengut wurden insgesamt jeweils 84 Patienten nach Resektion und nach Transplantation identifiziert, die nach den Match-Kriterien Alter (über bzw. unter 61,5 Jahre = Median aller 84 resezierten und 84 transplantierten Patienten), Geschlecht (männlich/weiblich), UICC-Stadium (I-IV), Grading (1-3) und Leberzirrhose (ja/nein) übereinstimmten und Match-Paare bilden konnten. Das 3-Jahrespatientenüberleben, das 5-Jahrespatientenüberleben, das krankheitsfreie Überleben nach 3 und nach 5 Jahren wurden jeweils mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Ergebnisse: Die Lebertransplantation zeigte im Vergleich zur Leberresektion bessere Ergebnisse für die 30-Tage-Mortalität (7,1% versus 9,7%), das 3-Jahrespatientenüberleben (74,5% versus 68,1%), das 5-Jahrespatientenüberleben (61,1% versus 54,6%), sowie für das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren (72,2% versus 66,2%) und nach 5 Jahren (59,2% versus 53,1%). Lediglich die Intensivstationsaufenthaltsdauer war im Mittel signifikant länger nach Transplantation (p<0.001).

Schlussfolgerung: Der Stellenwert der Lebertransplantation in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms ist im Vergleich zur Leberresektion unbestreitbar und erreicht im direkten Vergleich bessere Langzeitergebnisse.

Niere

Die Bedeutung der Toll-like Rezeptoren 2 und 4 für den renalen Ischämie/Reperfusionsschaden

Lutz J.[1], Baumann M.[1], Strobl M.[1], Schmaderer C.[1], von Eynatten M.[1], Benz M.[2], Kirschning C.[3], Heemann U.[1]

[1]Klinikum rechts der Isar, Abt. f. Nephrologie, München, Germany, [2]Kinderklinik der Universität München, Abt. f. Nephrologie, München, Germany, [3]Klinikum rechts der Isar, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, München, Germany

Toll-like Rezeptoren (TLRs) sind als Teil des angeborenen Immunsystems an der Vermittlung von Entzündungsreaktionen beteiligt. Diese Entzündungsreaktionen sind für die Schädigung des Nierengewebes nach Ischämie/Reperfusion (I/R) von Bedeutung. Erste Untersuchungen belegen, dass der TLR-4 an der Vermittlung solcher Ischämie-/Reperfusionsschäden in der Niere beteiligt ist. Welche Bedeutung weitere TLRs, insbesondere der TLR-2, für die Entwicklung des renalen Ischämie-/Reperfusionsschadens haben, ist bisher nicht klar. Wir fragten, welche Bedeutung die TLRs 2 und 4 für die Entwicklung eines renalen Ischämie-/Reperfusionsschadens haben.
TLR-2, TLR-4 und TLR-2/4 knock out Mäuse (n=8/Gruppe) erhielten eine renale Ischämie (45 Min.) durch Abklemmen der rechten Nierenarterie gefolgt von der Entfernung der kontralateralen Niere. Der Beobachtungszeitraum endete nach 24 Stunden. Als Kontrollen dienten Wildtyptiere (n=8).
Tiere mit einem TLR-2/4-Doppelknockout hatten ein signifikant geringeres Kreatinin und einen geringeren Harnstoff-N sowie einen geringeren histologischen Gewebeschaden und eine geringere Anzahl apoptotischer Tubuluszellen als die Wildtyp-Kontrollen. Die NF-kB-Aktivierung war bei den TLR2/4 -/- Tieren signifikant niedriger. Die TLR-Einzelknockout-Tiere hatten Werte, die zwischen denen der Wildtyptiere und denen der Doppelknockout-Tiere lagen. Die Infiltration mit Makrophagen und Lymphozyten sowie die Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF-a) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.
Insgesamt beeinflussen die TLRs 2 und 4 die Entwicklung des renalen Ischämie-/Reperfusionsschadens. Allerdings lässt sich die beste protektive Wirkung im Hinblick auf den renalen Ischämie-/Reperfusionsschaden in den TLR2/4-Doppelknockout-Tieren erreichen. Möglicherweise hat der Einfluss auf entzündliche Effektormechanismen während der initialen Phase nach I/R eine größere Bedeutung als der auf die Apoptose.

Verzögerte Calcineurin-Inhibitor (CNI)-freie, Sirolimus (SRL)-basierte Immunsuppression nach Nierentransplantation ist sicher. Erste Ergebnisse nach Abschluss der prospektiven, randomisierten, Multizenter- SMART- Studie

Jauch K.-W.[1], Pratschke J.[2], Hugo C.[3], Krämer B.[4], Hakenberg O.[5], Brockmann J.[6], Andrassy J.[1], Guba M.[1], SMART-Studiengruppe

[1]LMU, München, Klinikum Großhadern, Chirurgie, München, Germany, [2]Charité, Campus Virchow, Universität, Chirurgie, Berlin, Germany, [3]Nephrologie, Universität, Erlangen, Germany, [4]Nephrologie, Universität, Regensburg, Germany, [5]Urologie, Universität, Rostock, Germany, [6]Chirurgie, Universität, Münster, Germany

Einleitung: Die hohe Rate an Nebenwirkungen, Therapieabbruch und akuter Abstoßung unter Sirolimus-basierter CNI-freier Immunsuppression ist möglicherweise bedingt durch einen falsch gewählten Zeitpunkt für die Initiierung des mTOR-Inhibitors nach Transplantation. Um die bekannten Probleme der mTOR-basierten Immunsuppression in der frühen Posttransplantationsphase zu vermeiden, haben wir ein Protokoll entworfen, bei dem erst 2-3 Wochen nach der Transplantation von einer Standard-CNI- auf eine Sirolimus-basierte CNI-freie Therapie umgestellt wurde.
Methoden: Nach ATG-F (9mg/kg KG) Induktion und einer CsA-basierten Immunsuppression in Kombination mit MMF (2g/d) und Steroiden für die ersten 2-3 Wochen wurden 140 „low risk“ Nierentransplantationspatienten in 6 Transplantations-

zentren Deutschlands in 2 Gruppen randomisiert. In Gruppe A wurden die Patienten umgestellt auf SRL. In Gruppe B wurde die initiale CsA-basierte Therapie beibehalten. Steroide wurden in gleicher Dosierung in beiden Gruppen verabreicht. Die Studie war auf ein Jahr angelegt. Primärer Endpunkt: Nierenfunktion nach einem Jahr.

Ergebnis: Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar. Durch verzögerte Umstellung auf Sirolimus konnten die gefürchteten Wundkomplikationen erfolgreich vermieden werden (p= n.s.). Banff 4 Abstoßungen waren nicht unterschiedlich. Infektionen waren insgesamt nicht unterschiedlich. Allerdings zeigte sich die CMV-Infektion signifikant reduziert unter Sirolimus (p<.01). Obwohl es keine unterschiedliche Rate von „adverse events" gab, wurde die SRL-basierte Immunsuppression signifikant häufiger abgebrochen (35% vs. 18%, p<.05). Die Nierenfunktion zeigte sich unter SRL signifikant verbessert.

Zusammenfassung: Die Daten dieser Studie zeigen, dass eine verzögerte mTOR-basierte Immunsuppression nach Nierentransplantation sicher und einer Standard-CsA-Therapie nicht unterlegen ist. Eine SRL-Therapie, die zum richtigen Zeitpunkt begonnen wird, bietet dem Transplantationsmediziner eine weitere wertvolle therapeutische Möglichkeit.

Is inflammation prior to renal transplantation predictive for cardiovascular and renal outcomes?

Krüger B.[1], Walberer A.[1], Debler J.[2], Böger C.A.[2], Farkas S.[3], Obed A.[3], Schlitt H.J.[3], Banas B.[2], Krämer B.K.[1]

[1]Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik I, Herne, Germany, [2]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Germany, [3]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Germany

Background: Elevated non-specific inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), may predict adverse clinical outcomes in end-stage renal disease patients. Recent studies have shown a link between pre-transplant inflammatory markers and kidney transplant outcome. The aim of this study was to determine the association between pre-transplant CRP levels and clinical course after transplantation in our cohort of kidney transplant recipients.

Methods: 459 consecutive patients who underwent a first renal transplantation from July 1995 to December 2007 were included in our analysis. CRP was obtained prior to transplantation and patients were grouped according to baseline CRP levels (group A: CRP <5 mg/l, group B: CRP ≥5 mg/l).

Results: Acute rejection rates were higher (p=0.03), and the occurrence of an acute rejection was more rapid in patients in group B (p=0.02). Furthermore, the occurrence of cardiovascular events was significantly associated with higher CRP-levels (p<0.0001), with a lower probability of patient survival after 6 months (p<0.01). However, delayed graft function or all-cause mortality showed no association. Besides elevated CRP-levels, no other inflammation markers could be established as predictor for transplant outcome.

Conclusion: Elevated pre-transplant serum CRP-level is a risk factor for cardiovascular events, as well as acute rejection in patients after renal transplantation. Therefore, the close follow-up of patients with high pre-transplant CRP-levels might be helpful in avoiding often fatal adverse outcomes.

Renal PKC epsilon deficiency attenuates ischemic allograft injury by TNF-alpha dependent apoptosis inhibition

Rong S.[1], Park J.-K.[1], Kirsch T.[1], Menne J.[1], Shushakova N.[2], Mengel M.[3], Leitges M.[4], Haller H.[1], Gueler F.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany, [2]Phenos GmbH, Hannover, Germany, [3]University of Alberta, Devision of Nephrology and Immunology, Edmonton, Canada, [4]University of Oslo, The Biotechnology Centre of Oslo, Oslo, Sweden

Prolonged cold ischemia time is a major determinant of acute rejection and renal allograft survival. We investigated the impact of PKC-ε deficiency on renal ischemia-reperfusion injury (IRI) and renal allograft survival.

Methods: Renal IRI was induced by bilateral renal pedicle clamping for 35 min. In a renal transplant model ischemic graft injury was induced by prolonged cold ischemia time (60 min). PKC-ε deficient

mice (H2b) and their corresponding wild type (WT) littermates served as donors and MHC-incompatible BALB/c (H2d) as recipients. Survival and renal function were monitored. TUNEL assay, immunohistochemistry and qPCR to detect apoptosis, generation of reactive oxygen spezies (ROS), infiltrating cells, TNF-α and ICAM-1 expression was performed.

Results: PKC-ε deficiency caused improved survival and attenuated loss of kidney function compared to WT controls after IRI and also in the life supporting renal transplant model. All recipients of WT allografts developed severe renal failure and died within 10 days after transplantation. Recipients of PKC-ε deficient allografts showed improved renal allograft survival (60% versus 0%) and had significantly reduced s-creatinine elevation at d6 after transplantation (77 ± 8 vs 160 ± 30 µmol/l in PKCε -/- vs WT, $p<0.05$). PKC-ε deficiency of the allograft caused decreased generation of ROS and diminished TNF-α up-regulation resulting in reduced tissue damage and apoptosis. Consecutively, PKC-ε deficient allografts showed reduced up-regulation of the adhesion molecule ICAM-1 and attenuated inflammatory cell infiltration.

Conclusion: These data suggest that local renal PKC-ε expression mediates up-regulation of pro-apoptotic and pro-inflammatory signaling pathways leading to acute IRI.

Everolimus/Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients: Final outcomes of the ZEUS study

Becker T.[1], Pietruck F.[2], Arns W.[3], Sommerer C.[4], Reinke P.[5], Eisenberger U.[6], Fischer W.[7], Kramer S.[7], Budde K.[8]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany, [3]Städtische Kliniken Merheim, Köln, Germany, [4]Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, [5]Universitätsklinikum Berlin Charité Virchow, Berlin, Germany, [6]Universitätsklinikum Bern, Bern, Switzerland, [7]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany, [8]Universitätsklinikum Berlin Charité, Berlin, Germany

This 1-year, prospective, open-label, randomized, multicenter study compared the efficacy, safety and tolerability of Everolimus/EC-MPS to that of Cyclosporine (CsA)/EC-MPS in 300 de novo renal allograft recipients.

After induction therapy with Basiliximab patients were treated with CsA, EC-MPS and corticosteroids for the first 4.5 months post transplantation. Patients were then randomized 1:1 to either continue CsA/EC-MPS or convert to Everolimus (trough 6-10 ng/ml)/EC-MPS. Corticosteroids were prescribed according to center practice. Renal function was determined by calculated GFR (Nankivell). Efficacy and safety endpoints implied rejection episodes, graft loss, and death.

Renal function outcomes of the first 146 subjects receiving Everolimus/EC-MPS and 140 receiving CsA/EC-MPS completing 12 months are reported here. Final outcomes of all 300 subjects will be presented. Groups were similar at baseline (timepoint of randomization) for all reported renal function endpoints. Calculated GFRs (Nankivell formula) were 63.6 ± 17.7 and 63.6 ± 15.4 at baseline, respectively 72.3 ± 18.5 and 62.2 ± 17.5 mL/min/1.73m^2 at month 12 for the Everolimus/EC-MPS and CsA/EC-MPS treatment group. Regarding efficacy and safety outcomes: For the 12-month study period BPAR was reported in 22/146 (15.1%) Everolimus/EC-MPS-treated patients and 21/140 (15.0%) receiving CsA/EC-MPS. One patient death occurred in the CsA/EC-MPS group, no graft loss occurred. The percentage of patients withdrawn for adverse events at 12

months was 23% in the Everolimus/EC-MPS group and 18% in CsA/EC-MPS group.
Early introduction of Everolimus/EC-MPS in de novo renal transplant patients after CNI withdrawal resulted in a significant improvement of renal function while being a safe and well-tolerated regimen.

Ergebnisse eines Cross-Over-Lebendspendeprogramms

Witzke O.[1], Treckmann J.[2], Paul A.[2], Ivens K.[3], Rump L.C.[3], Sandmann W.[4], Arns W.[5], Philipp T.[1], Kribben A.[1]

[1]Klinik für Nephrologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [2]Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [3]Klinik für Nephrologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, [4]Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, [5]Medizinische Klinik I, Kliniken der Stadt Köln, Köln, Germany

Einleitung: Die Lebendnierentransplantation ist durch AB0-Inkompatibilitäten und immunologische Inkompatibilitäten (positive Kreuzprobe) zwischen Spender und Empfänger limitiert. Ein mögliches Konzept, trotz Unverträglichkeit eine Lebendtransplantation zu realisieren, stellt die sogenannte Überkreuzlebendspende oder „cross-over"-Lebendspende dar. Das Konzept beruht auf dem Aufbau einer tragfähigen Beziehung zwischen den Paaren, wodurch die Vorgaben des Transplantationsgesetzes zur Lebendspende erfüllt werden können. Hier berichten wir vom Aufbau eines Überkreuzlebendspendeprogramms durch mehrere Transplantationszentren.
Methodik: Nach Klärung der rechtlichen Rahmenbedingungen und Entwurf eines psychologischen Evaluationsprogramms wurden seit 2004 insgesamt 67 „inkompatible" Spender-Empfängerpaare aus 7 Transplantationszentren in die Datenbank aufgenommen. Bei 51 dieser Paare lag eine Blutgruppeninkompatibilität und bei 16 eine immunologische Inkompatibilität vor. Vor einer Transplantation erfolgten eine intensive psychologische Evaluation und die Zustimmung der zuständigen Transplantationskommission.
Ergebnisse: Insgesamt sind 12 Transplantationen in dem Verbund erfolgreich realisiert worden. Bei 8 dieser Transplantationen lag eine Blutgruppeninkompatibilität A->B und bei 2 dieser Patienten A->0 bzw. eine positive Kreuzprobe vor. Des Weiteren sind 4 weitere Paare in der Planung zur Transplantation. 6 Empfänger haben inzwischen ein anderes Nierentransplantat erhalten und 9 Spender-Empfänger-Paare mussten aus medizinischen Gründen von der Liste zurückgezogen werden. Aktuell sind 36 Spender-Empfänger-Paare in der Datenbank des Überkreuzlebendspendeprogramms aktiv registriert.
Zusammenfassung: Durch ein Überkreuzprogramm können weitere Lebendnierentransplantationen realisiert werden, insbesondere bei Patienten mit Blutgruppeninkompatibilität A->B. Eine überregionale Erweiterung des Programms wäre sinnvoll, um einer größeren Zahl von Patienten eine Transplantation zu ermöglichen.

Expression von Adhäsionsmolekülen und NF-κB-Aktivierung nach Überexpression des Zinkfingerproteins A20 im Rahmen einer Hypoxie

Lutz J.[1], Luong L.A.[2], Strobl M.[1], Huang H.[1], Enesa K.[2], Zakkar M.[2], Chaudhury H.[2], Boyle J.[2], Haskard D.O.[2], Harten S.[2], Maxwell P.[2], Pusey C.[2], Anton M.[3], Evans P.[2], Heemann U.[1]

[1]Klinikum rechts der Isar, Abt. f. Nephrologie, München, Germany, [2]Imperial College, Hammersmith Campus, Cardiovascular Medicine Unit, London, United Kingdom, [3]Klinikum rechts der Isar, Inst. f. Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, München, Germany

An der Entwicklung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens sind Entzündungsreaktionen beteiligt. Neben der Expression von Adhäsionsmolekülen ist auch die Aktivierung von NF-κB, welches die Expression proinflammatorischer Zytokine reguliert, an der Entzündungsreaktion beteiligt. Wir untersuchten, wie die Überexpression des apoptose- und entzündungshemmenden Zinkfingerproteins A20 nach adenoviralem Gentransfer die Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und E-Selectin sowie die NF-κB-Aktivierung nach Hypoxie in vitro und in vivo beeinflusst.
Für die In-vitro-Untersuchungen wurden HUVECs 24 Stunden nach Gentransfer mit einem das Gen für A20 enthaltenden adenoviralen Vektor (AdA20) einer Hypoxie (1% O2, 5% CO2) über 4 Stunden aus-

gesetzt. Die Expression der Adhäsionsmoleküle und die NF-κB Aktivierung wurden in den Zellen nach Reoxygenierung analysiert. Für die In-vivo-Untersuchungen wurde bei Lewis-Ratten 48 Stunden nach systemischer Gabe von AdA20, eines adenoviralen Kontrollvektors oder NaCl 0,9 % (n=8/Gruppe) eine Ischämie der linken Niere durch Abklemmen der linken Nierenarterie für 45 Minuten induziert und die kontralaterale Niere entfernt. Die Nieren wurden 24 Stunden nach renaler Ischämie entnommen.
Eine Überexpression von A20 in HUVECs bewirkte eine signifikante Reduktion der Expression von VCAM-1 und E-Selectin sowie der Aktivierung von NF-κB. In den Tieren der Gruppe A20 war die Expression von VCAM-1 ebenfalls signifikant reduziert. Dies ging mit einer signifikant geringeren Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen sowie einem signifikant geringeren Gewebeschaden einher. Insgesamt kann die Expression von Adhäsionsmolekülen sowie die Aktivierung von NF-κB nach Hypoxie bzw. Ischämie durch Überexpression von A20 vermindert werden. Diese Mechanismen können an der Vermittlung der protektiven Effekte von A20 beteiligt sein.

Tacrolimus zur einmal täglichen Gabe (Advagraf) versus Tacrolimus zur zweimal täglichen Gabe (Prograf) in Kombination mit MMF und Steroiden – eine Phase III multizentrische Nierentransplantationsstudie

Krämer B.[1], Charpentier B.[2], Bäckman L.[3], Silva Junior H.T.[4], Mondragon G.[5], Cassuto-Viguier E.[6], Mourad G.[7], Sola R.[8], Ancona E.[9], Ortuno Mirete J.[10], Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group

[1]Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Med. Klinik I, Herne, Germany, [2]Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicetre, France, [3]Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden, [4]Fundacao Oswaldo Ramos – UNIFESP, Sao Paulo, Brazil, [5]Instituto Mexicano de Transplantes, Cuernava, Mexico, [6]Service de Nephrologie, Nice, France, [7]Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France, [8]Servicio de Nefrologia, Barcelona, Spain, [9]Azienda Ospedaliera di Padova, Padova, Italy, [10]Servicio de Nefrologia, Madrid, Spain

Advagraf® (ADV) ist eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zur einmal täglichen Gabe. In dieser 12-monatigen, multizentrischen, doppel-blinden, randomisierten Studie wurden Effektivität und Sicherheit von Advagraf und Prograf bei de novo Nierentransplantierten verglichen. Die Patienten erhielten eine initiale Tacrolimus-Dosis von 0,2 mg/kg/Tag, 2 g/Tag MMF und einen Steroid-Taper. Primärer Endpunkt war die Rate Biopsie-bestätigter akuter Abstoßungen (BPAR) nach 24 Wochen. Es folgte ein offener Follow-up über weitere 6 Monate.
275/336 (81,8%) PRO- und 257/331 (77,6%) ADV-Patienten haben die 12 Monate abgeschlossen. Demografische Daten waren vergleichbar außer den mittleren HLA-DR-Mismatches mit höherem Risiko für ADV (0,9) vs PRO (0,8; $p<0,01$). Die mittleren täglichen Tacrolimus-Dosen und Voll-Blutspiegel betrugen nach Woche 4 für PRO vs ADV 0,16 mg/kg und 12,9 ng/mL vs 0,21 mg/kg und 12,2 ng/mL, nach 10-12 Monaten 0,08 mg/kg und 9,0 ng/mL vs 0,10 mg/kg und 8,8 ng/mL. Das Kaplan-Meier-Patientenüberleben nach 12 Monaten betrug 98% vs 97%, das Transplantatüberleben lag bei 93% vs 92% (PRO vs ADV). Nach 24 Wochen betrug die Rate von BPAR nach lokaler Pathologie 14,9% vs 18,7% (p=0,239). In der Per-Protokoll-Analyse (PRO N=219, ADV

N=280) lag die lokale BPAR-Rate bei 15,8% vs 20,3% (p=0,182, Behandlungsdifferenz 4,5%; 95% CI: 1,8%, 10,9%) und damit geringfügig außerhalb des vordefinierten 10%-Fensters für Nicht-Unterlegenheit. Nach Adjustierung für die HLA-DR-Mismatches wurde Nicht-Unterlegenheit von ADV für lokale BPAR gezeigt. Kreatinin-Clearance und Verträglichkeitsprofil waren in beiden Armen vergleichbar. Die Studie zeigte, dass die einmal tägliche Gabe von Tacrolimus (Advagraf) vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit wie die etablierte zweimal tägliche Formulierung Prograf® aufweist.

Niedrige lösliche HLA-G Plasmaspiegel sind mit einer Abstoßung nach Nierentransplantation assoziiert

Bartsch D.[1], Rebmann V.[2], Wunsch A.[1], Möllenbeck P.[1], Golda T.[1], Grosse-Wilde H.[2], Viebahn R.[1]

[1]Knappschaftskrankenhaus Bochum Universitätsklinik, Chirurgie, Bochum, Germany, [2]Universität Essen, Immunologie, Essen, Germany

Einleitung: Das nicht-klassische HLA-G-Antigen und seine löslichen Formen haben immunsuppressive Eigenschaften. Bei Herztransplantation sind hohe lösliche HLA-G-Plasmaspiegel mit verbesserter Langzeitakzeptanz des Organs bzw. mit verringerter Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen assoziiert. In dieser Studie analysierten wir die klinische Relevanz löslicher HLA-G (sHLA-G)-Moleküle für die Nierentransplantation (NTX).
Methodik: Von Dezember 2005 bis September 2007 wurden bei 30 NTX-Patienten und 28 Nieren-Pankreas-Patienten (37 Männer, 21 Frauen, durchschnittliches Alter 49,4 ± 1,5 SEM Jahre) die sHLA-G-Plasmaspiegel vor und nach Transplantation (TX) am Tag 0, 1, 3, 7, 14, 20 mit einem ELISA quantifiziert und mit dem Ergebnis der TX korreliert. Die sHLA-G Plasmawerte von 88 gesunden Probanden dienten als Kontrollwerte.
Ergebnisse: Vor TX waren die sHLA-G-Plasmawerte (Mittelwert ± SEM ng/ml) bei Nieren-, Nieren-Pankreas-Patienten und Kontrollen (17,7 ± 1,9; 22,0 ± 3,2 und 19,7 ± 1,8) nahezu identisch. TX-Patienten mit Abstoßung wiesen vor (12,7±2,1; N=13 vs. 21,7 ± 2,1; N=45) und im Verlauf der TX niedrigere sHLA-G-Werte auf als Patienten ohne Abstoßung (p=0.0049). Die nicht-parametrische Diskriminanzanalyse zeigte, dass prä-Tx-Spiegel <11,5 ng/ml signifikant mit einer Abstoßung nach TX assoziiert waren (Sensitivität: 79,2%; Spezifität: 82.2%). Die binär-logistische Regression zeigte, dass unter Berücksichtigung des Alters, BMI, Anzahl der HLA-Inkompatibilitäten, Anzahl vorheriger Transplantationen, HLA-Antikörperstatus und Ischämiezeit des Transplantats sHLA-G einen unabhängigen Faktor für die Vorhersage einer akuten Abstoßung (p=0.002) darstellt.
Schlussfolgerung: sHLA-G-Plasmaspiegel sind von prognostischer Bedeutung für die Akzeptanz des Organs nach Nierentransplantation.

Laparoskopische Lebendnierenspende rechter Nieren - Erfahrungen an der Charité, Berlin

Giessing M.[1], Deger S.[2], Roigas J.[2], Budde K.[3], Neumayer H.-H.[3], Liefeld L.[3]

[1]Urologische Universitätsklinik Charité Berlin (CCM), Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Urologie, Berlin, Germany, [3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Berlin, Germany

Die laparoskopische Donornephrektomie (lap. DN) sieht sich der Kritik ausgesetzt die linke Spenderseite auf Grund technischer Aspekte zu bevorzugen und die ohnehin kurze rechte Vene der Spenderniere nicht in maximaler Länge zu erhalten. An der Klinik für Urologie der Charité Berlin werden seit 1999 Lebendnierenspenden routinemäßig laparoskopisch durchgeführt, wobei rechte Spendernieren mittels einer speziellen Technik mit max. Nierenvenenlänge zur NTX gelangen.
Retrospektive Analyse aller an unserer Klinik durchgeführten lap. Lebendnierenspenden.
Von den 175 lap. DN betrafen 133 (76%) die linke und 42 (24%) die rechte Spenderniere. Bei den linksseitigen lap. DN erfolgen 3 Konversionen und 4 Revisionen des Spenders, für die rechtsseitigen Spender erfolgte 1 Mal eine Konversion (p=ns). Die rechte lap. DN dauerte länger (li: 200 vs. re: 225 min; p>0.05), der postoperative Krankenhausaufenthalt (5 vs. 5 Tage) unterschied sich nicht.
Die warme Ischämiezeit war für linke Nieren signifikant kürzer (137 vs. 150 Sek; p<0.05). Die Anastomosenzeit unterschied sich nicht (45 vs. 49 Min), ebenso wenig

die Rate an Primärfunktion (94% vs. 95%) und Rejektionen (25% vs. 17%). Kreatinin nach 1, 3 und 5 Jahren zeigte keine signifikanten Unterschiede (links vs. rechts: 1.45 mg/dl vs. 1.35 mg/dl, 1.49 mg/dl vs. 1.29 mg/dl und 1.38 mg/dl vs. 1.34 mg/dl). Das Transplantatüberleben nach 5 Jahren war gleich (97% vs. 98%).
Die laparoskopische Entnahme auch der rechten Spenderniere für eine Lebendnierenspende kann in vergleichbarer Zahl und Qualität wie die offene Donornephrektomie erfolgen. Peri- und postoperativ ergeben sich keine Nachteile für Spenderorgan oder Empfänger.

Clinical Pathways als Instrument zur Steigerung der Prozessqualität bei Nierentransplantationen

Bönninghoff R.[1], Ronellenfitsch U.[1], Weiß J.[1], Schnülle P.[2], Post S.[1], Schwarzbach M.[1]

[1]Chirurgische Universitätsklinik, Mannheim, Germany, [2]V. Medizinische Universitätsklinik, Nephrologie, Mannheim, Germany

Fragestellung: An die Qualität der Transplantationsmedizin werden, nicht zuletzt bedingt durch interne und externe Kontrollen, höchste Ansprüche gestellt. Die Leistungserbringer suchen daher nach immer neuen Möglichkeiten, die Behandlungsqualität zu verbessern. Wir untersuchten, ob Clinical Pathways (CPs), also Behandlungspläne, die sämtliche am Patienten durchzuführenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zeitlich geordnet darstellen, die Prozess- und Ergebnisqualität bei Nierentransplantationen steigern können.
Methodik: Nach Entwicklung im interdisziplinären Team und eingehender Mitarbeiterschulung wurde an unserem Transplantationszentrum im Juli 2006 jeweils ein CP für postmortale sowie Lebendnierentransplantationen etabliert. Wir verglichen Prozess- und Ergebnisqualität der Behandlung von 30 mit CP transplantierten Patienten mit 30 vor CP-Einführung transplantierten Patienten. Indikatoren der Prozessqualität waren:
(1) Liegedauer invasiver Katheter,
(2) Bestimmung des Ciclosporinspiegels gemäß hausinternem Standard,
(3) Notwendigkeit zusätzlicher Schmerzmedikation,
(4) Atemtraining und
(5) das Tragen angepasster Kompressionsstrümpfe.
Die Ergebnisqualität wurde anhand der Häufigkeit postoperativer Komplikationen und von Revisionseingriffen sowie der Transplantatfunktion gemessen.
Ergebnis: Bei mit CP transplantierten Patienten zeigte sich für sämtliche erfassten Indikatoren eine höhere Prozessqualität. Invasive Katheter wurden im Mittel früher entfernt, der Ciclosporinspiegel wurde zu einem signifikant höheren Grad, die Notwendigkeit zusätzlicher Schmerzmedikation war geringer, adäquates Atemtraining erfolgte signifikant häufiger und Kompressionsstrümpfe wurden signifikant häufiger angepasst. Bei der Ergebnisqualität zeigten sich niedrige Komplikationsraten in beiden Gruppen. Die Transplantatfunktion bei Entlassung lag bei >97%.
Schlussfolgerung: CPs sind ein geeignetes Instrument, um die Prozessqualität bei Nierentransplantationen zu erhöhen. Ob sich durch ihre Anwendung auch die Ergebnisqualität hinsichtlich objektivierbarer Outcomes wie Komplikationen, Revisionseingriffen und der Transplantatfunktion steigern lässt, muss in großen prospektiven Studien sowie im nationalen Vergleich evaluiert werden.

A novel therapeutic agent to prevent renal ischemia reperfusion injury

Gueler F.[1], Rong S.[1], Park J.-K.[1], Menne J.[1], Mengel M.[2], Leufkens P.[3], Brownstein M.[3], Haller H.[1], Shushakova N.[4]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Germany, [2]University of Alberta, Division of Nephrology & Immunology, Edmonton, Canada, [3]Exponential Biotherapies, Mc Lean, United States, [4]Phenos GmbH, Hannover, Germany

Prolonged ischemia time in cadaveric organ donation is a common cause of ischemia reperfusion (IR) injury. In this study we tested a novel small molecule EA-230, for its ability to improve survival and attenuate loss of kidney function in a mouse model of renal IR injury.
Methods: IR injury was induced in male C57Bl/6 mice by clamping both renal pedicles for 35 min. Treatment with saline or different doses of EA-230 (20-50 mg/kg) twice daily for 4 days was initiated 24h post-operatively when acute renal fail-

ure (i.e., a substantial loss of renal function) was already evident. Survival and renal function were monitored and immunohistochemistry for infiltrating cells, i-NOS, active caspase-3 expression and tubular epithelial cell proliferation by Ki-67 expression was investigated.
Results: Treatment with EA-230 improved survival in a dose-dependent manner. Doses of 30, 40 and 50 mg/kg EA-230 were most effective in reducing mortality. Treatment with 50 mg/kg EA-230 gave 62.5% long-term survival (4 weeks) vs. 12.5% in saline-treated control mice. EA-230 treatment caused dose-dependent reduction in s-BUN and s-creatinine compared to controls. No differences in the amount of infiltrating cells, i-NOS or cleaved caspase-3 expression were detected. However, EA-230 treated animals showed a significant increase in Ki-67 positive tubular epithelial cells compared to controls. This finding suggests that EA-230 improves regeneration of renal tissue after IR injury.
Conclusion: EA-230 is a novel and promising therapeutic agent for treating ischemia reperfusion injury. Its beneficial effect is associated with an increase in tubular epithelial cell proliferation.

Das Fisher-Lewis Nierentransplantationsmodell als Modell der transplantationsinduzierten Kardiomyopathie

Baumann M., Chang J., Lutz J., Heemann U.

Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Abteilung für Nephrologie, Munich, Germany

Hintergrund: Die kardiovaskuläre Sterblichkeit ist eine Haupttodesursache nach Nierentransplantation. Somit ist für den Patienten die Reduktion des kardiovaskulären Risikos von großer Bedeutung. Trotz der klinischen Relevanz bestehen bislang keine Tiermodelle, die die kardialen Pathomechanismen nach Nierentransplantation beschreiben. In dieser Studie wurden die kardialen Veränderungen im Modell des chronischen Nierentransplantationsschadens untersucht.
Methodik: Nieren von Fisher 344-Ratten wurden orthotop in Lewis-Ratten transplantiert.
Die Empfänger erhielten über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen entweder Placebo oder den Angiotensinrezeptor-Antagonisten Candesartan (5mg/kg). Unbehandelte Lewis-Ratten wurden als gesunde, nicht-transplantierte Kontrollen benutzt. Jede Gruppe bestand aus 8 Tieren. Eine Echokardiographie wurde in jeder Gruppe nach einer Beobachtungsphase von 24 Wochen durchgeführt und beinhaltete als Parameter die Auswurf- und Verkürzungsfraktion und die linksventrikuläre Masse. Eine 24-Stunden-Proteinurie, das Herzgewicht, sowie die histologische Messung der Kardiomyozyten ergänzten die Messungen.
Ergebnisse: Die Placebo-behandelten, nierentransplantierten Lewis-Ratten zeichneten sich im Gegensatz zu den nicht-transplantierten Kontrolltieren durch eine reduzierte Auswurffraktion (58.9±3.2% vs. 70.7 ± 2.1%) und eine größere linksventrikuläre Masse aus (7.7 ± 0.2cm^3 vs. 6.7 ± 0.2cm^3). Dies spiegelte sich auch in einem höheren Herzgewicht und histologisch in vergrößerten Kardiomyozyten wider. Candesartan-behandelte, nierentransplantierte Lewis-Ratten hatten nicht nur einen verringerten Nierenschaden, sondern auch signifikant geringere kardiale Veränderungen. Dies spiegelte sich in normwertiger linksventrikulärer Masse als auch in der Kardiomyozytengröße wider.
Schlussfolgerung: Das Fisher-Lewis-Nierentransplantationsmodell kann zur Untersuchung von transplantationsassoziierten kardialen Veränderungen herangezogen werden. Es imponiert durch Herzhypertrophie und Funktionsverlust. Die Medikation mit Candesartan verbessert nicht nur die Nierenfunktion, sondern antagonisiert auch die Herzhypertrophie.

Contribution of donor Toll-like receptor to ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation

Krüger B.[1], Krick S.[2], Dhillon N.[2], Lerner S.[3], Lin M.[2], Walsh L.[2], Vella J.[4], Fischereder M.[5], Krämer B.K.[1], Colvin R.B.[6], Heeger P.S.[2], Murphy B.T.[2], Schröppel B.[2]

[1]Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik I, Herne, Germany, [2]Mount Sinai School of Medicine, Division of Nephrology, New York, NY, United States, [3]Mount Sinai School of Medicine, The Transplant Institute, New York, NY, United States, [4]Maine Medical Center, Division of Nephrology, Portland, ME, United States, [5]Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Poliklinik, München, Germany, [6]Massachusetts General Hospital, Pathology Research, Boston, MA, United States

TLR4 deficiency on parenchymal kidney cells has been suggested to diminish warm ischemia-reperfusion injury, but the role of TLR4 activation in human kidney allograft is still unknown. Binding of TLR4 ligands is diminished by 2 known single nucleotide polymorphisms (SNP, D299G (rs4986790), T399I (rs4986791)). Here we tested the effect of these SNPs of the donor kidney on immediate graft function (IGF), intragraft gene expression, and identified potential ligands. The donor TLR4 genotype was assessed in 267 kidney transplants and were correlated with clinical outcome, and in a subset with intragraft gene expression. Constitutive TLR4 expression was found in all kidneys – significantly higher in deceased vs. living donor organs. A known endogenous TLR4 ligand, high mobility group box protein-1 (HMGB1), was expressed in tubules of deceased, but not in organs from living donors. HMGB1 stimulation of human tubular cells, in which TLR4 was downregulated by siRNA, confirmed its pro-inflammatory signaling through TLR4. In transplanted kidneys the intragraft gene expression, as well as the clinical outcome, was influenced by these functional polymorphisms. In kidneys bearing the TLR4 loss-of-function allele, less TNFa, MCP-1 and a higher HO-1 expression was observed. Furthermore, the rate of IGF was significantly higher in patients bearing a kidney with a mutated TLR4 (p=0.017). In conclusion, donor TLR4 mutation is associated with outcome after kidney transplantation and HMBG1 can serve as an intrinsic mechanism for initiating inflammatory response after kidney tissue injury. Targeting TLR4 signaling may have value in preventing or treating post-ischemic acute kidney injury after transplantation.

Nephrogene sklerosierende Dermatopathie (NFD) - potentiell letales Risiko der MRT-Diagnostik bei niereninsuffizienten Patienten

Giessing M.[1], Fuller F.[1], Neumayer H.-H.[2], Liefeld L.[2]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Urologie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Berlin, Germany

Die MRT-Diagnostik wird auf Grund der vermeintlich fehlenden Nephrotoxizität häufig bei niereninsuffizienten oder nierentransplantierten Patienten eingesetzt. 2006 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Gadolinium (Gd) bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben und der Entwicklung einer 1997 erstmals beschriebenen nephrogenen sklerosierenden Dermatopathie (NFD) beschrieben, einer Sklerodermie-ähnlichen Erkrankung unklarer Ursache, die zum Tod führen kann.
Wir führten eine retrospektive Studie aller niereninsuffizienten Patienten durch, die Gd erhielten.
527 MRT´s wurden bei 330 Patienten durchgeführt mit einer kumulativen Gd-Dosis von 2-217 ml pro Patient. 34 dieser Patienten hatten eine präterminale und 157 eine terminale Niereninsuffizienz. Bei 336 Patienten wurde ein MRT nach Nierentransplantation (NTX) durchgeführt. Von diesen entwickelten sechs Patienten eine NFD 5 bis 14 Monate nach Gd-Applikation. Zwei Patienten verstarben an den Folgen der NFD, während von den 4 verbliebenen je 2 einen leichten bzw. einen schweren Verlauf hatten. Drei der überlebenden Patienten zeigten eine gute Transplantatfunktion, einer hatte eine primäre Non-Funktion nach NTX.
Die NFD ist eine schwere Komplikation, die nach Anwendung von Gadolinium bei nierentransplantierten Auftreten kann. Der Einsatz des Kontrastmittel-MRT bei diesem Patientenklientel sollte in Zukunft strengen Indikationen vorbehalten bleiben.

Melatonin protects kidney graft from ischemia/reperfusion injury in rat kidney transplantation

Li Z.[1], Nickkholgh A.[1], Yi X.[1], Bruns H.[1], Zorn M.[2], Gross M.-L.[3], Büchler M.W.[1], Schemmer P.[1]

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Germany, [2]Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrallabor, Heidelberg, Germany, [3]Universitätsklinikum Heidelberg, Pathologisches Institut, Heidelberg, Germany

Free radicals are involved in pathophysiology of ischemia/reperfusion injury (IRI). Melatonin is a potent scavenger of reactive oxygen species. Thus, this study was designed to elucidate its effects in a model of rat kidney transplantation.
Some rats were treated with Melatonin (50mg/kgBW) via gavage 2 hrs before left donor nephrectomy. Controls were given the same volume of ringer's solution. The kidneys were then transplanted into bilaterally nephrectomized syngeneic recipients after 24 hr cold storage in HTK solution. Within the first 24 hrs after transplantation, both graft function and injury were assessed through serum levels of BUN, creatinine, transaminases, and LDH. Biopsies were taken to evaluate tubular damage, the expression of iNOS, caspase-3, NFkBp65, and the enzymatic activity of SOD and LPO to index necrosis, apoptosis, and oxidative stress, respectively.
Melatonin improved the survival while significantly decreasing the area under the curve for BUN, creatinine, transaminases, and LDH 39-71% ($p<0.05$). At the same time, melatonin significantly reduced tubular damage, the expression of iNOS, caspase-3, and NFkBp65. Melatonin preserved the tissue enzymatic activity of SOD, but not LPO. In conclusion, donor preconditioning with melatonin protected kidney grafts from IRI-induced renal dysfunction and tubular injury most likely through its anti-oxidative and anti-apoptotic capacity.

Bessere Abschätzung der Qualität postmortaler (marginaler) Spendernieren mittels Proteinuriediagnostik

Opgenoorth M.[1], Hugo C.[1], Eckhardt K.-U.[1], Bösebeck D.[2]

[1]Universität Erlangen, Nephrologie, Erlangen, Germany, [2]DSO Bayern, München, Germany

Fragestellung: Ziel war es, herauszufunden, ob mittels der Bestimmung und Differenzierung der Spenderproteinurie eine bessere Spendernierenevaluation gelingen kann.
Methodik: 2006 und 2007 wurden die bayerischen Spenderdaten erfasst, außerdem erfolgte die Bestimmung glomerulärer und tubulärer Proteinurie (mg bzw. U/g Kreatinin): Albumin, alpha-1-Mikroglobulin, IgG, N-Acetyl-beta-Glucosaminidase (NAG) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT).
Die Urinbestimmungen wurden dann mit dem Transplantationserfolg korreliert: Sofortfunktion vs DGF sowie Funktion vs Dialysepflichtigkeit drei Wochen nach Transplantation.
Dabei wurden jeweils die „paarigen" Nieren betrachtet, d.h. die Nieren, bei denen beide Nieren eines Spenders (k)eine (Sofort)funktion aufweisen.
Ergebnis: Von 376 Spendernieren liegen die Ergebnisse der Spenderproteinurie vor. 50 paarige Nieren hatten keine Sofortfunktion (versus 122 mit Sofortfunktion). 20 paarige Nieren hatten drei Wochen nach Transplantation noch keine Funktion (versus 260 mit Funktion);
Bei den paarigen Nieren ohne Sofortfunktion fand sich eine signifikant höhere glomeruläre und tubuläre Proteinurie: IgG 24(+25) versus 16(+13); alpha 1-Mikrogobulin 112(+84) versus 69(+60); NAG 32 versus 17, jeweils $p<0,01$; ebenso bei denen ohne Frühfunktion: IgG 35(+25) vs 17(+15); alpha-1-M 131(+94) vs 86 (+91); NAG 39 vs 18, jeweils $p<0,001$; 40% aller Spendernieren erfüllten die Kriterien für marginale Spenderorgane, davon hatten 24 paarige Nieren keine Sofortfunktion (vs 48) und 10 paarige Nieren keine Frühfunktion (vs 98); auch bei den marginalen Nieren lag IgG höher bei den Nieren ohne Sofort- und Frühfunktion: 24(+18) bzw. 31(+18) vs 13(+6) bzw. 16(+13), jeweils $p<0,001$; für alpha-1-M und NAG fand sich jeweils ein Trend für höhere Werte.
Schlussfolgerung: Die Spenderproteinurie, insbesondere IgG, kann helfen den Transplantationserfolg auch bei marginalen Spendernieren abzuschätzen.

Organspende und Konservierung

Gibt es einen Standard der abdominellen Organentnahme in Deutschland?

Kirchner C.[1], Brockmann J.G.[2]

[1]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Münster, Germany, [2]John Radcliffe Hospital, University of Oxford, HPB and Transplant Surgery, Oxford, United Kingdom

Fragestellung: Gibt es einen Standard der abdominellen Organentnahme in Deutschland?
Methodik: Auswertung eines Fragebogens (>50 Details), welcher 2007-2008 an alle in Deutschland tätigen abdominellen Entnahmechirurgen versandt wurde.
Ergebnis: Rücklauf von insgesamt 47 Fragebögen aus 26 von 28 Entnahmezentren. 64% der Befragten haben ein Protokoll für das Spendermanagement. In vier Kliniken wurde ein einheitliches Entnahmeprotokoll angegeben. Eine Thorakotomie wird zu 19% (15%) erforderlich angesehen wenn Leber und Niere (+Pancreas) entnommen werden sollen. Im Mittel werden dem Spender 22300IE (3000-35000) Heparin durchschnittlich 6,3 min (0,5-15) vor Kanülierung appliziert. Es werden 5 unterschiedliche Kanülierungsorte beschrieben. HTK(vs. UW) ist die bevorzugte Perfusionslösung für Leber 55% (28%), Pancreas 55% (26%) und Nieren 66% (23%). 36% der Entnahmechirurgen führen die Perfusion dual durch. 26% perfundieren aortal mit Druck.
Die Leber wird zu 92%, die Nieren zu 96% und das Pankreas zu 89% topisch gekühlt. >20% führen die Gefäßdissektion vor Perfusion durch. 62% entnehmen die Organe einzeln, 9% entnehmen Leber und Pancreas getrennt und Nieren en bloc, weitere 9% entnehmen Leber und Pancreas wie auch die Nieren en bloc, 15% entnehmen Leber und Pankreas en bloc und Nieren einzeln.
Eine backtable Perfusion der Leber wird arteriell zu 38% und portalvenös zu 34% durchgeführt. 49% führen diese bei Nieren und 19% beim Pancreas durch. Der Gallengang wird von 89% im Mittel mit 89 ml (10-500) diverser Lösungen geflusht. Im Rahmen der Pancreasentnahme wird das Duodenum von 68% gespült, die Mesenterialwurzel wird mit 8 unterschiedlichen Techniken abgesetzt, eine Splenektomie erfolgt bei Entnahme in 26%.
Schlussfolgerung: Die Auswertung zeigt kein einheitliches Spender- und Organentnahmemanagement und potentiell transplantatgefährendende Praktiken.

Erweiterung des Spender-Pools unter Verwendung traumatisierter Spenderorgane?

Bova R., Glanemann M., Schumacher G., Neumann U.P., Neuhaus P.

Charité – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Fragestellung: In den vergangenen Jahren führte die zunehmende Diskrepanz zwischen steigenden Patientenzahlen auf den Wartelisten und stagnierender Anzahl an verfügbaren Spenderorganen zu deutlich erhöhten Mortalitätsraten auf den Wartelisten. In diesem Zusammenhang könnte eine Erweiterung der Akzeptanzkriterien dieser Diskrepanz entgegenwirken. Wir berichten über unsere Erfahrungen mit der Verwendung traumatisierter Spenderlebern bei sechs Patienten mit orthotoper Lebertransplantation (OLT).
Methodik: Bei 2126 Lebertransplantationen, die im Zeitraum von September 1988 bis August 2007 durchgeführt wurden, konnten im Vorfeld insgesamt sechs Organe von polytraumatisierten Patienten durch die explantierenden Chirurgen als makroskopisch verletzt, jedoch zur Transplantation geeignet identifiziert werden. Wir führten eine retrospektive Analyse der Krankengeschichten der Empfänger dieser Organe durch, das Follow-up reichte von 4 bis 13,5 Jahren.
Ergebnisse: Die Todesursachen waren Verkehrsunfälle, Sturz aus großer Höhe und ein nicht näher bezeichnetes Trauma. Nach der Moore-Klassifikation zeigten zwei Organe Typ-1- und vier Typ-2-Verletzungen. Die kalte Ischämiezeit betrug durchschnittlich 11 Stunden, die Operationsdauer 6 Stunden.
Der postoperative Verlauf zeigte keine Komplikationen im Sinne von Blutung, Galleleckage, Organabstoßung oder -dysfunktion. Ein Patient musste bei Knickstenose der A. hepatica am 28. postoperativen Tag revidiert werden. Fünf Patienten sind

mit derzeit guter Leberfunktion am Leben, während ein Patient 11 Jahre nach Transplantation an einer Lungenarterienembolie verstarb.
Schlussfolgerung: Unserer Erfahrung zufolge sind daher geringfügig traumatisierte Lebern (Moore Typ I oder II) als Spenderorgane bestens geeignet. Darüber hinaus zeigte sich die Langzeitfunktion dieser Lebern vergleichbar mit der nichttraumatisierter Spenderorgane. Schlussfolgernd ist demnach die Verwendung traumatisierter Spenderlebern eine gute Option für die Erweiterung des Spender-Pools.

Ergebnisse der multizentrischen Nierenperfusionsstudie bei Spendern älter als 65 Jahre

Treckmann J.[1], Moers C.[2], Smits J.[3], Gallinat A.[1], Kirste G.[4], Rahmel A.[3], Leuvenink H.[2], Squifflet J.P.[5], Pirenne J.[6], van Heurn E.[7], Ploeg R.J.[2], Paul A.[1], Machine Preservation Trial

[1]Universitätsklinik Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universität Groningen, Groningen, Netherlands, [3]Eurotransplant International Foundation, Leiden, Netherlands, [4]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Frankfurt, Germany, [5]Universität Brüssel, Brüssel, Belgium, [6]Universität Leuven, Leuven, Belgium, [7]Universität Maastricht, Maastricht, Netherlands

Fragestellung: Die verzögerte Graftfunktion nach Nierentransplantation korreliert insbesondere beim älteren Spender negativ mit Lang- und Kurzzeit-Transplantatfunktion und Überleben. Im Rahmen einer Multicenterstudie wurde das Outcome nach Nierentransplantation nach Maschinenperfusion versus kalte Lagerung für Spender älter als 65 Jahre untersucht.
Methoden: Als Subgruppe einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie wurden n= 52 konsekutive, hirntote Spender älter als 65 Jahre zwischen November 2005 and November 2006 eingeschlossen. Bei jedem Spender wurde eine Niere nach Randomisierung durch Maschinenperfusion (MP) und die kontralaterale Niere durch kalte Lagerung (CS) präserviert. Die Eurotransplant-Allokationsalgorithmen wurden durch die Studie nicht beeinflusst. Das akzeptierende Transplantationszentrum war verblindet bezüglich des Präservationsmodus. Primärer Endpunkt der Studie war die verzögerte Graftfunktion (DGF) definiert als Notwendigkeit der Dialyse in der ersten Woche nach Transplantation. Des Weiteren wurden alle Empfänger im Follow-up bis zu einem Jahr mit Erhebung von Graft- und Patientenüberleben, primärer Nichtfunktion und Abstoßungsepisoden erfasst.
Ergebnisse: Das Spenderalter betrug 69 Jahre (66-81). Die demographischen Daten waren vergleichbar für den MP- und den CS-Arm. Die Inzidenz der DGF betrug 25.0% für MP vs 28,8% für CS, p=0.413. Die Rate an primärer Nichtfunktion betrug 1/52 für MP und 6/52 für CS (p=0,05). Wenn eine verzögerte Graftfunktion auftrat, war das Transplantatüberleben nach 12 Monaten signifikant schlechter nach CS als nach MP (40 vs. 90 %, p= 0.007).
Schlussfolgerung: Bei Spendern älter als 65 Jahre im ET-Senior-Programm zeigen sich deutliche Vorteile für die Maschinenperfusion, insbesondere wenn es zu einer verzögerten Graftfunktion kommt.

Koronarangiographie von Herzspendern, Notwendigkeit oder Luxus?

Polster F.[1], Schmidt G.[2], De la Chevallerie M.[2], Krüger R.[1], Wesslau C.[1], Hetzer R.[2], Grauhan O.[2]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Nord-Ost, Berlin, Germany, [2]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany

Fragestellung: Herztransplantation (HTX) ist eine etablierte Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. Aufgrund des Mangels an Spenderherzen sterben 30% der gemeldeten Herzempfänger auf der Warteliste. In den letzten Jahren wurden daher die Spenderherzakzeptanzkriterien beträchtlich erweitert. Es werden immer ältere Spenderherzen transplantiert und die ungewollte Übertragung von Spenderherzerkrankungen wie einer koronaren Herzerkrankung (KHK) steigt. KHK erhöht für den Herzempfänger das Transplantatversagen-Risiko um den Faktor 2-3. Wie hoch das Risiko ist, eine KHK im älteren Spenderpool weiterzugeben, ist ungeklärt. Bisher werden in den Eurotransplantregionen nur 5% der Herzspender angiographisch untersucht.
Methodik: Von Januar 2002 bis Dezember 2005 wurden in der DSO-Nordost 626 Organspender gemeldet, von denen 191 (30,5%) Herzen ≥ 40 bis ≤ 65 Jahre alt waren und die HTX-Kriterien erfüllten. 149 Spenderherzen (78%) wurden prospektiv

mittels Herzkatheter untersucht. 133 (89%) konnten ausgewertet werden. Stenosen ≥ 50% wurden als signifikante KHK gewertet. Die Herzspender wurden in zwei Altersgruppen (40-49, 50-65 Jahre) eingeteilt.
Ergebnisse: Von allen untersuchten Spendern haben 52,6% angiographisch nachweisbare arteriosklerotische Veränderungen. Kein statistisch signifikanter Unterschied besteht für die Häufigkeit einer KHK zwischen 40-49 und 50-65-jährigen Herzspendern (P = 0,111). Signifikante KHK (Stenosen ≥ 50%) ist in der Gruppe der 50-65-Jährigen statistisch signifikant erhöht (P = 0,04).
Schlussfolgerung: Logistisch ist es möglich, Spenderherzen der kritischen Altersgruppen mit einer Koronarangiographie vor Spenderherzentnahme zu untersuchen. Jüngere Herzen haben kein geringeres KHK-Risiko. In der Gruppe der 50-65-jährigen Herzen ist die Häufigkeit von Stenosen ≥ 50% signifikant erhöht. Um die Empfängersicherheit zu verbessern, empfehlen wir die koronarangiographische Untersuchung von allen älteren Spenderherzen.

Wertigkeit der errechneten GFR zur Beurteilung der Organqualität von Nieren postmortaler Spender

Fischer-Fröhlich C.-L.[1], Heyne N.[2], Lauchart W.[1]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Baden-Württemberg, Stuttgart, Germany, [2]Medizinische Klinik, Eberhard-Karls-Universität, Abteilung Innere Medizin IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Tübingen, Germany

Zielsetzung: Die Abschätzung des Glomerulumfiltrates mittels errechneter GFR (eGFR) hat in der Medizin breite Anwendung gefunden. Auch vor postmortaler Organspende wird für die Einschätzung der Verwendbarkeit der Nieren für die Organtransplantation – neben anderen Parametern – häufig die aktuelle eGFR herangezogen. Zur Wertigkeit dieser Größe hinsichtlich Beurteilung der Organqualität sowie zum Vorhersagewert für die Organfunktion nach Nierentransplantation liegen bislang keine Untersuchungen vor.
Methode: Die eGFR potentieller postmortaler Organspender, errechnet nach Cockroft-Gault (CG) sowie MDRD (4 Variablen), wurde für 138 nicht realisierte Transplantationen (Nxx) sowie 904 multizentrisch transplantierte Nieren (NTX, Spenderalter 15-87 Jahre) verglichen und hinsichtlich ihrer Wertigkeit und den Entscheid über die Transplantabilität der Organe untersucht. Zudem wurde für die Gruppe NTX mittels Cox-Regressions-Analyse der Vorhersagewert der Organfunktionsrate zum Zeitpunkt 1 und 5 Jahre nach Transplantation, zensiert um Todesfälle, untersucht.
Ergebnisse: Die eGFR [Median, interquartile Range] lag für die Gruppe Nxx bei 69 [52-111] ml/min nach CG bzw. 65 [43-90] ml/min/1,73m^2 nach MDRD, sowie für die Gruppe NTX bei 109 [83-138] ml/min nach CG bzw. 94 [70-121] ml/min/1,73m^2 nach MDRD mit weitem Überschneidungsbereich. Ein positiver Vorhersagewert für Annahme oder Ablehnung der Nieren ergab sich nicht, ebenso wenig eine Korrelation zu anderen prognostischen Faktoren (z.B. Eiweißausscheidung). In der Gruppe NTX bestand kein Zusammenhang zur Organfunktionsrate zu den untersuchten Zeitpunkten.
Schlussfolgerung: Die zum Zeitpunkt der Organspende auf Intensivstation errechnete eGFR unterliegt einer Vielzahl von Einflussgrößen und erlaubt als primäre Variable keine Abschätzung von Organqualität oder Funktionsraten. Vielmehr müssen alle aus der Vorgeschichte und dem intensivmedizinischen Verlauf erurierbaren Einflussgrößen berücksichtigt werden.

Spender-Vorbehandlung mit Dopamin zur Verbesserung der Initialfunktion nach Nierentransplantation. Eine randomisiert kontrollierte Studie

Schnuelle P.[1], Göttmann U.[1], Höger S.[1], Bösebeck D.[2], Lauchart W.[3], Smith M.[4], Rahmel A.[4], van der Woude F.J.[1], Yard B.A.[1]

[1]Universitätsmedizin Mannheim, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany, [2]DSO Region Bayern, München, Germany, [3]DSO Baden-Wuerttemberg, Stuttgart, Germany, [4]Eurotransplant International Foundation, Leiden, Netherlands

Fragestellung: In retrospektiven Studien war Spender-Dopamin mit weniger DGF und verbesserter Langzeitfunktionsrate nach Nierentransplantation assoziiert. Die

vorliegende RCT untersucht die Auswirkungen einer intendierten Spenderkonditionierung mit Dopamin.

Methodik: Nach Abschluss der Hirntoddiagnostik und Zustimmung zur Organspende erhielten 264 Spender randomisiert entweder Dopamin (4µg/kg*min) oder kein Dopamin bis zum Beginn der Kälte-Perfusion. Eingeschlossen wurden kreislaufstabile Spender unter niedrig dosiert Noradrenalin (<0.4µg/kg*min) mit stabiler Nierenfunktion (S-Kreatinin < 1.3 mg/dl). Die Allokation der Nieren erfolgte gemäß den aktuellen Eurotransplant-Standards. Primärer Endpunkt war Dialysepflichtigkeit (>1 HD) in der ersten Woche nach Transplantation.

Ergebnis: Die mittlere Dauer der Dopamininfusion betrug 368 ± 268 Min. Behandelte und unbehandelte Spender waren nicht unterschiedlich hinsichtlich demographischer Daten, S-Kreatinin und 24h-Urin-Produktion. Daten von 505 Nierentransplantatempfängern aus 61 ET-Zentren waren für die Studienauswertung verfügbar. Die Empfänger in beiden Studienarmen waren vergleichbar bzgl. Alter, Geschlecht, HLA-Matching, zytotx. Ak-Screening, Dauer der kalten Ischämie und Immunsuppression. Spender-Dopamin führte zu signifikant wenige DGF (25.2% vs. 35%). Der günstige Effekt offenbarte eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Applikationsdauer der Dopamininfusion. In der multivariaten Analyse waren Spender-Alter (OR 1.03; 95%CI 1.02-1.05), Dauer der kalten Ischämie (OR 1.07, 95%CI 1.03-1.11) sowie das Gewicht des Empfängers (OR 1.02; 95%CI 1.01-1.04) mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während der günstige Effekt von Dopamin auf den primären Endpunkt (OR 0.57; 95%CI 0.37-0.87) erhalten blieb. Letzterer war besonders deutlich, wenn die Nieren mit prolongierter Kälte-Ischämie transplantiert wurden.

Schlussfolgerung: Spender-Dopamin schützt vor Kälte-Konservierungsschäden und führt zu weniger DGF nach Nierentransplantation. Es bleibt abzuwarten, ob sich der günstige Effekt auch auf die Langzeit-Funktionsraten auswirkt.

Güven Braune, Anja Heymann

Der Akutschmerzdienst
Ratgeber für Pflegende und Ärzte in der perioperativen Therapie
("Der Painkiller")

Eine qualifizierte postoperative Schmerztherapie verbessert die Lebensqualität und das Outcome von Patienten. Liegezeit und Kosten werden reduziert. Güven Braune und Dr. Anja Heymann bieten in ihrem Arbeitsbuch die konkreten, teils handwerklichen Anleitungen für eine optimale Schmerzbehandlung.
Anhand ihrer langjährigen Erfahrungen empfehlen die Autoren v.a. Verfahren, bei denen sich der Patient selbständig einen Bolus abfordern und auftretende Schmerzspitzen ohne Verzögerung kompensieren kann. Dies erhöht den Komfort, entlastet das Therapieteam und senkt den Schmerzmittel-Verbrauch.
Pflegende und MedizinerInnen leisten die Arbeit im Akut-Schmerzdienst gemeinsam; dabei werden klassische ärztliche Aufgaben in immer größerem Umfang an die Pflege delegiert, und die Anforderungen an die fachliche Qualifikation steigen.
Das Arbeitsbuch trägt dieser Entwicklung Rechnung. Es dient EinsteigerInnen als Lehrbuch und erfahrenen PraktikerInnen als kontinuierlicher Ratgeber.

164 Seiten, ISBN 978-3-89967-478-1, Preis: 20,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Pankreas

Exokrine Drainage mittels Duodeno-Duodenostomie bei der Pankreastransplantation - Langzeiterfahrungen bei 43 Patienten mit einem medianen Follow-up von 92 Monaten

Kornberg A.[1], Bärthel E.[1], Katenkamp K.[2], Habrecht O.[1], Tannapfel A.[3], Sappler A.[1], Settmacher U.[1]

[1]Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany, [2]Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Pathologie, Jena, Germany, [3]Universitätsklinikum Bochum, Bochum, Germany

Hintergrund: Die Pankreastransplantation mit exokriner Drainage mittels Duodeno-Jejunostomie bietet keine praktikable Möglichkeit des morphologischen Transplantatmonitorings. Wir berichten über unsere Langzeiterfahrungen mit Technik und endoskopischem Monitoring bei der Duodeno-Duodenostomie (DD) zur exokrinen Drainage bei 43 Pankreastransplantationen.
Methoden: Zwischen 11/97 und 11/2002 wurden insgesamt 43 Pankreastransplantationen mittels exokriner Drainage durch Seit-zu-Seit-DD durchgeführt. Dabei handelte es sich um 28 kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen (PNTx), 14 Leber-Pankreas-Transplantationen (LPTx) und 1 isolierte Pankreasübertragung (PAT). Es erfolgte eine Cyclosprin A- (n=18) oder Tacrolimus- (n=25) basierte Immunsuppression. Bei vermuteter Pankreasrejektion (Erhöhung von Serum-Lipase, Störungen des Glukosemetabolismus, OGTT, Glucagontest) erfolgte die vergleichende endoskopische Biopsie von duodenaler Spender- und Empfängerschleimhaut.
Ergebnisse: Das mediane Follow-up nach Transplantation beträgt aktuell 92 Monate (Range: 1-142 Monate). Bei keinem Patienten war eine operative Revision der DD notwendig. Bei 4 Patienten (9,3%) konnte eine Anastomosenblutung endoskopisch therapiert werden. Bei einem Patienten (2,3%) erfolgte die endoskopische Fibrinklebung einer Anastomoseninsuffizienz. Bei 16 Patienten (37%) wurde endoskopisch-bioptisch eine Pankreasrejektion verifiziert, welche letztlich bei 12 Patienten (75%) erfolgreich behandelt werden konnte. Der positive prädiktive Wert der Duodenalbiopsie für eine Pankreasrejektion lag bei 94%. Die CMV-Infektion (p=03) und die CsA-basierte Immunsuppression (p=0,006) waren signifikant mit dem endoskopisch/bioptisch verifizierten Rejektionsrisiko assoziiert.
Schlussfolgerungen: Wir berichten über die aktuell größte und längste Serie an Seit-zu-Seit-Duodeno-Duodenostomien im Rahmen von Pankreastransplantationen. Diese Technik erwies sich als ein sicheres Verfahren zur Durchführung der exokrinen Drainage. Sie ermöglicht ein minimal-invasives morphologisches Monitoring der Pankreasfunktion mit einem hohen prädiktiven Wert für die Rejektionsdiagnostik.

Donor detection for pancreas transplantation: Is an automatized prediction of suitable donor by donor characteristics known before procurement possible?

Fischer-Fröhlich C.-L.[1], Lauchart W.[1], Steurer W.[2], Viebahn R.[3]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Baden-Württemberg, Stuttgart, Germany, [2]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany, [3]Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Chirurgische Klinik Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Bochum, Germany

Pancreas transplantation (PTX) is a therapeutic choice for patients with complications of diabetes mellitus type 1. Based on the donor data known before procurement a scoring system (PPASS) was developed by Eurotransplant for predicting the acceptance of a pancreas (PA) for PTX by recipient centres. In this study the prediction of the PA quality by PPASS was compared to the intra-operative assessment of the PA at donor operation. Options for an improved prediction were worked out.
Methods: In 501 consecutive donors the PA was assessed at donor operation about the suitability for PTX (1992-2005). The PPASS was calculated for each donor and compared to the intra-operative assessment by Receiver-Operation-Characteris-

tics (ROC) and regression analysis. For improving the prediction all donor variables of the investigated population were re-evaluated and a modified score (Mod-PPASS) was developed.
Results: PPASS predicted the PA quality for PTX at a modest level (ROC-AUC: 0.647±0.0251, 95% CI: 0.5974-0.696). The prediction improved by the Mod-PPASS (ROC-AUC 0.793 ±0.0197, 95% CI 0.754-0.832)): low values correlated with a high probability of a PA suitable for PTX, but at intermediate values no prediction was possible.
Conclusion: An improved scoring system would help to predict the likelihood of a PA suitable for PTX while using the endpoint of graft assessment at donor operation. This would support identification of donors with a suitable PA. It was impossible to calculate a single cutoff-value, donor organs of intermediate scores should be subject of intraoperative decision by experienced donor surgeons.

Ergebnisse des Pankreas Suitability Score (PASS) für die Spenderpankreata am Transplantationszentrum Bochum

Ertas N.[1], Wunsch A.[1], Schenker P.[1], Claas S.[1], Vonend O.W.[2], Viebahn R.[1]

[1]Ruhr Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Chirurgie, Bochum, Germany, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Nephrolgie, Düsseldorf, Germany

Fragestellung: Zur Standardisierung und Beurteilung der Qualität eines Spenderpankreas wurde 2006 der PAS Score erstmalig durch Eurotransplant vorgestellt. Studien zur PASS-Anwendung liegen zurzeit nicht vor.
Nach Bestimmung des PASS für unsere akzeptierten Organe sollte eine Korrelation zwischen PASS und Outcome nach Transplantation überprüft werden.
Methodik: In einer retrospektiven singlecenter Analyse wurde bei 342 Pankreastransplantationen, die zwischen 01.06.1994 und 22.07.2007 durchgeführt wurden, der PASS erhoben. Ausgeschlossen wurden die Patienten mit einem unvollständigen PASS sowie die Lost-for-Follow-up-Patienten. Von den 342 Transplantationen waren 318 simultane Nieren-/Pankreastransplantationen, 18 Pankreas-nach Nierentransplantation und 6 isolierte Pankreastransplantationen. Es erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Gruppe I erfasst Spender mit einem PASS ≤17 (203 Spender), Gruppe II mit einem PASS >17 (139 Spender). Nach Analyse der Spendercharakteristika in beiden Gruppen wurden das Patienten- und Transplantatüberleben verglichen.
Ergebnis: Für Empfängergeschlecht, Alter, CMV-Status, Entnahmezeit,Todesursache, Ischämiezeiten, HLA-Missmatch, Kreatinin-, Harnstoff- und Glucosewert der Spender sowie Entlassungskreatinin des Empfängers zeigten sich keine signifikanter Unterschiede. Signifikante Unterschiede zeigten sich dadegen bei den Relaparatomieraten, Pankreastransplantatthrombosen, stationärer Aufenthaltsdauer sowie Patientenüberleben.
Es konnten keine signifikanten Unterschiede für das Pankreas- und Nierentransplantatüberleben sowie das Serumkreatinin und HbA1c-Wert bei aktuell funktionsfähigen Organen gesehen werden.
Schlussfolgerung: Trotz fehlender signifikanter Unterschiede für das Pankreas- und Nierentransplantatüberleben kann der PAS-Score aufgrund signifikanter Unterschiede der Frühkomplikationen als Hilfestellung angewendet werden. Weitere, insbesondere prospektive Studien zur PASS-Anwendung sind notwendig.

Hepatocyte based insulin gene therapy

Alam T., Held D., Forsberg E., Sollinger H.

Univ. Wisconsin Department of Surgery, Transplantation Division, Wisconsin, United States

Gene-therapy based glucose-regulated hepatic insulin production is a promising strategy to treat Type I diabetes. We have previously shown that hepatocytes engineered with the insulin gene construct 3SAM2 (which has a liver-specific albumin promoter coupled with 3 glucose inducible regulatory elements from the S-14 gene and a proinsulin gene modified for furin cleavage) corrected fasting hyperglycemia, improved glucose tolerance, and stabilized body weights in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.
To increase the insulin output we generated a new insulin gene construct (TA1). The new construct contains an additional translational enhancer and the 3'-UTR from albumin. TA1 retained glucose responsiveness and caused 20-30 fold higher insulin

production in isolated hepatocytes when compared to the old 3SAM2 construct. In STZ-diabetic rats, TA1 corrected fasting hyperglycemia during the first 4 weeks and significantly reduced postprandial hyperglycemia. Although the blood glucose levels gradually increased over the 6 months of study, the reduction in blood glucose levels of TA1 treated animals remained significant.
During the first four weeks, the rate of weight gain in insulin-gene treated rats was statistically indistinguishable from that of normal rats. Beyond the initial one month period, treated rats continued to gain weight but at a reduced rate. The overall benefit of a single insulin-gene treatment on body weight lasted up to 6 months.
Our data demonstrates that the new insulin-gene construct was able to greatly improve glucose-dependent hepatic insulin secretion in vivo. This study supports the feasibility of a gene therapy-based treatment for type I diabetes.

Inseltransplantation ins Knochenmark von Streptozotocin induzierten diabetischen Ratten

Bucher J.[1], Schwarznau A.[2], Perren A.[3], Bourquain U.[4], Raggi M.[1], Schremmer-Danninger E.[4], Stangl M.[1]

[1]Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik/ Transplantation, München, Germany, [2]University of Wisconsin, Department of Transplantation, Madison, United States, [3]Institut für Pathologie / Klinikum rechts der Isar, München, Germany, [4]IMETUM / Technische Universität München, München, Germany

Einleitung: Die Leber ist der klassische Applikationsort der klinischen Inseltransplantation. Diverse spezifische und unspezifische Faktoren limitieren allerdings den Erfolg dieses Verfahrens. Durch Veränderung des Applikationsorts könnten einige dieser Faktoren umgangen werden. Als exzellent kappilarisiertes und beim Menschen leicht zugängliches Organ besitzt das Knochenmark die grundlegenden Voraussetzungen als Applikationsort zur Inseltransplantation.
Wir stellen hier eine Methode zur Transplantation von enzymatisch isolierten Pankreasinseln in den Markraum des Oberschenkelknochens von diabetischen WISTAR-Ratten vor.
Methode: Eine suffiziente Anzahl (1400 Islet Particles) pankreatischer Inseln wurde über einen Nylonkatheter in die Diaphysen der Femura von Streptozotocin-induzierten, diabetischen WISTAR-Ratten (n=12) (Blutzucker non-fasting > 300 an 3 Folgetagen) transplantiert. Nach 3, 7, 14 und 30 Tagen wurden die Femura der Tiere entnommen und histologisch und immunhistochemisch untersucht.
Ergebnisse: In allen Präparaten zeigten sich ausgiebige regenerative Veränderungen. Im Injektionskanal konnte sowohl intaktes hämatopoetisches Mark, Stromaregeneration als auch Kallusbildung nachgewiesen werden. In den Schnittpräparaten fanden sich singuläre Inselzellen sowie einzeln liegende intakte Inseln, welche von hyperregenerativem Osteoid umgeben waren. Insulin konnte mittels Immunhistologie in Präparaten von allen Tieren nachgewiesen werden. Ebenfalls wurden in der Umgebung der Inseln zystische Strukturen gefunden, bei denen es sich wahrscheinlich um Reste von exokrinem pankreatischen Gewebe handelt.
Diskussion: Es konnten morphologisch intakte Inseln im Markraum der Femura nachgewiesen werden. Der immunhistochemische Nachweis von Insulin deutet auf die erhaltene Synthesefähigkeit der Betazellen hin. Die Lokalisation der Transplantate im regenerativen Osteoidgerüst ist ein Zeichen für die Integration des Fremdgewebes und bietet interessante Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen.

Nicht invasive MR-Bildgebung syngen transplantierter Inseln im diabetischen Rattenmodell

Auer V.[1], Bucher J.[2], Schremmer-Danninger E.[1], Raggi M.[2], Reiser M.[3], Stangl M.[2], Berger F.[3]

[1]IMETUM / Technische Universität München, Garching, Germany, [2]Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik / Transplantation, München, Germany, [3]Klinikum Großhadern, Institut für Klinische Radiologie, München, Germany

Fragestellung: Inseltransplantation als Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus stellt bei ausgewählten Patienten eine Methode zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels dar. Der nicht-invasive Nachweis von Ort, Verteilung und Viabilität der transplantierten Inseln in vivo nach Transplantation ist nötig, um das Transplantatüberleben zu verfolgen.
Als Modell dienten isolierte Inseln aus Ratte, die mit FDA zugelassenen SPIOs

markiert und syngen in den linken Leberlappen der mit Streptozotozin behandelten Wistarratten transplantiert wurden. Ziel war die In-vivo-Visualisierung und Quantifizierung in einem klinischen 3T-MR-Scanner.

Methodik: Zur In-vitro-Markierung wurden isolierte Inseln der Wistarratte (n=3) mit 10µl/ml Resovist® im Kulturmedium inkubiert. Die Viabilität der Inseln untersuchten wir mittels einer Fluoreszenzdoppelfärbung mit Propidiumiodid zum Nachweis toter Zellen und Acridinorange zum Nachweis lebender Zellen. Die statische Inkubation zur Beurteilung der Glukosestimulierten Insulinsekretion diente zur Testung der Zellfunktion. An 3 Tieren erfolgte die syngene Transplantation. Die Visualisierung im MRT erfolgte mittels T2* gewichteter Sequenzen. Nach 28 Tagen wurden die Lebern entnommen und die Inseln histologisch nachgewiesen.

Ergebnisse:

1) SPIO-markierte Inseln zeigten keine veränderte Viabilität und eine normale Insulinsekretion nach Glukosestimulation in vitro.

2) Fluoreszenzdoppelfärbungen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen markierten und nicht markierten Inseln.

3) Alle Tiere (n=3) wurden nach Transplantation von Resovist®-markierten Inseln normoglykämisch.

4) Die Verteilung der transplantierten Inseln im linken Leberlappen konnte am MRT dargestellt werden.

5) Die histologische Untersuchung der Leberlappen zeigte intakte Inseln.

Schlussfolgerung: Die Markierung isolierter Inseln mit Resovist® verändert nicht deren Viabilität. Sie ermöglicht im MRT die nicht-invasive In-vivo-Visualisierung der transplantierten Inseln.

Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe, Marvin J. Fritzler

Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases
A Diagnostic Reference

2. Edition

Autoantibodies are a very heterogeneous group of antibodies with respect to their specificity, induction, effects, and clinical significance. Testing for autoantibodies can be helpful or necessary for the diagnosis, differential diagnosis, prognostication, or monitoring of autoimmune diseases. In case of limited (forme fruste) disease or a single disease manifestation, the detection of serum autoantibodies can play an important role in raising the suspicion of evolving disease and forecasting prognosis. This book and reference guide is intended to assist the physician in understanding and interpreting the variety of autoantibodies that are being used as diagnostic and prognostic tools for patients with systemic rheumatic diseases. Autoantibodies observed in systemic autoimmune diseases are described in alphabetical order in Part 1 of this reference guide. In Part 2, systemic autoimmune disorders as well as symptoms that indicate the possible presence of an autoimmune disease are listed. Systemic manifestations of organ-specific autoimmune diseases will not be covered in this volume. Guide marks were inserted to ensure fast and easy cross-reference between symptoms, a given autoimmune disease and associated autoantibodies. Although the landscape of autoantibody testing continues to change, this information will be a useful and valuable reference for many years to come.

300 pages, ISBN 978-3-89967-420-0, Price: 40,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Gewebe/Biomarker/Pharmakologie

Identification of molecular candidate marker in zero kidney biopsies is indicative for graft quality

Kotsch K.[1], Merk V.[2], Kunert K.[1], Reutzel-Selke A.[2], Pascher A.[2], Volk H.-D.[1], Tullius S.G.[3], Neuhaus P.[2], Pratschke J.[2]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Visceral-, Abdominal- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, [3]Brigham and Women´s Hospital, Division of Transplant Surgery, Boston, United States

The clinical outcome following kidney transplantation is dependent upon various risk factors including donor brain death or prolonged cold ischemia (CI). However, current knowledge about the influence of brain death and CI is only restricted to a low number of genes and the molecular and cellular mechanisms are thus far unknown. Efficient strategies to prevent prolonged cold ischemia or brain death related complications require a better understanding of the molecular processes reflecting intragraft inflammation present intraoperatively at the zero-hour. We therefore studied mRNA gene expression of zero kidney biopsies derived from 63 cadaveric donors (CAD) (CI=12.2 ± 4.7) and 26 living donors (LD) (CI=2.8 ± 0.8) for selected candidate genes. By comparing zero biopsies from CAD versus LD we observed a significant induction of the CCR7 ligands CCL19 and CCL21 ($p<0.001$, respectively). Additionally we confirmed previous data generated in an experimental rat model (Kotsch et al. 2007) illustrating enhanced gene expression of immunoproteasome subunits such as PSMB8, 9 and 10 ($p<0.001$) as a consequence of prolonged CI. The analysis demonstrated that PSMB10 displayed predictive properties for the development of acute rejection and ($p<0.014$) delayed graft function (DGF, $p<0.003$); the latter clinical outcome remained even significant by analyzing biopsy specimens in the CAD group only ($p=0.037$). In summary, zero hour biopsy of renal allograft may provide useful information on subclinical pathological changes in the grafted kidney. The diagnostic properties of CLC19 and CCL21 make these molecules suitable as potential candidate targets for therapeutic intervention with chemokine antagonists or receptor-blocking agents.

Pharmacological inhibition of p38MAPK (mitogen activated protein kinase) in macrophages ameliorates ischemia reperfusion injury after small bowel transplantation (SBTx)

Praktiknjo M.[1], Pech T.[1], Fujishiro J.[1], Ohsawa I.[1], Abu-Elmagd K.[2], Kalff J.C.[1], Hirner A.[1], Türler A.[1], Schäfer N.[1]

[1]Universitätsklinik Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Germany, [2]University of Pittsburgh, Thomas E. Starzl Transplantation Institute, Pittsburgh, United States

Introduction: Resident macrophages within the tunica muscularis are known to play a crucial role in initiating ischemia reperfusion injury (IRI) after SBTx contributing to graft dysmotility and bacterial translocation. Therefore we investigated the effects of inhibition of macrophages cytokine releasing pathway on IRI in SBTx by pharmacological inhibition of p38MAPK.
Methods: Orthotopic isogenic SBTx was performed in rats (Lewis-Lewis). Recipient and donor animals were treated perioperatively with a p38MAPK inhibitor (1mg/kg, i.v.). Non-transplanted native animals and vehicle treated animals served as control groups (n=8). Animals were sacrificed 3h and 18h after reperfusion. Park's score was used for histological grading. Leukocyte infiltration was investigated by immunohistochemistry and histochemistry, apoptosis by TUNEL-staining and mediator expression by Real-Time-RT-PCR, ELISA and Griess reaction. Smooth muscle contractility was assessed in a standard organ bath under bethanechol stimulation. Statistics consisted of analysis of variance (ANOVA).
Results: Inhibition of p38MAPK in macrophages yields significant less leukocyte (ED1, MPO) infiltration and amelioration of graft dysmotility 18h after reperfusion compared to vehicle treated group.

Proinflammatory cytokines and kinetic active mediators were significantly decreased 3h after reperfusion whereas no significant differences were detectable after 18h. Histologic evaluation revealed protective effects of p38MAPK inhibition at all timepoints.
Conclusion: Early inflammatory processes in the tunica muscularis in SBTx due to ischemia reperfusion injury initiated by activated macrophages are leading to impaired graft motor function. Preoperative treatment with macrophage specific p38MAPK inhibitor provides protection from IRI with reduced inflammation and graft dysmotility after isogenic SBTx.

Analyse des morphologischen Zustandes des Myokards bei kardialen Homografts

Nasseri B.A., Schmitzer E., Stamm C., Meyer R., Hetzer R.

Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Germany

Fragestellung: Morphologische Untersuchungen sind essentieller Bestandteil der Qualitätskontrolle bei der Herstellung von kardialen Homografts. Ziel dieser Studie ist es, anhand von histomorphologischen und morphometrischen Kriterien Aussagen zur Eignung von Homografts machen zu können.
Methodik: Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden 442 Spenderherzen, welche dem Homograftlabor des Deutschen Herzzentrums angeboten worden waren, systematisch nach folgenden Kriterien untersucht: Ausmaß der myokardialen Hypertrophie, Myozytolysen, Ausmaß von Fibrose und Narben, Veränderungen der Blutgefäße, insbesondere chronisch-proliferative Vaskulitis, lymphozytäre Infiltrate. Homografts wurden von der Freigabe zur klinischen Benutzung ausgeschlossen, wenn Hinweise auf eine floride Myokarditis bzw. postmyokarditische Veränderungen und/oder Konditionierungsschäden in Form von größeren Ischämiearealen bzw. von eosinophilen entzündlichen Infiltraten nachweisbar waren. Zur Anwendung freigegeben wurden alle Homografts, bei denen anatomisch regelhafte Strukturen ohne pathologische Veränderungen des Myokards beider Ventrikel, der Wand der Aorta, der Arteria pulmonalis und der Koronararterien vorlagen.
Ergebnisse: In dem angegebenen Zeitraum konnten 201 valvuläre Homografts, sowie 112 Perikardpatches zur Gewebetransplantation freigegeben werden. Alle Fälle, die eine floride Myokarditis bzw. einen Zustand nach Myokarditis mit noch florider Vaskulitis aufwiesen, wurden von der Freigabe ausgeschlossen, insgesamt handelt es sich um 2% aller Gewebespenden. In 3% wurde die Freigabe wegen des Vorliegens größerer Konditionierungsschäden verweigert.
Schlussfolgerung: Mit den morphologisch angewendeten Kriterien konnten 95 % der untersuchten Herzen für die Gewebetransplantation freigegeben werden. Nur durch derartige standardisierte morphologische Untersuchungen kann eine GMP-gerechte Qualität der kardialen Homografts erreicht und damit gewährleistet werden.

Claus Engelmann

Der lange Weg zur Thoraxchirurgie
(Entwicklungsgeschichte der Operationen am Thorax)

Gemessen am zeitlichen Ursprung chirurgischer Aktivitäten ist die Chirurgie des Thorax einer der jüngsten Zweige der Chirurgie. Nahezu alle Versuche, im Thorax zu operieren, mussten scheitern, bis es schließlich mit technischen Mitteln gelang, den Lungenkollaps während und nach einer offenen Brustkorboperation zu verhüten. Bahnbrechend waren die Entwicklung des Druckdifferenzverfahrens durch Sauerbruch und die Einführung der Überdruck-Intubationsnarkose durch Brauer zu Beginn des 20. Jahrhunderts, die 1909 mit der Nutzung der intermittierenden positiven Druckbeatmung nach Meltzer und Auer eine stürmische Entwicklung auslösten. Sie machte auch nicht vor dem Herzen Halt. Heute sind Thoraxchirurgie und Herzchirurgie Spezialisierungen der Chirurgie.

196 Seiten, ISBN 978-3-89967-509-2, Preis: 20,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Ethik/Psychosomatik/Lebensqualität

Postoperative psychosoziale Belastungen, kognitive Fähigkeiten und Lebensqualität lebertransplantierter Kinder: Das Projekt „Lebe!®"

Lorenz E.[1], Kaller T.[1], Witzel S.[1], Ganschow R.[2], Nashan B.[3], Richterich A.[4], Schulz K.-H.[1]

[1]Universitätsklinikum Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie und Institut für Medizinische Psychologie, Hamburg, Germany, [2]Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, Germany, [3]Universitätsklinikum Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany, [4]Universitätsklinikum Eppendorf, Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychosomatik, Hamburg, Germany

Vor und nach Lebertransplantation besteht bei Kindern und Jugendlichen ein Risiko für Entwicklungsstörungen und sekundäre Komorbiditäten. Hier setzt das Projekt Lebe!® an, dessen Ziel es ist, eine umfassende psychosoziale Betreuung und Beratung für lebertransplantierte Kinder und Jugendliche sowie deren Familien in der klinischen Routine zu etablieren.
Bis 2007 wurden 168 Familien untersucht. Die Kinder (das Geschlechterverhältnis ist gleich) waren zum Transplantationszeitpunkt durchschnittlich 2.7 (SD=3.2) Jahre alt und wurden im Durchschnitt mit 8.3 (SD= 4.5) Jahren untersucht. Die häufigste Indikation war Gallengangsatresie (55%) und 37% erhielten eine Lebendspende. Es werden die Ergebnisse aus dem Bereich der Lebensqualität (KIDSCREEN 52), der kognitiven Untersuchungen (Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder, HAWIK, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder, KITAP), der Psychopathologie (Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children, Kiddie-SADS) und der familiären Belastung (Fragebogen zur familiären Belastung, FABEL) vorgestellt.
Trotz der signifikant höheren subjektiven Lebensqualität der Kinder sind lebertransplantierte Kinder zu über 49 % psychisch auffällig (davon: Enuresis 34%, Anpassungsstörungen 24% u.a.) und weisen unterdurchschnittliche kognitive Fähigkeiten (HAWIK, TAP) auf. Des Weiteren stellen sich die Familien als stark belastet dar.
Die psychologische Betreuung der Familien und frühzeitige Diagnostik von Entwicklungsdefiziten bei lebertransplantierten Kindern ist als Standardmaßnahme notwendig, um eine bessere Integration in der Schule und im Berufsleben gewährleisten zu können.

Gesprächsleitfaden für Ärzte zur Verbesserung der Patientencompliance nach TX

Tigges-Limmer K.[1], Kugler C.[2], Schulz K.-H.[3], Kröncke S.[3], Krenz I.[4], Gummert J.[1], Suwelack B.[5]

[1]Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Jena, Jena, Germany, [2]Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany, [3]Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany, [4]Nephrologische Praxis, Hamburg, Germany, [5]Medizinische Klinik und Poliklinik D Innere Medizin und Nephrologie, Transplantationszentrum e.V. Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

Non-Compliance (Non-adherence) nach Organtransplantation kann in Organverlust, einer Zunahme der Morbidität und Mortalität, erhöhten Gesundheitskosten sowie einer reduzierten Lebensqualität resultieren.
Im klinischen Alltag wird neben der Sensibilisierung für das Thema der Adherence besonders das Fehlen einer passenden ersten Handlungsanweisung bei Adherencestörung deutlich. Gesprächsleitfäden sind eine gängige und bewährte Methode zur Anleitung und Unterstützung schwieriger Gesprächs- und Beratungssituationen.
In einer multizentrischen, interdisziplinären Expertengruppe für Nonadherence nach Organtransplantation wurde der „Gesprächsleitfaden für Ärzte zur Verbesserung der Patientencompliance nach TX" innerhalb eines mehrstufigen Fokusgruppenverfahrens entwickelt. Schwerpunkt des Leitfadens ist eine praktische Anleitung für den Arzt zur Vorbereitung und Durchführung eines oft als schwierig erlebten Gesprächs mit klar beschriebenen Zielen und möglichen Gefahren zu geben. Es gehen sowohl konkrete Gesprächsbeispiele für jede Phase des Gesprächs als

auch alle in Praxis und Literatur beschriebenen möglichen Risikofaktoren für Nonadherence ein. Zusätzlich sind Empfehlungen für das weitere Vorgehen basierend auf einem mehrstufigen Risikoprofil des Patienten enthalten.
Der Gesprächsleitfaden soll vorgestellt, diskutiert und öffentlich gemacht werden. Ziel ist es, vor dem Hintergrund begrenzter Zeitressourcen im Arzt-Patienten-Kontakt strukturiert und effizient konkrete, handlungsorientierte Strategien zur Verbesserung der Adherence zu geben.
Der „Gesprächsleitfaden für Ärzte zur Verbesserung der Patientencompliance nach TX“ zielt darauf ab, einen Beitrag zum Schließen der Versorgungslücke in der Adherence-Problematik zu leisten. Gleichzeitig soll ein Angebot etabliert werden zur Kompetenzerhöhung der TX-Ambulanzärzte im Umgang mit Patienten mit Adherenceproblemen.
In einem nächsten Schritt gilt es, den „Gesprächsleitfaden für Ärzte zur Verbesserung der Patienten-Compliance nach TX“ zu evaluieren und einzubetten in ein umfassendes Konzept zur Stärkung der Adherence.

Indikation und Kontraindikation zur Lebertransplantation bei ethyltoxischer Lebercirrhose aus psychosomatischer Sicht – Was hat der MELD-Score verändert?

Greif-Higer G.[1], Schuchmann M.[2], Paul N.[3], Otto G.[4], Beutel M.[1]

[1]Universitätsklinik Mainz, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Mainz, Germany, [2]Universitätsklinik Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany, [3]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik in der Medizin, Mainz, Germany, [4]Universitätsklinik Mainz, Abteilung für Transplantationschirurgie, Mainz, Germany

Patienten mit ethyltoxischer Lebercirrhose stellen für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation (LTX) immer eine Problemgruppe dar, da eine Sicherung der Alkoholabstinenz schwierig ist. Dennoch weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass sowohl die Langzeitüberlebensrate als auch die Alkoholabstinenz nach LTX sehr gut sind.
Die Bundesärztekammer hat in ihren Richtlinien (zuletzt im Dezember 2006; DÄB 103/ 48) erneut festgelegt, dass eine Aufnahme der Patienten mit ethyltoxischer Lebercirrhose eine völlige Alkoholabstinenz von 6 Monaten voraussetzt. Zahlreiche Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass die Abstinenzzeit vor der LTX allein keinen prädiktiven Aussagewert für die Langzeitabstinenz nach LTX hat. Hingewiesen wird auf andere Faktoren wie Offenheit und Einsicht, Comorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen, gescheiterte Entzugsbehandlungen, Qualität der sozialen Unterstützung und andere mehr, die einen besseren prädiktiven Wert zu haben scheinen.
Nach Einführung des MELD-Scores bei der Allokation von Transplantatlebern haben sich das Meldeverhalten auf die Warteliste bei Eurotransplant, aber auch die Patientenzuweisung in die Transplantationszentren deutlich verändert. Vermehrt werden schwerstkranke Patienten zugewiesen, nach sehr kurzer Vorbereitungszeit zur LTX gemeldet und erfolgreich transplantiert. Bei Patienten mit ethyltoxischer Lebercirrhose ist dies formal erst dann möglich, wenn eine Abstinenzzeit von 6 Monaten vorliegt, ein Zeitraum, den viele der schwerstkranken Patienten nicht erreichen können, weil die Leberfunktion bei Erstdiagnose zu schlecht ist. Anhand des Falles eines 30-jährigen Patienten wird diskutiert, ob unter Hinzuziehung anderer Faktoren mit prädiktivem Wert eine frühere Meldung ermöglicht werden sollte, wie dies in vielen Zentren schon praktiziert wird. Neben den psychosomatischen werden auch medizinische und ethische Gesichtspunkte diskutiert und eine umfassende Literatur-Recherche vorgestellt.

Therapiezielfindungen am Lebensende und palliative Medizin bei Patienten mit funktionierendem Organtransplantat: Ethische und psychologische Problemfelder der Transplantationsmedizin

Greif-Higer G.[1], Schuchmann M.[2], Otto G.[3], Paul N.[4], Beutel M.[1]

[1]Universitätsklinik Mainz, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Mainz, Germany, [2]Uniklinik Mainz, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany, [3]Uniklinik Mainz, Abteilung für Transplantationschirurgie, Mainz, Germany, [4]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik in der Medizin, Mainz, Germany

Die Transplantation solider Organe hat zu beispiellosen Erfolgen bei der Behandlung schwerstkranker Patienten geführt. Inzwischen kann ein hoher Prozentsatz von Patienten mit einem Langzeitüberleben von Jahrzehnten rechnen.
In dieser Gruppe mit – bezogen auf die Transplantation – erfolgreichen Langzeitverläufen beobachten wir inzwischen comorbid auftretende Erkrankungen, die bei weiterhin gut funktionierenden Transplantaten zu schwersten Krankheitsverläufen mit infauster Prognose führen. In diesen Fällen können Fragen nach der Weiterführung des Therapieregimes auftreten – insbesondere Therapiezieländerungen im Hinblick auf eine palliative Behandlung.
Das Klinische Ethikkomitee unserer Klinik wurde in zwei Fällen zu einer klinisch-ethischen Beratung gebeten. Beide Patienten hatten eine Lebertransplantation erhalten, waren zum Beratungszeitpunkt aber an einer cerebralen Krankheit schwer und lebenslimitierend erkrankt. Die Transplantatfunktion war jeweils ohne wesentliche Beeinträchtigung. Bei beiden wurde erwogen die intensivmedizinische Behandlung auf ein palliatives Therapiekonzept umzustellen. Die Frage, ob in diesem Zusammenhang die immunsuppressive Behandlung eingestellt werden solle, führte zu Konflikten im Behandlungsteam, die in den Beratungen großen Raum einnahmen und nur schwer zu lösen waren.
Es wurde deutlich, dass dabei die ethische Bewertung in beiden Fällen für eine Beendigung der immunsuppressiven Therapie sprach, die allerdings von der psychologischen Haltung innerhalb des Transplantationsteams nicht mitgetragen werden konnte.
Die Problematik wird anhand der beiden konkreten Fälle aus ethischer, aber auch aus medizinischer und psychologischer Sicht dargestellt und kritisch diskutiert.

Compliance und Psychische Befindlichkeit nach Lungen- und Herztransplantation

Beckmann M.[1], Marggraf G.[2], Azhari P.[2], Jakob H.[2], Senf W.[1], Erim Y.[1]

[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, Essen, Germany

Annähernd 20 % der Abstoßungsreaktionen werden durch postoperative Nichtadherenz verursacht. Eine Vorhersage postoperativer Noncompliance bei Transplantationspatienten ist aufgrund einzelner Faktoren nicht möglich (Bunzel und Laederach-Hofmann 2000). Jedoch konnten Faktoren identifiziert werden, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Non-Compliance deutlich erhöhen (Dew et al. 1996). Die vorliegende Studie untersucht, ob eine hohe psychische Belastung und reduzierte Lebensqualität mit einer eingeschränkten Compliance einhergehen.
Methode: Insgesamt 64 Patienten nach einer Lungen- und/oder Herztransplantation wurden bezüglich ihrer Erfahrungen und Einstellungen hinsichtlich ihrer Immunsuppressiva mit der Medikamentenerfahrungsskala für Immunsuppressiva (MESI, Götzmann et al. 2006) erfasst; Patientengruppen mit „sehr guter“ oder „eingeschränkter“ Compliance gebildet und diese hinsichtlich Depressivität, Angst (HADS-D) sowie posttraumatischer Stresssymptomatik (PTSS-10), psychischer und körperlicher Lebensqualität (SF-36) verglichen.
Ergebnisse: Angst, Depressivität und psychische Lebensqualität waren mit einer gesunden Stichprobe bzw. der Norm vergleichbar; die körperliche Lebensqualität war signifikant reduziert (p=.02). Die Subgruppen unterschieden sich in Bezug auf Depressivität (p=.041), Angst (p=.006) und posttraumatischer Belastungssymptomatik (p=.007) sowie psychischer (p=.011) und körperlicher Lebensqualität (p=.001) signifikant voneinander. Patienten mit eingeschränkter Medikamentencompliance wiesen höhere psychische Belastungen und niedrigere körperliche und psychische Lebensqualität auf.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und eingeschränkter Medikamentencompliance hin. Psychische Belastungen und Lebensqualität von Transplantationspatienten sollten auch postoperativ regelmäßig evaluiert werden, um bei Bedarf frühzeitig psychosoziale Interventionen einleiten und ein gutes Transplantationsoutcome sichern zu können.

Finanzielle Anreize zur Organspende – Einstellungen in der europäischen Öffentlichkeit und ihre Bedeutung für die Transplantationsmedizin

Schweda M.

Universitätsmedizin Göttingen, Ethik und Geschichte der Medizin, Göttingen, Germany

Fragestellung: In vielen Staaten besteht eine Diskrepanz zwischen der Anzahl der Personen, die ein Spenderorgan benötigen, und der Menge an Organen, die zur Verfügung gestellt werden. Unter dem Eindruck dieses ‚Organmangels' wird derzeit vielerorts die Möglichkeit erörtert, die allgemeine Bereitschaft zur Organspende mit Hilfe finanzieller Anreize zu erhöhen. Befürworter wie Gegner einer solchen Lösung machen meist Annahmen über öffentliche Einstellungen, die jedoch empirisch zu überprüfen sind. Der Vortrag stellt Ergebnisse einer qualitativen sozialempirischen Studie vor, die der Frage nachgeht, unter welchen Bedingungen europäische Bürger finanzielle Anreize in Erwägung ziehen oder ablehnen würden.
Methodik: Im Rahmen von 8 Fokusgruppen, semi-strukturierten Gruppendiskussionen mit 8-10 Teilnehmern wurden in Deutschland, den Niederlanden, Schweden und Zypern die Einstellungen von insgesamt 166 Bürgen (Laien und Patienten) erhoben. Das Datenmaterial wurde in einem softwaregestützten Verfahren im Hinblick auf Positionen und Argumente zur Organspende und ihrer Kommerzialisierung analysiert.
Ergebnis: Ein relevanter Unterschied wird weniger zwischen finanziellen und nichtfinanziellen Anreizformen als zwischen (a) Lebend- und Postmortalspende sowie (b) der Reziprozitätsstruktur des Gebens und Nehmens und der kommerziellen Logik des Marktes angesetzt. Wenn überhaupt, so werden finanzielle Anreize im Zusammenhang der Postmortalspende sowie im Rahmen nicht-profitorientierter Modelle erwogen.
Schlussfolgerung: Obwohl unsere Ergebnisse keine soziodemographische Repräsentativität beanspruchen können, sollte die Kommerzialisierungsdebatte in ihrem Licht kritisch reflektiert werden. Insbesondere muss ihre Fixierung auf die Alternative zwischen altruistischer Spende und gewinnorientiertem Verkauf hinterfragt werden. Dabei sind sowohl bislang geltende Prinzipien wie die Anonymität der Postmortalspende als auch alternative Ansätze wie das so genannte Clubmodell erneut zu überdenken.

Thomas Fuchs, Kai Vogeley, Martin Heinze (Hrsg.)

Subjektivität und Gehirn

Nachdem das neuzeitliche Subjekt im Laufe der letzten 150 Jahre einige Kränkungen (z.B. durch Darwin, Freud oder die so genannte Postmoderne) erfahren hat, scheint ihm die jüngste neurowissenschaftliche Forschung den Todesstoß zu versetzen. Will man aber das Projekt einer aufgeklärten Gesellschaft nicht aufgeben, in der Menschen als freie und bewusste Subjekte handeln, muss Subjektivität restituiert und reformuliert werden.
In diesem Band stellen renommierte Philosophen und Psychiater unterschiedliche Konzeptionen von Subjektivität vor, die nicht nur die Herausforderungen der Neurowissenschaften am Beginn des 21. Jahrhunderts annehmen, sondern auch zwischen den oftmals verhärteten Fronten produktiv vermitteln. Der Band ist aus der Jahreskonferenz 2006 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im Berliner ICC hervorgegangen und schließt an den Vorjahresband "Willensfreiheit - eine Illusion" an.

302 Seiten, ISBN 978-3-89967-433-0, Preis: 25,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Transplantationsmedizin Varia

Investigations into the pathogenesis of cytomegalovirus-induced transplant-arteriosclerosis using a humanized mouse model

Abele S.[1], Leis M.[2], Wollin M.[2], Mahmoudian S.[2], Weyand M.[1], Stamminger T.[2], Ensminger S.[1]

[1]Friedrich-Alexander University, Department of Cardiac Surgery, Erlangen-Nürnberg, Germany, [2]Friedrich-Alexander University, Institute for Clinical and Molecular Virology, Erlangen-Nürnberg, Germany

Introduction: Recent findings have emphasized an important role of human cytomegalovirus infection (HCMV) in the development of transplant arteriosclerosis. Therefore, the aim of this study was to develop a human peripheral blood lymphocyte (hu-PBL)/RAG-2(-/-)yc(-/-) mouse-xenograft-model to investigate the immunological mechanisms of HCMV in the progression of transplant arteriosclerosis.
Methods: Sidebranches from the internal mammarian artery were harvested during CABG surgery, tissue-typed and infected with a clinical isolate of HCMV (VR1814). In a next step size-matched sidebranches were implanted into the infrarenal aorta of RAG-2(-/-)yc(-/-) mice. The animals were reconstituted with approximately 5x107 peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) 7 days after transplantation. Human cell engraftment was measured by FACS and ELISA. HCMV infection was confirmed by RT-PCR and immunofluorescence. Arterial grafts were harvested on day 40 after transplantation and histological analysis was performed.
Results: Analysis of artery grafts after HCMV infection showed significant amounts of viral DNA on days 7 and 14 after infection and immunohistochemical analysis revealed IE-2 protein expression on endothelial cells of the artery grafts. PBMC-reconstituted RAG-2(-/-)yc(-/-) animals showed splenic chimerism levels ranging from 28-40% human cells. After reconstitution with PBMCs RAG-2(-/-)gc(-/-) developed human leukocyte infiltrates in their grafts and significant amounts of transplant arteriosclerosis. In addition our first data using this model suggest that HCMV infection of the arterial graft resulted in elevated levels of transplant arteriosclerosis. Arterial grafts from unreconstituted RAG-2(-/-)yc(-/-) recipients showed no vascular lesions.
Conclusion: These data suggest that HCMV infection plays an important role in the development of transplant arteriosclerosis in a humanised mouse arterial-xenograft-model.

Sicherheit und Wirksamkeit von Lebendimpfungen nach Lebertransplantation im Kindesalter

Burdelski M.M.[1], Beckmann M.[2], Nolkemper N.[2], Ganschow R.[2]

[1]Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Transplantation solider Organe, Kiel, Germany, [2]UKE, Gastroenterologie, Hamburg, Germany

Einführung: Lebendimpfungen nach Organtransplantation werden bisher nicht empfohlen. Dies setzt die Kinder nach Organtransplantation einem nicht unerheblichen Risiko einer Wildinfektion aus. Ziel der hier vorgestellten retrospektiven Studie ist es, Sicherheit und Wirksamkeit der Lebendimpfung bei lebertransplantierten Kindern zu untersuchen.
Methoden und Patienten: Bei lebertransplantierten Kindern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde unter einer Standard-Immunsuppression im Alter von 40 Monaten (median) gegen Masern, gegen Mumps und Röteln mindest 6 Monate nach Transplantation mit dem Kombinationsimpfstoff M-M-Rvax geimpft. Ein Impferfolg wurde angenommen, wenn der Antikörpertiter den allgemein akzeptierten Titern entsprach.
Ergebnisse:
1. Es wurden keine Impfviruserkrankungen beobachtet.
2. Eine Serokonversion in Bezug auf Masern wurde bei 87%, Mumps bei 56%, Röteln bei 96% und Varizellen bei 73% der Patienten nach 60 Monaten beobachtet.
3. 54 Monate nach erfolgreicher Impfung waren bei 94% der Kinder Antikörper gegen Masern, bei 97% gegen Mumps, bei 100% gegen Röteln und bei 96% gegen Varizellen nachweisbar.
Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass Nebenwirkungen wie eine Impfvirusinfektion nicht beobachtet wurden.

Die bei uns insgesamt 190 Impfungen blieben sämtlich ohne Infektionen oder Abstoßungsreaktionen. Der Impferfolg in dieser Studie war vergleichbar mit dem bei gesunden Kindern.

Generation of HLA-deficient platelets from hematopoietic progenitor cells

Figueiredo C.[1], Goudeva L.[1], Eiz-Vesper B.[1], Horn P.A.[2], Blasczyk R.[1], Seltsam A.[3]

[1]Hannover Medical School, Institute for Transfusion Medicine, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Germany, [3]German Red Cross, Blood services NSTOB, Springe, Germany

Exposure to allogeneic blood products often leads to the development of anti-HLA antibodies and subsequent refractoriness to platelet transfusion constitutes a significant problem.
In this study, we developed a RNAi-based approach to permanently silence the expression of HLA class I molecules on platelets derived from CD34+ progenitor cells. A lentiviral-based system was used to express short hairpin RNA (shRNA) targeting β2-microglobulin (β2m) transcripts in CD34+ cells. Silencing of β2m expression was evaluated at mRNA level by real time RT-PCR. Knockdown of HLA class I expression was determined by flow cytometry. Differentiation to platelets was performed by incubating 1x105 HLA-silenced progenitor cells in the presence of 50ng/ml thrombopoietin and 50ng/ml interleukin-3 for 20 days.
In CD34+ progenitor cells, the transduction of RNAi cassettes containing the sequences for shRNAs targeting β2m caused a reduction of the β2m mRNA level by up to 95%. Accordingly, a reduction of HLA class I molecules by up to 80% was observed on the cell surface of the hematopoietic progenitor cells. Already after 6 days, 75% of the progenitor cells had differentiated to HLA-silenced CD41+ megakaryocytes. RNAi-mediated knockdown of HLA expression was maintained and detected beyond 15 days after beginning of differentiation. A mean of 4x10^5/ml of HLA-deficient platelets was obtained upon 20 days of differentiation.
Our data show that generation of HLA class I-deficient platelets from hematopoietic progenitor cells is feasible. Provision of HLA-deficient platelet units from large-scale production of cultured thrombocytes may become an important component in the management of patients with platelet transfusion refractoriness.

Einfluss der perioperativen Infliximab-(anti-TNF-α)-Applikation auf den Ischämie-Reperfusions-Schaden und die akute Transplantatabstoßung bei der Dünndarmtransplantation (DTx)

Pech T., Fujishiro J., Finger T., Praktiknjo M., Böker D., Kalff J.C., Hirner A., Türler A., Schäfer N.

Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Germany

Fragestellung: Nach Dünndarmtransplantation (DTx) beobachtet man im Rahmen des Ischämie-Reperfusions-Schadens und der Abstoßung in der Tunica muscularis eine TNF-α-Aufregulation. Die lokale Entzündungsreaktion induziert und verstärkt letztendlich eine Motilitätsstörung mit möglicher Translokation oder Sepsis. Die aktuelle Studie untersucht den Einfluss der perioperativen anti-TNF-α Antikörperapplikation auf den Ischämie-Reperfusions-Schaden, die abstoßungsassoziierte Entzündungsreaktion sowie die motorische Transplantatfunktion.
Methodik: Es wurde eine orthotope, isogene oder allogene DTx an Ratten durchgeführt (Lewis in Lewis oder BN in Lewis). Infliximab wurde direkt nach Reperfusion (5mg/kg) einmalig appliziert. Als Kontrollen dienten nicht transplantierte Tiere und transplantierte Tiere mit perioperativer Gabe von NaCl-Lsg oder Sandoglobulin.
Untersuchungszeitpunkte: 3h (nur isogene DTX), 24h und 7 Tage.
Methoden: Histochemie, Immunhistochemie; TUNEL-Färbung; Real-Time RT-PCR; Leukozyteninfiltration; Kontraktilitätsuntersuchungen im Organbad.
Ergebnis: Infliximab führte nach allogener DTX zu einer signifikanten Reduktion der Apoptoserate in der Tunica muscularis um 65% nach 24h ($p<0,03$) und 98% nach 7 Tagen ($p<0,04$) und zu einer signifikant reduzierten Leukozyten-Infiltration (MPO+ Zellen, ED1, ED2) im Vergleich zu transplantierten Kontrollen mit NaCl. Die Kontraktilität der mit Infliximab behandelten Gruppe zeigt eine signifikante

Verbesserung nach 24h verglichen mit den transplantierten Kontrollen mit NaCl oder Sandoglobulin. Bei isogener DTX ergaben sich nach 3h und 24h keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern.
Schlussfolgerung: Die akute Abstoßung führt zu einer Entzündung in der Tunica muscularis mit der Konsequenz einer motorischen Transplantatdysfunktion. Infliximab hemmt die zelluläre Entzündungsreaktion in der Tunica muscularis, reduziert die Apoptoserate und verbessert die Darmkontraktilität nach allogener DTX. Durch die Infliximab-Applikation ergab sich keine relevante Reduktion des Ischämie-Reperfusions-Schadens.

Non-invasive in vivo high-resolution magnetic resonance imaging of vessels affected by transplant arteriosclerosis in an experimental mouse aortic transplantation model: Is morphometric analysis redundant?

Gebhardt J.[1], Hess A.[2], Budinsky L.[2], Reulbach U.[3], Weyand M.[1], Ensminger S.[1]

[1]Friedrich-Alexander University, Department of Cardiac Surgery, Erlangen-Nürnberg, Germany, [2]Friedrich-Alexander University, Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Erlangen-Nürnberg, Germany, [3]Friedrich-Alexander University, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Erlangen-Nürnberg, Germany

Objective: Major limitation of the investigation of preclinical therapeutical approaches for transplant arteriosclerosis in mice is the difficulty to monitor its progression and a potential response to an intervention in vivo. The aim of this study was to investigate if measurements of abdominal aortic narrowing by MR imaging is sensitive enough and comparable with results achieved by histopathological analysis.
Methods: A mouse experimental aortic allograft model was employed for this study and C57BL/6 (H2b) aortic grafts were transplanted into CBA.J (H2k) recipients. On day 35 and 65 after transplantation, the transplants were imaged in-vivo with a 4.7 T Bruker Biospin MRI using different angiographic methods (TOF and PCA). Image analysis was performed with self developed dedicated 3D vessel reconstruction and quantification software. Immediately after imaging grafts were harvested and histopathological analysis was performed.
Results: There was a strong correlation between histopathological measurements and MRI technology in the determination of the residual vascular lumen. In particular the TOF MRI methode showed an excellent correlation with histopathological results (r=0,93±0,04; mean percentage deviation 15,73±16,13) and was superior to the PCA MRI method (r=0,64±0,38; mean percentage deviation 30,52±21,12). Given as Bland-Altman-Plot all measurements except one lie within ±2 standard deviations.
Conclusion: These data show that small animal MRI is sensitive enough to detect and quantify vascular lesions caused by transplant rejection in a mouse aortic allograft model. Further improvement of MRI resolution and the development of target specific contrast agents will ensure a growing role for small animal MRI in the future.

Phänotypische Charakterisierung des Hornhautepithels nach Transplantation von in vitro kultiviertem limbalem Epithel bei Patienten mit limbaler Stammzellinsuffizienz

Pauklin M., Brockmann-Ahmed S., Steuhl K.-P., Meller D.

Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany

Fragestellung: Limbale Stammzellinsuffizienz (LSZI) ist gekennzeichnet durch Visusverlust und Konjunktivalisierung der Hornhautoberfläche (Pannus). Gute klinische Ergebnisse wurden bei Transplantation von in vitro kultiviertem limbalem Epithel beschrieben, aber das rekonstruierte Epithel wurde noch nicht umfassend untersucht. Ziel der Studie war es, das rekonstruierte Epithel nach Transplantation phänotypisch zu charakterisieren.
Methodik: Bei vier Patienten mit einer kompletten LSZI wurde eine Transplantation von auf intakter Amnionmembran kultiviertem Limbusepithel durchgeführt. Drei Patienten wiesen ursächlich eine Verätzung und ein Patient eine perforierende Verletzung auf. Eine perforierende Keratoplastik wurde wegen tiefer stromaler Hornhautnarben bei allen Patienten durch-

schnittlich 10 Monate nach der Oberflächenrekonstruktion durchgeführt. Die Expression von phänotypischen (K3, K12, K19, MUC5AC), Entzündung- und Vaskularisationsmarkern (IL-1α, IL-1β, ICAM-1, VCAM-1, VEGF) wurde mittels Real-Time PCR, Western Blotting und Immunfluoreszenz in den gewonnenen Hornhautscheibchen untersucht und mit sechs Proben von normaler Hornhaut, Bindehaut und Pannusgewebe verglichen.

Ergebnisse: Das untersuchte Pannusgewebe zeigt mehr Ähnlichkeit mit der Bindehaut als mit der Hornhaut. Die erhöhte Expression der Entzündungs- und Vaskularisationsfaktoren bestätigt eine chronische Entzündung des Pannusgewebes. Ein stabiles Hornhautepithel mit 5-7 Zellschichten wurde bei allen Patienten nach der Transplantation von kultiviertem Limbusepithel erreicht. Die Expression von phänotypischen und inflammatorischen Markern außer VCAM-1 war in den rekonstruierten Hornhäuten ähnlich zur normalen Hornhaut und die Expression von inflammatorischen Markern war im Vergleich zum Pannusgewebe wesentlich reduziert.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt, dass in den meisten Fällen nach Rekonstruktion des okulären Oberflächenepithels mit auf intakter AM ex vivo expandiertem Limbusepithel ein regelrechter kornealer Phänotyp und eine Entzündungsreduktion langfristig erreicht werden können.

Erfolgreiche Therapie der chronischen humoralen Rejektion nach pädiatrischer Nierentransplantation mit IVIG und Rituximab

Billing H.[1], Rieger S.[1], Ovens J.[2], Süsal C.[2], Melk A.[1], Waldherr R.[3], Opelz G.[2], Tönshoff B.[1]

[1]Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Germany, [2]Abteilung für Transplantationsimmunologie, Universität Heidelberg, Germany, [3]Praxisgemeinschaft für Pathologie, Heidelberg, Germany

Rationale: Die chronische Antikörpervermittelte Rejektion (CAMR) eines Nierentransplantats wurde kürzlich im Banff ´05 Meeting Report (Am J Transplant 2007; 7: 518) als nosologische Entität definiert. Die Prognose der CAMR ist schlecht; es gibt kein etabliertes Behandlungskonzept. Wir initiierten daher eine Pilotstudie zur Behandlung der CAMR mit einem antihumoralen Regime bestehend aus hochdosiertem intravenösem Immunglobulin G (IVIG) und dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab.

Methoden: Sechs pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit CAMR erhielten vier Dosen IVIG (1 g/kg KG pro Woche), gefolgt von einer Einmaldosis Rituximab (375 mg/m^2 KO). Die Transplantatbiopsien wurden nach der Banff ’05-Klassifikation evaluiert; HLA-spezifische Antikörper wurden mittels panelreaktivem Lymphozytotoxizitätstest und ELISA detektiert.

Ergebnisse: Die mediane GFR 6 Monate vor antihumoraler Therapie fiel um 25 (Bereich 11-26) ml/min/1,73 m^2 ($P<0.05$) und stieg unter Therapie um 21 (-14 bis +30) 6 Monate ($P<0.05$) und um 19 (-14 bis +23) ml/min/1,73 m^2 12 Monate ($P=0.063$) nach Therapiebeginn an. Die Transplantatfunktion (GFR) verbesserte oder stabilisierte sich bei vier Patienten; die zwei Non-Responder wiesen die ausgeprägteste Transplantatglomerulopathie auf, die ausgeprägteste C4d-Ablagerung in peritubulären Kapillaren und eine hochgradige interstitielle Entzündung. Bei 5/6 Patienten waren die zirkulierenden CD20+-Zellen 3 bis 6 Monate nach Rituximab vollständig depletiert, bei einem Patienten partiell depletiert; 9-12 Monate nach Rituximab blieben die CD20+-Zellen vollständig depletiert bei drei Patienten und partiell depletiert bei einem Patienten. Wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Diese Pilotstudie zeigt, dass die CAMR nach Nierentransplantation erfolgreich und sicher mit einer Kombination aus IVIG und Rituximab therapiert werden kann. Diese neue Behandlungsstrategie sollte in größeren randomisierten Studien validiert werden.

Leflunomid: eine Option für die Behandlung von Ganciclovir-resistenten CMV-Infektionen nach Nierentransplantation

Andrassy J.[1], Illner W.-D.[1], Lennertz A.[2], Jäger G.[3], Rentsch M.[1], Fischereder M.[4]

[1]LMU, Klinikum Großhadern, Chirurgie, München, Germany, [2]LMU, Klinikum Großhadern, MED 1, München, Germany, [3]LMU, Mikrobiologie und Virologie, München, Germany, [4]LMU, Med. Poliklinik, Innenstadt, München, Germany

Hintergrund: Cytomegalievirus-Infektion nach Organtransplantation geht einher mit signifikant erhöhter Morbidität, Transplantatsverlust und Mortalität und bleibt auch trotz pharmakologischer Fortschritte ein relevantes Problem. Eine CMV-Erkrankung tritt in Abhängigkeit von der Donor-Recipient-Konstellation in bis zu 65% der transplantierten Patienten auf und kann durch GCV bzw. VGCV-Prophylaxe auf ca. 20% vermindert werden. Allerdings fördern protrahierte Behandlung und/oder niedrige Serumspiegel dieser Virustatika die Entstehung einer GCV-Resistenz. Die Behandlung von GCV-resistentem CMV gestaltet sich schwierig, da die etablierten „Ausweich"-Medikamente Foscarnet und Cidofovir nephrotoxisch wirken.

Kasuistiken:

Patientin 1: Eine 44-jährige Empfängerin eines Nierentransplantates mit CMV-Risiko-Konstellation (D+ / R-) entwickelte zwei Monate nach NTX einen CMV-Erstinfekt, welcher sich rasch unter Valganciclovirtherapie zurückbildete. Bei einem zweiten Rezidiv sechs Monate später war eine Ganciclovirresistenz nachzuweisen, sodass eine Therapie mit Foscarnet erfolgte. Hierunter trat einerseits eine virologische Remission, andererseits eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Bei einem dritten Rezidiv erfolgte sodann die Behandlung mit Leflunomid, wodurch seit 70 Wochen Virusfreiheit und eine stabile Transplantatfunktion erzielt werden konnten.

Patientin 2: Eine 63-jährige Empfängerin eines Nieren-Retransplantates (CMV-Risiko-Konstellation D+ / R-) entwickelte 30 Tage nach NTX einen CMV-Erstinfekt, welcher sich unter Valganciclovirtherapie zurückbildete. Bei einem Rezidiv 110 Tage nach NTX war eine Ganciclovirresistenz nachzuweisen. Eine Foscarnet- und Leflunomidtherapie wurde eingeleitet und dadurch eine langfristige CMV-Freiheit erzielt.

Schlussfolgerung: Mit Leflunomid, welches sowohl in vitro als auch in vivo eine virusstatische Wirkung besitzt, ist möglicherweise eine weitere CMV-Therapieoption hinzugekommen. Anhand von 2 nierentransplantierten Patienten, bei denen eine Infektion mit einem GCV-resistenten CMV nachgewiesen wurde, konnten wir mit dem Leflunomid eine langfristige Virusfreiheit erzielen.

Functional analyses of CD55/hHO-1 transgenic pigs in an ex vivo perfusion model

Ramackers W.[1], Petersen B.[2], Tiede A.[3], Friedrich L.[4], Bergmann S.[1], Schüttler W.[1], Zimmermann R.[1], Broecker V.[5], Niemann H.[2], Schwinzer R.[1], Winkler M.[1]

[1]MHH, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]FLI Mariensee Institut für Nutztiergenetik, Abteilung Molekularbiologie, Mariensee, Germany, [3]MHH, Hämatologie und Onkologie, Hannover, Germany, [4]MHH, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Germany, [5]MHH, Institut für Pathologie, Hannover, Germany

Introduction: Human Heme oxygenase-1 (hHO-1) is known to have anti-apoptotic and cell protective properties and could possibly provide protection against xenogenic activation of coagulation (XAC) after xenotransplantation. In this study we analyzed porcine cells and kidneys expressing the human complement regulator CD55 and the cell protective protein hHO-1.

Methods: The protective effects of the transgenes against complement-mediated attack were assessed by cytotoxity assays. Organ survival and XAC were determined by using an *ex vivo* perfusion circuit. Porcine kidneys were recovered following in situ cold perfusion with HTK organ preservation solution and were immediately connected to a perfusion circuit utilizing freshly drawn pooled human AB blood.

Results: Porcine fibroblast transgenic for CD55/hHO-1 showed increased resistance (up to 40%) against complement mediated attack than fibroblasts from wildtype pigs. Survival of wildtype pig kidneys during organ perfusion with human blood and addition of heparin and soluble complement inhibition (C1-Inhibitor) was 126 ± 72 min. Elevated concentrations of d-Dimer and thrombin antithrombin complex (TAT)

combined with consumption of fibrinogen and antithrombin were observed. The histological analyses revealed numerous microthrombi. In contrast, the perfusion of the CD55/hHO-1 transgenic porcine kidneys was feasible for more than 240 min in all perfusion experiments. Although elevated levels of d-Dimer and TAT were measured, no significant consumption of fibrinogen and antithrombin occurred. In addition, no microthrombi were detectable histologically.
Conclusion: We conclude that the expression of CD55 and hHO-1 in porcine kidneys can prolong organ survival and is able to interfere with XAC in this ex vivo perfusion model.

Verteilung und Expression porciner endogener Retroviren (PERV) bei multi-transgenen Schweinen für die Xenotransplantation

Dieckhoff B.[1], Kessler B.[2], Jobst D.[1], Kues W.[3], Petersen B.[3], Pfeifer A.[4], Kurth R.[1], Niemann H.[3], Wolf E.[2], Denner J.[1]

[1]Robert-Koch-Institut, Berlin, Germany, [2]Lehrstuhl für molekulare Tierzucht und Haustiergenetik, Genzentrum, LMU, München, Germany, [3]Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Löffler-Institut, Mariensee, Germany, [4]Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Bonn, Germany

Fragestellung: Um die hyperakute Abstoßung und die Übertragung von porcinen endogenen Retroviren (PERV) bei der Xenotransplantation zu verhindern, wurden verschiedene multi-transgene Schweine gezüchtet. Da das Transgen sich in der Nähe eines PERV-Provirus integrieren und dadurch die Virusfreisetzung erhöhen könnte, wurden die Verteilung und die Expression von PERV in transgenen Tieren im Vergleich mit nicht-transgenen Tieren untersucht.
Methodik: Nicht-transgene und multi-transgene Schweine wurden auf das Vorhandensein von humantropen PERV-A, PERV-B und rekombinanten PERV-A/C sowie ecotropen PERV-C mittels PCR untersucht. Die Expression von PERV wurde mittels real time RT-PCR bestimmt. Ein Test auf der Basis der Lymphozytenstimulierung wurde verwendet, um Tiere, die kein oder nur wenig PERV freisetzen, zu identifizieren.
Ergebnis: Alle Tiere hatten PERV-A und -B im Genom. 176 von 181 (97.2%) Tieren hatten PERV-C im Genom und 18 von 64 Tieren hatten PERV-A/C in der DNA von Lymphozyten, nicht aber in der Keimbahn. Die Expression von PERV war sehr gering in allen Tieren und es wurden keine Unterschiede zwischen transgenen und nicht-transgenen Tieren festgestellt. Wie bereits früher festgestellt, war die Expression von PERV bei verschiedenen Schweinerassen unterschiedlich. Die höchste Expression wurde bei Minipigs beobachtet. Wurden Minipigs mit anderen Rassen gekreuzt, nahm die PERV-Expression bei den Nachkommen zu. Allerdings konnte keine Expression viraler Proteine und keine Freisetzung von Viruspartikeln beobachtet werden.
Schlussfolgerung: Mit spezifischen und sensitiven Nachweismethoden wurde die Verbreitung und Expression von PERV in multi-transgenen Schweinen, die für die Xenotransplantation gezüchtet wurden, untersucht. Dabei konnte keine erhöhte PERV-Expression bei den transgenen Tieren festgestellt werden.

Unser zusätzliches Informationsangebot:
www.transplantation.de

POSTER

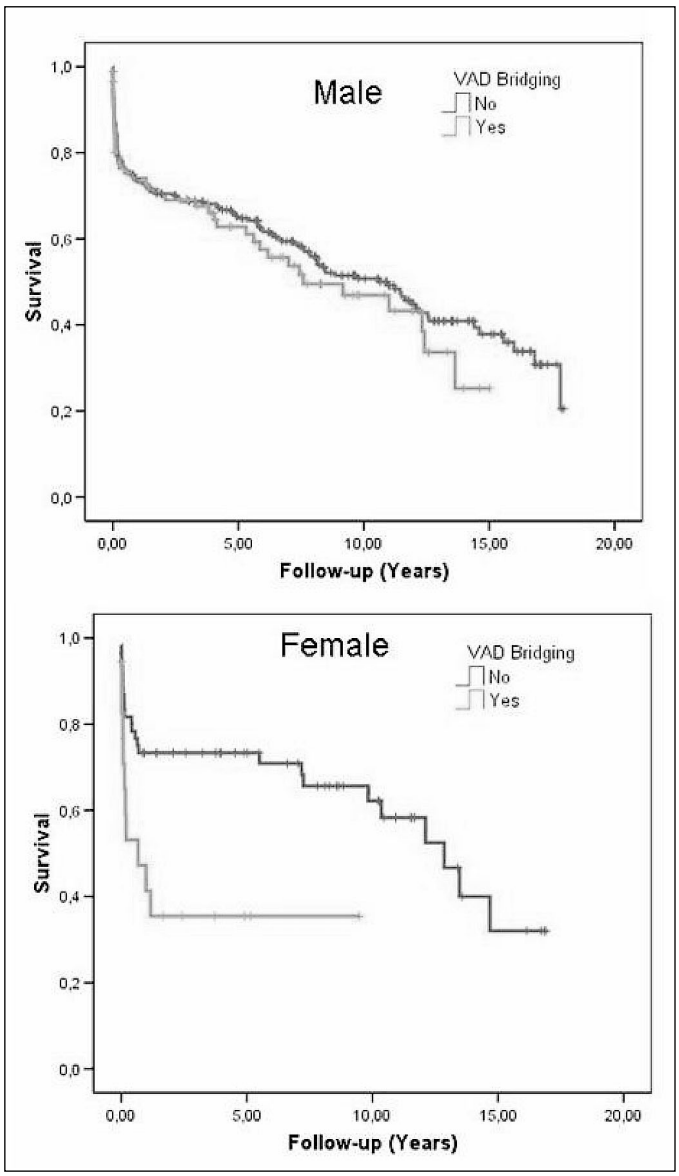
Herz/Lunge

Gender differences in outcome following heart transplantation and previous VAD bridging

Klotz S., Welp H., Sindermann J., Hoffmeier A., Scheld H.H.

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Münster, Germany

Background: Bridge-to-transplant with the use of a ventricular assist device (VAD) is a standard procedure. The bridge-to-transplant rates reach almost 80% with no gender specific differences. However, it is known, that female gender is superior in long-term survival following heart transplantation. The goal of this study was to evaluate the outcome following heart transplantation in correlation to gender and previous VAD bridging.
Methods: We analyzed the long-term outcome in 396 patients who were transplanted in our institution between 04/1993 and 09/2008.
Results: 87 (27%) of the male and 18 (23%) of the female patients needed VAD-bridging before transplant. The male VAD-group was significantly younger (40 ± 15 vs 54 ± 12 years, p<0.001); the female VAD-group was borderline younger (35 ± 17 vs 43 ± 20 years, p=0.098) compared to the corresponding non-VAD group. The maximum follow-up was 18 years in the male and 16.9 years in the female group. Long-term outcome is depicted in the graph. Log-rank-test showed a significant difference in survival (p=0.005) in transplanted female patients, who needed previous VAD bridging.
Conclusion: Despite similar bridge-to-transplant rates in male and female patients and the overall better long-term survival of female patients following heart transplantation previous VAD support is a significant predictor of worse outcome in female patients following heart transplantation.



Everolimus-basierende Immunsuppression in de novo Herztransplantatempfängern: Einfluss auf Wundheilung und Geweberegeneration

Dengler T.[1], Bara C.[2], Hirt S.[3], Maccherini M.[4], Korom S.[4], Scheidl S.[5], Haverich A.[2], Hetzer R.[6], Lehmkuhl H.[7], für die RAD2403 und RAD2411 Studiengruppe

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik – Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, [3]Universitätsklinikum Kiel, Kiel, Germany, [4]Novartis Pharma GmbH, Basel, Switzerland, [5]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany, [6]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany, [7]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany

Einleitung: Everolimus ermöglicht effektive Immunsuppression nach Transplantation, seine Wirkungsweise kann theoretisch jedoch Wundheilungsstörungen verursachen.
Methoden: In zwei großen internationalen, multizentrischen Studien wurden de novo Herztransplantationspatienten mit Everolimus oder MMF behandelt. Studie A2403 verglich Standard-CsA-Spiegel (ST, n = 100) mit reduzierten CsA-Spiegeln (RD, n = 99), jeweils in Kombination mit Everolimus. Studie 2411 verglich Everolimus in Kombination mit reduzierten CsA-Spiegeln (n = 91) mit MMF in Kombination mit Standard CsA Spiegeln (n=83). Der Everolimus-Zielspiegel lag in beiden Studien bei 3-8ng/mL (C2-Spiegel (Studie 2403); C0-Spiegel (Studie 2411)).
Ergebnisse: 6 Patienten (6%) der ST-Gruppe und 4 Patienten (4%) der RD-Gruppe der A2403-Studie sowie 1 Everolimus-Patient der Studie 2411 beendeten die Studienteilnahme aufgrund von Wundheilungsstörungen vorzeitig. Inzisionsstellen-assoziierte, unerwünschte Ereignisse traten in Studie A2403 bei 25 Patienten (12.1%) auf, während in Studie 2411 11 Everolimus-Patienten (12.1%) bzw. 9 MMF-Patienten (10.8%) betroffen waren (siehe Tabelle).
Schlussfolgerungen: Konzentrationskontrollierte Everolimus-Gabe mit RD- bzw. ST-CsA weist im Vergleich zur Kombination aus MMF und ST-CsA ein ähnliches Risiko hinsichtlich Inzisionsstellen- bzw. Erguss-assoziierten Komplikationen auf.

Tabelle: Wundheilungsstörungen als unerwünschtes Ereignis

	A2403		**2411**	
	Everolimus + ST-CsA (n = 100)	**Everolimus + RD-CsA (n = 99)**	**Everolimus + RD-CsA (n = 91)**	**MMF + ST-CsA (n = 83)**
Incision-site associated				
Superficial or deep infection	5 (5%)	8 (8.1%)	6 (6.6%)	7 (8.6%)
Sternal instability	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Groin	3 (3.0%)	5 (5.0%)	4 (4.4%)	2 (2.4%)
Effusion associated				
Pericardial effusion (no HC)	15 (15%)	11 (11.1%)	32 (35.2%)	21 (25.3%)
Cardiac tamponade	9 (9.0%)	5 (5.0%)	3 (3.3%)	4 (4.8%)
Pleural effusion	15 (15%)	19 (19.2%)	20 (22.0%)	10 (12.0%)

Everolimus in Kombination mit verringerter Cyclosporin-Dosis im Vergleich zu MMF mit Cyclosporin-Standarddosis in de novo Herztransplantationspatienten: Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Studie nach 12 Monaten

Lehmkuhl H.[1], Dengler T.[2], Scheidl S.[3], Hetzer R.[4], für die RAD2411 Studiengruppe

[1]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany, [2]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik – Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Germany, [3]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany, [4]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany

Einleitung: In dieser Studie wurde die immunsuppressive Wirksamkeit von Everolimus mit der von MMF verglichen.
Methoden: In dieser multizentrischen Studie wurden zum Vergleich der Nierenfunktion und immunsuppressiven Wirksamkeit (gemessen an bioptisch gesicherter, akuter Abstoßung, BPAR) de novo Herztransplantationspatienten entweder mit konzentrationskontrolliertem Everolimus (Zielspiegel im Blut 3-8ng/mL) sowie reduzierten CsA-Spiegeln bzw. mit MMF 1500mg b.i.d und CsA-Standardzielspiegeln behandelt.
Ergebnisse: 176 Patienten (92 Everolimus, 84 MMF) wurden in die Studie eingeschlossen. Im Everolimus-Arm lagen die durchschnittlichen CsA-C0-Spiegel nach 2 und 6 Monaten bei 109ng/mL bzw. 157ng/mL im Vergleich zu 180ng/mL bzw. 219ng/mL im MMF-Arm. Die Baseline-Kreatinin-Clearance (CrCl nach Cockcroft-Gault) war ungleichmäßig verteilt: Everolimus: 73 ± 28 mL/min; MMF: 77 ± 32 mL/min. Nach 12 Monaten waren die CrCl-Werte sowohl absolut (Everolimus - Arm 69 ± 28 mL/min; MMF-Arm 72 ± 30 mL/min) als auch relativ zur Baseline klinisch vergleichbar und zwischen beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich. Nach einem Monat erwies sich der Verlauf der CrCl unter Everolimus als stabil, während unter MMF ein Trend zur Verschlechterung beobachtet wurde. Everolimus war, bezogen auf Wirksamkeitsverlust gegenüber MMF statistisch nicht unterlegen. Abstoßungen (BPAR Grad ≥3A) wurden bei 22,8% der Everolimus-Patienten bzw. 29,8% der MMF-Patienten beobachtet. Die Häufigkeit von frühzeitigem Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Studienarmen vergleichbar (Everolimus 15.2%, MMF 15.5%).
Schlussfolgerung: Im Vergleich zur Kombination aus MMF mit CsA-Standard-Zielspiegeln resultiert konzentrationskontrolliertes Everolimus in Kombination mit verringerten CsA Zielspiegeln 1 Jahr nach Herztransplantation in vergleichbarer renaler Funktion bei gleicher Wirksamkeit.

Long-term outcomes after cardiac transplantation based on different eras of innovation

Kofler S., Meiser B.M., Bigdeli A.K., Kellerer D., Schmoeckel M., Überfuhr P., Kreuzer E., Reichart B., Kaczmarek I.

University Hospital Großhadern, Ludwig-Maximilians-University, Department of Cardiac Surgery, Munich, Germany

Objectives: We performed a retrospective analysis of 960 cardiac allograft recipients who received 1000 heart transplants (40 re-transplantations) between 08/1981 and 07/2008. The results of 6 different eras were analyzed.
Era 1: the early years of HTx (n=222, 1981-1992);
era 2: inhalative nitric oxide (NO), prostanoids, University of Wisconsin solution (UW) replacing Bretschneider's solution (HTK, n=118, 1992-1994);
era 3: statins (n=47, 1994-1995);
era 4: tacrolimus (Tac, n=115, 1995-1996);
era 5: mycophenolate mofetil (n=113, 1997-2000) and
era 6: sirolimus (n=300, 2000-july 2008).
Outcome variables were survival, freedom from transplant vasculopathy and acute rejection, separated by age, gender, diagnosis, organ preservation and immunosuppression.
Results: With regard to the eras, actuarial survival at 1/5/10/15/20/25 years for era 1 was 65.3%, 57.7%, 46.8%, 35.6%, 30.8 and 22.8; survival at 1/5/10/15 years for era 2 was 70.3%, 64.4%, 46.6 and 31.4%; survival at 1/5/10 years for era 3 was 70.2%, 68.1%, and 61.7%; for era 4 was 83.5%, 73.9% and 61.7%; for era 5 80.5%, 73.5%, 62.1%. The actuarial survival at 1/5 and 10 years was 82.3%, 74.3% and 61.7% for era 6. Significant difference in survival was found comparing era 1 and 2 with the era 4 and 6, $p<0.001$). Further a significantly better cumulative survival was found in patient suffering from DCM comparing patients with ICM ($p<0.001$).

Patients having an organ preservation with UW had a significantly better cumulative survival than patients with HTK (p<0.001).
Conclusions: HTx provides satisfying long-term survival. The reasons for improvement in survival over time are multifactorial.

Pre-transplant negative serostatus for Toxoplasma gondii is associated with impaired survival after heart transplantation

Dösch A.[1], Ammon K.[1], Konstandin M.[2], Celik S.[2], Kristen A.[2], Frankenstein L.[2], Sack F.-U.[3], Katus H.A.[1], Dengler T.J.[1]

[1]Universität Heidelberg, Kardiologie, Angiologie, Pulmologie, Heidelberg, Germany, [2]Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany, [3]Universität Heidelberg, Herzchirurgie, Heidelberg, Germany

Chronic Toxoplasma gondii (T. Gondii) infection is known to trigger potentially adverse immunoregulatory changes, but limited data exist regarding long-term implications for heart transplant (HTx) recipients. We evaluated the risk of all cause mortality regarding T. gondii serostatus prior to HTx.
Frozen pre-HTx serum samples of 344 recipients (77 female [22.4% of total]) were evaluated for T. gondii serostatus using Platelia immunoglobulin G immunoassay. Mean age was 57.7 years (SD 11.1 years), mean follow-up time after HTX was 5.7 years (SD 5.5 years). All seronegative patients received prophylaxis with daraprim/sulfomethoxazole or cotrimoxazol for 6 months after transplantation. A multivariable survival analysis adjusted for cardiac diagnosis, diabetes, recipient/donor age, gender, and pre-HTX renal function (MDRD cut-off: 62.9 ml/min/1.73 m2 [median]) was obtained.
190 recipients (55.2%) were seronegative and 154 (44.8%) were seropositive for T. gondii prior to HTX. 152 recipients died during follow-up (44.2% of total). Negative recipient serostatus was associated with a significantly higher risk of all-cause mortality (p = 0.02). Conditional survival analysis (>30 days post HTx) revealed similar results (p = 0.02). T. gondii serostatus did not influence the number of cellular or humoral rejection episodes (p = NS). Analysis regarding specific causes of death showed a trend towards a higher number of infection-related deaths in the seronegative subgroup (p = 0.09).
Pre-operative T. gondii seronegativity in HTx recipients is an independent risk factor associated with increased all-cause mortality. This finding may potentially be attributed to adverse immunological effects of seroconversion despite prophylaxis, warranting more detailed analysis.

Long-term effects of the selective If channel antagonist ivabradine in stable patients after heart transplantation

Dösch A.[1], Ammon K.[1], Konstandin M.[1], Celik S.[1], Kristen A.[1], Frankenstein L.[1], Sack F.-U.[2], Katus H.A.[1], Dengler T.J.[1]

[1]University of Heidelberg, Department of Cardiology, Heidelberg, Germany, [2]University of Heidelberg, Department of Cardiac Surgery, Heidelberg, Germany

Graft denervation in heart transplant recipients causes sinus-tachycardia, occasionally requiring pharmacologic heart rate reduction. In patients after heart transplantation (HTX), currently no long-term data regarding effects of the novel If channel antagonist ivabradine regarding heart rate control, left ventricular (LV)-mass, tolerability, and safety are available.
Mean heart rate (24 hour-holter monitor), LV-mass (echocardiography), tolerability, and safety of ivabradine therapy were evaluated at baseline and after 12 months in 30 patients after HTX, complaining of symptomatic sinustachycardia. Mean patient age was 53.3 ± 11.5 years and mean time after HTX was 4.5 ± 4.9 years. Due to drug discontinuation in 3 patients (10.0%), 27 patients were available for per protocol analysis. Ivabradine target dose of 15mg/day was reached in 16 patients (59.3%). Mean ivabradine dose was 12.5 ± 3.3mg/day). Mean heart rate was reduced from 91.0 ± 10.9bpm at baseline to 82.8 ± 12.3bpm (p=0.02). Mean systolic and diastolic blood pressure did not change significantly (systolic: 124.0 ± 20.0mmHg [baseline], 127.0 ± 18.5mmHg [follow-up], diastolic: 74.0 ± 14.0mmHg [baseline], 79.9 ± 18.5mmHg [follow-up], p=ns). A statistically significant effect of heart rate reduction on LV-mass as assessed by echocardiography was observed (baseline: 202.3 ± 46.3g, follow-up: 185.2 ± 36.0g, p=0.04). Relevant pharmacokinetic interaction with immunosuppressants

was not seen, safety laboratory values were unchanged. Drug discontinuation due to arthralgias, patient´s preference, physician´s decision (n=1 each) occurred in 3 patients (10.0%). No phosphenes were observed.

Long-term heart rate reduction with ivabradine is effective and safe in HTX patients. Significant beneficial effects on LV-mass were observed. While the prognostic role of heart rate after HTX is unknown, ivabradine may offer relevant symptomatic benefit, and possibly positively affect LV-remodelling.

K. Conrad, E.K.L. Chan, M.J. Fritzler, U. Sack, Y. Shoenfeld, A.S. Wiik (Eds.)

From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies

Disease-associated autoantibodies become more and more important for routine diagnostics as well as basic and applied research. As many of these autoantibodies are detectable long time before clinical manifestations, they may be used to predict the development of the appropriate disease. However their potential role in the very early diagnosis or risk assessment of disease development remains to be further studied. The current knowledge, the facts and perspectives regarding the prediction of organ specific and systemic autoimmune diseases are discussed in Chapter 1. For disease prediction and early intervention it is necessary to understand the pathologic processes leading to autoimmune diseases. For instance, components of the innate immune system (e.g. Toll-like receptors) can have a dramatic impact on autoantibody response and disease pathogenesis, either by promoting or by regulating disease (Chapter 2). The different effects of autoantibodies in immune homeostasis and autoimmune manifestations are discussed in Chapters 3 to 6.1 (natural autoantibodies as catalytic or protective immunoglobulins, autoantibodies against protective molecules, macromolecular complexes, receptor structures and ion channels). Reviews and news regarding autoantibodies in organ specific (Chapter 6) and systemic autoimmune diseases (Chapter 7) follow. The main focus of Chapter 7 is the pathologic, diagnostic and prognostic relevance of autoantibodies against citrullinated proteins or peptides. Chapter 9 deals with methodical aspects and diagnostic stategies starting with general comments on early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases. Technologies for the identification of novel autoantibodies as well as for the determination of autoantibodies and autoantibody profiles were presented. Improvement of autoantibody analyses by autoantigen designing and technological innovations were discussed. Optimized, standardized and cost-effective multiparametric assays are the prerequisite for a probable future use of autoantibodies for the more accurate prediction of diseases.

696 pages, ISBN 978-3-89967-409-5, Price: 50,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550, E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Immunologie

Transplantierte intrahepatische Gedächtnis-T-Zellen dominieren die Immunantwort naiver Empfänger nach Mauslebertransplantation

Klein I.[1], Polakos N.[2], Steger U.[1], Otto C.[1], Ulrichs K.[1], Topham D.J.[2], Crispe I.N.[2]

[1]Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik und Poliklinik (Chirurgie I), Würzburg, Germany, [2]University of Rochester, NY, David H. Smith Center for Vaccine Biology and Immunology, Rochester, NY, United States

Fragestellung: Durch Lebertransplantation kommt es auch zum Transfer immunkompetenter Zellen, welche eine erworbene Immunität des Spenders auf den Empfänger übertragen können. In der vorliegenden Studie sollte anhand eines standardisierten Modells die Rolle von spenderspezifischen CD8+ Memory-T-Zellen bei der Immunabwehr im Empfängerorganismus untersucht werden.
Methodik: Lebertransplantate von zuvor durch Influenza-Infektion (H3N2) immunisierten B6.CD45.2-Mäusen wurden in naive B6.CD45.1-Empfängertiere transplantiert. Vier Wochen nach Lebertransplantation erfolgte die Infektion der Empfängertiere mit Influenza (A/PR/8/34). Die Expansion virusspezifischer, zytotoxischer T-Zellen wurde durchflusszytometrisch durch Tetramer-Färbung mit dem Nukleoprotein (NP366-374) untersucht, wobei die congenen Oberflächenantigene CD45.1 und CD45.2 zur Unterscheidung der Empfänger- und Spenderantwort dienten. Die Funktionalität der virusspezifischen T-Lymphozyten wurde durch Bestimmung des sezernierten Zytokinmusters und durch In-vivo-Zytotoxizitätsassays untersucht.
Ergebnis: Nach erneuter Infektion des Organempfängers mit Influenza kam es zur überproportionalen Expansion der spenderspezifischen Memory-T-Zellen, die ca. 85% der gesamten virusspezifischen Immunantwort ausmachten. Die von Transplantatempfängern generierte Immunantwort wurde durch die Dominanz der spender-vermittelten Memory-T-Zell-Antwort nahezu vollständig supprimiert. In den funktionellen Analysen äußerte sich die schnelle und dominierende Aktivierung der spenderspezifischen Memory-T-Zellen durch eine rasche Sekretion von Typ-1-Zytokinen und virusspezifische zytotoxische Effektorfunktionen.
Schlussfolgerung: Virusspezifische Memory-T-Zellen des Organspenders können die Immunantwort eines Organempfängers gegenüber bestimmten Antigenen dominieren. Neben wünschenswerten Effekten, wie dieser adoptiven Immunisierung der Organempfänger, sind jedoch auch negative Effekte wie die Übertragung von Allergien und Autoimmunerkrankungen möglich. Die immunologische Ausgangssituation des Organspenders sollte bei der Spenderevaluation daher verstärkt Beachtung finden. Im Rahmen planbarer Lebendspenden eröffnet sich durch die adoptive Immunisierung der Organempfänger bei der Reinfektionsrate transplantierter Organe gegebenenfalls eine Prognoseverbesserung.

shRNA-mediated silencing of MHC expression in non-human primates for cellular therapeutics

Fleischmann G.[1], Figueiredo C.[1], Wurm M.[1], Blasczyk R.[1], Horn P.A.[2]

[1]Hannover Medical School, Institute for Transfusion Medicine, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Germany

Genetic modification of stem cells including embryonic stem cells (ESC) is expected to significantly advance the field of cell and organ transplantation as well as cell-based regenerative therapies. A critical issue in this field is expression of the highly polymorphic major histocompatiblility complex (MHC) on transplanted cells and organs, which can compromise immune acceptance. We previously described the concept of MHC silencing to avoid immune rejection of stem cell based therapeutics. Silencing of MHC in ESC followed by differentiation into desired tissues is a promising method for stem cell-based therapies. We evaluated MHC silencing using shRNA expressed from lentiviral vector constructs on cells from a non-human primate species, the common marmoset (Callithrix jacchus). We expressed shRNA sequences targeting different regions of the marmoset β2-microglobulin in marmoset fibroblasts, marmoset B

lymphoblastoid cell lines (B-LCLs) as well as in marmoset ESCs. All vectors were pseudotyped with VSV-G. Furthermore the expression of MHC in differentiated ESC into embryoid bodies in comparison to undifferentiated ESC is measured. Expression of MHC class I was followed on the RNA level by quantitative real-time PCR and on the protein level by flow cytometry. The transduction of RNAi cassettes containing the sequences for shRNAs targeting b2m suppressed MHC class I protein expression by up to 75%. These data demonstrate the feasibility of controlling MHC expression by genetically modifying non-human primate cells, setting the stage for a clinically relevant evaluation of this approach in a large-animal model.

Verbesserung der Langzeit-Transplantatfunktion nach Toleranzinduktion mittels in autologem Serum kultivierten TAI-Zellen

Schulze M.[1], Lange H.[2], Marx K.[2], Fändrich F.[1]

[1]UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, Kiel, Germany, [2]UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, Transplantationsforschung, Kiel, Germany

Toleranz nach Organtransplantation ist das ultimative Ziel der Transplantationsmedizin. Wir zeigen hier eine Verbesserung der Organakzeptanz in unserem Modell der spenderspezifischen Toleranzinduktion.
Methoden: Monozyten des Lewis-Rattenstammes wurden 5d in RPMI mit 10 % unterschiedlichen Seren [FCS, Rattenserum (RS-I), syngenem Lewisserum], M-CSF (5 ng/ml) und 24 h 25 ng/ml IFN-γ (rat). An d5 wurden 5x106 Zellen den Empfängertieren 7d vor Herztransplantation i.v. injiziert. Die Funktionalität der transplantierten Herzen wurde mit einer abgestuften Skala durch Palpation bestimmt. Eine Zytokinanalyse erfolgte mit dem Multi-Plex-Assay Systems.
Ergebnisse: Bei Verwendung von RS-I-Kulturmedium wurden alle transplantierten Herzen (12/12) wie bei den Kontrolltieren abgestoßen. Bei Verwendung von FCS wurden nur 2/5 Herzen und nach dem Einsatz von Lewisserum kein Herz (0/5) abgestoßen. Alle Herzen durchliefen einen vorübergehenden Funktionsverlust, der sich in Dauer und Intensität unterschied. Mit Lewisserum konnten die Dauer und der Grad des Funktionsverlustes gegenüber FCS deutlich verringert werden. Die Analyse von immunologisch wirksamen Molekülen ergab deutliche Unterschiede. Im RS-I konnten deutlich höhere Konzentrationen von GRO/KC und MCP-1 nachgewiesen werden. RS-I-Zellkulturmedium beinhaltete wesentlich mehr GRO/KC, MCP-1 und IL-6,als FCS oder Lewisserum.
Schlussfolgerung: Die Effektivität von TAIZ zur Induktion einer stabilen Transplantat-Akzeptanz im heterotopen Lewis → DA-Herztransplantationsmodell kann von Seren deutlich beeinflusst werden. Syngenes Lewisserum mit M-CSF und IFN-γ hat sich als bisheriges Optimum herausgestellt. Der Nachweis von GRO/KC und MCP-1 im RS-I und die Neusynthese beider Chemokine und IL-6 in der TAIZ-Zellkultur weisen darauf hin, dass das Immunsystem der Spendertiere aktiviert wurde und dass sich das auslösende Antigen noch im Serum befindet.

Impact of mycophenolic acid on trafficking properties of human blood myeloid dendritic cells

Cicinnati V.R.[1], Hou J.[1], Lindemann M.[2], Klein C.G.[1], Gerken G.[3], Beckebaum S.[1]

[1]Universitätsklinikum Essen, Interdisziplinäre Lebertransplantationsambulanz, Essen, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Institut für Immunologie, Essen, Germany, [3]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Germany

Background: Mycophenolic acid (MPA) is the pharmacologically active compound of mycophenolate mofetil, a recently introduced immunosuppressive drug which inhibits the inosine monophosphate dehydrogenase and thereby constrains lymphocyte proliferation. Alloantigen-expressing dendritic cells (DC) are the key in the initiation of the adaptive immune response leading to graft rejection. We investigated the effects of MPA on DC homeostasis with a particular emphasis on DC trafficking properties.
Methods: Isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from healthy donors were cultured with MPA for 48 hours without the addition of exogenous growth factors. Flow cytometric techniques were used for phenotypic and functional analysis of MDC within the cultured

PBMC population. Freshly isolated MDC were employed for assessment of endocytotic and allostimulatory properties.
Results: MPA exposure lowered the expression of CC chemokine receptor (CCR) 7 and increased the expression of CCR1 in MDC. In line with their CCR expression profile, MPA treated MDC lessened their response to lymph node chemokines and at the same time showed an increase in migration towards inflammatory chemokines. MDC cultured in the presence of MPA exhibited an immature phenotype with higher endocytotic capacity. MPA also conferred resistance to maturation on MDC during lipopolysaccharide stimulation. In addition, MPA abrogated the capacity of MDC to stimulate allogenic T cells in mixed lymphocyte reaction.
Conclusions: MPA interferes with the induction of the host's immune response by abating the migratory response to lymph node chemokines and the allostimulatory capacity of MDC. Thus, MPA treatment of patients after organ transplantation may promote allograft tolerance.

Heat Shock Protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells

Figueiredo C.[1], Wittmann M.[2], Wang D.[2], Dressel R.[3], Seltsam A.[4], Blasczyk R.[1], Eiz-Vesper B.[1]

[1]Hannover Medical School, Institute for Transfusion Medicine, Hannover, Germany, [2]Hannover Medical School, Department of Dermatology and Allergology, Hannover, Germany, [3]University of Göttingen, Department of Cellular and Molecular Immunology, Göttingen, Germany, [4]German Red Cross, Blood services NSTOB, Springe, Germany

Stress-inducible heat shock protein 70 (HSP70) has gained plenty of attention because of its potent adjuvant capability to induce antigen-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte (CTL) and CD4+ T-helper cell (Th1) responses. In this study, we investigated the behavior of T-cell subsets stimulated with endotoxin-free recombinant HSP70 with respect to proliferation, cytokine expression, cytotoxicity against allogeneic B-lymphoblastoid cell line (B-LCL) and K562 cells as well as target-independent cytotoxicity.
CD4+ cells exhibited a strong increase in proliferation after stimulation with HSP70, with rates of up to 29%. In the presence of target cells, a 35-fold up-regulation of granzyme B mRNA was observed after stimulation of CD4+ T-helper cells with HSP70 in combination with IL-7, -12 and -15. The target cell-independent secretion of granzyme B by CD4+ cells was greatly augmented after stimulation with HSP70 plus IL-2 or IL-7, -12 and -15.
In this study, we have shown that HSP70 is capable of inducing a cytotoxic response of T-helper cells in the absence of LPS or any other PAMPs. The granzyme B secretion and the cytolytic activity of CD4+ T cells is induced in a target-independent way, whereas the cytotoxic activity of CD3+ and CD8+ T cells can be further enhanced in the presence of the target cells. Our data provide novel insights into the role of extracellular HSP70 on T-cell immune response concerning the induction of target-independent T-helper cell cytotoxicity.

Important role of haematopoietic chimerism following immunosuppressive drug withdrawal in a porcine lung transplantation model

Warnecke G.[1], Kruse B.[1], Thissen S.[1], Avsar M.[1], Pabst B.[2], Hohlfeld J.[3], Kaever V.[4], Karstens J.H.[5], Simon A.R.[1], Haverich A.[1], Strüber M.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Humangenetik, Hannover, Germany, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Pneumologie, Hannover, Germany, [4]Medizinische Hochschule Hannover, Pharmakologie, Hannover, Germany, [5]Medizinische Hochschule Hannover, Strahlentherapie, Hannover, Germany

Background: This study was designed to analyze the role of postoperative donor cell chimerism for the induction and maintenance of transplantation tolerance in a porcine lung transplantation model.
Methods: Left-sided single lung transplantation from major histocompatibility mismatched male donors was performed in 27 female minipigs. All received a 28-day course of pharmacologic immunosuppression using various agents, some in combination with preoperative irradiation. Groups for eventual analysis were strictly defined by outcome, i.e. pigs with acute rejection before postoperative day 178 (n=16) were randomized into one group, long term surviving animals (n=11) into

the other. Peripheral blood chimerism was monitored by flow cytometry and real time PCR. Intragraft chimerism was detected from bronchoalveolar lavage fluid by fluorescent in situ hybridization.
Results: Blood chimerism peaked one hour after transplantation and was significantly higher in the group of long term survivors at that time. Thereafter chimerism rapidly decreased, but tended to remain higher in long term survivors. In case of acute rejection donor cells were lost, but remained detectable for up to 36 postoperative months in tolerant animals. In bronchoalveolar lavage fluid, the percentage of male nuclei was equally high under immunosuppression in both groups. Rejecting animals showed a rapid decrease of Y-bearing cells in bronchoalveolar lavage fluid after drug withdrawal and an almost complete loss when acute rejection occurred. In tolerant pigs intragraft chimerism remained detectable throughout the follow-up.
Conclusions: This study demonstrates a clear correlation of donor leukocyte chimerism with long term allograft survival in a porcine allogeneic lung transplantation model.

ATGs bind to human umbilical vein endothelial cells

Beiras-Fernandez A.[1], Walther S.[2], Hammer C.[2], Reichart B.[1], Thein E.[2]

[1]Herzchirurgische Klinik; LM-Universität, München, Germany, [2]Institut für Chirurgische Forschung, LM-Universität, München, Germany

Background: Polyclonal anti-thymocyte globulins (ATGs) are immunosuppressive agents employed for the treatment and prevention of organ rejection after transplantation. ATGs induce complement-mediated cell death in T-lymphocytes and are able to decrease leukocyte adhesion. However, little is known about the effects of ATGs on endothelial cells (EC). Our aim was to study whether ATGs directly bind to human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as well as their impact on the expression of adhesion molecules after stimulation with TNF-α.
Material and methods: HUVECs were obtained from umbilical cords, cultured and incubated with ATGs before and after stimulation for 6 hours with TNF-α. One group was incubated without ATG and served as control. One group was not stimulated with TNF-α. The expression of several adhesion molecules (ICAM-1, VCAM, PECAM, and CD62E) was analysed by flow-cytometry. Statistical analysis was done with ANOVA.
Results: ATGs were able to bind to HUVECs with and without prior stimulation with TNF-α. The EC surface expression of ICAM-1 and CD62E was reduced, though not significantly, in the treated cells as compared with the untreated cells after TNF-α stimulation. The expression of ICAM-1 and CD62E was similar in the unstimulated groups.
Discussion: Our results demonstrated that ATGs bind to HUVECs before and after external stimulation. ATGs also reduced, though not significantly, the expression of adhesion molecules in EC. These results suggest an endothelial independent mechanism of action of ATGs. The effect of ATGs on stimulated EC remains unclear, probably due to the lack of effector cells.

Discrimination of null and low expression HLA alleles by cytokine-induced secretion of soluble HLA

Eiz-Vesper B.[1], Hinrichs J.[1], Figueiredo C.[1], Lukis S.[1], Neumann N.[1], Hirv K.[2], Mytilineos J.[2], Blasczyk R.[1], Horn P.A.[3]

[1]Hannover Medical School, Institute for Transfusion Medicine, Hannover, Germany, [2]Institute for Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, Transplantation Immunology, Ulm, Germany, [3]Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Germany

The disruption of disulfide bridges can abolish or decrease expression of HLA class I molecules. Such disulfide bridges are formed by cysteine residues between aa positions 101/164 (a2 domain) and 203/259 (a3 domain). Ten HLA-A molecules have been described to be affected by alterations at these positions. All of these variants result in null alleles except for A*3014L and A*3211Q. HLA-A*3014L shows a transversion at nucleotide position 563, resulting in the substitution of cysteine to serine at position 164 of the mature polypeptide. By standard microlymphocytotoxity assay HLA-A30 was not detectable.
To verify low or non expression of the allele, we cloned soluble A*3014L and A*3001 into an eukaryotic expression vec-

tor, transfected K562, C1R and HEK293 cells and investigated the effect of different cytokines on the expression of the recombinant HLA. Soluble HLA was measured in the cell culture supernatant. The mRNA transcripts of both alleles were determined by real-time RT-PCR.
We were unable to detect A*3014L in the supernatant of transfected cells. Addition of IFN-γ and TNF-α slightly increased A*3014L secretion, whereas the expression of A*3001 was increased up to 100fold. No difference was found in the increase of mRNA levels by real-time RT-PCR. Because the increase in the mRNA level of A*3014L was comparable with A*3001, the protein expression defect is likely caused by an incorrect disulfide bond formation in the a2 domain. Exposing the cells to cytokine stress showed to be helpful for discrimination of low- and non-expressed alleles, a discrimination which is important in transplantation.

Additional use of Luminex crossmatch to CDC for improved graft outcome

Kauke T.[1], Illner W.-D.[2], Stangl M.[3], Jauch K.-W.[2], Spannagl M.[1]

[1]Klinikum der Universität München Großhadern, Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik, München, Germany, [2]Klinikum der Universität München-Großhadern, Chirurgische Klinik und Poliklinik, München, Germany, [3]Klinikum der Technischen Universität München, Transplantationschirurgie, München, Germany

Background: It is well known that crossmatches identify donordirected antibodies in recipient sera. CDC uses donor cells and may detect other cell surface antigens besides HLA. A new solid phase crossmatch technique by means of Luminex is highly sensitive and specific for HLA antigens. Therefore we use Luminex crossmatch (LXM) additionally to CDC in kidney living donation.
Methods: Since the implementation of LXM 95 patients awaiting kidney transplantation from a living donor were investigated by both methods. In the last year 50 out of 95 evaluated patients were transplanted. Outcome parameters were delayed graft function (DGF) and creatinine levels above 1.5 mg/dl 4 months after transplantation.
Results: Out of 50 transplanted patients 3 patients were only LXM positive and 2 patients were only CDC positive due to an ABO incompatible transplantation after intake of Rituximab. 5 patients showed a repeated unclear positive B-cell XM but negative LXM. DGF appeared in 8 patients and 13 patients had insufficient creatinine values 4 months after transplantation. Interestingly all patients with positive LXM revealed DGF (3/8) and creatinine values above 1.5 mg/dl (3/13). In contradiction no patient with separated positive B-cell XM showed insufficient graft function.
Conclusion: Our first data indicated that LXM positivity may be related to adverse outcome after kidney transplantation. Unclear positive B-cell XM without confirmation in LXM seems to be clinically irrelevant. The additional use of LXM to CDC enables an accurate pre-transplant risk assessment.

Induktion von Apoptose ist ein Effektormechanismus der akzelerierten Abstoßung bei sensibilisierten Transplantat-Empfängern

Schaub M.[1], Heidt M.[2], Tillmanns H.[2], Stadlbauer T.[2]

[1]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik II, Nephrologie, Gießen, Germany, [2]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Kardiologie, Gießen, Germany

Die akzelerierte Abstoßung (ACCR) nach Organtransplantation (Tx) stellt bei sensibilisierten Tx-Empfängern, die durch vorausgegangene akute Abstoßungsepisoden, Transplantationen, Bluttransfusionen oder Schwangerschaften gegenüber MHC-Antigen sensibilisiert wurden, ein klinisches Problem dar. Mechanistisch handelt es sich bei der ACCR um ein B- und T-Zell-vermitteltes Geschehen. Ziel dieser Studie ist es, die Induktion von Apoptose als einen Effektormechanimus der ACCR zu untersuchen.
LEW-Ratten wurde mit WF Haut-Tx sensibilisiert. Sieben Tage später erfolgte die Herz-Tx. Diese Transplantate wurden nach 24 Stunden akzeleriert abgestoßen, verglichen mit akuter Abstoßung nicht sensibilisierter Tx-Empfänger innerhalb von 7 Tagen.
Zur weiteren Untersuchung wurden Transplantate 24 Stunden nach Tx entfernt. Histologisch kam es zu einer progredienten Infiltration mit mononukleären Zellen

(H&E). Immunhistochemische Untersuchungen differenzierten MHC-Klasse-II-positive Zellen, α/β-T-Zell-Rezeptor-positive Zellen (R73) sowie Monocyten und Markopahagen (ED1) als die das Transplantat infiltrierenden Zellen. Apoptose-spezifische DNA-Fragmentation sowie TUNEL-positive Zellen wurden zum Zeitpunkt der akzelerierten Abstoßung in den Transplantaten nachgewiesen. Native Kontroll-Herzen zeigten keine DNA-Fragmentation und waren TUNEL-negativ. Die akzelerierte Transplantatabstoßung war mit der Reduktion der Expression des Überlebensgens Bcl-2 auf Proteinebene (Western-Blot) assoziiert. Auf mRNA-Ebene (RT-PCR) kam es zu keinem Verlust der Bcl-2-Genexpression. Mechanistisch ist dies auf eine posttranslationelle, proteolytische Degeneration von Bcl-2 zurückzuführen.
Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Induktion des apoptotischen Zelltodes ein Effektormechanismus der akzelerierten Transplantatabstoßung sein könnte. Hierbei stellt die proteolytische Bcl-2-Degradation ein Schlüsselereignis dar. Die Verhinderung der Bcl-2-Proteolyse könnte somit einen neuen, potentiellen Ansatz der immunsuppressiven Therapie darstellen.

Die neue AMS-HLA-Klasse-I- & -II-ELISA zeigt eine höhere Spezifität beim Nachweis von donor-spezifischen anti-HLA-Antikörpern vor der Lebendspender-Nierentransplantation im Vergleich zum Standard-Lymphozytotoxizitätstest

Altermann W.W.[1], Hamza A.[2], Fornara P.[2], Seliger B.[1], Schlaf G.[1]

[1]Institut für Medizinische Immunologie, HLA-Labor, Halle, Germany, [2]Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Fragestellung: Antikörper gegen die HLA-Antigene eines potentiellen Organspenders sind eine der wichtigsten Ursachen für eine hyperakute bzw. akute Abstoßung eines Transplantates. Besonders bei der Transplantation einer Niere von einem Lebendspenders (L-NTX) muss einerseits ausgeschlossen werden, dass spenderspezifische anti-HLA Antikörper (DSA) vorhanden sind. Anderseits sollten nicht erklärbare, „positive“ Resultate im Kreuztest (CM) vor einer L-NTX, welche im Lymphozytotoxizitätstest (LZT) auftreten können, mittels einer alternativen ELISA-basierenden CM-Methode analysiert werden, um gegebenenfalls eine L-NTX durchführen zu können.
Methodik: Das „Antibody-Monitoring-System HLA class I & II” ist ein ELISA-basierender Testkit zum Nachweis von anti-HLA-Klasse-I- und/oder anti-HLA-Klasse-II-Antikörper gegen aufgereinigte HLA-Moleküle eines potentiellen Spenders. Mit diesem Testsystem können sowohl zytotoxische als auch nicht-zytotoxische anti-HLA-Antikörper nachgewiesen werden. Im Gegensatz zum LZT, welcher zzt. als Standardmethode für den Kreuztest eingesetzt werden muss, ist der AMS-ELISA weniger anfällig auf das Vorhandensein von Immunkomplexen im Patientenserum und benötigt keine vitalen Lymphozyten des Spenders.
Ergebnis: Bei 26 Spender-Empfänger-Paaren wurde im CM mit PBL sowie mit isolierten T- und B-Lymphozyten ein nicht eindeutiges Resultat im LZT-Ansatz beobachtet. In 7 Fällen (27 %) konnten DSA im AMS-ELISA exakt nachgewiesen werden, wobei die meisten der Resultate im AMS-ELISA auf Grund des bekannten anti-HLA-Antikörper-Status erwartet wurden. In der Mehrzahl (73%) konnten DSA gegen HLA-Antigene im AMS-ELISA eindeutig ausgeschlossen werden und somit besteht keine Kontraindikation auf Grund von DSA gegen eine L-NTX.
Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen eindeutig, dass trotz der erhöhten Sensitivität des AMS-ELISA die bessere Spezifität zu keiner Verminderung der Transplantationsraten führt, sondern Fehlerquellen minimiert werden (Immunkomplexe).

Evidence that tolerogenic bone marrow-derived rat dendritic cells promote T cell hyper-responsiveness by suboptimal costimulation and not by release of inhibitory molecules

Matuschek A., Tiurbe G.C., Thiede A., Ulrichs K., Otto C.

Chirurgische Klinik und Poliklinik I/Zentrum Operative Medizin (ZOM)/Universitätsklinikum Würzburg, Experimentelle Transplantations-Immunologie (ETI), Würzburg, Germany

Dendritic cells (DC) are the most important regulators of the immune system. In this study we analysed the phenotype and

immune inhibitory properties of bone marrow (BM)-derived rat DC generated with GM-CSF and IL-4 (IL-4 BMDC). These cells showed a reduced surface expression of MHC class II molecules, CD80 and CD86. They were unable to activate naïve T cells or to restimulate antigen-specific T cells in vitro. In addition, they suppressed the stimulatory effect of mature splenic DC (S-DC) on both naïve and antigen-specific T cells in a dose-dependent manner. A variety of potential maturation signals (LPS, TNF-α, CD40L) increased the surface expression of MHCII and costimulatory molecules, however the expression was 6-times lower compared to mature S-DC. These treated IL-4 BMDC did not demonstrate stimulatory effects. We have also no evidence that the IL-4 BMDC secreted soluble inhibitory molecules such as NO and TGF-β. None of these molecules could be detected and, in addition, the presence of specific inhibitors for NO (NMMA) and TGF-β (blocking antibody), respectively, did not abolish the inhibitory effect of IL-4 BMDC. In vivo we found that antigen-pulsed IL-4 BMDC were able to prolong heart allograft survival from 7.3 ± 0.5 days to 9.5 ± 1.0 days without immunosuppression. These results show that IL-4 BMDC has an inhibitory effect on responsive T cells in vitro and in vivo. We conclude that the inhibitory properties of IL-4 BMDC are not caused by the production of inhibitory molecules, but rather by the inability to deliver adequate costimulatory signals for T-cell activation.

Determination of cytotoxic T lymphocyte activity against donor spleen cells and estimation of microchimerism for tolerance measurement

Schenk M., Kaur Gill P., Steurer W., Königsrainer A.

Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany

Objective: For tolerance identification there is a need to quantify donor specific immune reactivity.
Methods: Cryopreserved donor spleen cells and recipient PBMC were stimulated with Con-A up to 6 days. Than spleen cells were labelled with 3µM of Dio18(3). The MLC were established by culturing unstained PBMC (effectors lymphocytes) with irradiated (30Gy) spleens cells in RPMI medium. After different time intervals, the cells suspension were harvested and by adding PI to samples, FACS analysis was carried out.
Cytospin preparations of Bw4/Bw6-different donor-recipient combinations were stained with the corresponding antibody.
Results: Maximum stimulation of spleen cells was observed with 2 µg Con-A after 24 h. Whereas, the stimulation of peripheral blood lymphocytes (PBMC) was also with 2 µg Con-A, but after 8 days of activation of PBMC from different patients, generated markedly higher levels of cytotoxicity against targets cells. Maximum reduction of spleen cells in the MLC was observed after 6 days of incubation at 37°C, 5% CO2. The degree of decrease of spleen cells was 95% using PBMCs from healthy persons and 20% with third-party immunosuppressed patients. With PBMC from the recipient no decrease was observed.
Conclusion: The MLC assay is a quantitative method for the detection of cell-mediated donor cytotoxicity and is providing a greater insight into the mechanisms of cell-mediated cytolysis by different effector populations. Cytospin preparations provide reproducible results in microchimerism rates even below 1%.

Immunsuppression

Langzeitauswirkungen einer Mycophenolat mofetil-Monotherapie bei Patienten nach Lebertransplantation

Kamphues C.H., Neuhaus R., Neuhaus P., Neumann U.P.

Charité – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Fragestellung: Aufgrund der bekannten Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren (CNI) wurde in den letzten Jahren mit der Einführung von Mycophenolat mofetil (MMF) ein alternativer Weg in der Standardimmunsuppression eingeschlagen. In zahlreichen Studien konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Einführung von MMF und gleichzeitiger Reduktion der CNIs nachgewiesen werden, ohne jedoch die Sicherheit der Therapie langfristig nachzuverfolgen.
Methodik: Wir untersuchten retrospektiv den Verlauf von insgesamt 123 lebertransplantierten Patienten, die erfolgreich, d.h. ohne Anzeichen einer Rejektion innerhalb der ersten 3 Monate, auf eine MMF-Monotherapie umgestellt werden konnte. Leberenzyme, Nierenwerte und Blutbild der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Umstellung und ein Jahr danach bestimmt. Bei 59 Patienten wurden Leberbiopsien im Rahmen standardisierter Checkuntersuchungen vor und nach Umstellung durchgeführt und histologische Veränderungen wie chronische Rejektion oder Verfettung bewertet.
Ergebnis: Leberenzyme und Blutbild zeigten keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Umstellung der Immunsuppression. Bei den Serumkreatininwerten konnte ein signifikanter Rückgang von 1,54 ± 0,59 mg/dl auf 1,47 ± 0,61 mg/dl beobachtet werden. Die histologischen Untersuchungen der Biopsien ergaben eine zunehmende Verfettung der Leber nach Umstellung (16,1 ± 21,0 % vs. 9,83 ± 15,9 %). Anzeichen für chronische Rejektionen oder Infektion konnten nicht gefunden werden.
Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine MMF-Monotherapie nach erfolgreicher Umstellung im Langzeitverlauf als sicher und effektiv eingeschätzt werden kann. Eine Verbesserung der Nierenfunktion kann erreicht werden ohne negative Auswirkungen auf Leberfunktion oder Knochenmark.

Mesenchymal Stem Cells (MSC) require a sufficient ongoing immune response to exert their immunomodulative function

Renner P.[1], Eggenhofer E.[1], Hoogduijn M.[2], Popp F.C.[1], Slowik P.[1], Geissler E.K.[3], Schlitt H.J.[3], Dahlke M.H.[1]

[1]MISOT Study Group, Department of Surgery, University of Regensburg, Regensburg, Germany, [2]Department of Internal Medicine, Transplantation Laboratory, Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands, [3]Department of Surgery, University of Regensburg, Regensburg, Germany

Background: MSC have emerged to be promising candidates for cellular therapies. In GvHD patients, MSC have successfully been used in first clinical trials. The mechanism behind MSC mediated immunosuppression is not yet understood. Therefore, we investigated the conditions for human and murine MSC to exert their full immunosuppressive function in a transplantation-related setting.
Methods: Human and murine mixed leukocyte reactions (MLRs) were performed and allo-antigen or mitogen induced proliferation was measured by flow cytometry or 3[H]-Thymidin incorporation. Responder cells were either murine splenocytes, murine T cell subsets or human PBMCs stimulated by irradiated murine splenocytes or human PBMCs. MSC from either syngenic, allogenic or 3rd party donors were used as modifiers. Cells were analysed for activation markers and cytokine release.
Results: MSC had different effects on T cell proliferation, ranging from suppression to enhancement, depending on the way of stimulation and the degree of the proliferative response. This effect could be identified through both a distinct degree of proliferation and an altered pattern of activation markers. The addition of IFN-γ could restore the immunosuppressive effect of MSC, making this cytokine a key player in MSC-mediated immune modulation.

Conclusions: MSC are powerful suppressors of proliferative responses induced by mitogens as well as allo-antigens. This in vitro capability makes them interesting for use in transplantation patients. However, MSC can also enhance proliferation. This discrepancy needs to be scrutinized to pave the way towards MSC-based therapy in solid organ transplantation.

Comparison of an initially intensified dosing regimen versus a standard dosing regimen of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in renal transplant patients: Efficacy and safety analysis

Sommerer C.[1], Arns W.[2], Glander P.[3], Zeier M.[1], Hackenberg R.[2], Eichele K.[4], Fischer W.[4], Budde K.[3]

[1]Universität Heidelberg, Nephrologie, Heidelberg, Germany, [2]Klinikum Köln-Merheim, Nephrologie, Köln, Germany, [3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Berlin, Germany, [4]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Objective: This prospective randomized pilot trial investigated whether an intensified dosing regimen of EC-MPS in comparison to a standard dosing regimen will lead to higher MPA exposure early after transplantation. Furthermore, we examined efficacy and safety of an intensified dosing regimen.
Methods: A total of 75 de-novo kidney transplant recipients were treated with basiliximab induction and cyclosporine (CsA) and randomized to a standard (SD) EC-MPS dose (1440mg/d; n=36) or to an intensified (ID) EC-MPS dosing (d0-14: 2880 mg/d; d15-42: 2160 mg/d; followed by 1440 mg/d; n=39). Safety and tolerability as well as the incidence of biopsy-proven acute rejection (BPAR) and graft loss was assessed.
Results: Incidence of BPAR was low throughout the study with a trend to a lower rate in the ID group (1(2.6%) vs. 5 (13.5%). During the period of intensified treatment, no rejections occurred (0 vs. 5 within 84 days, p=0.025). No graft loss was observed, but 1 death recorded in the ID group after 3 months. Overall incidence of adverse events was comparable between both groups. An ID regimen was not associated with a higher rate of hematological disorders. With respect to gastrointestinal symptoms, more events were reported in the ID group (76 vs. 58). Infections were similar (62 vs. 65) with CMV in 1 vs.5 pts. (ID vs. SD).
Conclusion: An intensified dosing regimen of EC-MPS in combination with CsA can safely be administered with a lower rate of BPAR. Larger studies are ongoing to confirm the safety and efficacy of this regimen.

Vergleich der IMPDH-Aktivität unter MMF und EC-MPS bei Patienten nach Nierentransplantation

Rath T.[1], Küpper M.[2]

[1]Westpfalz-Klinikum, Medizinische Klinik III, Abteilung für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Kaiserslautern, Germany, [2]Institut für Immunologie und Genetik, HPLC-Labor, Kaiserslautern, Germany

Fragestellung: Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium (EC-MPS) sind etablierte Komponenten der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation. Die gemeinsame, aktive Wirksubstanz Mycophenolsäure führt zu einer Hemmung der Aktivität der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) in peripheren mononukleären Zellen. Wir untersuchten daher den Einfluss verschiedener Dosierungen von MMF und EC-MPS auf die IMPDH-Aktivität.
Methodik: Die IMPDH-Aktivität (pmol/s pmol AMP) wurde vor Einnahme der morgendlichen Dosis von MMF oder EC-MPS mittels HPLC bei stabilen Patienten nach Nierentransplantation gemessen. Die Begleitmedikation bestand aus CNI +/, Steroiden. Untersucht wurden 106 Patienten mit insgesamt 260 Messungen. 78 Patienten erhielten MMF und 28 Patienten EC-MPS. Statistische Auswertung durch nonparametrische Tests.
Ergebnis: Die Patienten (44 Frauen, 64 Männer) waren 22 - 74 Jahre alt. Das mittlere Serumkreatinin in der MMF-Gruppe lag bei 1,7 ± 1,3 mg/dl gegenüber 1,48 ± 0,45 in der EC-MPS (p<0,02). Patienten mit EC-MPS hatten eine niedrigere IMPDH-Aktivität als Patienten unter MMF (Median: 10 vs. 24 pmol/s pmol AMP; p<0,005). Dies galt insbesondere beim Vergleich von Patienten mit 2000 mg/d MMF vs. Patienten mit 1440 mg/d EC-MPS (p=0,001).

Schlussfolgerung: Die Messung der IMPDH-Aktvität gibt bei Patienten nach Nierentransplantation zusätzlich Infomationen über den möglichen Grad der Immunsuppression. Dabei scheint bei formal äquipotenter Dosierung die Hemmung der IMPDH-Aktivität durch EC-MPS im Vergleich zu MMF stärker und die interindividuellen Schwankungen geringer zu sein.

Ausschleichen von Steroiden – Effekte auf die Immunantwort nierentransplantierter Patienten

Weimer R.[1], Deisz S.[1], Dietrich H.[1], Renner F.[1], Süsal C.[2], Kamali-Ernst S.[3], Ernst W.[4], Padberg W.[5], Opelz G.[2]

[1]Zentrum für Innere Medizin, Universität Gießen, Gießen, Germany, [2]Transplantationsimmunologie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany, [3]Nephrologische Praxis, Wetzlar, Germany, [4]Dialysezentrum, Langenselbold, Germany, [5]Zentrum für Chirurgie, Universität Gießen, Gießen, Germany

Nach Ausschleichen von Steroiden wurde ein signifikant besseres Patienten- und Transplantatüberleben in einer prospektiven CTS-Studie gefunden. Um Effekte des Ausschleichens von Steroiden auf klinisch relevante Immunparameter der Th1/Th2-, B-Zell- und Monozytenantwort zu untersuchen, bestimmten wir die CD4-Helferaktivität, sCD30, Neopterin, die In-vitro B-Zell-Antwort und intrazelluläre Zytokinproduktion in einer randomisierten prospektiven Studie an 84 Nierentransplantat-Empfängern 2 Jahre nach Transplantation.
Die 2-Jahres-Transplantatfunktion war unter steroidfreier Therapie besser (P=0,035) und mit signifikant niedrigerem systolischem und diastolischem Blutdruck (P=0,005 bzw. P<0,0005) sowie niedrigeren Lipidspiegeln assoziiert (Cholesterin, P=0,01; Triglyzeride, P=0,045).
Eine steroidfreie Immunsuppression war in der multivariaten Analyse signifikant assoziiert mit einer gesteigerten T-Zell-Proliferationskapazität (P=0,004) und CD4-Zell-IL-4-Antwort (P=0,07; P=0,03, univariat), die in einer vorherigen Analyse ein niedriges Risiko für akute Rejektion vorhersagen ließ. Eine gesteigerte CD4-Zell-IL-2-Produktion unter steroidfreier Therapie (P=0,02, univariat) konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Die logistische Regression bestätigte jedoch eine downregulierte IL-2R- (CD25; P=0,004, univariat; P=0,01, multivariat) und CD40-Expression auf B-Zellen (P=0,03, univariat und multivariat) unter steroidfreier Therapie. MMF im Vergleich zu Azathioprin zeigte demgegenüber eine geringere CD25-Downregulation auf B-Zellen (P=0,05, multivariat). Unter steroidfreier Immunsuppression fand sich kein Einfluss auf Monozytenantwort, CD4-Helferaktivität, sCD30 und die B-Zell-Antwort.
Unsere Daten zeigen, dass ein Ausschleichen von Steroiden zu einer gesteigerten T-Zell-Proliferation führt, jedoch transplantatprotektive Effekte vermittelt durch Suppression der IL-2R- (CD25) und CD40-Expression auf B-Zellen sowie eine gesteigerte CD4-Zell-IL-4-Produktion. Eine Upregulation des IL-2-Rezeptors und der B-Zell-Kostimulation (CD40) durch Steroide könnte im Rahmen von Infektionen und damit einhergehender IL-2-Freisetzung zu einer B-Zell-Antwort gegen das Transplantat führen.

Ist Mycophenolat-Mofetil-Drug-Monitoring bei Nierentransplantierten sinnvoll?

Budiman D., Rath T.

Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Kaiserslautern, Germany

Fragestellung: In der Frühphase nach Nierentransplantation wird MMF als Fix-Dosis verabreicht. Das Risiko einer akuten Rejektion korreliert mit der MMF-Dosis und der MPA-Plasma-Konzentration. Für MPA-Talspiegel ist die Korrelation mit UAW oder Rejektion niedrig. Daher wurden pharmakokinetische Kurzprofile entwickelt, die die MPA-AUC abschätzen.
Fragestellung dieser prospektiven Kohortenstudie war: Wird die empfohlene MPA-AUC mit einer fixen MMF-Dosis erreicht und wie ist das klinische Outcome?
Methodik: Wir schätzten die MPA-AUC (0h, 12h) anhand eines pharmakokinetischen Kurzprofils (c0 min, c30 min, c120 min), das wir bei 41 de novo Nierentransplantierten am Tag 3 und bei Entlassung durchführten. Alle Patienten erhielten eine fixe Dosis MMF (2x1g/d), Tacrolimus (Talspiegel 8-12 ng/ml) und Steroide sowie Cotrimoxazol als PJP-Prophylaxe. Risikopatienten erhielten Valganciclovir. Rejektionen wurden klinisch und duplexsonographisch ermittelt.
Ergebnis: Die mittleren initialen und Entlass-MPA-AUCs lagen mit 42,3 mg/l*h (95%KI: 35,6-49 mg/l*h) bzw. 58,5

mg/l*h innerhalb des empfohlenen Bereichs (Maximal 60 mg/l*h). Todesfälle oder Transplantatverlust konnten nicht beobachtet werden. Die mittlere Entlass-Serum-Kreatinin-Konzentration lag bei 1,7 mg/dl. In 5 Fällen war eine Transplantatfunktionsverschlechterung zu beobachten, 3 davon wurden als akute Rejektion klassifiziert (7,3%).
Infektionen bestanden hauptsächlich aus bakteriellen Harnwegsinfektionen (37%). Es traten in 4 Fällen bakterielle Pneumonien, davon eine schwerwiegende, auf. Teilnehmer mit und ohne Infektionsepisoden waren in der MPA-AUC nicht unterschiedlich. In der Gruppe der Patienten mit einer Rejektionsepisode lag die initiale MPA-AUC niedriger als in der Gruppe ohne Rejektionsepisode (20,8 versus 44,2 mg/L*h, p=0,026)).
Schlussfolgerung: Unter Verwendung eines fixen MMF-Dosis-Regimes lag die mittlere MPA-AUC des Studienkollektivs innerhalb des empfohlenen Wertebereichs. Die Bestimmung der MPA-AUC unmittelbar nach Transplantation zur Senkung des Rejektionsrisikos erscheint sinnvoll.

Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil: Long-term efficacy and safety after heart transplantation

Dandel M., Jasaityte R., Lehmkuhl H.B., Knosalla C., Hetzer R.

Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Germany

Background: Mycophenolate mofetil (MMF) is superior to azathioprine (AZA) in preventing acute rejections (ARs) early after heart transplantation (HTx), but its long-term efficacy and safety are barely known. We evaluated these aspects and also compared patients' outcome with either MMF or AZA as components of maintenance immunosuppression (MIS) regimens.
Methods: All HTx patients transplanted between 1/1994-5/2003 who received the same induction with antithymocyte-globulin followed by MIS triple-therapy (TT) with cyclosporine-A, prednisolone and either MMF (group-A, n=137) or AZA (group-B, n=121) were evaluated.
In each group (median follow-up >8 years, range 5-14 years) we analyzed survival, number and severity of ARs, development of coronary allograft vasculopathy (CAV) and adverse effects (infections, tumors).
Results: Group A showed lower mortality (prevalence of deaths: 18.3% in group A and 47.9% in group B). Biopsy proven ARs (>1A) and anti-rejection therapies per patient were lower in group A than in group B (0.20 vs. 0.31 and 0.96 vs. 1.24, respectively). Prevalence of coronary stenoses was 11.7% in group-A and 24.8% in group B. The rate of extracutaneous and cutaneous malignancies was lower in group A (7.3% and 5.8%, respectively) than in group B (18.2% and 9.1%, respectively). Prevalence of infection was higher in the MMF-group. Differences between groups for all parameters were significant ($p<0.01$).
Conclusions: In a large patient cohort who was followed over 5-14 years, MMF appeared highly efficient in prevention of both ARs and CAV with focal stenoses.
TT with MMF also reduced the post-transplant mortality in comparison to TT with AZA despite a higher incidence of infections linked to MMF therapy.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of an initially intensified dosing regimen versus a standard dosing regimen of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in renal transplant patients

Arns W.[1], Budde K.[2], Glander P.[2], Sommerer C.[3], Ariatabar T.[1], Eichele K.[4], Fischer W.[4], Zeier M.[3]

[1]Kliniken der Stadt Köln, Med. Kl. I, Köln, Germany, [2]Charité Berlin, Nephrologie, Berlin, Germany, [3]Universität Heidelberg, Nephrologie, Heidelberg, Germany, [4]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Objective: This prospective randomized proof of concept study investigated whether an intensified dosing regimen of EC-MPS in comparison to a standard dosing regimen will lead to higher MPA exposure.
Methods: A total of 75 de-novo kidney transplant recipients were treated with basiliximab and cyclosporine (CsA) and randomized to standard (SD) EC-MPS dose (1440mg/d; n=36) or intensified (ID) dosing (d0-14: 2880 mg/d; d15-42: 2160 mg/d; followed by 1440 mg/d; n=39).

Results: Analysis of full 12-h profiles of 42 pts demonstrated that MPA exposure was significantly higher in the ID group on day 3 in comparison to SD group (MPA-AUC: 45.21 ± 15.47 vs. 33.8 ± 20.47 mg*h/L, p=0.009 and free-MPA-AUC: 2279 ± 1370 vs. 866 ± 326 ug*h/L, p=0.00003). Significant differences between both regimens were also observed for both MPA-metabolites, MPAG and AcMPAG (MPAG-AUC: 4438 ± 1813 vs. 2200 ± 782,25 mg*h/L, p=0.0001 and AcMPAG-AUC 50.6 ± 45.0 vs. 25.0 ± 21.3 mg*h/L, p=0.023). An ID regimen resulted in lower IMPDH-activity compared to SD (IMPDH-AEC: 33.96 ± 18.41 vs. 44.2 ± 18.66 (nmol/mg protein *h)*h) on day 3. During the first 3 months MPA exposure in the ID group remained stable with decreasing MPA doses, while MPA exposure in the SD arm increased over time.
Conclusion: An ID regimen of EC-MPS in combination with CsA leads to a significantly higher MPA exposure and stronger inhibition of IMPDH early post-transplantation. Larger studies are ongoing to confirm whether the pharmacokinetic and -dynamic differences will translate into better efficacy and safety.

Tacrolimus zur Einmalgabe (Advagraf) versus Tacrolimus zur Zweimalgabe (Prograf) in Kombination mit Steroiden – eine Phase-III-multizentrische Leberstudie

Neumann U.P.[1], Langrehr J.[2], Trunecka P.[3], Boillot O.[4], Pinna A.D.[5], Fischer L.[6], Ericson B.-G.[7], Troisi R.[8], Bresadola F.[9], Ortiz De Urbina J.[10], Wall W.[11], Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [3]IKEM, Prag, Czech Republic, [4]Hospital Eduoard Hériot, Lyon, France, [5]Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy, [6]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Transplantations-Center, Hamburg, Germany, [7]Karolinska Institut, Stockholm, Sweden, [8]Departement Heelkunde, Gent, Belgium, [9]Clinica Chirurgica Universitaria Udine, Udine, Italy, [10]Unidad de Transplante Hepatico, Barakaldo, Spain, [11]London Health Sciences Centre, London, Canada

Hintergrund: Tacrolimus mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (Advagraf®, ADV) ist eine Formulierung zur 1x/d Gabe von Tacrolimus mit vergleichbaren Trough-Spiegeln zur Standardformulierung 2x/d (Prograf®, PRO).
In dieser 12-monatigen Studie wurden Effektivität und Sicherheit von Advagraf und Prograf in de novo lebertransplantierten Patienten verglichen.
Methode: Konzipiert wurde eine doppelblinde, doppel-dummy, 1:1-randomisierte, multizentrische Studie mit initialer Gesamttagesdosis von 0,1 mg/kg für PRO und 0,2 mg/kg für ADV, jeweils in Kombination mit Steroidtaper. Tacrolimuszielspiegel betrugen in beiden Studienarmen 10-20 ng/mL bis d28, 5-15 ng/mL bis d90, danach 5-10 ng/mL. Primärer Studienendpunkt war die Rate biopsiebestätigter akuter Abstoßungen nach 24 Wochen, hernach erfolgte ein 6-monatiges Follow-up. Patienten- und Transplantatüberleben wurden nach 24 Wochen und 12 Monaten ermittelt, Nebenwirkungen und Verträglichkeitsparameter kontinuierlich überwacht.
Ergebnisse: Von den 471 integrierten Patienten vergleichbarer Demographie schlossen 156/234 (66.7%) PRO und 150/237 (63.3%) ADV die Studie ab. Die tägl. Tacrolimus-Dosierungen und Gesamtblutspiegel von PRO vs ADV nach Woche 4 betrugen 0,13 mg/kg und 10,7 ng/mL vs 0,19 mg/kg und 11,5 ng/mL, nach Monat 12 0,06 mg/kg und 8,1 ng/mL vs 0,08 mg/kg und 8,4 ng/mL. Das Patientenüberleben betrug nach 12 Monaten 91% vs 89%, das Transplantatüberleben 86% vs 85% (PRO vs ADV). Die BPAR-Rate lag nach 24 Wochen bei 33,9% vs 35,9% (p=0,567), nach 12 Monaten bei 30,5% vs 33,7% (p=0,356).
Die Kreatinin-Clearance betrug nach 12 Monaten 82 vs 78 mL/min, das Nebenwirkungsprofil war für beide Regime vergleichbar.
Schlussfolgerungen: Die 1x/d Gabe von Tacrolimus mit verlängerter Freisetzung wurde gut vertragen und zeigte Nicht-Unterlegenheit mit vergleichbarer Effektivität wie die etablierte 2x/d-Formulierung Prograf®.

Pharmakokinetik (PK) der Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Freisetzung zur Einmal-Gabe (Advagraf) versus Tacrolimus zur Zweimal-Gabe (Prograf) bei de novo Nierentransplantat-Empfängern in einer Phase-III-multizentrischen Studie

Krämer B.[1], Wlodarczyk Z.[2], Ostrowski M.[3], Mourad M.[4], Abramovicz D.[5], Oppenheimer F.[6], Miller D.[7], Dickinson J.[8], Undre N.[8]

[1]Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Med. Klinik I, Herne, Germany, [2]Szpital Uniwersytecki im. Jurasza, Bydgoszcz, Poland, [3]Szpital Wojewodzki nr. 2, Szczecin, Poland, [4]UCL St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium, [5]Hopital Erasme, Brussels, Belgium, [6]Hospital Clinic I, Barcelona, Spain, [7]Chris Barnard Memorial Hospital, Cape Town, South Africa, [8]Astellas Pharma Europe, London, United Kingdom

Advagraf® (ADV) ist eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, die eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Eine vorausgegangene Phase-II-Studie mit nierentransplantierten Patienten ergab, dass an Tag 1 die mittlere AUC von Tacrolimus bei Gabe von Advagraf nahezu 30% niedriger war als bei Gabe von Prograf (PRO). An Tag 14 war die Exposition vergleichbar. In dieser Studie sollte deshalb die Pharmakokinetik von Tacrolimus mit ADV versus PRO während der ersten 2 Wochen nach Transplantation detailliert untersucht werden.
34 Patienten (ADV:n=17, PRO:n=17), die an der Phase-III-Studie teilnahmen, lieferten vier auswertbare PK-Profile. Die Tacrolimus-Therapie mit PRO oder ADV wurde präoperativ mit einer Dosis von 0,10 mg/kg/Tag initiiert; die erste postoperative Dosis betrug 0,2 mg/kg/Tag und die Ziel-Trough-Spiegel lagen zwischen 10-20 ng/mL. PK-Profile (17 Proben über 24h) wurden nach der ersten postoperativen Gabe von Tacrolimus (Tag 1) und außerdem an Tag 3, 7 und 14 abgenommen. Alle Proben wurden mittels HPLC-Tandem-Massenspektrometrie analysiert.
Die mittleren AUC0-24-Werte für ADV betrugen 372 (Tag 1), 437 (Tag 3), 405 (Tag 7) und 412 (Tag 14) ng h/mL. Die Dosis-normalisierte systemische Tacrolimus-Exposition von Advagraf im Vergleich zu Prograf betrug 81%. An Tag 3, 7 und 14 lag die AUC0-24 von ADV verglichen mit PRO bei 106%, 107% und 116%. Die Korrelation zwischen AUC0-24 und C24 war sowohl für ADV als auch für PRO gut (r=0,92 und r=0,87) mit vergleichbarer Steigung.
Diese Studie bestätigt, dass die systemische Tacrolimus-Exposition für Advagraf innerhalb von 3 Tagen der Exposition von Prograf entspricht. Für beide Formulierungen kann das gleiche Trough-Monitoring-Konzept verwendet werden.

Use of everolimus in heart transplant recipients with chronic renal failure under dosage modification of ciclosporin A: A two-year follow-up

Fuchs U., Zittermann A., Tenderich G., Deyerling W., Schulze-Schleithoff S., Schulz U., Koerfer R.

HDZ NRW Bad Oeynhausen, Bad Oeynhausen, Germany

Therapy with the calcineurin inhibitors Ciclosporin A (CSA) is often associated with nephrotoxic side effects. Everolimus, may improve renal function. This study was aimed to examine renal function, lipid status, cardiac rejection and adverse events in heart transplant recipients with chronic renal failure after conversion to everolimus.
Since January 2004 and December 2005, 96 maintenance heart transplant patients have been converted from CsA (n=75) - Monotherapy (60-80 ug/l). CsA dosage was reduced by 50%.
Cholesterol (LDL/HDL) did not differ significantly. There was a significant increase in serum triglycerides (t0: 187,19 ± 101,83 mg/dL; t12: 204.17 ± 158.26 mg/dL; t24: 242,81 ± 207.83 mg/d). CSA concentrations decreased by 39%. Blood trough levels of everolimus were 4.1 ng/l at t24. Mean serum creatinine levels decreased from 2,41 ± 0,73 ng/mL at t0, 2,13 ± 0,82 ng/mL at t6, 2,25 ± 0,92 ng/mL at t12 and was 2,47 ± 1,39 ng/mL at t24, with significance (p=0,001). This correlates with a decrease of approximately 11,6% at t6. BUN also decreased by 10,45%. (p=0,044). In this analysis patients with termination of everolimus were excluded. Adverse effects: peripheral edema (15,6%), dyspnea (15,6%), lingual edema (6,2%), gastrointestinal complications (6,2%), dermatological complications (6,2%) erythropenia and other complications (16,5%). Two year survival: 93,75%. Rejection rate: 4,2%.

Our data indicate that everolimus
1) effectively inhibits cardiac rejections
2) is able to improve kidney function
3) leads to a massive increase in serum triglycerides levels, and
4) shows an expected spectrum and an expected incidence of side effects.

CNI-freie immunsuppressive Strategie bei alten Empfängern von postmortal gespendeten Nierentransplantaten: 1-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Studie

Arbogast H.P.[1], Hoffmann J.N.[1], Illner W.-D.[1], Hillebrand G.F.[2], Fischereder M.[3], Jauch K.-W.[1], Land W.G.[4]

[1]Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München-Großhadern, München, Germany, [2]Medizinische Klinik I, Klinikum der Universität München-Großhadern, Schwerpunkt Nephrologie, München, Germany, [3]Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München, München, Germany, [4]Baskent-Universität, Liaison-Bureau München, Ankara, Turkey

Jüngst publizierte Daten aus unserem Zentrum demonstrierten die Realisierbarkeit eines nephrotoxizitäts- und atherogenitätsfreien, MMF-basierten immunsuppressiven Induktions- und Erhaltungsprotokolls bei älteren Empfängern älterer Nierentransplantate. Mit dem Ziel, die potentielle infektiöse und kanzerogene Nebenwirkung polyklonaler Antikörpertherapie bei alten Nierentransplantierten zu reduzieren, applizierten und untersuchten wir ein therapeutisches Konzept, bestehend aus einer kombinierten poly- und monoklonalen Induktionsbehandlung und einem CNI-freien Erhaltungsprotokoll. Im Folgenden werden die Einjahresergebnisse dieser klinischen Pilotstudie vorgestellt.
Zwischen 1997 und 2007, wurden 205 ältere Patienten mit einem MMF-basierten, CNI-freien immunsuppressiven Protokoll behandelt. In einer abschließenden Kohorte wurden 30 Empfänger (67,8 ± 3,8 Jahre) postmortal gespendeter Nierentransplantate (69,4 ± 13,3 Jahre) in diese prospektive, Open-Label, monozentrische Pilotstudie aufgenommen. Die Induktionstherapie bestand aus einer niedrig dosierten Einzelgabe von ATG-Fresenius® und Basiliximab. Die Erhaltungstherapie bestand aus MMF/Steroiden oder MMF-Monotherapie unter strenger Talzielspiegeleinstellung zwischen 2 - 6 µg/mL.
Das 1-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben betrug 87 % bzw. 83 %, das Tod-zensierte Transplantatüberleben erreichte 97%. Bei 46 % wurden jedoch Abstoßungsepisoden beobachtet, die zumeist jedoch steroidsensitiv waren und nur bei 3 Patienten eine Serumtherapie erforderten. Die Funktion der Transplantate zeigte sich zufriedenstellend (Serumkreatinin: 1,78 ± 0,45 mg/dl, GFR: 48,8 ± 13,9 mg/dl). 23 % aller Patienten erlitten CMV-Infekte, aber nur bei 3,3 % wurde eine CMV-Erkrankung beobachtet.
Die Anwendung einer kombinierten poly- und monoklonalen Induktionsbehandlung mit einem MMF-basierten immunsuppressiven Erhaltungsprotokoll bei alten Nierentransplantatempfängern führt zu akzeptablen kurz- und längerfristigen Ergebnissen. Hierbei müssen jedoch höhere Abstoßungsraten in Kauf genommen werden, vergleichbar mit zuvor publizierten Daten älterer (>50 Jahre) Empfänger älterer (> 50 Jahre) postmortal gespendeter Nierentransplantate.

Erste Erfahrungen mit retardiertem Tacrolimus in der ambulanten Transplantationsnachsorge

Flecken M., Schenker P., Wunsch A., Viebahn R.

Knappschaftskrankenhaus Langendreer, Bochum, Germany

Einführung: Mit der Einführung von retardiertem Tacrolimus („extended release“) sollte vor allem die Therapietreue der Patienten durch die nur noch einmal tägliche Einnahme bei gleichbleibender Stabilität der FK 506-Talspiegel verbessert werden.
Methoden: In unserem Zentrum wurden im letzten Jahr 10 Patienten unmittelbar nach erfolgter kombinierter Pankreas-/Nierentransplantation de novo auf eine Tripple-Immunsuppression mit Cortison, MMF und retardiertem Tacrolimus eingestellt (mittlere Nachbeobachtungszeit 6 ± 2,3 Monate). Die Daten aus dem ambulanten Verlauf wurden retrospektiv bezüglich Dosis, Talspiegel und Dosisänderungen ausgewertet.
Ergebnisse: Bei allen Patienten war auch im ambulanten Verlauf mehrfach eine Do-

sisanpassung der retardierten Formulierung erforderlich (2-5x). In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich hierbei um eine zum Teil deutliche Reduzierung der Dosis (-1 bis -9 mg). Die FK 506-Talspiegel lagen zwischen 3,3 und 28 ng/ml. Ein Umsetzen des Präparates war während der ambulanten Betreuung in keinem der Fälle notwendig. Keine Dosisänderungen waren in der Mehrzahl der Fälle nach 4,38 Monaten nach Transplantation mehr notwendig.
Schlussfolgerung: Durch die nur noch einmal tägliche Einnahme der Retardform von Tacrolimus lässt sich eine Verbesserung der Patienten-Compliance erwarten. Eine statistische Aufarbeitung der Daten erscheint auf Grund unseres noch kleinen Kollektives nicht sinnvoll. Allerdings bleibt festzuhalten, dass auch bei der Retardform regelmäßige und engmaschige Verlaufkontrollen in der frühen ambulanten Phase nach der Transplantation zur optimalen Einstellung erforderlich sind. Im Vergleich zur Verwendung von nicht retardiertem Tacrolimus verlangt die Dosisanpassung mit der Retardform ein behutsameres Vorgehen.

Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplant patients: Clinical results of a prospective randomized study

Cicinnati V.R.[1], Yu Z.[1], Klein C.G.[1], Sotiropoulos G.[2], Paul A.[2], Gerken G.[3], Beckebaum S.[1]

[1]Universitätsklinikum Essen, Interdisziplinäre Lebertransplantationsambulanz, Essen, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [3]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Germany

Background: Calcineurin inhibitor (CNI)-related nephrotoxicity significantly contributes to chronic renal failure after liver transplantation (LT).
Methods: In this prospective study, LT patients with renal dysfunction were randomized to either receive mycophenolate mofetil (MMF) followed by stepwise reduction of CNI with defined minimal CNI-trough levels (MMF group) or to continue their maintenance CNI dose (control group). Immune monitoring was performed in a subgroup of the patients.
Results: In the MMF group (n=50), renal function assessed by serum creatinine improved >10% in 62% of patients, was stable in 36% and deteriorated >10% in 2% after 12 months compared with baseline values. Mean serum creatinine levels (± SD) significantly decreased from 1.90 ± 0.44 mg/dL to 1.61 ± 0.39 mg/dL and the corresponding calculated glomerular filtration rate significantly increased from 48.7 ± 14.1 mL/min to 57.6 ± 16.9 mL/min over a 12-month follow-up period. Blood pressure and levels of liver enzymes significantly decreased. In the control group (n=25), there were no significant changes with respect to the investigated parameters. The MMF group had significantly lower numbers of circulating cytotoxic T cells compared with the controls; whereas regulatory T cells significantly increased.
Conclusions: Combined MMF and minimal dose CNI therapy after LT is nephro- and hepatoprotective, and may also promote allograft tolerance.

Drei-Jahresanalysen von Advagraf nach Nieren-, Leber- und Herztransplantationen

Neumayer H.-H.[1], van Hoof J.P.[2], Alloway R.[3], Trunecka P.[4], Squifflet J.-P.[5]

[1]Universitätsmedizin Charité, Campus Charité Mitte, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Berlin, Germany, [2]University Hospital Maastricht, Maastricht, Netherlands, [3]University of Cincinnati, Cincinnati, United States, [4]IKEM, Prague, Czech Republic, [5]Clinique Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Fragestellung: Advagraf® (ADV) ist eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zur einmal täglichen Gabe. Transplantierte (ab 18 Jahre), die an vorausgegangenen europäischen Phase II *de novo* Studien (Leber und Niere) oder Konversionsstudien (Herz und Niere) teilgenommen haben, wurden in einer offenen „follow-up“ Studie analysiert.
Methodik: Insgesamt wurden 240 Patienten analysiert. Biopsien wurden bei Verdacht auf Rejektion durchgeführt. Die Tacrolimus-Talspiegelmessungen (c_{min}) erfolgten im Abstand von 3 Monaten. Patienten- und Transplantatüberleben sowie die Inzidenz akuter Rejektionen wurden dokumentiert.
Ergebnis und Schlussfolgerung: Die Gesamtpopulation von 240 Patienten gliedert sich in 47 de novo Leber-, 47 de novo Nie-

	Leber de novo		Niere de novo		Niere conversion		Herz conversion	
Mo	**mg/kg**	**ng/mL**	**mg/kg**	**ng/mL**	**mg/kg**	**ng/mL**	**mg/kg**	**ng/mL**
1-3	0.17	11.6	0.15	11.6	0.08	6.3	0.07	8.2
4-6	0.12	10.6	0.12	9.9	0.08	6.7	0.07	8.9
10-12	0.09	8.7	0.10	8.9	0.07	6.7	0.07	8.7
22-24	0.07	7.7	0.09	7.8	0.07	6.5	0.07	8.2
34-36	0.06	6.6	0.08	7.6	0.07	6.4	0.06	7.7

ren-, 67 Nierenkonversions- und 79 Herzkonversions-Patienten. 191/240 (79,6%) haben das 3-Jahres-Follow-up abgeschlossen mit jeweils 33/37/57/64 Patienten aus den unterschiedlichen Patientenkollektiven. Die Dosierungen und Talspiegelkonzentrationen sind in der Tabelle wiedergegeben.
Bei 38/240 (15,8%) der Patienten wurde wegen unerwünschter Wirkungen (13) oder Rücknahme der Einwilligung (7) die Studie abgebrochen. Das 3-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben betrug nach Kaplan Meier 90,9%/100%/92,2%/95,7%. Akute Rejektionen wurden bei 4,3%/10,6%/0%/10,1% der Patienten beobachtet. Die mittlere Kreatinin-Clearance nach 3 Jahren betrug 89,8/61,3/77,6/78,3 mL/min. Die Einmalgabe von Advagraf war effizient und zeigte ein mit Prograf vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

CNI-free de novo immunosuppressive strategy in patients undergoing liver transplantation with preexisting renal impairment results in significant improvement of renal function

Schnitzbauer A.A., Scherer M.N., Sothmann J., Farkas S.A., Tsui T.-Y., Schlitt H.J., Obed A.

Regensburg University Hospital, Department of Surgery, Regensburg, Germany

Background: The incidence of renal dysfunction after OLT is up to 50%. Risk factors are preexisting renal disorders, HRS, blood-product requirement, liver-allograft dysfunction and CNI-toxicity. Additionally, MELD allocation favors patients with existing renal impairment.
Patients and methods: Patients showing renal impairment (creatinine > 1.5 mg/dL) at the time point of transplantation or acute renal failure at day 1 after transplantation were treated with 20 mg basiliximab on day 0 and day 4, 1 mg/kg BW of prednisolone (tapered) and 2x1g MMF i.v./day. CNI or mTOR-inhibitors were not introduced prior to day 30 except a BPAR occurred.
Results: A total of 10 patients were treated. Median MELD was 26 (8 to 40), 20% required dialysis prior, 30% after transplantation. Median creatinine baseline values were 2.34 mg/dL and 2.07 on day 1. Creatinine was significantly better on day 30 (1.11 mg/dL) than on day 1 (p=0,017) and at the day of latest follow-up (60 days: 30 to 240 days, creatinine 0.8 mg/dL) than baseline (p=0,02) and day 1 values (p=0,009). 40 % of all patients experienced acute rejection, no steroid resistant rejection occurred. 30 % required CNIs, 20% mTOR-inhibitors. Mortality was zero.
Conclusion: First clinical data show the feasibility of a de novo CNI-free regimen. Data indicate an improvement in short and long-time renal function. However, prospective data are not yet available. Therefore, a prospective pilot study has been initiated to show the safety and efficacy of a de novo CNI-free immunosuppressive regimen in patients undergoing liver transplantation with preexisting renal impairment.

Pharmakokinetik (Pk) von Tacrolimus zur einmal täglichen Gabe (Advagraf) versus Tacrolimus zur zweimal täglichen Gabe (Prograf) bei de novo Lebertransplantat-empfängern in einer multizentrischen Phase-III-Studie

Fischer L.[1], Ericson B.-G.[2], Varo E.[3], Trunecka P.[4], Colledan M.[5], Gridelli B.[6], De Urbina J.[7], O'Grady J.[8], Dickinson J.[9], Undre N.[9]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Transplantations-Center, Hamburg, Germany, [2]Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden, [3]Hospital Clinico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain, [4]IKEM, Prague, Czech Republic, [5]Azienda Ospedaliera Spedali Riuniti, Bergamo, Italy, [6]Ospedale Civico, Palermo, Italy, [7]Hospital de Cruces, Barakaldo, Spain, [8]Kings College Hospital, London, United Kingdom, [9]Astellas Pharma Europe, London, United Kingdom

Hintergrund: Advagraf (ADV) ist eine Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Gabe. In einer vorausgegangenen Phase-II-Studie mit Lebertransplantierten war an Tag 1 die mittlere AUC von Tacrolimus nach Gabe von ADV nahezu 50% niedriger als bei Prograf (PRG); an Tag 14 war die Exposition für beide Formulierungen vergleichbar. Zielsetzung dieser Studie war es, die PK von Tacrolimus für ADV und PRG innerhalb der ersten 2 Wochen genauer zu untersuchen.
Methode: 25 Patienten (ADV n=13, PRG n=12) aus einer Phase-III-Studie lieferten 4 auswertbare PK-Profile. Die erste Dosis PRG betrug 0,10 mg/kg/Tag und von ADV 0,2 mg/kg/Tag; die Tacrolimus-Zielspiegel lagen bei 10-20 ng/mL. PK-Profile (17 Proben über 24 Stunden) wurden nach der ersten Tacrolimus-Gabe (Tag 1) sowie nach Tag 3, 7 und 14 erhoben. Alle Proben wurden mittels HPLC-Tandem-Massenspektrometrie gemessen.
Ergebnisse: Die mittleren AUC0-24-Werte für ADV betrugen 320 (Tag 1), 452 (Tag 3), 359 (Tag 7) und 353 (Tag 14) ng*h/mL. Die korrespondierenden Werte für PRG lagen bei 217 (Tag 1), 318 (Tag 3), 249 (Tag 7) und 283 (Tag 14) ng*h/mL. Die dosisnormalisierte systemische Tacrolimus-Exposition betrug an Tag 1 für ADV im Vergleich zu PRG nahezu 77%; die entsprechenden Werte für Tag 3, 7 und 14 lagen jeweils bei nahezu 88%, 117% und 84%. Sowohl für ADV als auch PRG war eine strenge Korrelation von AUC0-24 und C24 (r=0,96 und r=0,86) zu verzeichnen.
Schlussfolgerung: Die systemische Tacrolimus-Exposition von PRG und ADV nach 3 bis 7 Tagen ist vergleichbar. Für beide Formulierungen kann das gleiche Spiegelmonitoring-Konzept verwendet werden.

Defining algorithms for efficient therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in heart transplant recipients

Kaczmarek I.[1], Bigdeli A.[1], Kaczmarek P.[1], Meiser B.[1], Müller T.[2], Vogeser M.[3], Reichart B.[1]

[1]LMU, München, Klinikum Großhadern, Herzchirurgische Klinik, München, Germany, [2]LMU, München, Klinikum Großhadern, Institut für Biometrie und Epidemiologie, München, Germany, [3]LMU, München, Klinikum Großhadern, Institut für Klinische Chemie, München, Germany

Background: Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) reveal large interindividual variability. Concentration-controlled dosing of MMF based on routine therapeutic drug monitoring (TDM), which requires area under the concentration-time curve (MPA-AUC0-12h) determinations is uncommon. Dose adjustments are based on trough concentrations (C0h) or side effects. Aim of the study was to compare C0h with postdose trough concentrations (C0.5h - C12h), and developing practical methods for estimation of MPA-AUCs on the basis of a limited sampling strategy (LSS) in heart transplant recipients.
Methods: Full MPA-AUC0-12h profiles were generated by high-performance liquid chromatography in 28 patients. Statistical analysis was performed by a case-resampling bootstrap-method.
Results: C1h provided the highest coefficient of determination (r2) among MPA-AUC and single concentrations (r2=0.57). Moreover, all other MPA-levels were better surrogates of the MPA-AUC0-12h, when compared with C0h (r2=0.14). The best estimation of MPA-AUC0-12h was achieved with 4 sampling points with the algorithm AUC=1.25*C1h+5.29*C4h+ 2.90*C8h+3.61*C10h (r2=0.95). Since LSS with 4 time points appeared unpractical, we prefer models with 3 or 2 points. The corresponding models were: AUC= 1.53*C1h+5.51*C4h+4.62*C8h (r2=0.91)

and AUC=2.16*C1h+7.00*C4h (r2=0.80). LSS with sample points within the first 2 hours were: AUC=1.09*C0.5h+1.19*C1h+3.60*C2h (r2=0.84) for 3 and AUC=1.65*C0.5h+4.74*C2h (r2=0.75) for 2 sample points.

Conclusion: This study confirms a poor correlation between C0h and the MPA-AUC. The results provide strong evidence for the use of LSS or time points other than C0h for TDM of MMF. Using algorithms for estimation of MPA-AUC mainly based on LSS within the first two hours after MMF dosing optimizes treatment with MMF by individualization of dosing.

Cyclosporin A affects the cytokine profile of natural killer cells

Schulte-Wrede U., Stauch D., Volk H.-D., Kotsch K.

Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany

Cyclosporine A (CsA) is a potent immunosuppressant that is commonly used in organ transplantation and treatment of autoimmune diseases. The influence of CsA on T cells has already been extensively investigated. In order to analyse the influence of CsA on Natural Killer cells (NK) magnetically enriched human CD3-CD56+ NK cells were cultured with IL-2 and varying concentrations of CsA (0-500 ng/ml). Applying low dose concentrations of CsA (5 ng/ml) intracellular cytokine staining revealed a rapid and significant reduction of IFNγ production in NK cells after co-incubation with K562 target cells within the first 24 hours. This effect was even lasting until day 7 of the experiment ($p<0.001$) and similar observations were made when NK cells were preincubated with IL-12 and IL-18 for IFNγ production. CsA co-incubation showed further a dose-dependent reduction of TNFα and Granzyme B mRNA expression. In contrast to recent findings (Wang et al. 2007) we could not observe a dose-dependent influence on cytotoxicity, necrosis and apoptosis of CsA exposed NK cells. By investigating defined surface markers by flow cytometry we could not uncover any influence on receptor expression including CD56, CD16, killer-cell immunoglobulin-like (KIR) receptors, NKG2D or the cytotoxicity receptors NKP30 and NKP44. In summary our data reveal that calcineurin inhibitors target NK cells by inhibiting their cytokine expression profile although their receptor expression repertoire and killing capacity are not affected. This is of importance as NK cells are functionally relevant for an effective clearance of opportunistic viral infections and anti-tumor activity post transplantation.

Antigenabhängige und antigenunabhängige Faktoren beeinflussen die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie in einem vollständig allogenen Rattenherztransplantations-Modell

Fiedel S.[1], Bayer J.[1], Schaub M.[2], Heidt M.[1], Tillmanns H.[1], Stadlbauer T.[1]

[1]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Kardiologie, Gießen, Germany, [2]Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik II, Nephrologie, Gießen, Germany

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) stellt eine wesentliche Ursache für Morbidität und Moralität nach Herztransplantation dar. Pathogenetisch besteht ein multifaktorelles Zusammenspiel von antigenabhänigen und antigenunabhänigen Faktoren. Ziel dieser Studie ist es in einem klinisch relevanten vollständig allogenen Herztransplantationsmodell unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin (CSA) den Einfluss von antigenabhängigen und antigenunabhängigen Faktoren auf die Entwicklung der TVP zu untersuchen.

WF-Ratten-Herzen wurden in LEW-Ratten transplantiert. Akute Anstoßung erfolgte innerhalb von 7 Tagen (6.9 ± 2.1 Tagen, n=15). Die tägliche Gabe von CSA (5mg/kg KG) induzierte unbegrenztes Transplantatüberleben (n=10). Nach 100 Tagen entwickelt sich eine ausgeprägte TVP (Elastika Färbung, Adam Score 1.6 ± 1.7, n=6). Isotransplantate (LEW auf LEW) entwickelten keine Transplantatvaskulopathie (Adam Score 0.3 ± 0.8, n=7, $p<0.0001$). Die Reduktion der immunsuppressiven Therapie auf 2,5mg/kg KG oder 1,25mg/kg KG oder die Verlängerung der Ischämiezeit auf 2 bzw. 4 Stunden führten nicht zu einer signifikanten Zunahme der TVP in diesen allogenen Transplantaten. Bei Isotransplantaten führte die Zunahme der Ischämiezeit auf 4 Stunden zu einer Zunahme der TVP (Adam Score 0.3 ± 0.8, n=7 vs. 0.7 ± 1.6, $p<0.05$). In diesem vollständig allogenen Herztransplantationsmodell kann durch die Gabe von CSA in un-

terschiedlichen Dosen Langzeittransplantatüberleben induziert werden. Es kommt zur Entwicklung einer TVP, die sich trotz unterschiedlich intensiver Immunsuppression nicht verhindern lässt. Eine Verlängerung der Ischämiezeit auf bis zu vier Stunden führt nicht zu einer Zunahme der TVP. Diese steht im Gegensatz zu Isotransplantaten, wo initial keine TVP entsteht. Die Verlängerung der Ischämiezeit, die ein antigenunabhängiger Faktor ist, führt zu einem initialen Schaden, der im Verlauf zu einer Zunahme der TVP führt.

A pilot study to determine the safety and efficacy of induction-therapy, de novo MPA and delayed mTOR-inhibition in liver transplant recipients with impaired renal function – Patron-study protocol

Schnitzbauer A.A., Scherer M.N., Sothmann J., Tsui T.-Y., Schlitt H.J., Obed A.

Regensburg University Hospital, Department of Surgery, Regensburg, Germany

Background: Renal impairment is an independent predictive risk factor for mortality after OLT. There is only little scientific evidence for de novo CNI-free regimens in patients with impaired renal function. The objective of the study is to evaluate a de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppressive regimen based on induction with basiliximab, MMF, and mTOR-inhibition to determine its safety and to investigate the preliminary efficacy in patients with impaired renal function at the time of liver transplantation.
Methods and Design: Patients older than 18 years with renal impairment at the time of liver transplantation due to hepatorenal syndrome, eGFR < 50 ml/min and/or serum creatinine levels > 1.5 mg/dL will be included. Patients will receive a combination therapy with basiliximab, MMF, steroids and delayed sirolimus (day 10). Primary endpoint is the incidence of steroid resistant acute rejection within 30 days after OLT. This is a prospective two-step trial requiring 9 patients in the first step. If at least 8 patients are without a steroid resistant acute rejection, additional 20 patients will be included. If 27 patients or more do not show a steroid resistant rejection 30 days after OLT the therapy is regarded to be safe and efficient.
Conclusion: If a combined CNI-free immunosuppressive regimen is safe with regards to toxicity and its immunosuppressive effect, this may be an innovative nephro-protective immunosuppressive concept and approach in patients with renal impairment at the time of liver transplantation. It could improve those patient´s short and long-time renal function after liver transplantation and maybe reduce their mortality.

Metabolic profiling as a new tool to reflect the nephrotoxic effects of cyclosporine and sirolimus in a rat model

Schmitz V.[1], Klawitter J.[2], Bendrick-Peart J.[2], Rudolph B.[3], Klawitter J.[2], Haschke M.[2], Chan L.[4], Leibfritz D.[5], Christians U.[2]

[1]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany, [2]University of Colorado, Department of Anesthesiology, Denver, United States, [3]Charité – Campus Virchow-Klinikum, Abteilung für Pathologie, Berlin, Germany, [4]University of Colorado, Department of Nephrology, Denver, United States, [5]University of Bremen, Institute of Organic Chemistry, Bremen, Germany

The clinical use of the calcineurin inhibitor cyclosporine is limited by its nephrotoxicity, which is enhanced when combined with the mTOR inhibitor sirolimus.
The goal of our study was to gain more detailed mechanistic insights into the time-dependent effects of cyclosporine and sirolimus on the rat kidney by using a comprehensive approach including metabolic profiling in urine (1H-NMR spectroscopy), histology, kidney function parameters (creatinine, glomerular filtration), the oxidative stress marker 15-F2t-isoprostane and immunosuppressant blood and tissue concentrations. Male Wistar rats were treated with vehicle (controls), cyclosporine (10/25mg/kg/d) and/or sirolimus (1mg/kg/d) for 6/28 days. Twenty-eight day treatment led to a decrease of glomerular filtration rates (cyclosporine -59%, sirolimus -25%). These were further decreased when both drugs were combined (-86%). Histology revealed tubular damage after treatment with cyclosporine, which was again enhanced when sirolimus was added. 1H-NMR spectroscopy analysis of urine (day 6) showed a change of 2-oxoglutarate, citrate and succinate. In

combination with increased urine isoprostane concentrations, this indicated oxidative stress. After 28 days of cyclosporine treatment, urine metabonomics shifted to patterns typical for proximal tubular damage with reduction of Krebs cycle intermediates and trimethylamine-N-oxide concentrations whereas acetate, lactate, trimethylamine and glucose concentrations increased. Again, sirolimus enhanced these negative effects.
Our results indicate that cyclosporine and/or sirolimus induce damage of the renal tubular system. This is reflected by urine metabolite patterns, which seem to be more sensitive than currently used clinical kidney function markers. Metabolic profiling in urine may provide the basis for toxicodynamic strategies to monitor immunosuppressant nephrotoxicity.

Cluster-Infektionen von pneumocystis jiroveci Pneumonie nach Nierentransplantation über einen 3-Jahres-Zeitraum

Pliquett R.U.[1], Asbe-Vollkopf A.[1], Hauser P.M.[2], Hunfeld K.P.[3], Scheuermann E.H.[1], Geiger H.[1], Hauser I.A.[1]

[1]Klinik der J.W. Goethe-Universität, Nephrologie, Frankfurt a.M., Germany, [2]University Hospital Lausanne, Microbiology, Lausanne, Switzerland, [3]Klinik der J.W. Goethe-Universität, Mikrobiologie, Frankfurt a.M., Germany

Fragestellung: Risikofaktoren für Pneumocystis-jiroveci Pneumonie (PCP) in einem Nierentransplantationszentrum (2002-2004 keine, 2005-2007: 17 Fälle, jeweils ohne PCP-Prophylaxe) und mögliche PCP-Übertragungswege wurden untersucht.
Methodik: Laborparameter, Immunsuppression, Coinfektionen bei Aufnahme versus Entlassung, molekularbiologische Charakterisierung der PCP-Stämme.
Ergebnisse: 17 Patienten (51.7 ± 17.2 Jahre) erwarben PCP 277 ± 550 Tage nach Transplantion über 3 Jahre. Die Patienten hatten Mycophenolate (n = 17, 964 ± 169 mg/d), Prednison (n = 17, 12.7 ± 9 mg/d) und Calcineurin-Inhibitor (je 7/9 Patienten mit Tacrolimus/Cyclosporin) oder Rapamycin (n = 1) als Immunsuppression. 9 Patienten erhielten Induktionstherapie (8/1 mit Basiliximab/Anti-Thymocyte-Globulin). 6 Patienten hatten eine frühere Rejektion mit Steroid-Bolus- und Tacrolimus-Rescue. 7 Patienten erhielten Valganciclovir-Prophylaxe bei CMV-Hochrisiko. Bei Aufnahme waren C-reactives Protein (CrP) (6.8 ± 5.2 mg/dl) und Laktatdehydrogenase (358.2 ± 128.1 U/l) erhöht. Partialer Sauerstoffdruck (65.6 ± 15.2 mmHg), CD4-Lymphozyten-Zahl (442.9 ± 272.2/nl) waren erniedrigt. Nach 8.8 ± 9.4 Tagen stieg CrP auf 11.1 ± 7.5 mg/dl, CD4-Lymphozyten fielen auf 371.5 ± 262.2/nl und CMV reaktivierte bei 7 Patienten, trotz verminderter Immunsuppression und Cotrimoxazoltherapie. Ein Patient starb. Bis Entlassung waren CD4-Lymphozyten (732.5 ± 369.5, $p<0.01$) und CrP (0.5 ± 0.75 mg/dl, $p<0.001$) sowie respiratorische Funktion normal. Transplantatdysfunktion (GFR bei Aufnahme/Krankheitsmaximum: 29.8±10 ml/min/27.4 ± 10 ml/min) besserte sich nichtsignifikant auf 31.8 ± 16.5 ml/min. Molekulare Charakterisierung zeigte Cluster identischer PC-Stämme als Hinweis für Patient-Patient-Übertragung.
Schlussfolgerung: PCP trat vermehrt nach Nierentransplantation bei Patienten mit intensiver Immunsuppression auf. Molekularbiologische Daten belegen eine Rolle für Patient-Patient-Übertragung. Die Daten unterstreichen die Notwendigkeit für PCP-Prophylaxe im ersten Jahr nach Nierentransplantation.

The influence of current immunosuppression on the generation and maintenance of regulatory t cells

Schulze M.[1], Mueller E.[2], Kahn D.[2]

[1]Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, UKSH Campus Kiel, Kiel, Germany, [2]Department of Surgery, University of Cape Town, Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa

The immunosuppressive drugs rapamycin, tacrolimus and cyclosporin A are widely used to prevent allograft rejection, although the relative merits of each agent in tolerance-inducing immunosuppressive protocols remain contentious. In part, this reflects our limited understanding of the effect of these drugs on the CD4+CD25+ regulatory T cell (T reg) population in humans, which play an important role in the development of tolerance to allografts.
Recently, it was reported that alloantigen-driven expansion of human CD4+ CD25+ T regs gives rise to a distinct subset of

CD27+ T regs, which are more potently suppressive than the CD27- subset. In the current study, we investigated the effect of rapamycin, tacrolimus and cyclosporin on the generation of CD27+ T regs after alloantigen-driven expansion in vitro and showed that, unlike cyclosporin, both rapamycin and tacrolimus promoted the development of CD27+ T regs over the development of the CD27- T regs. Likewise, the relative number of CD27+ T regs in the peripheral blood of patients on rapamycin-based immunosuppressive regimens was greater than in patients treated with either tacrolimus or cyclosporin. We propose that the differential effect of rapamycin, tacrolimus and cyclosporin on the predominance of the CD27+ T reg subset may favour the use of rapamycin-based regimens in tolerance-inducing immunosuppressive protocols.

mTOR inhibition reduces the number of colony forming units of erythroid progenitor cells

Arellano M.[1], Diaz M.[2], Rovira J.[1], Jou J.M.[2], Campistol J.M.[1], Vives-Corrons J.L.[2], Escolar G.[2], Diekmann F.[3]

[1]Hospital Clinic i Provincial, Nephrology and Renal Transplantation, Barcelona, Spain, [2]Hospital Clinic i Provincial, Hemotherapy-Hemostasis, Barcelona, Spain, [3]Charité Campus Mitte, Nephrologie, Berlin, Germany

Introduction: The aim was to evaluate the influence of mTOR inhibition on erythropoiesis.

Methods: Erythroid progenitor cells were isolated from healthy controls (HC; n=8), or kidney transplant patients with sirolimus treatment with (SRL+MC; n=8) or without microcytosis (SRL-MC; n=8). The isolated progenitor cells were cultured in a semi-solid medium, containing 3 U/ml erythropoietin, in the absence or presence of SRL (5ng/mL) for 14 days. Burst forming unit erythroid (BFU-E) derived colonies were counted through an inverted microscope considering that each colony consists of more than 40 cells. Cultures were performed in duplicate and colonies were counted in the entire culture dish.

Results: Hemoglobin was 13.1 (SRL+MC) and 13.5 (SRL-MC) g/dL (p=ns). RBC count was 5.1 and 4.7 x 106 /µL in SRL+MC and SRL-MC respectively (p=0.034). MCV was 76 in SRL+MC and 87 fL in SRL-MC (p< 0.0001). SRL in the culture medium led to less colonies in healthy controls and kidney transplant patients (without SRL: 34.2 ± 11.4 vs. with SRL: 27.5 ± 9.9 BFU-E derived colonies p=0.03). The same difference was seen if the three groups were analyzed separately (HC, SRL-MC, SRL+MC). Culture dishes of SRL+MC patients tended to contain an increased number of colonies when cultured in the absence of SRL when compared to SRL-MC and HC (39.9 vs 29.9 p=0.17), which might indicate that microcytic patients present more circulating progenitor cells.

Conclusion: mTOR inhibition leads to less erythroid colonies in culture; microcytosis in SRL treated patients might be compensated by a higher number of erythrocytes and circulating progenitor cells.

Matthias Glanemann, Thomas Henneberg

Therapiestandards der chirurgischen Intensivstation

Das Buch beinhaltet neben intensivmedizinischen Grundlagen eine Ansammlung operationsspezifischer Behandlungspläne, die zu einem besseren Verständnis und zur Vereinheitlichung der postoperativen Therapie führen sollen. Es richtet sich vor allem an Neuankömmlinge auf der Intensivstation, um die ersten Tage und Wochen klarer und hoffentlich stressfreier zu erleben. So ist das Buch in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten Teil soll grundlegendes intensivmedizinisches Verständnis vermittelt werden, wohingegen im zweiten Teil besonderes Augenmerk auf die chirurgischen Besonderheiten und postoperativen Implikationen der einzelen Operationen gelegt wird. Im dritten Abschnitt werden die wichtigsten Notfälle beschrieben.

160 Seiten, ISBN 978-3-89967-402-6, Preis: 20,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Leber

Neugeborene mit schwerem infantilen hepatischen Hämangioendotheliom: Grenzen der Lebertransplantation

Grabhorn E.[1], Briem-Richter A.[1], Fischer L.[2], Krebs-Schmitt D.[1], Ganschow R.[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Hamburg, Germany, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany

Hintergrund: Das infantile hepatische Hämangioendotheliom (IHHE) ist der häufigste vaskuläre Lebertumor im Säuglingsalter. Es kann mit einem schweren akuten postnatalen Leber- und Herzversagen einhergehen. Eine Lebertransplantation (LTx) kann eine lebensrettende Option sein, ist jedoch gerade bei Neugeborenen durch extrahepatische Tumoranteile sowie Blutungskomplikationen kompliziert. Wir diskutieren den Stellenwert der LTx in Fällen schwerer postnataler Dekompensation sowie massivem Tumorbefall.
Methoden und Patienten: Drei Neugeborene mit IHHE wurden in unserem Zentrum lebertransplantiert. Zwei zeigten eine akute postnatale Dekompensation mit progressivem Leber- und Kreislaufversagen innerhalb weniger Tage. Die Applikation von Steroiden sowie Chemotherapeutika blieb ohne Effekt, eine chirurgische Entfernung oder interventionelle Therapie wurden als undurchführbar eingeschätzt. Eine LTx wurde im Alter von 7 beziehungsweise 24 Tagen durchgeführt. Ein weiteres Neugeborenes mit bilobärem IHHE zeigte eine langsamere Verschlechterung und wurde schließlich im Alter von 56 Tagen erfolgreich lebertransplantiert.
Ergebnisse: Patient 1 und 2 mussten mehrfach während der LTx wegen massiver Blutungen reanimiert werden. Beide verstarben während bzw. innerhalb von Stunden nach LTx. Patient 3 musste ebenfalls intraoperativ reanimiert werden, hatte einen komplikationsreichen postoperativen Verlauf, befindet sich jedoch aktuell nach über einem Jahr in einem guten Zustand der Rehabilitation.
Schlussfolgerung: Neugeborene mit massivem IHHE und extrahepatischen Befall sollten kritisch hinsichtlich einer LTx beurteilt werden, da sie in diesen Fällen mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert ist.

Geschlechtsinkompatible Lebertransplantation: Risikofaktor für das Patientenüberleben?

Lehner F.[1], Becker T.[1], Klempnauer J.[1], Borlak J.[2]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Molekulare Medizin und Medizinische Biotechnologie, Hannover, Germany

Hintergrund: Die klinische Datenlage weist in Bezug auf die geschlechtsinkompatible Lebertransplantation Unterschiede im Patienten- und Transplantatüberleben auf. Die publizierten Ergebnisse hierzu differieren. Daten für mögliche zugrundeliegende Ursachen, wie zum Beispiel geschlechtsspezifische hormonelle Unterschiede, fehlen. Die klinische Beobachtung, dass männliche Spenderlebern in weiblichen Empfängern eine bessere Prognose haben, lenkte unser Interesse auf den Steroidmetabolismus. Insbesondere Unterschiede im Testosteronstoffwechsel könnten hier ursächlich sein. Aus diesem Grund untersuchten wir das Patientenüberleben sowie geschlechtsspezifische Unterschiede im Steroidmetabolismus, um mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse nach geschlechtsinkompatibler Lebertransplantation identifizieren zu können.
Methoden: Anhand der klinischen Datenbank untersuchten wir die Verläufe von 1355 lebertransplantierten Patienten zwischen 1974 und 1999. Ferner untersuchten wir in männlichen und weiblichen Hepatozytenkulturen die Biotransformation von Testosteron (Androgene als Quelle für Östrogene).
Ergebnisse: Entgegen früherer Publikationen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens bei geschlechtsinkompatibler Lebertransplantation gesehen werden. Trotzdem zeigte sich im Vergleich der einzelnen Gruppen ein signifikanter Benefit von männlichen Spenderlebern in weiblichen Empfängern (p=0,047). Mit Ausnahme der Produktion

von 6-alpha-Hydroxytestosteron ($p < 0.001$) war es nicht möglich, Unterschiede im Stoffwechel von Testosteron in männlichen und weiblichen Hepatozyten nachzuweisen.
Zusammenfassung: Die klinische Datenlage suggeriert ein leicht verbessertes Patientenüberleben bei geschlechtsinkompatibler Lebertransplantation (männliche Spenderlebern in weibliche Empfänger). Dies kann jedoch nicht auf der Basis des Androgenstoffwechsels erklärt werden. Zusammenfassend stellt, unter den multifaktoriellen Ursachen, die geschlechtsinkompatible Lebertransplantation unseres Erachtens keinen das Patientenüberleben beeinflussenden Faktor nach Lebertransplantation dar.

Einfluss des MELD-Systems auf das Patientenkollektiv im Vergleich mit dem prä-MELD Zeitraum – ein Erfahrungsbericht aus dem Transplantationszentrum Mainz

Minouchehr S., Hoppe-Lotichius M., Otto G.

Uniklinik Mainz, Mainz, Germany

Hintergrund: Ziel unserer Studie waren die Untersuchung und der Vergleich der Wirkung von MELD auf das Pat.-Kollektiv und auf das Pat.-3-Monatsüberleben nach Lebertransplantation.
Methoden und Material: Zwei Patientengruppen wurden aus dem prä-MELD (01.01.2005 - 30.12.2006) und dem MELD (01.01.2007 - 01.09.2008) Zeitraum gebildet. Ausgeschlossen wurden akutes Leberversagen, Retransplantationen und Multiorgantransplantationen.
Ergebnisse: Unser Kollektiv bestand aus 80 Pat. im prä- und 61 Pat. im MELD-Zeitraum mit einem statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Altersdurchschnitt (55,8 prä- vs. 57,2 Jahre, $p=0,261$) sowie einem Lab-MELD (15 prä- vs. 17 MELD, $p=0,065$). Von den untersuchten Parametern waren der präop. Intensivaufenthalt (3% prä- vs. 11% MELD, $p = 0,040$) und die Re-LTx-Rate (5% prä- vs. 11% MELD, $p = 0,040$) statistisch signifikant. Das Pat.-3-Monatsüberleben war in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (90% prä- vs. 91,1% MELD, $p = 0,897$). Nach Ausschluss von Patienten mit HCC, ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied des Lab-MELD (18 prä- vs. 29,5 MELD, $p = 0,0001$) wie auch beim präop. Intensivaufenthalt (4% prä-, 21% MELD, $p = 0,022$). Das Pat.-3-Monatsüberleben fiel mit 83,3% im MELD-Zeitraum niedriger als mit 90% prä-MELD aus, war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,20$).
Schlussfolgerung: Mit Einführung des MELD stieg der Anteil von HCC-Pat. in unserem Kollektiv deutlich an. Nach Ausschluss der HCC-Patienten zeigte unsere Analyse einen hoch signifikanten Anstieg des Lab-MELD und der präop. Intensivpflicht im MELD-Zeitraum sowie ein niedrigeres Pat.-3-Monatsüberleben im MELD-Zeitraum als vor der MELD-Einführung.

Wirkung von Iloprost in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation – Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie und Vorstellung einer geplanten Multicenterstudie

Rauchfuß F., Bärthel E., Habrecht O., Koch A., Kornberg A., Heise M., Settmacher U.

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany

Fragestellung: Der Ischämie-/Reperfusionsschaden nach Lebertransplantation kann mit primärer Graftdysfunktion bzw. initialer Nichtfunktion assoziiert sein. Prostaglandinen wird eine Reduktion desselben durch Verbesserung der Transplantatperfusion bzw. protektive Effekte auf das Sinusendothel zugesprochen.
Ziel dieser Studie ist die Evaluierung einer systemischen Applikation des PGI2-Analogons Iloprost auf die Transplantatfunktion.
Methodik: Wir initiierten eine prospektive, randomisierte Studie. Alle Patienten erhielten eine Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression. Patienten der Verumgruppe wurde Iloprost (Ilomedin®, Bayer Vital AG; 1ng/kgKG/min) appliziert. Postoperativ erfolgten die Bestimmung von Transaminasen, Faktor V, Quick-Wert, Galleproduktion und ICG-PDR. Zudem wurde der arterielle Resistance-Index (RI) gemessen.
Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Wilcoxon-U-Test, ein p-Wert $< 0,05$ galt als signifikant.

Ergebnisse: Bislang liegen Ergebnisse von 66 Patienten (33/33) vor. Unter Iloprost konnten wir eine signifikante Verbesserung der Synthesefunktion des Transplantates verzeichnen. Zudem war die Galleproduktion signifikant erhöht. Der arterielle RI war unter Iloprosttherapie geringer.
Die Transaminasen sowie die ICG-PDR waren in beiden Gruppen vergleichbar. Das 30-Tage-Überleben betrug in beiden Gruppen 97 %. Es traten insgesamt 10 Fälle (15 %) einer primären Graftdysfunktion auf. Davon waren acht Patienten (24 %) in der Kontrollgruppe (vier Retransplantionen) und zwei (6 %) in der Verumgruppe (p = 0,04).
Schlussfolgerung: Unsere ersten Ergebnisse der vor dem Abschluss stehenden Pilotstudie sind viel versprechend. Wir erwarten unter Iloprost eine Verbesserung der Transplantatfunktion, insbesondere in der frühen postoperativen Phase.
Aufgrund der Komplexizität im Rahmen der Lebertransplantation, die sich u.a. in verschiedenen Spender- und Empfängervariablen widerspiegelt, lassen sich letztendlich lediglich Trends aufzeigen, die auf die Wirksamkeit von Iloprost hindeuten. Daher halten wir die Initiierung einer Multicenterstudie für unabdingbar.

Spenderalter als prädiktiver Marker für den Verlauf der HCV-Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation

Bahra M., Neumann U.P., Jabob D., Kamphues C., Neuhaus R., Neuhaus P.

Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Hintergrund: Der Einfluss des Spenderalters auf den Verlauf nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. Speziell für Hepatitis-C-Virus (HCV)-positive Empfänger findet sich eine enge Korrelation zwischen Spenderalter und Langzeitergebnis. Trotz dieser Erkenntnis werden aufgrund des Spenderorganmangels marginale Organe auch für HCV-Patienten akzeptiert. Ziel dieser Untersuchung war es die Fibroseprogression und Mortalität HCV-positiver Patienten nach OLT in Bezug auf das Spenderalter zu analysieren.
Methoden: Für die Untersuchung wurden 283 Lebertransplantationen bei 259 HCV-positiven Empfängern sowie die korrespondierenden Spenderdaten analysiert. Protokoll-Biopsien wurden in den Jahren 1, 3, 5, 7 und 10 nach der Transplantation durchgeführt und nach dem Scheuer-Score eingeteilt.
Ergebnisse: Das kumulative Gesamtüberleben post OLT nach 1, 3 und 5 Jahren lag bei 86%, 78% und 72%. 41/259 Patienten verstarben aufgrund eines HCV-Rezidives (16%). Das Spenderalter korrelierte signifikant mit dem Gesamtüberleben, dem HCV-assoziierten Organverlust sowie der Fibroseprogression. Das Risiko eines HCV-assoziierten Organverlustes steigt dabei von 4.9% für Patienten nach Empfang eines Organs jünger als 30 Jahre auf 14.2% für Patienten nach Empfang eines Spenderorgans zwischen 30 und 50 Jahren. Liegt das Spenderalter zwischen 50 und 65 Jahren, steigt dieses Risiko auf 27.1%, liegt das Spenderalter über 65 Jahren, auf 30%.
Schlussfolgerung: Das Spenderalter ist signifikant mit allen relevanten Verlaufsparametern der Reinfektionshepatitis nach OLT assoziiert. Liegt das Spenderalter über 50 Jahre, zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Risikos eines HCV-assoziierten Todes.

18F-FDG-Tumor-Uptake korreliert mit aggressiver Tumorbiologie und Rezidivrate nach Lebertransplantation beim HCC – Bedeutung für die Indikationsstellung?

Kornberg A.[1], Bärthel E.[1], Freesmeyer M.[2], Habrecht O.[1], Sappler A.[1], Settmacher U.[1]

[1]Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany, [2]Friedrich-Schiller-Universität, Klinik für Nuklearmedizin, PET-Zentrum, Jena, Germany

Hintergrund: Die Rechtfertigung der Indikationserweiterung zur Lebertransplantation (LTX) beim hepatozellulären Karzinom (HCC) erfordert weitere Kenntnisse bezüglich der Tumorbiologie, wie z.B. Differenzierungsgrad und vaskuläre Tumorinvasion. Das Ziel dieser Studie war es den Stellenwert der 18F-FDG-Positronenemissionstomographie (PET) für die Beurteilung der Tumorbiologie sowie des Rezidivrisikos beim HCC nach LTX zu analysieren.

Methoden und Patienten: Bei 49 Patienten mit einem HCC erfolgte seit 1999 die LTX. Bei allen wurde präoperativ ein 18F-FDG-PET durchgeführt. Es erfolgte eine visuelle Auswertung des 18F-FDG-Uptakes in PET+ (höhere Traceraufnahme als umgebendes Lebergewebe) und PET- (vergleichbare Traceraufnahme als umgebendes Lebergewebe). Der PET-Status wurde mit klinischen und pathologischen Parametern sowie dem Outcome der Patienten (Rezidivrate, rezidivfreies Überleben) korreliert.
Ergebnisse: Neun Patienten (18,8%) erlitten ein HCC-Rezidiv. PET+ Patienten (n=19) zeigten ein signifikant schlechteres rezidivfreies 3-Jahresüberleben als PET-Empfänger (35% versus 93%, log rank < 0,001). Das positive PET korrelierte hochgradig mit der MIV (p<0,001), der schlechten Tu-Differenzierung (p=0,02) und der Rezidivrate (p=0,001). PET+ Status und schlechte Tumordifferenzierung wurden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von MIV (p<0,001) und eines Tu-Rezidivs (p=0,014) identifiziert werden. Milan In-Patienten und PET-negative Milan Out-Empfänger zeigten ein vergleichbares rezidivfreies 3-Jahresüberleben (94% versus 80%), welches signifkant besser war als bei PET-positiven Milan Out-Patienten (35%, log rank < 0,001).
Schlussfolgerungen: Der PET+ Status korreliert signifikant mit aggressiver Biologie des HCC und dadurch mit dem Risiko des Tumorrezidivs nach LTX. Durch den Einsatz des PET scheinen sich Patienten mit HCCs außerhalb der Milan-Kriterien identifizieren zu lassen, die dennoch von der Transplantation profitieren.

Lebertransplantation (LT) und kombinierte Herz- und Lebertransplantation in Patienten mit familiärer Amyloidose (FAP): Vergleich der verschiedenen Transthyretin-Mutationen

Barreiros A.-P.[1], Hoppe-Lotichius M.[2], Greif-Higer G.[1], Linke R.[3], Altland K.[4], Post F.[5], Theis C.[5], Galle P.[1], Otto G.[2]

[1]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Germany, [2]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Transplantationschirurgie, Mainz, Germany, [3]AmYmed Referenzzentrum für Amyloidosen, Martinsried, Germany, [4]Uniklinik Gießen, Institut für Humangenetik, Gießen, Germany, [5]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik, Mainz, Germany

Einleitung: Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapie für Patienten mit FAP dar. Je nach Mutation sind die Klinik der Patienten und das Outcome sehr unterschiedlich.
Patienten: Neunzehn Patienten mit FAP wurden transplantiert. Die vorliegenden Mutationen umfassten TTR-Val30Met (7 Patienten) und 10 weitere Mutationen.
Symptome: Bei fast allen Patienten lag eine Polyneuropathie vor. Kardiale Symptome waren sehr unterschiedlich ausgeprägt: Arrhythmien lagen bei 6/7 Patienten mit einer Val30Met-Mutation vor. Zwei Patienten mit Leu12Pro-Mutationen litten unter grandmal Anfällen. 6/12 Patienten mit Nicht-Val30Met-Mutationen hatten eine kardiale Amyloideinlagerung mit restriktiver Herzinsuffizienz.
Behandlung: 6/7 Patienten mit Val30Met-Mutation erhielten präoperativ einen Schrittmacher. Drei Patienten mit Nicht-Val30Met-Mutationen erhielten eine kombinierte Herz- und Lebertransplantation wegen ausgeprägter Herzinsuffizienz, ein weiterer Patient bei Herzrhythmusstörungen während der Lebertransplantation. Die erste kombinierte Transplantation erfolgte simultan, die nachfolgenden Lebertransplantationen einige Wochen nach Herztransplantation.
Outcome: Sieben Patienten starben nach LT (5-Jahresüberleben: 57%). Zwei ältere Patienten mit Val30Met-Mutationen starben ca. 1 Jahr nach LT an Herzversagen, obwohl sie präoperativ keine kardialen Symptome hatten. Ein kombiniert Transplantierter starb an Kachexie, zwei Patienten mit Leu12Pro-Mutation erlagen einer Sepsis nach grandmal Anfällen. Zwei Patienten mit Gly47Glu-Mutation starben am Herzversagen, ohne entsprechende Anam-

nese.
Schlussfolgerung: In jungen Patienten mit Val30Met-Mutation stellt die LT die Therapie der Wahl dar. Lebertransplantation solte bei den ersten polyneuropathischen Symptomen durchgeführt werden. Eine generelle Indikation für die Implantation eines Schrittmachers erscheint fraglich, ein Defibrillator scheint sinnvoller zu sein. Insbesondere bei Patienten mit Nicht-Val30Met-Mutationen besteht je nach kardialer Symptomatik die Indikation zur kombinierten Herz- und Lebertransplantation.

Abstinenz nach Lebertransplantation: Beurteilungsmethoden und psychische Einflüsse

Erim Y.[1], Beckmann M.[1], Gräf J.[1], Böttcher M.[2], Beckebaum S.[3], Cicinatti V.[3], Dahmen U.[4], Senf W.[1], Paul A.[4]

[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen, Germany, [2]Medizinische Praxisgemeinschaft für Labarotoriumsmedizin, Dessau, Germany, [3]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Germany, [4]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemeine und Transplantationschirurgie, Essen, Germany

Messungen des Alkoholmarkers Ethylglucuronide, eines Ethanolmetabolits, im Urin, erwiesen sich in eigenen Studien (Erim et al. 2007) als zuverlässiger Indikator des Trinkverhaltens vor der Transplantation und unterstreichen die Unsicherheit der Patientenaussagen hinsichtlich ihrer Abstinenz. Die vorliegende Studie ging der Fragestellung nach, in welchem Maße Patienten nach einer Lebertransplantation ihren Alkoholkonsum wiederaufnehmen und welche psychischen Faktoren mit dem Alkoholkonsum zusammenhängen.
Methodik: 67(63%) von 106 konsekutiv in der hepatologischen Transplantationsambulanz angesprochenen Patienten waren bereit, an der Studie teilzunehmen. Abstinenz wurde auf drei verschiedenen Ebenen beurteilt und diese miteinander verglichen:
Selbstaussagen, Fremdeinschätzung und die Messung von Ethylglucuronide im Urin wurden erfasst. Mit der letzten Methode wird der Alkoholkonsum in einem Zeitfenster von ca. 80 Stunden bestimmt. Die psychische und körperliche Lebensqualität (SF-36) sowie die psychische Symptombelastung (BSI) wurden erhoben.
Ergebnis: Nach der Arzteinschätzung konsumierten 3% der Patienten Alkohol, 18% der Patienten gaben selbst Alkoholkonsum an und 15% wiesen einen positiven ETG-Wert auf. Die psychische Lebensqualität war mit der Norm vergleichbar, die körperliche signifikant reduziert ($p<.001$). Die psychische Symptombelastung (GSI) war im Normvergleich tendenziell erhöht ($p=.07$). Patienten mit Alkoholkonsum gaben gegenüber Patienten ohne Konsum eine signifikant höhere Symptombelastung ($p=.05$), stärkere Somatisierung, höhere Unsicherheit im Sozialkontakt sowie stärkere Ängstlichkeit an.
Schlussfolgerung: Nach einer Lebertransplantation konsumiert eine nicht zu vernachlässigende Gruppe von Patienten erneut Alkohol. Zuverlässige Angaben hierzu sind durch direkte Ansprache und biochemische Messungen zu erhalten. Dabei ist der Alkoholkonsum mit erhöhten psychischen Belastungen korreliert. In der Nachsorge sollten auch psychische Belastungen berücksichtigt werden, um beim Auftreten von schädigendem Alkoholkonsum frühzeitig intervenieren zu können.

Iloprost vermindert den Ischämie-/Reperfusionsschaden nach orthotoper Lebertransplantation – erste Ergebnisse einer Zytokinanalyse

Semmling K.[1], Rauchfuß F.[1], Bärthel E.[1], Claus R.A.[2], Habrecht O.[1], Koch A.[1], Kornberg A.[1], Settmacher U.[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany, [2]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Jena, Germany

Fragestellung: Der Ischämie-/Reperfusionsschaden (I/R) ist eine wesentliche Ursache des frühen Transplantatversagens nach Lebertransplantation (LTx). Prostacyclinen wird ein protektiver Effekt auf das Transplantat zugeschrieben, indem sie die Leberperfusion steigern und zytoprotektiv auf die sinusoidalen Endothelzellen wirken.
Die vorliegende Studie untersucht den Effekt des Prostacyclin-Analogons Iloprost auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden nach orthotoper Lebertransplantation an-

hand von postoperativen Zytokinprofilen.
Methodik: Von 40 Patienten erhielten 19 Patienten nach orthotoper Lebertransplantation prospektiv randomisiert Iloprost (Ilomedin®, Schering GmbH, Berlin; kontinuierlich 1ng/kgKG/min) über einen Zeitraum von sieben Tagen. 21 Patienten fungierten als Kontrollgruppe. Blutabnahmen erfolgten unmittelbar postoperativ sowie 12, 24 und 48 Stunden post LTx.
Neben der Bestimmung der Transaminasen, Synthese- und Cholestaseparameter wurden die Plasmakonzentrationen der Interleukine IL-1ß, IL-2, IL-6, IL-10 sowie TNF-α, IFN-γ und Endothelin 1 mittels Enzyme linked immunoabsorbent assay (R&D Systems, Minneapolis, USA) analysiert.
Ergebnis: Unter Iloprostinfusion zeigte sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ und Endothelin. Dagegen stieg die IL-2-Plasmakonzentration nach Transplantation an. Wir registrierten eine Reduktion des Transaminasen-Peaks sowie des arteriellen RI unter Therapie mit Iloprost. Darüber hinaus verzeichneten wir eine Steigerung der Galleproduktion sowie eine Erhöhung der Quick- und Faktor V- Werte als Zeichen einer verbesserten Synthesefunktion.
Schlussfolgerung: Unsere bisherigen Resultate weisen darauf hin, dass die Gabe von Iloprost zu einer Reduktion des Ischämie-/Reperfusionsschadens nach LTx führt. Der signifikante Anstieg von IL-2 in der Verumgruppe ist aktuell noch unklar und bedarf weiterer Abklärung.

ATP7B-modifizierte Zelltransplantate für die Therapie des M. Wilson

Zibert A., Sauer V., Siaj R., Haberland J., Schmidt H.H.-J.

Universitätsklinikum Münster, Transplantationshepatologie, Münster, Germany

Der M. Wilson wird durch einen autosomal-rezessiven Gendefekt des Kupfertransportproteins ATP7B verursacht, der in der Leber zu einem zytotoxischen Kupferüberschuss führt. M. Wilson ist deshalb ein exzellentes Modell zur Evaluation zellbasierter Verfahren für die Therapie von Lebererkrankungen. Die In-vitro-Modifikation der Zellen kann zu einer Verbesserung von Einnistung, Überleben und Regeneration des Tansplantates in der erkrankten Leber führen. Hier soll durch genetische Überexpression gezeigt werden, dass in vitro modifizierte Zelltransplantate einen biologischen Selektionsvorteil in der kupferbelasteten Leber besitzen. Das humane ATP7B-Gen wurde in einen retroviralen Vektor einkloniert. Das transgene ATP7B wurde in unterschiedlichen Zelllinien (293, CHO, HepG2) und auch in primären humanen Hepatozyten und in mesenchymalen Stammzellen (MSC) aus dem humanen Knochenmark exprimiert. Die Gentransferraten wurden durch RT-qPCR, Immunhistochemie und Durchflusszytometrie bestimmt. Die Sensitivität der transduzierten Zellen gegenüber hohen Kupferkonzentrationen wurde in vitro überprüft. In MTT-Bestimmungen zeigte sich, dass die durch Kupfer verursachte Zelltoxizität in den transduzierten Zellen signifikant verringert war. Um die biologische Signifikanz der ATP7B-Überexpression in der Situation einer Zelltransplantation in vitro nachzustellen, wurden geringe Mengen (<2%) von ATP7B transduzierten Zellen zusammen mit nicht-transduzierten Zellpopulationen einer hohen Kupferkonzentration (>250 mikroM) ausgesetzt. Nach nur wenigen Tagen wurde eine spezifische Selektion (>80%) der transduzierten Zellen nachgewiesen, die über einen Zeitraum von über 70 Tagen stabil blieb. Unsere Untersuchung legt nahe, dass die gezielte Modifikation von Zelltransplantaten zu einem Überlebensvorteil der Transplantate im Milieu der erkrankten Leber führen kann. Der therapeutische Effekt der modifizierten Zellen wird in einem Tiermodell für M. Wilson überprüft.

Extended right liver grafts obtained by ex situ split can be used safely for primary and secondary transplantation in adults with acceptable biliary morbidity

Becker T.[1], Takabe A.[1], Schrem H.[1], Ringe B.[1], Lehner F.[1], Strassburg C.[2], Klempnauer J.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany

Background: Split-liver transplantation (SLT) is without doubt beneficial for pediatric recipients, while the increased risk of

biliary complications in adult recipients of SLT in comparison to whole liver transplantation (WLT) is debated.
Objective: To investigate the incidence and clinical outcome of biliary complications in SLT using extended right split grafts (ERGs) after ex situ split in comparison to WLT in adults.
Patients and methods: The retrospectively collected data of 80 consecutive liver transplants using ERGs after ex situ split between 1998 and 2007 were compared with 80 liver transplants using whole liver grafts in matched-pair analysis paired by donor age, recipient age, indication, MELD-score, and high urgency status.
Results: Cold ischemic time was significantly longer in the SLT group (P=0.006). As expected, bile leakage from the transected surface occurred only in SLT (15 %) without any mortality or graft loss. The incidence of all other early or late biliary complications (e.g. anastomotic leakage, stenosis) was not different between SLT and WLT. One- and 5-year patient and graft survival rates showed statistically no difference between SLT and WLT (83.2% and 82.0% vs. 88.5% and 79.8% (p=0.92); 70.8% and 67.5% vs. 83.6% and 70.0% (P=0.16), respectively).
Conclusion: ERGs can be used safely without increased mortality and with acceptable morbidity and should also be considered for re-transplantation while the use of ERGs contributes significantly to enable pediatric liver transplantation. The significantly longer CIT in the SLT group indicates potential for improved results and should be considered in the design of allocation policies.

Kurz- und Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation im Neugeborenenalter

Grabhorn E.[1], Briem-Richter A.[1], Fischer L.[2], Ganschow R.[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Hamburg, Germany, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie, Hamburg, Germany

Hintergrund: Ein akutes neonatales Leberversagen tritt selten auf, ist dann aber mit einer hohen Mortalität assoziiert. Eine Lebertransplantation (LTx) kann in diesen Fällen lebensrettend sein, es existieren jedoch bisher nur wenige Daten hinsichtlich postoperativer Komplikationen sowie Langzeitentwicklung.
Methoden und Patienten: Wir werteten retrospektiv die Ergebnisse von 11 LTx in 10 Neugeborenen mit postpartalem akutem Leberversagen aus. Medianes Alter bei LTx war 15 Tage, medianes Gewicht 3.25 kg. Gründe für das Leberversagen waren neonatale Hämochromatose (n=5), infantiles hepatisches Hämangioendotheliom (n=2), Infektion mit Echovirus Typ 11 (n=1), mitochondriales Depletionssyndrom (n=1), unbekannt (n=1) und primäres Transplantatversagen (n=1). Zehn Patienten erhielten ein Organ eines verstorbenen Spenders (größenreduziert n=5, Split n=5), ein Neugeborenes erhielt eine Lebendspende. Die Patienten wurden hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben, perioperativen Komplikationen und psychomotorischer Entwicklung ausgewertet.
Ergebnisse: Das Patientenüberleben war 80%, das Transplantatüberleben 72,7% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Sieben Kinder präsentierten sich in sehr gutem Allgemeinzustand mit guter Transplantatfunktion, ein Patient ist aktuell zur Re-LTx bei chronischem Transplantatversagen nach bereits initial auftretenden Perfusionsproblemen gelistet. Frühe akute Abstoßungen traten bei 25% der Patienten auf, interventionspflichtige chirurgische Komplikationen bei 33%. Die psychomotorische Entwicklung ist bei 75% der Überlebenden altersentsprechend.
Schlussfolgerung: Eine LTx nach akutem Leberversagen im Neonatalalter kann trotz initial sehr kritischem Zustand mit einer sehr zufriedenstellenden Überlebensrate und Langzeitentwicklung einhergehen.

PTLDs nach Lebertransplantation bei Patienten mit immunologischen Vorerkrankungen

Zimmermann T.[1], Tripkovic V.[1], Biesterfeld S.[2], Otto G.[3], Schuchmann M.[1]

[1]I. Med. Klinik, Universität Mainz, Mainz, Germany, [2]Institut für Pathologie, Universität Mainz, Mainz, Germany, [3]Transplantationschirurgie, Universität Mainz, Mainz, Germany

Fragestellung: De novo Tumore nach Lebertransplantation (LT) stellen ein Hauptproblem für „gesunde“ Langzeitüberlebende dar. Durch Langzeit-Immunsuppression und Therapie von Abstoßungsreaktionen haben diese Patienten ein 20- bis 120-fach

gesteigertes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome in Abhängigkeit vom Grad und der Dauer der Immunsuppression.
Ziel war es, bei unserem Patientenkollektiv Risikofaktoren für die Entwicklung einer „Post-Transplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD)“ zu identifizieren.
Methodik: Wir analysierten retrospektiv die in Mainz von 1997 bis 2008 durchgeführten Lebertransplantationen (n=430).
Ergebnis: Eine PTLD wurde bei 11 Patienten diagnostiziert. Grunderkrankungen waren: Alkohol (1), HCC/Alkohol (3), HCC/Hepatitis C (1), Hepatitis B (3), Autoimmune Hepatitis (2) und PSC (1). Es fanden sich drei frühe (<1Jahr nach LT) und acht späte PTLDs, sechs von 11 waren EBV-assoziiert.
Histologisch zeigten sich acht diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) und drei polymorphe B-Zell-Non-Hodgkin Lymphome (B-NHL).
Bereits vor Transplantation immunkompromittierte Patienten hatten ein erhöhtes Risiko, an einer späten PTLD zu erkranken (7/8): Autoimmune Hepatitis (2), PSC mit Colitis ulzerosa (1), Hepatitis B mit Colitis ulzerosa (1), Hepatitis B mit Asthma bronchiale (2), Alkohol mit hereditärer motorisch-sensorischer Neuropathie (HMSN) Typ 1 (1).
Patienten, die bereits vor und/oder nach LT mit Azathioprin behandelt worden waren, hatten ebenfalls ein erhöhtes PTLD-Risiko (8/11).
Schlussfolgerung: In unserem Kollektiv hatten Patienten mit immunologischen Vorerkrankungen ein hohes Risiko, an einer späten PTLD nach Lebertransplantation zu erkranken (7/8). Sechs der sieben Patienten waren bereits vor und/oder nach Transplantation mit Azathioprin immunsupprimiert.

Assessment der chirurgischen Ergebnisqualität mit Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben nach Lebertransplantation mit einem neu entwickelten und validierten SQS-Score

Schrem H.[1], Till N.[1], Hoy L.[2], Kleine M.[1], Bektas H.[1], Klempnauer J.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Biometrie, Hannover, Germany

Fragestellung: Der Einfluss der chirurgischen Ergebnisqualität auf das Outcome nach Lebertransplantation ist bisher nicht quantifizierbar. Das Ziel dieser Untersuchung ist die Entwicklung und Validierung eines Scores zur Erfassung der chirurgischen Ergebnisqualität mit signifikantem Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation (SQS-Score).
Methodik: 2114 konsekutive Lebertransplantationen, die zwischen dem 01.01.1983 und dem 31.12.2005 durchgeführt wurden, sind retrospektiv erfasst und für die Entwicklung und Testung verschiedener Model-Scores verwendet worden. Alle Transplantationen wurden in zwei Gruppen 0 und 1 randomisiert. Die Gruppe 0 wurde für das Score-Design verschiedener Model-Scores mit Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben nach Lebertransplantation verwendet und die Gruppe 1 für die Score-Validierung.
Ergebnisse: Der von uns entwickelte und validierte SQS-Score setzt sich additiv aus der Variable (0 = nein, 1 = ja) postoperative Blutungskomplikationen und aus den Variablen (0 = nein, 1 = eine Komplikation, 2 = zwei Komplikationen) intraoperative Blutungskomplikationen, postoperative Leberarterienkomplikationen und postoperative Pfortaderkomplikationen zusammen. Der SQS-Score demonstrierte in Gruppe 0 und Gruppe 1 einen signifikanten Einfluss ($p<0{,}001$) auf die 30-Tagemortalität, das 5-Jahrespatientenüberleben, das 5-Jahrestransplantatüberleben sowie das Langzeitpatientenüberleben (Exp(B) = 1,80 bzw. Exp(B) = 1,60) und das Langzeittransplantatüberleben (Exp(B) = 1.68 bzw. Exp(B) = 1.67). Die Subgruppenanalyse bestätigte diesen signifikanten Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben für die Vollorganlebertransplantation ($p>0{,}001$), die Split-Lebertransplantation ($p<0{,}001$) sowie für die Empfänger-

altersguppen 1-18 Jahre (p<0,01) und 19-60 Jahre (p<0.001) sowie die Epochen III (p<0.001) und IV (p<0.001) (Epochen 3 und 4: 01.01.1994 - 31.12.2005).
Schlussfolgerung: Die chirurgische Ergebnisqualität ist ein signifikanter Faktor mit Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben und kann mit dem SQS-Score pseudometrisch quantifiziert werden.

Amanitin intoxication in a porcine model: When transplant, when wait for regeneration?

Schenk M.[1], Thiel C.[1], Knubben K.[1], Spähn S.[1], Brändle V.[1], Morgalla M.H.[2], Königsrainer A.[1]

[1]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany, [2]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurochirurgie, Tübingen, Germany

Introduction: The toxin of Amanita phalloides causes liver failure in mostly not pre-injured livers of mushroom collectors with an excellent potential of liver regeneration – if the initial phase has been survived.
Methods: Intoxication was induced in 8 German Landrace pigs (32±2kg) by an intravenous application of 5mg or 10mg amanitin in deep anesthesia. The animals were kept with a maximum intensive care (respirator, invasive blood pressure monitoring, hourly blood gas analysis, HES, NaCl, noradrenaline, electrolytes on demand).
Results: The mean survival of the animals was 137h (38,5-163,5h). Liver synthesis stopped and by the end of day 2, the PT dropped below 40%. Four animals spontaneously recovered as measured by an increase of the PT above 80% on day 5. The serum activities of transaminases were at no time predictive for liver regeneration. Values increased up to 2500U/l for AST in animals that spontaneously recovered. The increase of serum creatinine above 106 µmol/l was observed in a transient way. In animals that recovered, creatinine levels decrease whereas in animals with a fatal outcome kidney failure became manifest.
In all regenerating animals platelet count never dropped below a limit of 300*10^6/ml. The difference became predictive (358 SD 54 versus 216 SD 56*10^6/ml) on day 3, more than 24 hours before the onset of regeneration.
Conclusion: The animal model demonstrated most of the clinical observations. On the background, that the role of platelets as stimulator for liver regeneration is currently discussed, the observations may be directly related to the mechanism.

Formation of venous collaterals and regeneration in the donor remnant liver: Volumetric analysis and 3D visualization

Schenk A.[1], Hindennach M.[1], Radtke A.[2], Malagó M.[3], Schroeder T.[4], Peitgen H.-O.[1]

[1]MeVis Research, Bremen, Germany, [2]Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Allgemeine- und Abdominalchirurgie, Mainz, Germany, [3]University College London, Department of Surgery, London, United Kingdom, [4]Universität Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Germany

Purpose: To quantify and visualize the regeneration of the remnant liver in the donor after living donor liver transplantation (LDLT) on basis of computed tomography data.
Methods: For the evaluation of preoperative and follow-up data we developed a software assistant that is able to compute the volume of the remnant liver and liver territories as well as to visualize the individual growth of the hepatic vessels over time. The software was applied to data of 20 donors with at least three follow-up examinations in the first year after LDLT.
Results: After donation of a right lobe graft, the remnant liver regenerated to 77% within the first three postoperative months and to 86% of the original volume within the first year. The growth of the left lateral segments was increased compared to that of segment IV for all cases, irrespective of the performed resection strategy (graft with or without middle hepatic vein). The visualization showed the growth of the portal vein and the hepatic veins. With the simultaneous display of pre- and postoperative results it was possible to detect the formation of collaterals between truncated segment IVb veins and veins of segment IVa or of the left lateral lobe.
Conclusion: The software-assisted analysis of follow-up data gives additional insight into liver regeneration after LDLT and allows for a reliable detection of he-

patic vein collaterals in computed tomography data.

Preexistent portal vein thrombosis in liver transplantation: Influence of preoperative disease severity

Doenecke A., Scherer M.N., Tsui T.-Y., Zuelke C., Schnitzbauer A., Schlitt H.-J., Obed A.

Uniklinikum Regensburg, Regensburg, Germany

Portal vein thrombosis (PVT) is a surgical challenge in liver transplantation. Initially considered as an absolute contraindication to liver transplantation, it evolved to an only relative contraindication over time. However, its influence on patient outcome is still under debate. In addition, liver transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with a higher morbitity and mortality. To evaluate the influence of pre-existent PVT on outcome at different stages of liver decompensation, a study was conducted, comparing the outcome of patients with patent portal vein to patients suffering from PVT in different MELD score ranges.
We included 193 liver transplantations in 170 patients (24 with PVT) in our study, transplanted between January 2004 and December 2007 at our institution. Patients were divided into 4 groups (MELD score <15, 15-19, 20-25, and >25), and outcome was compared between PVT- and non-PVT patients.
Results: In the MELD-score groups >15 (considered as decompensated liver cirrhosis), outcome in patients with PVT was equal to patients without PVT, independent of preoperative disease severity. Except for a higher amount of intestinal perforations after LTx in the subgroup of patients suffering from PVT and preoperative MELD score >25, no significant differences were found. Interestingly, in non-decompensated cases (MELD score <15), we found a significantly decreased survival in patients suffering from PVT.
Conclusion: Outcome in patients with PVT seems to be dependent on preoperative disease severity. While having an impact in compensated liver cirrhosis, no influence could be found in decompensated liver cirrhosis.

Erfolgreiche Lebertransplantation bei immunisierten Patienten mittels perioperativer Antikörpereliminierung

Rummler S.[1], Lorenzen T.[1], Kornberg A.[2], Bärthel E.[2], Settmacher U.[2], Barz D.[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Institut für Transfusionsmedizin, Jena, Germany, [2]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany

Hintergrund: Trotz moderner immunsuppressiver Konzepte stellt die Lebertransplantation (LTX) bei immunisierten Patienten eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Wir berichten über die erfolgreiche LTX bei 4 immunologisch hochriskanten Patienten mittels perioperativer Antikörpereliminierung.
Methoden: Zwischen 01/05 und 01/08 wurden 4 immunologisch hochsensible Patienten für eine LTX evaluiert. Dabei handelte es sich um 2 Patienten mit hohem Kälteagglutinintitern sowie 2 Patienten mit Inkompatibilitäten gegenüber dem Spender-HLA-System bzw. der Spender-Blutgruppe (Spender Blutgruppe A2, Empfänger Blutgruppe B mit Isoagglutinintiter A1 1:32 und A2 1:16) bei geplanter Leber-Lebendspende (LDLT). Alle Patienten erhielten postoperativ eine Tacrolimus-basierte Immunsuppression.
Ergebnisse: Beide Patienten mit Kälteagglutininämie erhielten zur Reduktion der erweiterten Temperaturamplitude eine präoperative Austauschbehandlung des 0,8fachen Plasmavolumens. 2 und 0,5 Jahre nach Kadaver-LTX besteht bei beiden eine adäquate Transplantatfunktion.
Die Patientin mit hohem HLA-Antikörpertiter wurde prä- bzw. postoperativ insgesamt 7 Plasmaaustauschbehandlungen (jeweils einfaches Plasmavolumen) unterzogen. Bei negativem Crossmatch konnte die Patientin erfolgreich transplantiert werden. 2,5 Jahre nach LTX zeigt sich eine adäquate Transplantatfunktion.
Die AB0-inkompatible LDLT erfolgte unter perioperativem Schutz peripher venöser Immunadsorptionen mit Glycosorb® und Immunosorba®. Zur LTX wurde ein Isoagglutinintiter von 1:4 nachgewiesen. 7 Tage nach Transplantation verschlechterten sich die Transplantatfunktion und der Isoagglutinintiter (A11:128, A2 1:16). Dieser konnte durch insgesamt 13 weitere Immunadsorptionen effektiv gesenkt werden. 5 Monate nach Transplantation ist die Transplantatfunktion stabil und die Isoagglutinintiter sind negativ bzw. niedrig titrig (A11:2, A2 negativ).

Schlussfolgerungen: Durch den Einsatz moderner Apheresekonzepte können hochimmunisierte Patienten mit exzellenter Prognose lebertransplantiert werden. Dabei scheint sich v. a. die Lebendspende anzubieten, da diese Therapie planbar ist.

Regionale Antikoagulation mit Citrat ist sicher und effektiv bei Patienten nach Lebertransplantation

Feldkamp T.[1], Saner F.H.[2], Geis A.[2], Witzke O.[1], Kribben A.[1], Treckmann J.[2], Paul A.[2]

[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany

Fragestellung: Die regionale Antikoagulation mit Citrat bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie hat das Potenzial, heparinbedingte Blutungskomplikationen zu vermeiden. Insbesondere Patienten mit Gerinnungsstörungen nach einer Lebertransplantation könnten von diesem Verfahren profitieren. Bislang liegen jedoch keine gesicherten Kenntnisse über die Sicherheit und Effektivität der Citratantikoagulation nach Lebertransplantation vor.
Methodik und Patienten: In einer retrospektiven Analyse wurden lebertransplantierte Patienten untersucht, die aufgrund eines akuten Nierenversagens mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie behandelt wurden und Citrat als Antikoagulans erhielten.
Ergebnis: Von 3/2005 bis 6/2006 wurden 20 Patienten (10 m/10 w) mit einem mittleren Alter von 43 ± 2,9 Jahren und einem mittleren MELD Score von 19,1 ± 1,0 für die Studie rekrutiert. Die mittlere Behandlungsdauer der Nierenersatztherapie betrug 5,6 ± 0,4 Tage, die mittlere Filterlaufzeit betrug 25,4 ± 1,0 h. Das Serum-Natrium, das Serum-Kalium, das ionisierte Calcium, das Bicarbonat und der pH waren vor, während und nach der Behandlung nicht signifikant verändert. (Vor Citrat-Behandlung: Na+: 141,8 ± 1,4 mmol/l, K+: 4,5 ± 0,2 mmol/l, Ca2+: 1,04 ± 0,04 mmol/l, HCO3-: 25,0 ± 1,2 mmol/l, pH: 7,38 ± 0,02; nach Citrat-Behandlung: Na+: 141,0 ± 1,2 mmol/l, K+: 4,5 ± 0,1 mmol/l, Ca2+: 0,98 ± 0,03 mmol/l, HCO3-: 24,8 ± 0,9 mmol/l, pH: 7,41 ± 0,02, n=20, n.s. vs. vor Citrat-Behandlung). Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet.
Schlussfolgerung: Für Patienten nach Lebertransplantation, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie benötigen, stellt die regionale Antikoagulation mit Citrat eine sichere und effektive Alternative zur Antikoagulation mit Heparin dar.

GB-virus-C viremia after liver transplantation is associated with better 10-year survival

Rifai K.[1], Wedemeyer H.[1], Pischke S.[1], Klempnauer J.[2], Strassburg C.P.[1], Manns M.P.[1], Tillmann H.L.[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany

Background: We earlier demonstrated a beneficial influence of the GB virus C (GBV-C, hepatitis G virus) on the long-term course of HIV infection. An influence of GBV-C on the short-term survival of liver transplant recipients was not observed. Here we describe the long-term outcome of patients with GBV-C after liver transplantation (OLT).
Methods: We studied overall survival rates of 102 patients who had a GBV-C status available prior to and after OLT. GBV-C envelope antibodies (anti-E2) and RNA were tested directly before transplantation and after transplantation. To determine long-term effect of GBV-C status, survival rates were assessed 10 years after OLT by using Kaplan-Meier and Cox´s regression analysis.
Results: Of the 64 patients without neither anti-E2 nor viremia before OLT, 17% presented anti-E2 and 44% showed viremia after OLT. Overall 1-, 3- and 10-year patient survival rates were 88%, 80% and 69%. Mean patient and graft survival was 8,9±4,7 and 8,4±4,9 years, respectively. A worse outcome was found for patients requiring retransplantation ($p<0.0001$) and those with liver tumors ($p<0.0001$). If patients surviving at least 3 years were analysed, those who were GBV-C RNA positive after OLT had a significantly longer survival than RNA-negative patients ($p<0.05$). In addition, Cox's regression analysis confirmed that GBV-C viremia ($p<0.05$) in addition to the need of retransplantation ($p<0.001$) and presence of tumor disease ($p<0.001$) were independently associated with patient survival.

Conclusions: Patients with active GBV-C infection after liver transplantation had an improved long-term outcome, actually in line with similar data from renal transplant recipients.

Liver transplantation in the rat – Our experience of technique, long-term survival, functional, and histological findings in a single centre

Matevossian E.

Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik und Poliklinik, München, Germany

Objective/aim: Liver transplantation (LTx) in rats is frequently used as a transplantation model with high clinical relevance. In this article the principals models of orthotopic LTx in the rat, aspects of vessels anastomoses, bile duct reconstruction techniques, and explicit functional aspects of allograft are reviewed. The aim of this study was to develop a rat model of acute and chronic rejection, to explicitly show technical, histopathological, and functional changes.
Material and methods: 132 DA-rats and 120 LEWIS-rats served as donors/recipients and underwent LTx with cold ischemia of 120 and warm ischemia of 11 (±1,0) minutes. After LTx, serum parameters were determined and hepatic biopsy specimens were sampled and analysed histopathologically on the 5th, 8th, 10th, 14th, 28th, 56th, and 90th postoperative day. These 252 rats were divided into 5 groups: syngeneic controls, allogeneic controls, allogeneic with low-dose FK506 immunosuppression, allogeneic with high-dose FK506 immunosuppression, and allogeneic with combined high-dose FK506 immunosuppression and Aspisol® (to observe platelet inhibitory effect.
Results: The most common lesions that lead to death are extensive necrosis of the liver, cholangitis, and bronchopneumonia, which have several causes (3,8%). The simplified technique with one suture and two cuff anastomosis showed the best short- and long-term survival after LTx in all groups.
Conclusion: Our results demonstrated that the present model is feasible, allowing preclinical experimental research on LTx in a long-term survival model. In conclusion, a critical evaluation of microsurgical technique with clear illustrations and functional aspects of liver allograft with or without acute rejection is presented.

Überleben und Rezidiv nach Transplantation und Resektion singulärer hepatozellulärer Karzinome in Child-A-Zirrhose

Heise M.[1], Hoppe-Lotichius M.[1], Winter S.[1], Schuchmann M.[2], Otto G.[1]

[1]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Abt. für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Pankreas und Gallenwegen, Mainz, Germany, [2]Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany

Einleitung: Die Leberresektion stellt die chirurgische Standardtherapie zur kurativen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in einer nicht-zirrhotischen Leber dar. Die Lebertransplantation ist bei einem HCC in Zirrhose und einer eingeschränkten Leberfunktion (Child B und C) indiziert.
Die Ergebnisse der Lebertransplantation und der Leberresektion von Patienten mit einem singulären HCC bis 5cm Tumordurchmesser ohne Angioinvasion werden anhand einer retrospektiven Analyse des eigenen Krankengutes aufgezeigt.
Methoden: Von 39 Patienten mit singulärem HCC < 5 cm ohne Angioinvasion wurden 26 Patienten einer Lebertransplantation zugeführt und 13 Patienten mit einer Leberresektion behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivfreiheit der Patienten.
Ergebnisse: Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 38 Monaten (Range: 1 - 99 Monate). Die mediane Wartezeit auf der Warteliste bis zur Lebertransplantation betrug 9,9 Monate. 8 der transplantierten und 5 der resezierten Patienten sind mittlerweile verstorben, davon einer der transplantierten und zwei der resezierten an einem Tumorrezidiv. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten nach Lebertransplantation betragen 84%, 75% und 68%, bzw. nach Leberresektion 84%, 75% und 30% (p=0,288). Die Rezidivfreiheit nach 1, 3 und 5 Jahren beträgt für die transplantierten Patienten 100%, 92% und 92% und für die resezierten Patienten 89%, 89% und 44% (p=0,056).
Schlussfolgerung: Das Überleben und die Rezidivfreiheit nach Lebertransplantation und Leberresektion sind in unserem Patientengut nicht signifkant unterschiedlich.

Aufgrund unserer Ergebnisse und des allgemein bekannten Organmangels mit daraus resultierender prolongierter Wartezeit halten wir die Leberresektion für ein kleines singuläres HCC ohne Angioinvasion in einer Child-A-Zirrhose für eine geeignete Therapiestrategie.

Risikofaktoren für den Verlust eines Splitorganes – Ergebnisse einer multivariaten Analyse von 299 Splitlebertransplantationen

Walter J.[1], Lenk C.[2], Rogiers X.[3], Bröring D.C.[1]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, Kiel, Germany, [2]Krankenhaus Reinbek, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hamburg, Germany, [3]Universitätsklinik Ghent, Klinik für Chirurgie, Ghent, Belgium

Fragestellung: Die Splitlebertransplantation stellt ein wichtiges Alternativverfahren in der Lebertransplantation dar, um den Organpool mit den vorhandenen Spenderorganen signifikant zu vergrößern, ohne einen Lebendspender dem Risiko der Leberresektion auszusetzen. Um den Splitleber-Empfängern maximale Sicherheit und Erfolg zu gewährleisten, müssen die Risiken der Splitlebertransplantation identifiziert und in der Allokation berücksichtigt werden.
Methodik: Von Februar 1993 bis Dezember 2004 wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 319 Splitlebertransplantationen durchgeführt. Hiervon konnten die Daten von 299 Transplantationen in einer multivariaten Analyse ausgewertet werden, wobei Organ- und Patiententod innerhalb des ersten Jahres nach Operation die Hauptzielgröße darstellten. Alter, Geschlecht, Diagnose des Empfängers, kalte Ischämiezeit, chirurgische Komplikationen, Abstoßung, Splittyp (linkslateral, erweitert rechts, Vollsplit), in-situ Verfahren und Intensivaufenthaltsdauer des Spenders wurden als Variablen betrachtet.
Ergebnis: Mit einem signifikant erhöhten Risiko eines Organtodes wurden das Empfänger-Alter, die kalte Ischämiezeit, Blutungskomplikationen, linkslaterales und voll-linkes Splitorgan ermittelt. Hierbei zeigte eine Erhöhung der kalten Ischämiezeit mit p=0,004 die höchste Signifikanz. Mit jeder Minute kalter Ischämiezeit steigt das Risiko eines Organverlustes um 0,25%.
Schlussfolgerung: Um das Risiko eines Transplantatverlustes eines Splitleberorganes zu verringern, sollte unter anderem die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich gehalten werden. Da der in-situ Split eine Rarität geworden ist, verlängert die Transportzeit des Splitorgans, das nach der ex-situ Prozedur in ein zweites Zentrum transportiert wird, dessen Ischämiezeit deutlich. Eine Änderung der gegenwärtigen Allokation mit Verbleib beider Splitorgane in einem Zentrum in geeigneten Fällen könnte diesen Risikofaktor reduzieren und die Ergebnisse der Splitlebertransplantation weiter optimieren.

Erfahrungen und Ergebnisse nach der Einführung der MELD-basierten Allokation in Deutschland – Ein retrospektiver monozentrischer Vergleich

Ulrich F., Fikatas P., Hippler-Benscheidt M., Pascher A., Nebrig M., Weiß S., Puhl G., Guckelberger O., Neumann U., Neuhaus P., Pratschke J.

Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany

Fragestellung: Nach Einführung des MELD-basierten Allokationssystems in verschiedenen Eurotransplant-Ländern liegen erste Daten und Erfahrungen vor. In einer retrospektiven monozentrischen Studie führten wir eine vergleichende Analyse der UNOS- bzw. MELD-basierten Allokation durch.
Methodik: Wir analysierten einen Zeitraum von jeweils 18 Monaten vor und nach Einführung der MELD-Allokation und untersuchten demographische Daten, Komplikationen und Ergebnisse.
Ergebnis: Die Sterblichkeit auf der Warteliste war unter MELD tendentiell niedriger (9.2 vs. 13.2%; p=0.17). Bei den Empfängern wies die MELD- (n=199) im Vergleich zur UNOS-Gruppe (n=223) folgende signifikante Unterschiede auf: höheres Empfänger-/Spenderalter, kürzere Wartezeit, längere kalte Ischämie und höherer Anteil alkoholischer Zirrhosen. Der lab-MELD-Score bei Listung und vor Transplantation war unter MELD-Allokation

höher (17.3 vs. 19.7; p=0.053 und 18.0 vs. 19.7; p=0.18). MELD-Patienten hatten intraoperativ einen signifikant höheren Transfusionsbedarf und waren postoperativ häufiger dialysepflichtig (32.7% vs. 42.2%; p=0.04). Neben einer höheren Rate an Galleleckagen und ITBL war die Inzidenz von Transplantatthrombosen geringer. Das 1-Jahres-Patienten- und Organüberleben unter UNOS bzw. MELD war 89.6 vs. 83.8% (p=0.19) und 77.1 vs. 77,1%. PNF- und Sterberaten waren vergleichbar, während die Retransplantationsrate unter UNOS höher war (p=0.004). Bezüglich der Zeit auf der Warteliste profitierten signifikant die Patienten mit HCC und alkoholischer Zirrhose. In der ROC-Analyse erwies sich der MELD-Score als mäßig geeigneter Prädiktor für das 3-Monats-, nicht aber für das 1-Jahres-Überleben.

Schlussfolgerung: Die Einführung der MELD-Allokation führte zu einer geringeren Mortalität und einer signifikant kürzeren Zeit auf der Warteliste. Trotz gestiegenem Spender- und Empfängeralter, höherem Transfusionsbedarf und vermehrter Dialysepflichtigkeit war das Patientenüberleben nur tendentiell geringer, während das Organüberleben vergleichbar blieb.

Can urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) help predict short term evolution of renal function in liver allograft recipients?

Bachmann F.[1], Bachmann R.[2], Schulte-Kemna L.[1], Steurer W.[2], Risler T.[1], Heyne N.[1]

[1]Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik Abteilung IV, Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Tübingen, Germany, [2]Universitätsklinik Tübingen, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany

Rationale: Introduction of MELD score-based organ allocation has drawn focus upon an increasing number of patients with acute kidney injury (AKI) among liver allograft recipients. The underlying pathomechanisms and the potential of renal functional recovery are at times difficult to assess, but determine immunosuppressive regimen, as well as organ and patient outcome. Here we investigate the role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a novel marker protein of renal injury, in liver allograft recipients.
Methods: Urinary concentrations of NGAL were prospectively assessed in pre- and posttransplant urine specimen from consecutive liver allograft recipients transplanted at our centre. Data were stratified according to the presence or absence of AKI and correlated to renal functional outcome, as determined by GFR and urinary albumin excretion at different time points following transplantation.
Results: Pre-transplant urinary NGAL concentrations inversely correlated to renal function in patients undergoing liver transplantation. In patients with AKI, lowest NGAL concentrations were found in predominant hepatorenal syndrome, whereas acute tubular necrosis was associated with significantly elevated NGAL excretion. In patients with AKI, pre-transplant urinary NGAL positively correlated to short term evolution of renal function following transplantation. In serial measurements, changes in urinary NGAL preceeded a rise or fall in serum creatinine upon alterations in renal function.
Conclusion: Urinary NGAL, in context with other parameters, may facilitate to delineate underlying pathomechanisms of AKI in patients awaiting liver transplantation. Pre-transplant urinary NGAL proved predicative of short-term evolution of renal function following liver transplantation and may help to guide patient care and initial immunosuppression.

Niere

Non-invasive detection of acute renal allograft rejection by Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (F18-FDG-PET) in rat

Reuter S.[1], Schnöckel U.[2], Schröter R.[1], Kanzog A.[2], Schober O.[2], Pavenstädt H.[1], Schäfers M.[2], Schlatter E.[1], Gabriëls G.[1]

[1]Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Münster, Germany, [2]Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Münster, Germany

Aim: Acute renal allograft rejection is linked to chronic allograft failure and inferior long-term graft survival. AR is associated with graft infiltration and activation of leukocytes. Activated leukocytes accumulate FDG which can be measured by PET. The aim of this study was to evaluate the relevance of non-invasive FDG-PET for detection and follow-up of AR occurring in an allogeneic rat renal transplantation model.
Methods: 3h after i.v. injection of 30 MBq FDG into adult uni-nephrectomized, allogeneically transplanted rats (LBN to Lewis), tissue radioactivity of renal parenchyma was assessed *in vivo* by a small animal PET-scanner (post operative days (POD) 1, 2, 4, and 7) and post mortem dissection. The mean radioactivity (cps/mm^3 tissue) as well as the percent injected dose (%ID) were compared between graft and native reference kidney. Results were confirmed by histological and autoradiographic analysis. Healthy (CTR) and syngeneically (sTX) transplanted rats (LBN to LBN) served as controls.
Results: FDG uptake of allogeneic grafts was elevated since POD1 when compared to the native kidney (%ID graft POD1: 0.54 ± 0.06; POD2: 0.58 ± 0.12; POD4: 0.81 ± 0.06; POD7: 0.77 ± 0.1; CTR: 0.25 ± 0.03, n=5-25). Moreover, the FDG-uptake ratio of medulla to cortex changes in kidneys undergoing AR (1.39 ± 0.08 vs. 1.88 ± 0.18 in CTR and 1.98 ± 0.08 in sTX, n=3, $p<0.05$). In vivo uptake of FDG correlated with the results obtained by micro-autoradiography and inflammatory infiltrates observed in histology.
Conclusion: Graft FDG PET-imaging is a new option to non-invasively, early detect and follow-up acute renal rejection.

Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP) bei Patienten nach Nierentransplantation

Rettkowski O.[1], Hamza A.[1], Weigand K.[1], Osten B.[2], Fornara P.[1], Markau S.[2]

[1]Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany, [2]Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Einleitung: Der Schutz vor akuter Rejektion nach Nierentransplantation (NTX) durch immer potentere Immunsuppressiva wird von einem erhöhten Risiko opportunistischer Infektionen begleitet. Hierzu zählt die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PCP), die (ohne Antibiotikaprophylaxe) bei ca. 5% aller nierentransplantierten Patienten auftritt. Die Letaliät wird mit 20 - 50% angegeben.
Methoden: Im Zeitraum von Mai 2002 bis Januar 2007 wurden an unserem Zentrum 250 Nierentransplantationen durchgeführt. Die Fälle von Pneumonien und PCP bei nierentransplantierten Patienten unseres Zentrums wurden einer retrospektiven Analyse unterzogen. Gemäß den European Best Practice Guidelines von 2002 erhalten alle Patienten nach Nierentransplantation für mindestens 4 Monate eine Prophylaxe mit 80 mg Trimethoprim (TMP) und 400 mg Sulfamethoxazol (SMZ).
Ergebnisse: Im o.g. Zeitraum wurden 69 Fälle von Pneumonien, darunter 13 durch PCP registriert. Die Inzidenz an unserem Zentrum beträgt demnach 0,45 pro Jahr und 100 Patienten. Bei 12 der 13 Patienten ereignete sich die PCP nach Absetzen der TMP/SMZ-Prophylaxe. 3 Patienten verstarben an der Pneumonie (23%), 10 wurden geheilt (77%); bei einem Patienten kam es zum irreversiblen Nierentransplantatversagen, 4 Patienten mussten zeitweise dialysiert werden und zeigten eine Restitution der Transplantatfunktion.
Zusammenfassung: Die hohe Letalität der Pneumocystis-Pneumonie von 23% macht eine Prophylaxe – meist mit TMP/SMZ – unabdingbar. Diese Prophylaxe hat wenige Nebenwirkungen und ist sehr effektiv: Die Inzidenz der PCP kann dadurch auf ca. 0,5% gesenkt werden. Die Dauer der Prophylaxe sollte daher nicht strikt nach Leitlinien durchgeführt, sondern in Abhängigkeit von der Stärke der

Immunsuppression ggf. verlängert werden. Bei Einsatz von Rapamycin wird an unserem Zentrum die PCP-Prophylaxe dauerhaft beibehalten.

Lösliches MICA ist ein unabhängiger Faktor für die Vorhersage einer Abstoßung nach Nierentransplantation

Möllenbeck P.[1], Rebmann V.[1], Wunsch A.[2], Bartsch D.[2], Golda T.[2], Grosse-Wilde H.[1], Viebahn R.[2]

[1]Universität Essen, Immunologie, Essen, Germany, [2]Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Chirurgie, Bochum Langendreer, Germany

Einleitung: Bei Zellstress, Infektionen sowie malignen Erkrankungen werden die MHC-Klasse-I-ähnlichen MICA-Antigene als membranständige und/oder lösliche Moleküle exprimiert. Während die membranständigen Moleküle die Immunantwort von natural killer-Zellen und T-Zellen auslösen bzw. kostimulieren, hemmen lösliche MICA-Moleküle (sMICA) die Immunantwort. Aufgrund der funktionellen Bedeutung dieser Moleküle untersuchten wir, ob sMICA von prognostischer Bedeutung für eine Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation (NTX) ist.
Methodik: Von Dezember 2005 bis September 2007 wurden bei 32 NTX-Patienten (17 Männer, 15 Frauen, durchschnittliches Alter 54,7 ± 2,2 Jahre) die sMICA-Plasmaspiegel mit einem spezifischen ELISA vor und nach Transplantation (Tag 0, 1, 3, 7, 14, 20) bestimmt und die Ergebnisse mit dem Ergebnis der Transplantation korreliert. Als Kontrollen fungierten 48 gesunde Probanden.
Ergebnisse: Vor der Transplantation waren die sMICA-Spiegel (Mittelwert ± SEM pg/ml) bei NTX-Patienten mit 1145 ± 124 ($p<0.001$) signifikant erhöht im Vergleich zum Kontrollkollektiv (331 ± 29). NTX-Patienten mit einer Abstoßung (N=8) wiesen vor und im Verlauf nach Transplantation höhere sMICA-Werte auf als Patienten ohne Abstoßungen (N=24; $p<0.001$). Die nicht-parametrische Diskriminanzanalyse und die „ROC-Analyse“ zeigten, dass prä-Tx-Spiegel >1300 pg/ml signifikant mit einer Abstoßung nach NTX assoziiert waren (Sensitivität: 85.7%; Spezifität: 78.3%). Unter den Faktoren Alter, BMI, Anzahl der HLA-Inkompatibilitäten, Anzahl vorheriger Transplantationen, HLA-Antikörperstatus und Ischämiezeit des Transplantats konnte sMICA als unabhängiger Faktor für die Vorhersage einer Abstoßung ($p=0.012$; binär-logistische Regression) identifiziert werden.
Schlussfolgerung: sMICA scheint als prognostischer Parameter die Vorhersage einer Abstoßung nach NTX zu erlauben.

Erbringt die zuerst realisierte Transplantation bessere Ergebnisse bei Vergabe beider Nieren eines Spenders an ein Zentrum?

Steiner T.[1], Böhme C.[2], Wolf G.[3], Schubert J.[1], Ott U.[3]

[1]Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Jena, Germany, [2]Urologische Praxis, Gera, Germany, [3]Universitätsklinikum, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

Einleitung: Immunologische und nicht immunologische Faktoren beeinflussen den Verlauf nach Nierentransplantation.
Methoden: Retrospektive Analyse zum Transplantatüberleben nach Transplantation beider Nieren eines Spenders.
Ergebnisse: Erfasst wurden Verlaufsdaten von 166 Patienten nach Transplantation der Organe von 83 Spendern. Mittleres Spenderalter 52.4 Jahre, mittlere Nachbeobachtungszeit der Empfänger 56 (0-156) Monate. Die mittlere kalte Ischämiezeit der zuerst realisierten Nierentransplantation (Gruppe 1) war mit 644 min signifikant kürzer als diejenige der zweiten Transplantation (Gruppe 2; 917 min, $p<0.0001$). Die warmen Ischämiezeiten (40.8 ± 12.9 vs. 42.5 ± 12.7 min, $p=0.4$) sowie die Anzahl der Missmatche (MM; 3.4 vs. 3.5, $p=0.7$) unterschieden sich nicht.
Die Transplantatfunktionsrate nach 5 Jahren (Kaplan-Meier-Analyse) betrug für die Gesamtgruppe 66%, zensiert für Tod 75%. Gruppe 1 zeigte eine tendenziell bessere primäre Funktionsrate (80% vs. 72%, $p = 0.1$), die 1-Jahres-Funktionsrate unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (81% vs. 78%, $p = 0.7$). Analoge Ergebnisse ergaben sich für die Gesamtgruppe bezüglich der warmen Ischämiezeit (Anastomosenzeit im Median bei 39 (19-105) min). Die Anzahl der Missmatche hatte keinerlei Einfluss auf die Rate verzögerter Transplantatfunktionsaufnahmen. Im Langzeitverlauf ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf Transplantatfunktionsrate (unzensiert bzw. zensiert für Tod)

in Abhängigkeit von der kalten bzw. warmen Ischämiezeit, jedoch für die Anzahl der Missmatche. Hier fand sich bei 0-3 MM im LogRank-Test ein signifikant besseres Transplantatüberleben im Vergleich zu höherer Anzahl an MM (p (unzensiert) =0.023).
Schlussfolgerungen: Nicht immunologische Parameter wie kalte und warme Ischämiezeit beeinflussen das langfristige Outcome nach Nierentransplantation weniger als immunologische Faktoren. Unabhängig davon sollten Ischämiezeiten so kurz wie möglich gestaltet werden.

Transplantation von Nieren anti-HCV-positiver Spender

Treckmann J.[1], Nowak K.[1], Witzke O.[2], Pietruck F.[2], Mathe Z.[1], Kribben A.[2], Paul A.[1]

[1]Universitätsklinik Essen, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinik Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Germany

Fragestellung: Eine Strategie zur Erweiterung des Spenderpools ist die Transplantation von Nieren von Spendern mit chronischen Infektionskrankheiten wie der Hepatitis C. Bei circa 5% der Organspender in Europa findet sich im Screening ein positiver HCV-AK Suchtest. Das Outcome von Empfängern nach Transplantation von HCV-AK-positiven Organen ist Gegenstand dieser Studie.
Methodik: Zwischen September 2002 und Mai 2007 wurden 50 Empfänger (25 weiblich, 25 männlich) mit Organen von 34 HCV-AK-positiven postmortalen Organspendern jeweils nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung transplantiert. 28 Empfänger hatten eine bekannte chronische Hepatitis C-Infektion. 21 der 22 HCV-AK-negativen Empfängern wurden mit HCV-AK-positiven Nieren transplantiert, wenn sich keine Virus-RNA im Spenderserum nachweisen ließ. Ein Empfänger wurde mit einer Niere transplantiert, in deren Spenderserum sich Virus-RNA nachweisen ließ. Daten zur Nierenfunktion, zur Leberfunktion sowie zum Auftreten bzw. zum Verlauf der Hepatitis C wurden analysiert.
Ergebnisse: Bei der Test-Wiederholung der Organspenderseren mittels PCR zeigten nur 29% der Spender einen positiven Test für HCV-RNA. Das Ein-Jahres-Transplantatüberleben betrug 90%, das Ein-Jahres-Patientenüberleben betrug 96%. Ein Patient zeigte eine Neuinfektion mit Hepatitis C bei exzellenter Nierenfunktion ohne Verschlechterung der Leberfunktion. Die übrigen 21 Empfänger zeigen keine Serokonversion. Die Empfänger mit einer chronischen Hepatitis C hatten eine deutliche Verkürzung der Wartezeit (36,09 vs. 63,27 Monate, p<0,05).
Schlussfolgerung: Die Akzeptanz von HCV-AK-positiven Nieren erweitert den Organspenderpool und ist sicher für Empfänger mit chronischer Hepatitis C bei deutlicher Verkürzung der Wartezeit. Auch Empfänger ohne Hepatitis C können mit im Screening HCV-AK-positiven Organen sicher transplantiert werden, wenn sich keine RNA nachweisen lässt.

Therapie der Polyomavirus-induzierten Allograftnephropathie mit Leflunomid, CNI und Kortikoid: BK-Viruselimination ohne erhöhtes Abstoßungsrisiko

Teschner S.[1], Gerke P.[1], Geyer M.[1], Wilpert J.[1], Krumme B.[2], Walz G.[1]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Innere Medizin IV – Nephrologie, Freiburg, Germany, [2]Deutsche Klinik für Diagnostik, Nephrologie, Wiesbaden, Germany

Fragestellung: Die optimale Therapie der Polyomavirus-induzierten Allograftnephropathie (PVAN) ist nicht bekannt. Eine Reduktion der Immunsuppression geht mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko einher, antivirale Medikamente sind nur eingeschränkt wirksam und teilweise nephrotoxisch. Leflunomid wurde aufgrund seiner immunsuppressiven und antiviralen Eigenschaften bei PVAN in zwei deutschen Zentren eingesetzt.
Methodik: Bei 13 Patienten wurde bioptisch die Diagnose einer PVAN gestellt. Die Therapie bestand in einer Reduktion der Calcineurininhibitor-Zielspiegel, Absetzen von MMF und Kortikoid-Fortführung mit Neubeginn von Leflunomid (Initialdosis von 100 mg/d für drei Tage, dann 20 mg/d). Bei 7/13 Patienten wurde die Dosis nach Serumspiegel des aktiven Metaboliten A771726 angepasst.
Ergebnis: Die Diagnose PVAN wurde durchschnittlich 246 Tage nach Transplantation gestellt (44-627; Median 167). Die mittlere Beobachtungszeit nach Transplantation und ab Beginn der Leflunomidtherapie beträgt 717 bzw. 465 Tage (186-1181/ 40-851; Median 748/538). Die durch-

schnittliche Serum-BK-Viruslast betrug bei Diagnosestellung 1,3 Millionen Kopien/ml (234.000 - 3.500.000; Median 948.000). Die Umstellung von MMF auf Leflunomid wurde gut vertragen und es traten keine relevanten Nebenwirkungen oder Abstoßungen auf. Unter der modifizierten Tripletherapie war die Viruslast in 12 von 13 Patienten nach durchschnittlich 109 Tagen (43-261; Median 96) nicht mehr nachweisbar. Ein Organ ging vorher durch eine therapierefraktäre Abstoßung verloren. Bei den anderen Patienten besserte sich die Transplantatfunktion (mittleres/medianes Kreatinin bei Diagnose vs. Follow-up 2,31/2,15 bzw. 1,9/1,9 mg/dl, mittlere/mediane Veränderung -13%/-15,6%; alle Fälle inkl. Organverlust: 2,39/2,5 bzw. 2,27/2,0 mg/dl, mittlere/mediane Veränderung -4,5%/-15,9%).
Schlussfolgerung: Die Therapie der Polyomavirus-induzierten Transplantatnephropathie mit Leflunomid, niedrig dosiertem Calcineurininhibitor und Kortikoid ist sicher, wirksam und weist kein erhöhtes Abstoßungsrisiko auf.

Ergebnisqualität der Lebendnierentransplantation nach hand-assistierter laparoskopischer Spendernephrektomie (HALS)

Rickert A.[1], Bönninghoff R.[1], Weiß J.[1], Birck R.[2], Schnülle P.[2], Post S.[1], Schwarzbach M.[1]

[1]Chirurgische Universitätsklinik, Mannheim, Germany, [2]IV. Medizinische Universitätsklinik, Nephrologie, Mannheim, Germany

Fragestellung: Für den Nierenempfänger ist eine optimale Organfunktion wichtig, für den Nierenlebendspender ein möglichst schonender Eingriff. Deshalb werden minimal-invasive Nierenentnahmetechniken eingesetzt. Ein Verfahren, das die Vorzüge der laparoskopischen Technik mit größtmöglicher Patientensicherheit verbindet, ist die hand-assistierte laparoskopische Spendernephrektomie (HALS). In einer Serie prospektiv erfasster Patienten wurde dieses Vorgehen auf seine Ergebnisqualität für den Empfänger evaluiert.
Methodik: In der Nierentransplantationschirurgie sind klare Indikatoren der Ergebnisqualität definiert (Mortalität, Morbidität, Transplantatfunktion bei Entlassung und Langzeit-Transplantatfunktion). Um diese Indikatoren zu bestimmen, wurden von 1/1997 bis 8/2007 prospektiv erfasste Daten analysiert. Durchgeführt wurde eine Kaplan-Meyer-Analyse mit Zensurierung für Tod mit funktionierendem Transplantat.
Ergebnis: Im Untersuchungszeitraum wurden 384 Nierentransplantationen durchgeführt (143 Frauen und 241 Männer, medianes Alter 49 Jahre). Von diesen waren 41 Lebendspenden (28 Männer und 13 Frauen, medianes Alter 45 Jahre). 35 der 41 Empfänger wurden nach HALS transplantiert, 6 Patienten nach konventioneller Nephrektomie. Die mediane Verweildauer nach Lebendnierentransplantation lag bei 17 Tagen. Es gab keine Krankenhausmortalität. 5 Empfänger entwickelten Komplikationen (Hämatom, Ureterleckage, arterielle Thrombose, Nierenarterienverschluss). Der Kreatininwert bei Entlassung lag im Median bei 1,6 mg/%. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,98 Jahren lagen die Transplantatfunktionsraten nach Lebendnierentransplantation nach 1, 3 und 5 Jahren bei 97,5%, 91,3% und 87%.
Schlussfolgerung: Im Untersuchungszeitraum ist eine im internationalen Vergleich hohe Ergebnisqualität nach Lebendnierenspende unter Verwendung der HALS zu erkennen. Die minimal-invasive Nierenentnahme ist eine effiziente Methode, um ein optimales Ergebnis für den Nierenempfänger zu erzielen. Inwieweit die laparoskopische Technik und die Determinanten der Entnahme Einfluss auf die spätere Organfunktion ausüben, ist in weiteren Analysen zu klären.

Senkt eine Doppel-J-Katheter-einlage nach extravesikaler Ureteroneozystostomie nach Nierentransplantation die Rate von Harnwegskomplikationen?

Mathe Z.[1], Treckmann J.[1], Niebel W.[1], Zeiger A.[1], Witzke O.[2], Paul A.[1]

[1]Universitätsklinik Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinik Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Germany

Fragestellung: Nach Nierentransplantation beträgt die Rate von Urinleckagen und Stenosen an der Ureteroneozystostomie bis zu 10 %. In kontrollierten Studien wird nach unterschiedlichen Techniken der Stenteinlage in den Ureter eine Reduktion der Ureterkomplikationen beschrieben,

ohne eine mögliche Erhöhung der Rate von aszendierenden Harnwegsinfekten zu evaluieren. Ziel dieser Studie war, die Rate an Urinleckagen, Stenosen der Ureteranstomose und Harnwegsinfekten in Abhängigkeit von der Einlage eines Doppel-J- Katheters zu analysieren.

Methoden und Patienten: In einer Datenbank wurden alle Empfänger einer postmortal gespendeten Niere, die zwischen Januar 2002 und Dezember 2006 transplantiert wurden und älter als 18 Jahre waren, erfasst (n=332). Neben Spender-, Empfänger- und perioperativen Daten wurden Wundinfektionen, Harnwegsinfekte, Urinleckagen und Ureterstenosen erfasst. Während bis Juni 2004 Doppel-J-Katheter nur in Einzelfällen eingelegt wurden, erhielt seit Juli 2004 jeder Patient einen Doppel-J-Katheter, der bis maximal 6 Wochen belassen wurde.

Ergebnisse: Die Rate an Urinleckagen war insgesamt mit 6,8% niedrig und für die Patienten mit Doppel-J-Katheter (n= 168) mit 7,7% sogar minimal höher als für die Patienten ohne Doppel-J-Katheter (n= 157) mit 5,7 %. Die Rate an behandlungspflichtigen Stenosen an der Ureteroneozystostomie war mit 1,2 % in beiden Gruppen ebenfalls niedrig. Harnwegsinfekte traten in den ersten 3 Monaten mit Doppel-J-Katheter in 41,7% und ohne in 39,5% der Fälle auf.

Schlussfolgerung: Da eine Doppel-J-Kathetereinlage nicht zu einer Senkung von Harnwegskomplikationen führte, erscheint auch ein selektives Vorgehen gerechtfertigt.

Danshen protects kidney grafts from ischemia/reperfusion injury after experimental transplantation

Guan X.[1], Bruns H.[1], Chen J.[2], Gross M.-L.[3], Kern M.[3], Ludwig J.[4], Büchler M.W.[1], Schemmer P.[1]

[1]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Germany, [2]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinische Neurobiologie, Heidelberg, Germany, [3]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Pathologie, Heidelberg, Germany, [4]Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Innere Medizin I und Klinische Chemie, Heidelberg, Germany

Introduction: Ischemia/reperfusion injury (IRI) remains one of the major problems in transplantation. Substances with low overall toxicity to ameliorate IRI are desperately needed. Hence, we investigated the effect of the traditional Chinese medicine Danshen (DS, Salvia miltiorrhiza) on IRI in experimental kidney transplantation (eKTx).

Methods: Sprague-Dawley rats were infused with 1.5ml DS 10 minutes before organ harvest or transplantation. Controls received the same volume Ringer solution. After 20h of cold storage in HTK, eKTx was performed. Blood and tissue samples were collected 6h after reperfusion. BUN, creatinine, LDH, ALT and tubular damage (TDI), caspase-3 (CI) and heat shock protein indexes 72 (HI), superoxide dismutase (SOD), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and tumor necrosis factor (TNF) a were assessed.

Results: Donor preconditioning with DS (DS-d) decreased BUN, creatinine, LDH and AST to 91%, 97%, 65% ($p<0.05$) and 97% of controls while preconditioning of the recipient (DS-r) decreased values to 80%, 82%, 69% and 58%, respectively ($p<0.05$). TDI and CI decreased significantly in both groups (DS-d: 96% and 67%, DS-r: 83% and 75% of controls; HI and SOD increased significantly (DS-d: 143% and 173%, DS-r: 166% and 194% of controls). Further, iNOS and TNFa decreased (DS-d: 84% and 61%, DS-r: 79% and 67%) after DS.

Conclusions: Preconditioning of both donors and recipients with DS reduces IRI and thus improves graft function after eKTx.

Risk factors and outcomes for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in renal transplantation

Schieren G.[1], Förster T.[2], Anders A.[2], Wunsch A.[3], Rump L.C.[1], Gatermann S.[2], Viebahn R.[3], Kaase M.[2]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Nephrologie, Düsseldorf, Germany, [2]Ruhr-Universität Bochum, Institut für Mikrobiologie, Bochum, Germany, [3]Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Chirurgie, Bochum, Germany

Background: Increasing prevalence of infections with multiresistant gram-negative enteric bacilli, producing extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL), is a major

concern in renal transplant recipients. Objectives were identification of risk factors, transmission route and outcome of infections with ESBL-carrying Escherischia (E.) coli and Klebsiella (K.) pneumoniae at the transplant unit of the Ruhr-University Bochum.

Methods: Prospective case-control-study on renal transplant recipients with identified infections with ESBL-carrying E.coli and K.pneumoniae between 2006 and 2007. Controls were matched from renal transplant patients with ESBL-negative infections, hospitalized on the same ward at the same time period. Comorbidities, invasive devices, prior antibiotic treatment, surgery or urinary tract infections (UTI), and success of antibiotic treatment were analyzed. Pulse field gel electrophoresis (PFGE) was performed to detect identical strains.

Results: 55 patients exhibited infections with ESBL carrying strains (E.coli: 34; K.pneumoniae: 21). PFGE on 23 E.coli and 7 K.pneumoniae isolates identified eleven different E.coli and four different K.pneumoniae strains. Isolation time point excluded transmission of identical strains from patient to patient in 15 cases, in 8 cases transmission could be possible. Multivariate analysis identified recent transplantation, Diabetes mellitus, previous UTI and neurological disorders as risk factors. Antibiotic treatment succeeded only in 45,8% of the cases.

Conclusion: Recent transplantation, previous UTI, diabetes mellitus and neurological disorders seem major risk factors for infection with ESBL-carrying enteric bacilli. Transmission from patient to patient was excluded in 65% of the cases. As reinfection occured in 47,2% cases after cessation of antibiotic treatment, ESBL carrying bacteriae pose a major problem in renal transplantation.

IMPDH inhibition as an indicator for allograft rejection in renal transplantation

Siebert S.[1], Raggi M.[1], Abendroth D.[2], Stangl M.[1]

[1]Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik/ Transplantation, München, Germany, [2]Uniklinik Ulm, Chirurgische Forschung, Ulm, Germany

Question: Does inhibition of Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) correlate with MPA dosage and can it predict allograft rejection?

Method: 68 renal transplant recipients receiving 720 mg of EC-MPS twice daily and concomitant ciclosporin/tacrolimus provided a total of 114 pharmacokinetic profiles for IMPDH. By application of an IMPDH assay, enzyme activity was investigated in isolated lymphocytes at predose and at 30min, 60min, 2h, 4h, at week 1, 2 and 3 months after transplantation (gender 32 f/34 m; mean age: 53 years). MPA concentrations were measured by HPLC method in 150 plasma samples collected at the identical time points.

Results: Patients with infection or on dialysis were excluded from the study. Finally 22 patients were left and divided in two groups. Patients with rejection (G I, n=11; gender 5f/6m; mean age: 44 years; FK= 5/ CyA= 6) showed a significant lower Inhibition of IMPDH starting in week 1 (day 3-5) irrespective of the CNI used. The corresponding group (G II n=11; gender 5 f/ 6m; mean age: 53 years; FK= 5/ CyA= 6) without rejection showed significant ($p<0.006$) higher inhibition rates at week 1 and 2, but no differences in MPA values. There was no correlation between IMPDH inhibition and MPA levels at all timepoints. All patients w. /o. rejection and with low inhibition showed high trough level of CNI`s.

Conclusion: The data show that the measurement of IMPDH inhibition allows to predict rejection reactions in renal allograft recipients. There was no correlation between MPA levels, rejection episodes and IMPDH activity.

Ergebnisse der Leber- (LTx) und kombinierten Leber- und Nierentransplantation (LNTx) bei Kindern mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

Brinkert F.[1], Ganschow R.[1], Nashan B.[2], Fischer L.[2], Fehrenbach H.[3], Montoya C.[4], Pohl M.[5], von Schnakenburg C.[5], Müller-Wiefel D.E.[1], Kemper M.J.[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, Germany, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Transplantations-Center, Klinik und Poliklinik für hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Germany, [3]Klinikum Memmingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kinderdialysezentrum, Memmingen, Germany, [4]Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kindernierenzentrum und Kinderdialyse, München, Germany, [5]Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Nephrologie und Kinderdialyse, Freiburg, Germany

Ursache der PH1 ist ein Mangel der peroxisomalen Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase in der Leber. Dieser Enzymdefekt kann u.a. durch Nephrokalzinose zu einer terminalen Niereninsuffizienz (TNI) führen. Eine Korrektur des Stoffwechseldefektes ist durch Lebertransplantation (LTx) möglich. Wir berichten über 12 Patienten mit PH1, die im mittleren Alter von 5,5 Jahren (Range 1,4-12,9) transplantiert wurden und jetzt über durchschnittlich 6,5 Jahre (Range 1,0-12,1) nachverfolgt wurden Bei den ersten beiden Patienten wurde eine isolierte LTx bei TNI der PH 1 durchgeführt (PD=1, HD=1), um zunächst den Stoffwechseldefekt zu korrigieren. Beide Patienten starben an infektiösen Komplikationen. Bei vier Patienten wurde eine präemptive LTx (PLTx) bei erhaltener Nierenfunktion durchgeführt. Drei Patienten haben im Median von 11,4 (Range 11,3-11,5) Jahre nach LTx weiterhin eine gebesserte GFR. Eine Patientin, die mit einer GFR von 27ml/min/1,73m^{2}KOF transplantiert wurde, erreichte die TNI 5,5 Jahre nach PLTx. Bei 6 Patienten wurde eine kombinierte Leber/Nieren-Transplantation (LNTx) durchgeführt, wobei vier dieser Patienten nach 1,0-4,9 Jahren eine normale Leber- und Nierenfunktion vorweisen. Eine Patientin wurde aufgrund einer Knochenoxalose erneut dialysepflichtig und nach 7 Jahren nierentransplantiert, eine weitere Patientin hat aufgrund einer chronischen Rejektion eine eingeschränkte Leberfunktion bei stabiler Nierenfunktion mit deutlich gebessertem Oxalatstoffwechsel. Die Körpergrößen-SDS zeigen ein deutlich gebessertes Körperwachstum der Patienten nach Transplantation.
Zusammenfassend sind die Transplantationsergebnisse bei PH1 ermutigend. Insbesondere die PLTx bleibt trotz der schwierigen Wahl des richtigen Zeitpunktes eine wichtige Therapieoption. Auch im jungen Kindesalter ist bereits eine LNTx möglich und zeigt gute Ergebnisse.

Warum versagen Nieren nach extrarenaler Transplantation?

Schwarz A.[1], Haller H.[1], Kreipe H.[2], Bröcker V.[2]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Pathologie, Hannover, Germany

Fragestellung: Chronische Niereninsuffizienz ist ein häufiger Begleitumstand bei extrarenaler Transplantation, möglicherweise basierend auf Diabetes und Hypertonie vor Transplantation und durch akutes Nierenversagen bei und CNI-Schaden nach Transplantation. Wir suchten andere Ursachen für Nierenschaden.
Methodik: Wir untersuchten retrospektiv alle Nierenhistologien von extrarenal transplantierten Patienten der Medizinischen Hochschule seit 2000.
Ergebnis: Es gab 87 Nierenbiopsien von 84 Patienten nach Knochenmark- (13), Leber- (38), Lungen- (22), Herz- (13) und Hornhaut- (1) Transplantation. Indikation für die Nierenbiopsie waren Nicht-Erholung von dem akuten Nierenversagen bei Transplantation, Verschlechterung der Nierenfunktion nach Transplantation, Proteinurie und Evaluation der renalen Prognose vor Retransplantation eines extrarenalen Organes. Die Patienten waren 47±14 Jahre alt, dabei am ältesten nach Herz- (60±11) und am jüngsten nach Knochenmarks-Transplantation (38±13). Die Zeit von Transplantation bis zur Biopsie betrug im Mittel 58±61 Monate. Die histologischen Veränderungen waren chronischer tubulo-interstitieller Schaden ≥20% in 48% der Biopsien, akuter Tubulusschaden in 49%, arterioläre Hyalinose in 37%, Arterionephrosklerose in 39%, Glomerulonephritis in 15% sowie thrombotische Mikroangiopathie in 11%. Die thrombotische Mikroangiopathie wurde in 4 von 9 Fällen von hämolytisch-urämischem Syndrom

begleitet. In zwei seltenen Fällen fand sich bei cirrhosebedingter Hämolyse nach Lebertransplantation eine Hämosiderose; in einem weiteren Fall nach Lungentransplantation ein Polyomabefall der Eigennieren.
Schlussfolgerung: Wie erwartet, entsprachen die meisten histologischen Veränderungen denen der CNI-Toxizität und Hypertonie. Überraschend häufig fand sich Glomerulonephritis trotz der laufenden Immunsuppression. Wenn man thrombotische Mikroangiopathie als Zeichen der CNI-Toxizität deutet, scheint sie in orthotopen Nieren unter CNI häufiger vorzukommen als in Nierentransplantaten und geht nicht immer mit Hämolyse/Thrombopenie einher.

The impact of „high-producer“ interleukin-6 haplotypes on cardiovascular morbidity and mortality in a kidney transplant population

Krüger B.[1], Walberer A.[1], Farkas S.[2], Obed A.[2], Henning B.[1], Schlitt H.J.[2], Banas B.[3], Krämer B.K.[1]

[1]Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik I, Herne, Germany, [2]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Germany, [3]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Germany

Background: At present inflammation is one of the key players in the development and maintenance of atherosclerosis with ample impact on renal transplant outcome. In end-stage renal disease (ESRD) patients Interleukin-6 levels, and its underlying genetically determined “high-producer” levels, show impact on cardiovascular morbidity and mortality. In kidney transplantation, the role of genetically determined IL-6 differences is controversial for cardiovascular and renal outcome. In this study we try to clarify the influence of Interleukin-6-haplotypes on cardiovascular and renal outcome in kidney transplant recipients.
Methods: 352 patients, who received their first kidney transplant, were genotyped for the two “clade” Interleukin-6 polymorphisms (-174G/C and 1888G/T), and 2 missense polymorphisms (Pro32Ser, Asp162Val), which are known to influence patients’ IL-6 levels and outcome.
Results: We observed 4 different Interleukin-6-haplotypes in our population (CCAG: 57.0%, CCAT: 2.8%, GCAT: 39.2%, GCTT: 1.0%). After stratifying the different haplotypes into diplotypes (wild type: CCAG, n=283, any mutated haplotypes, n=69) we found no associations for all-cause or cardiovascular mortality. However, there was a trend for earlier and more acute rejection in the wild type group. Graft survival and function at 3 and 6 months, delayed graft function, and graft survival were also not affected by one of the haplotypes. This finding was confirmed when each polymorphism was analyzed separately.
Conclusion: Despite evidence of associations in other transplant and ESRD cohorts, we could not confirm any association between Interleukin-6 haplotypes/diplotypes and cardiovascular or graft-related outcomes in our high risk population for inflammatory diseases.

Nierentransplantation kombiniert mit oder nach extrarenaler Transplantation

Schwarz A.[1], Richter N.[2], Hiss M.[1], Haller H.[1], Becker T.[2]

[1]Medizinische Hochschule, Nephrologie, Hannover, Germany, [2]Medizinische Hochschule, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Germany

Fragestellung: Es besteht ein zunehmender Bedarf an kombinierter Transplantation der Niere mit Pankreas, Leber, Lungen und Herz sowie an Nierentransplantation bei Versagen der Niere nach extrarenaler Transplantation.
Methodik: Wir untersuchten alle in Hannover seit 1987 durchgeführten Nierentransplantationen mit spezieller Berücksichtigung der mit großen Organen kombinierten sowie der nach extrarenaler Transplantation durchgeführten Nierentransplantationen.
Ergebnis: Die Prävalenz kombinierter Nierentransplantationen mit Pankreas, Leber, Lungen oder Herz seit 1987 betrug 231 von 3673 (6.3%) (Pankreas-Niere 3.9%, Leber-Niere 1.8%, Herz-Niere 0.4%, Lunge-Niere 0.1%). Die Ursache für kombinierte Pankreas-Nierentransplantation war immer Diabetes, für Leber-Niere meistens ADPKD (62%) oder Hyperoxalurie I (9%). Die Spender für kombinierte Transplantationen waren signikant jünger als die für Einzel-Nierentransplantation

(32.7±14 vs 42.8±16.9 yrs, p=0.0001). Ein weiterer Bedarf bestand an Nierentransplantation bei Versagen der Niere nach extrarenaler Transplantation, meist infolge von CNI-Schaden oder Hypertonie (24 von 3673, 0.7%). In den letzten 2 Jahren nahmen kombinierte Transplantationen zu (9.9%) ebenso wie Nieren- nach extrarenaler Transplantation (1.9%).
Schlussfolgerung: Die Tendenz zu kombinierter und konsekutiver Nieren- mit oder nach extrarenaler Transplantation bevorzugt mit jungen Spendern und bei kombinierter Transplantation kürzerer Wartezeit verschlechtert die sowieso problematische Spendersituation in Deutschland für Einzelnierentransplantation.

ESBL-Infektionen nach Nierentransplantation

Claas S., Ertas N., Wunsch A., Schenker P., Viebahn R.

Ruhr Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Chirurgische Klinik, Bochum, Germany

Einleitung: Infektionen durch resistente Bakterien werden nach Nierentransplantation (NTx) immer häufiger. ESBL (Extended Spectrum β-Lactamasen) tragende Bakterien – hauptsächlich E. coli und Klebsiellen – sind resistent gegen Penicilline, Cephalosporine und Monobactame und sind inzwischen problematische Hospitalismuskeime. Mittel der Wahl sind Carbapeneme.
Methoden und Material: In einer retrospektiven Analyse wurde das Auftreten von ESBL-Infektionen nach NTx zwischen dem 01.01.2006 und dem 12.7.2008 untersucht. Erfasst wurden neben biographischen Daten Zeitpunkt der Erstinfektion nach Transplantation, Auswahl des Antibiotikums, Behandlungsdauer und Rezidivhäufigkeit.
Ergebnisse: Vom 01.01.2006 - 12.07.2008 wurde bei 77 Patienten nach NTx eine ESBL-Infektion nachgewiesen – 38 Männer (60,0 ± 12,59 Jahre) und 39 Frauen (55,92 ± 13,63 Jahre). 26 Patienten wurden zwischen 1994-2006 transplantiert , 51 im Untersuchungszeitraum (26 von 611 versus 51 von 249 Tage nach NTx). Der Zeitpunkt der Erstinfektion lag im Mittel 608 Tage nach NTX.
Die Proben wurden aus Mittelstrahlurin (212), Ureterschienen (3), Katheterurin (12), Blutkulturen (12) und Wundabstrichen (15) gewonnen. Von 65 stationären Patienten mit ESBL war bei 43 Patienten eine antibiotische Behandlung erforderlich. Am häufigsten wurde Ertapenem für 10,21 ± 6,0 Tage verabreicht. Bei 28 Patienten trat im Mittel 1,5-mal ein Rezidiv auf.
Diskussion: In den letzten 2 Jahren stellen ESBL-Infektionen nach NTx ein ernst zu nehmendes Problem dar. Trotz Behandlung mit Carbapenemen kommt es bei über 50% der Patienten zu einem Rezidiv. Insbesondere sind nierentransplantierte Patienten im Langzeitverlauf bei erneuter Hospitalisierung von einem Rezidiv der ESBL-Infektion betroffen.

Gibt es die Notwendigkeit für eine migrantenspezifische Transplantationsmedizin?

Öztürk A., Wunsch A., Halwai I., Viebahn R.

Knappschaftskrankenhaus Langendreer, Chirurgische Klinik, Bochum, Germany

Einleitung: Einzelfälle, die in der Presse große Beachtung finden, veranschaulichen die Schwierigkeiten, die bei der Organtransplantation bei Patienten mit Migrationshintergrund auftreten können. Wir haben aus diesem Grund die zahlenmäßige größte Gruppe an unserem Zentrum, türkischstämmige Patienten nach Nierentransplantation (ca 5 % des Gesamtkollektivs), näher analysiert.
Methoden: Wir führten eine matched pairs-Analyse von Patienten mit türkischem Migrationshintergrund (t) im direkten Vergleich zu deutschstämmigen Patienten (d), die jeweils in den Jahren 2000-2005 nierentransplantiert worden waren, durch. Die Gruppe t bestand aus 15 weiblichen und 22 männlichen Patienten (Durchschnittsalter 40,3 Jahren (±14,6)). Gruppe d setzte sich aus 14 weiblichen und 23 männlichen Patienten (Durchschnittsalter 40,6 Jahre (±14,5)) zusammen. Für die Auswertung wurden zunächst folgende Daten gesammelt: Geburtsdatum, Alter bei Transplantation, HLA-Missmatch, Kreatininwert im Serum bei Entlassung, 1, 2 und 3 Jahre nach Transplantation, Beginn der Dialyse und Anzahl der ambulanten Kontakte nach Transplantation.
Ergebnisse: Im Levene-Test der Varianzgleichheit bestätigte sich ein adäquates Matching (Alter, Geschlecht, Dialysezeiten). Für die HLA-Diskordanz in der Gruppe t verglichen mit der Gruppe d fanden sich keine signifikanten Unterchiede.

Im direkten Vergleich der Gruppen ergab sich für eine angenommene Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 in der Auswertung der Unterschiede der Kreatinin-Werte nach Entlassung, dem ersten, zweiten und dritten Jahr kein signifikanter Unterschied. Ebenso zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Zahl der ambulanten Kontakte zwischen beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Nach unseren Daten spielt ein Migrationshintergrund für den Langzeiterfolg nach Nierentransplantation keine Rolle. Dass bei der Aufnahme auf die Transplantationswarteliste Probleme für Patienten mit Migrationshintergrund auftreten können, ist unbestritten.

Verbesserung der Schlafapnoe durch Nierentransplantation

Fritz A., Königshausen E., Rump L.-C., Vonend O.

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Germany

Die Anzahl der chronisch niereninsuffizienten Patienten und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die unter Schlafstörungen leiden, liegt mit 80% deutlich über dem der durchschnittlichen Bevölkerung. Dies ist insbesondere durch die vielen Komorbiditäten der Patienten zu erklären und beeinträchtigt in erheblichem Maß die Lebensqualität der Patienten. Ferner wird für dieses Patientenkollektiv eine erhöhte Inzidenz für das obstruktive und insbesondere das zentrale Schlafapnoe-Syndrom mit bis zu 70% in der Literatur beschrieben. Pathogenetisch werden neben kardialen Komorbiditäten der Patienten wie der Linksherzinsuffizienz eine sympathische Überaktivität und Desensibilisierung der Baro- und Chemorezeptoren durch die kontinuierliche Volumenbelastung sowie metabolische Faktoren (Urämie und Azotämie) diskutiert. Zahlreiche Folgeerkrankungen wie ein fixierter arterieller Hypertonus, eine linksventrikuläre Hypertrophie als auch das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse limitieren die Lebenserwartung für Patienten mit Schlafapnoe dramatisch.

Wir postulieren, dass durch eine erfolgreiche Nierentransplantation (NTX) mit Normalisierung der metabolischen Situation sowie des Volumenhaushaltes des Patienten das Schlafapnoe-Syndrom bei niereninsuffizienten Patienten verbessert oder gar heilt werden kann. Um einen direkten Zusammenhang zwischen NTX und Schlafapnoe herstellen zu können, initiierten wir eine prospektive Studie, in der wir ca. 60 Patienten in einem Zeitraum von drei Jahren einschließen werden. Ein Vergleich der Apnoe-Hypopnoe-Indices (AHI) vor und 2 Wochen nach Lebendtransplantation wird zeigen, inwieweit die Schlafapnoe nach NTX sich bereits verbessert. Ferner werden Parameter, wie systolischer Blutdruck und proBNP, die eng mit Schlafapnoe assoziiert werden, mit der Verbesserung des AHI korrelliert. Die Auswertung erster Studiendaten ergab bereits Hinweise auf eine deutliche Reduktion des AHI.

K. Rockenbauch, O. Decker, Y. Stöbel-Richter (Hrsg.)

Kompetent kommunizieren in Klinik und Praxis

Eine gelungene Kommunikation in Klinik und Praxis kommt dem persönlichen Befinden aller Beteiligten zugute - mit günstigen Folgen für therapeutische und ökonomische Ergebnisse.
Das Buch "Kompetent Kommunizieren" leitet leicht verständlich (angehende) Mediziner/innen, Pflegende sowie Lehrende in der medizinischen Ausbildung an, gute Gespräche zu führen.

Die Schwerpunkte:
- Spezifische Grundlagen der Interaktion zwischen Ärztinnen/Ärzten und Patientinnen/Patienten
- Generelle Grundlagen der Kommunikation
- Gesprächstechniken und Gesprächsarten
- Gruppen
- Rollen- und andere Spiele

Der Band eignet sich ebenso zur Unterrichtsvorbereitung für Lehrende wie als Ratgeber und Nachschlagewerk für Ärztinnen/Ärzte, Pflegende und Angehörige verwandter Berufsgruppen.

284 Seiten, Preis: 25,- Euro
ISBN 978-3-89967-330-2

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich,
Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Organspende und Konservierung

Hepatic steatosis in organ donors – Disparity between surgery and histology?

Rey J.W.[1], Wirges U.[1], Dienes H.P.[2], Fries J.W.U.[2]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region NRW, Essen, Germany, [2]Uniklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln, Germany

Background: In times of organ shortage, use of marginal cadaveric livers has become of increased importance to reduce pressing organ demand and increased death rates while awaiting donations. Indisputably, fatty change in donor livers is a risk factor for poor initial function after orthotropic transplantation. However, identifying and rejecting marginal from good donor livers is one of the most difficult surgical tasks. Unfortunately, a liver biopsy and rapid histological diagnosis are rarely performed to identify marginal livers.
Methods: From 2005 to 2008, we investigated 31 livers of organ donors, which were explanted but not transplanted or underwent liver wedge biopsy during organ donation. All livers underwent standard surgery proceedings and were allocated by Eurotransplant International Foundation. After unsuccessful allocation, explanted livers were photographically documented, formalin-fixed and histopathologically analysed.
Results: 5 livers were good organ quality classified by surgery (16%), 13 were acceptable (42%) and 13 poor (42%). In 47% of the livers, a frozen section was performed. 6 of 31 cases (19%) showed macrovesicular and microvesicular steatosis less than 10%. In addition, all 6 cases fulfilled 2 or less extended donor criteria, as defined by the German Medical Association.
Conclusion: More marginal livers from cadaveric organ donors could be transplanted. To extend the transplant pool of liver grafts, liver biopsies should be performed in all cases of poor and acceptable liver grading by surgery. If frozen section analysis is performed, a wedge liver biopsy should be taken from at least two different segments of liver to validate histological results.

Organempfänger mit Metastasen eines undifferenzierten neuroendokrinen kleinzelligen Karzinoms, das vom Spender übertragen wurde

Foltys D.[1], Linkermann A.[6], Heumann A.[1], Hoppe-Lotichius M.[1], Heise M.[1], Schad A.[2], Schneider J.[3], Bender K.[4], Schmid M.[5], Mauer D.[5], Otto G.[1]

[1]Abteilung für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany, [2]Institut für Pathologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany, [3]Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany, [4]Institut für Rechtsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany, [5]DSO Region Mitte, Mainz, Germany, [6]Klinik für Nephrologie und Hypertension, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Germany

Fragestellung: Die Übertragung von Karzinomen durch einen tumorerkrankten Organspender ist selten, das Risiko vor dem Hintergrund eines zunehmenden Spenderalters allerdings erhöht. Die Herkunft maligner Tumoren, ob vom Spender oder vom Empfänger, hat eine ernorme Bedeutung für die weitere Therapie.
Methodik: Es handelte sich um eine postmortale Organspende, nach standardisierter Spendervorbereitung, ohne Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung des Spenders.
Ergebnis:
Fall 1: 4 Monate nach Lebertransplantation zeigten sich bei dem Empfänger verdächtige Leberrundherde. Das initiale CT Abdomen bestätigte die hypodensen Leberraumforderungen. Die Leberbiopsie erbrachte ein vom Spender stammendes kleinzelliges Karzinom (DNA-Fingerprinting). Aufgrund einer Peritonealkarzinose als Kontraindikation zur Retransplantation wurde die Immunsuppression minimalisiert und eine Chemotherapie (CTx) begonnen. Der Patient verstarb 7 Monate nach LTx.
Fall 2: Der Empfänger der rechten Niere erkrankte ebenfalls an Lebermetastasen desselben kleinzelligen Karzinoms, welches vom Spender übertragen wurde (DNA-Fingerprinting). Bei schnellem Tumorprogress wurde eine Chemotherapie

eingeleitet und die Transplantatniere wurde entfernt, um die Immunsuppression beenden zu können. Letztendlich verstarb der Patient nach komplikationsreichem Verlauf.
Der Empfänger der linken Niere erhielt bei Organversagen eine Tx-Nephrektomie. Im Explantat konnten keine Tumormanifestationen nachgewiesen werden.
Schlussfolgerung: Das therapeutische Vorgehen beim Nachweis eines vom Spender stammenden Karzinoms hängt wesentlich vom transplantierten Organ ab. Kann das transplantierte Organ entfernt werden, ist die Immunsuppression überflüssig und das wieder erstarkte Immunsystem müsste den „fremden" Tumor theoretisch abstoßen. Nach den Literaturrecherchen sollte trotzdem eine zusätzliche Chemotherapie eingeleitet werden. Um das Risiko einer Übertragung maligner Tumoren bei der Organspende zu minimieren, sollte über eine CT-Thorax/-Abdomenuntersuchung vor der Organspende, besonders bei älteren Spendern, diskutiert werden.

HMGB1 – ein neuer Parameter in der verzögerten Transplantatfunktion

Abendroth D.K.[1], Marzinzig M.[1], Kaden J.[2]

[1]Universität Ulm, Chirurgisches Zentrum, Ulm, Germany, [2]Vivantes Klinikgruppe, Berlin, Germany

High mobility group box 1 (HMGB1) ist ein alter nuklearer Faktor (NF), freigesetzt als früher Mediator der Inflammation und Destruktion. In einer retrospektiven Studie evaluierten wir HMGB1 klinisch in der verzögerten Transplantatfunktion (DGF) und verglichen den Parameter mit Indolamin 2,3 dioxygenase (IDO) nach allogener Nierentransplantation. Die Besonderheit der Untersuchung lag in der Einbeziehung von Spenderseren.
Methoden und Material: Sera von 5 Gruppen wurden untersucht: Gr.I, Dreifach-Medikation, Primärfunktion (PF), keine Abstoßung=29; Gr.II, Induktionsbehandlung mit ATG-F, PF, keine Abstoßung, n=24; Gr.III, Abstoßung, n=10; Gr.IVa, Dreifach-Medikation, DGF, n=16; Gr.IVb, Induktionsbehandlung mit ATG-F, n=24. Die Bestimmung des HMGB1 erfolgte mittels Enzym-Immunoassay.
Ergebnisse: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für HMGB1 der Spenderseren zwischen PF und DGF (Gr. I+II vs. IVa+b). Der Verlauf nach Transplantation zeigte einen Unterschied für HMGB1 noch nach 14 Tagen zwischen den Gruppen mit PF und DGF (3,23±1,28 ng/ml vs. 6,65±1,08ng/ml). Die Tage, bis das Kreatinin unter < 200µmol/l fiel, waren ebenfalls hoch signifikant unterschiedlich (9,66±10 (PF) vs. 25,8±14 (DGF)). Die Korrelation zum HMGB1 war mit r^2=0,718 hoch und signifikant. Das erhöhte IDO zeigte das inflammatorische Potenzial der Dialyse.
Schlussfolgerung: Die hier gezeigten Ergebnisse zeigen erstmals eine Korrelation von HMGB1 und IDO im Zusammenhang von verzögerter Transplantatfunktion und Abstoßung. Bereits im Spender scheint das Ausmaß der Schädigung prädiktiv bestimmbar. Die Möglichkeiten der positiven Beeinflussung durch einen polyklonalen Antikörper konnten ebenfalls aufgezeigt werden. Erhöhte HMGB1-Werte könnten für die weiter bestehende Aktivität der angeborenen Immunsystems über den Toll-like Rezeptor 4 sprechen.

Vergleich von Levokardiographie und Echokardiographie zur Evaluation älterer Spenderherzen, reicht die Echokardiographie aus?

Polster F.[1], De la Chevallerie M.[2], Schmidt G.[2], Krüger R.[1], Grauhan O.[2], Wesslau C.[1], Hetzer R.[2]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Nord-Ost, Berlin, Germany, [2]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany

Fragestellung: Zum Standard der Spenderherzevaluation gehört die Echokardiographie, deren Bedeutung durch die Verwendung immer älterer Spenderherzen zur Vermeidung spenderherzvermittelter Erkrankungen zunimmt. Die Echokardiographie ist in ihrer Qualität stark untersucherabhängig. Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden ältere Herzspender (40 bis 65 Jahre) mittels Koronarangiographie und Levokardiographie vor Organentnahme untersucht.
Methodik: Im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2005 wurden in der DSO-Region Nordost 626 Organspender gemeldet. 191 (30.5%) erfüllten die Studien- und Herztransplantations- (HTX) Kriterien. 149 Spenderherzen (78%) wurden angiographisch untersucht, von denen 127

(85%) eine Levokardiographie erhielten. Bei 110 (73%) Herzspendern lagen Levokardiographie und Echokardiographie vor (mittleres Alter 51 Jahre). Von diesen wurden 66 (60%) transplantiert (mittleres Alter 50 Jahre). Intraindividuell untersucht und verglichen wurden Ejektionsfraktion (EF in %, ANOVA), Wandbewegungsstörungen (T-Test) und welche Spenderherzen transplantiert wurden.

Ergebnisse: Levokardiographische (Mittelwert 69%) und echokardiographische EF (Mittelwert 64%) korrelieren nicht, sie unterscheiden sich signifikant (P = 0,0001). Die levokardiographische EF transplantierter Spenderherzen war signifikant besser (71%) als die nichttransplantierter (66%) (P = 0,002). Echokardiographisch war der Unterschied auf niedrigerem Niveau signifikant (P = 0,03). Die Häufigkeiten levokardiographisch und echokardiographisch diagnostizierter Wandbewegungsstörungen unterschieden sich nicht (P = 0,7). Wenn Wandbewegungsstörungen levokardiographisch diagnostiziert wurden, dann wurden diese Herzen im Vergleich zu den echokardiographischen signifikant weniger transplantiert (P = 0,018).

Schlussfolgerung: Echokardiographische und levokardiographische Spenderherzevaluationsergebnisse unterscheiden sich signifikant in ihren Ejektionsfraktionswerten. Wenn Wandbewegungsstörungen levokardiographisch diagnostiziert werden, haben diese einen Effekt auf die Spenderherzauswahl, nicht jedoch die echokardiographischen. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass echokardiographische Spenderherzevaluationsergebnisse in ihrer Qualität und Aussagekraft dringend überdacht werden sollten.

Development of a reliable ex-vivo circuit for extended donor lung repair

Wipper S., Martens B., Duprée A., Schirmer J., Pahrmann C., Reichenspurner H., Wagner F.M.

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik- und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Germany

Objective: Expansion of donor pool by development of a reperfusion circuit (RC) for donor-lung repair using ischemic damage as initial challenge

Material and methods: RC consisted of rotary blood-pump, heparin coated deoxigenator, reservoir and tubing. Pig lungs were harvested after Perfadex preservation (40ml/kg) to be reperfused for 6 hours after 90 minutes warm ischemia. Three study groups were analysed: Group I (n=5, priming with whole-blood+HES10%), group II (n=8, whole-blood+HES10%+leukocyte filter) and group III (n=7, Steen-solution+ washed erythrocytes+leukocyte filter). Perfusion started at 21 °C to reach 37 °C within 30 minutes, ventilation started at 32 C (FiO2=0,3).

Respiratory and hemodynamic parameters were monitored pre-harvest and hourly during reperfusion. Wet-dry ratios were calculated pre-/post-reperfusion, semi-quantitative histological assessment performed by light microscopy.

Results: 40% of lungs in group I and 37,5% in group II failed at 3 and 4 hours after reperfusion due to macroscopic irreversible edema formation, whereas all lungs in groupIII maintained normal function throughout 6 hours. Correspondingly post-reperfusion wet-dry ratios (Gr. I 9,3 2,4; Gr. II 7,0 1,0, Gr. III 3 0,3; p=0,001), pulmonary compliance at study-endpoint (Gr. I 22 15ml/cmH_2O vs. Gr. II 37 6 vs. Gr. III 47 7, p=0.001) as well as pulmonary oxygenation index [POC= (partO_2-pvenO_2)/fiO_2] (Gr. I 228 155mmHg vs. Gr. II 292 81 vs. Gr. III 371 52, p=0.03) reflected well macroscopic status. PVR was significantly elevated throughout reperfusion in all groups. Histology revealed diffuse interstitial edema with abundant (Gr.I) or occasional sites (Gr.II) of local inflammation, in group III intact parenchyma.

Conclusions: Prolonged maintenance and repair of ischemically predamaged lungs is feasible for 6 hours in a specifically designed RC and appropriate priming solution.

Reconditioning of donor lungs after brain death induced dysfunction

Wipper S., Duprée A., Lindner J., Schirmer J., Pahrmann C., Reichenspurner H., Wagner F.M.

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Germany

Objective: Aim of the study was to investigate if our previously established model for ex-vivo reconditioning of pulmonary grafts allows reversion of brain death (BD) induced injury.

Material and methods: BD was induced by rapid intracranial balloon inflation (n=6) or not induced (control, n=6). 4 hours after BD-induction heart-lung-block was explanted after Perfadex preservation to be reperfused for 6 hours. Perfusion circuit consists of rotary-blood-pump, leukocyte-filter, heparin coated deoxigenator, tubing and reservoir. System was primed with washed erythrocytes and Steen-solution (1:1; Hb5,5 mg/dl). Reperfusion started at 21 C to reach 37 C within 30 minutes, ventilation at 32 C (FiO2=0,3). Respiratory and hemodynamic parameters were monitored pre-harvest and hourly during reperfusion. Wet-dry ratios were calculated pre-/post-reperfusion, semiquantitative histological assessment performed by light microscopy.

Results: All lungs were perfused for 6 hours. Control lungs showed no significant change throughout the study. BD lead to significant reduction (vs.control) of pulmonary compliance (35 4,3 vs. 47 2,9ml/ cmH_2O; $p<0,05$), increase of PVR (322 73 vs.193 97dynes; $p<0,05$), while gas-exchange remained unchanged (partO_2index 277 73 vs. 269 57mmHg; p=n.s.). Further deterioration occurred during first hour of reperfusion (BD vs.control: compliance 22 4,6 vs. 35 7,1ml/cmH_2O; PVR 1356 626 vs. 718 176 dynes). However, lungs recovered after 3-4 hours to control values remaining stable until study-end-point.

Histologically BD induced diffuse interalveolar edema with massive cellular infiltration in all lobes which completely normalized at the end of reperfusion.

Conclusions: BD lead to severe pulmonary injury with only mild impact on gas exchange. Extended in-vitro reperfusion in our circuit allowed reconditioning, reversal of damage and optimization of graft function.

Kurze hypotherme Oxygenierung verbessert die postischämische Erholung von Fettlebern und ändert zelluläre Reaktionsmuster von Nekrose zu Apoptose und Autophagie

Stegemann J.[1], Hirner A.[2], Minor T.[2]

[1]Chirurgische Uniklinik Bonn, Sektion Chir. Forschung, Bonn, Germany, [2]Chirurgische Uniklinik Bonn, Bonn, Germany

Fettlebern sind besonders anfällig für mitochondriale Veränderungen und resultierende Organdysfunktion nach kalter Langzeitlagerung. Hier sollten Möglichkeit und Wirkungsweise einer endischämischen „Konditionierung“ von Fettlebern durch kurzzeitige hypotherme Oxygenierung vor Reperfusion untersucht werden. Durch 2-tägiges Fasten und anschließende Fütterung von fettfreier, kohlenhydrathaltiger Kost wurde eine histologisch dokumentierte makrovasikuläre Fetteinlagerung in den Leberzellen bewirkt.

Die Fettlebern der Kontrollgruppe wurden nach Entnahme mit 60 mL HTK-Lösung durchspült und anschließend für 20 h bei 4°C gelagert.

Postkonditionierte Fettlebern wurden vor Ablauf der 20 h Kälteischämiezeit für 90 min über die Vena Cava mit gasförmigem Sauerstoff persuffliert.

Die Beurteilung der postischämischen Organviabilität erfolgte anschließend während 120 min isolierter Reperfusion in vitro.

Dabei ergab sich eine 5-fache, signifikante Reduktion der parenchymalen (ALT, LDH) und mitochondrialen (GLDH) Enzymfreisetzung bei den postkonditionierten Lebern. Des Weiteren kam es zu einer Verdopplung der funktionellen + metabolischen Erholung (Galle-Produktion, Sauerstoffverbrauch und ATP-Gehalt im Gewebe) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auf molekularer Ebene war die zelluläre Autophagie (LC3B-Spaltung; Proteinexpression von Beclin-1) der Fettlebern sowohl nach Konservierung als auch nach Reperfusion deutlich beeinträchtigt (<50% der Norm), wohingegen sich die Werte durch Postkonditionierung normalisierten.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe bewirkte die Postkonditionierung ebenfalls eine Erhöhung der Caspase-9-Spaltung ($p<0,5$) sowie der Caspase-3-Enzymaktivität (Faktor 1,5).

Dagegen fanden sich (der parenchymalen Enzymausschüttung entsprechend) reichlich histologische Anzeichen von Nekrose im Gewebe unbehandelter Lebern, während wir bei den persufflierten Organen größtenteils intakte Zellen vorfanden. Durch die O2-Persufflation kommt es zu einer weitgehenden Erhaltung der mitochondrialen Funktion und verbesserter Organfunktion. Die Wiederherstellung normaler Autophagieraten durch Postkonditionierung könnte einen Schutzmechanismus darstellen, welcher die zelluläre Homöostase aufrechterhält und zum Überleben des Gewebes beiträgt.

Effect of warm perfusion with histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin solution on the metabolism of human endothelial cells

Schopka S., Pühler T., Rupprecht L., Hirt S., Lehle K., Schmid C.

Universitätsklinikum Regensburg, Herz- und Thoraxchirurgie, Regensburg, Germany

Background: Cold organ preservation is a widely accepted concept for heart transplantation. However, not only ischemia but also low temperature induces isolated endothelial cell (EC) damage. In our present study, we analyzed the influence of warm and cold preservation on EC metabolism and vitality.
Method: A confluent monolayer of human saphenous vein EC (HSVEC) was incubated with NaCl (0.9%), University of Wisconsin (UW), and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution at 4°C and 37°C. After 6 hours, the cells were re-cultivated for 24 and 48 hours with nutrient solution (reperfusion) under standard culture conditions. The mitochondrial activity (MTS-assay), the ATP concentration, and the cell count were analyzed relative to control cells (= incubation with nutrient solution).
Result: At 4°C, there was no difference with regard to ATP content and mitochondrial activity in all three groups. Subsequent reperfusion was successful in all cases. After 6 hours at 37°C, MTS and cell count decreased to 30-70% in all solutions. Incubation with UW additionally increased the ATP turnover in EC. Reperfusion resulted in complete regeneration for HKT, while treatment with NaCl and UW did not allow cell regeneration in nutrient solution.
Conclusion: Hyperthermic preservation with UW increased the ATP consumption, which compromised EC regeneration. Treatment with HKT solution did not affect mitochondrial activity. Best EC preservation and regeneration were achieved with HKT solution.

Die Kombination aus niedrigem Perfusionsdruck und hohem PEEP reduziert die Ödembildung bei isoliert flushperfundierten und beatmeten Schweinelungen

Kirschbaum A.[1], Schumann S.[2], Schliessmann S.[2], Göbel U.[3], Passlick B.[1], Guttmann J.[2]

[1]Uniklinik Freiburg, Thoraxchirurgie, Freiburg, Germany, [2]Uniklinik Freiburg, Experimentelle Anästhesiologie, Freiburg, Germany, [3]Uniklinik Freiburg, Anästhesiologie, Freiburg, Germany

Fragestellung: Eine Flushperfusion mit einer gekühlten Lungenprotektionslösung via Pulmonalarterie ist das Standardvorgehen bei der Lungenexplantation. Da die Perfusion rasch durchgeführt wird, besteht ein gewisses Risiko, dass sich ein hydrostatisches Lungenödem mit negativen Folgen auf die Organfunktion entwickelt. Unsere Studie untersucht, ob ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) in der Lage ist ein solches Ödem zu verhindern.
Methodik: Wir führten an einer isolierten und beatmeten Schweinelunge eine Flushperfusion mit einer kaliumarmen Dextranlösung via Pulmonalarterie bei zwei unterschiedlichen Druckniveaus (PAP) durch (niedriger PAP: 27 mmHg, hoher PAP 40 mmHg). Der PEEP wurde auf zwei Höhen eingestellt: niedriger PEEP: + 4cm H20; hoher PEEP +8 cmH^2O. Wir bildeten insgesamt 4 Gruppen (je 7 Lungen): niedriger PAP – niedriger PEEP, niedriger PAP – hoher PEEP, hoher PAP – niedriger PEEP, hoher PAP – hoher PEEP. Vor der Perfusion, am Ende und nach 4 Stunden Lagerung bei 4 °C wurden die Lungen gewogen, die dynamische Compliance ermittelt und Histologie entnommen.
Ergebnisse: Die relative Gewichtszunahme der Lungen war geringer bei den niedrigeren PAP-Gruppen (62%/42%), verglichen mit den hohen PAP-Gruppen (133%/87%). Niedriger PAP kombiniert mit einem hohen PEEP zeigte die relativ geringste Gewichtszunahme verglichen mit allen anderen Gruppen ($p < 0,05$).
Schlussfolgerung: Die Ödembildung bei isolierten flushperfundierten Lungen kann nur durch die Kombination von niedrigem PAP und hohem PEEP wirkungsvoll reduziert werden. Liegen hohe PAP-Drücke vor, so kann selbst ein hoch eingestellter PEEP das Auftreten eines Lungenödems nicht verhindern.

Intestinal und multiviszeral Transplantation: Spendererkennung und -management

Fischer-Fröhlich C.-L.[1], Lauchart W.[1], Steurer W.[2]

[1]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Baden-Württemberg, Stuttgart, Germany, [2]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Germany

Intestinal- (ITX) und Multivisceral-Transplantationen (MTX) sind lebensrettend für Patienten, die an den Komplikationen der langfristigen totalen parenteralen Ernährung leiden. Wir berichten über die Erfahrungen der Spendekoordination.
Methode: Von Jan. 2006 bis Mai 2008 wurden alle hämodynamisch stabilen Spender ohne abdominelle Verfettung oder Verletzung an Eurotransplant für die Dünndarmallokation gemeldet. ITX-/MTX-Empfänger haben atrophierte Bauchhöhlen, eine akzeptable Größenübereinstimmung ist nur bei schlanken Spendern zu erwarten.
Jeder Spender sollte enteral ernährt sein. Während der Organentnahme-OP (1h länger) entscheidet sich, ob der Dünndarm transplantierbar ist.
Ergebnisse: Alle regionalen Empfänger (ITX=1, MTX=2) erhielten ein Transplantat, zwei ITX für Empfänger anderer Regionen wurden realisiert. Die Spender hatten einen niedrigen BMI und eine kurze Intensivliegezeit. Die Organkonservierung erfolgte viermal mit Custodiol und einmal mit UW-Belzer. Für die MTX wurden Leber, Duodenum, Pankreas, Dünndarm und Magen en bloc entnommen. Bei allen ITX wurden Leber und Pankreas transplantiert. Alle Dünndarmtransplantate funktionieren. Bei 35 bzw. 44 Spendern gab es keine Empfänger mit Größenübereinstimmung bzw. keine medizinische Eignung.
Schlussfolgerung: Für die Dünndarmtransplantation reicht ein Standardspendeprotokoll aus, das jeden „schlanken“ Spender einschließt. Die Dünndarmkonservierung mit Custodiol ist möglich.

Spender, BMI	Beatmungszeit	Diagnosen	Dünndarm-Transplantat	Ergebnis: oral ernährt
19 J.,w, 21.7 kg/m^2	30 h	SHT, schwere Lungenkontusion, retroperitoneales Hämatom, mehrere Frakturen	ITX (lokal)	>30Mo.
14 J.,w, 17.3 kg/m^2	52 h	SHT, Lungenkontusion, Thorax-Drainage	ITX (ET-Bereich)	>12Mo.
18 J.,w, 21.3 kg/m^2	59 h	ICB (AV-Hämangiom)	MTX (lokal)	>8Mo.
19 J.,m, 20.1 kg/m^2	69 h	SHT, Lungenkontusion, primär instabil, mehrere Frakturen	MTX (lokal)	>4Mo.
12 J.,m, 18.3 kg/m^2	24 h	SHT, Reanimation, Aspirationspneumonie, ventriculo-peritonealer Shunt	ITX (ET-Bereich)	>1 Mo.

Graft cold preservation in new Z44 solution over 2 weeks: Results on rat superior mesenteric artery (RSMA) and human internal mammary artery (HIMA)

Garbe S.[1], Zatschler B.[1], Dieterich P.[1], Rauen U.[2], Matschke K.[3], Deussen A.[1]

[1]Institut für Physiologie, TU Dresden, Dresden, Germany, [2]Institut für Physiol. Chemie, Univ. Klinikum Essen, Essen, Germany, [3]Herzzentrum Dresden, Univ. Klinik an der TU Dresden, Dresden, Germany

The perspective of tissue banking requires prolongation of current vessel protection protocols and further improvement of graft quality.
We assessed the efficacy of different storing solutions including physiological saline solution (PSS), sodium chloride (NaCl), histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) and a new potassium-chloride and N-acetylhistidine enriched solution (Z44) on vasodilatory function after prolonged cold storage (4°C). RSMA and HIMA seg-

ments (1.5-3 mm diameter) were studied in a Mulvany apparatus at 37°C (PSS) and a vessel wall tension equivalent to an intraluminal pressure of 100 mm Hg. Following constriction with noradrenaline dose-response curves of acetylcholine (Ach, 10-9-10-4.5) and sodium nitroprusside (SNP, 10-9-10-4) were determined immediately after preparation (2-4 h) and after prolonged storage.
RSMA stored in PSS more than 2 days did not develop any vessel tone, whereas vessels stored in Z44 or HTK did develop tone even after 4 days. However, failure rate to develop tone was higher after storage in HTK ($p<0.05$). Similarly, tone development failed in HIMA after 1 day NaCl or PSS storage, whereas after 4 days storage in Z44 solution endothelium-dependent and -independent relaxations were fully maintained. Contributions of NO, prostaglandins and EDHF to acetylcholine-induced relaxations were unchanged at this time. Z44 solution augmented with the iron chelators desferal (100 µM) and LK 614 (20 µM) protected endothelium-dependent HIMA relaxations up to 2 weeks (Ach relaxation 40%) and SNP-induced relaxation up to 3 weeks.
In conclusion, Z44 solution allows effective cold storage of RSMA and HIMA vessels with excellent protection of endothelial function and dilatory capacity over 2-3 weeks.

Energiestatus and Lipidperoxidation: Vergleich von kalter Lagerung, Maschinenperfusion und retrograder Sauerstoffpersufflation

Treckmann J.[1], Nagelschmidt M.[2], Minor T.[3], Mathe Z.[1], Paul A.[1]

[1]Universitätsklinik Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universität Köln, Institut für experimentelle Medizin, Köln, Germany, [3]Universitätsklinik Bonn, Sektion Chirurgische Forschung, Bonn, Germany

Fragestellung: Maschinenperfusion (MP) und retrograde Sauerstoffpersufflation (ROP) als Alternativen zur kalten Lagerung (CS) haben das Potential, die Organfunktion nach Transplantation insbesondere von marginalen Organen zu verbessern. In einer experimentellen Studie verglichen wir die Effekte von CS, ROP and MP bezüglich Lipidperoxidation and Energiestatus in einem Autotransplantationsmodell am Schwein.
Methoden: Nieren von 21 Schweinen wurden in situ einer Warmischämie von 60 Minuten ausgesetzt. Die Nieren wurden dann für 4 Stunden entweder bei 4° C retrograd mit Sauerstoff persuffliert, maschinenperfundiert oder kalt gelagert. Anschließend erfolgte die Autrotransplantation nach kontralateraler Nephrektomie. Nach Tötung der Tiere am 7. postop. Tag wurden zusätzlich zu den klinischen Daten an Nierenbiopsien der Gehalt an ATP, Malondialdehyd und weitere Parameter bestimmt. Normale Nieren von 13 Tieren aus anderen Experimenten dienten als Kontrollen. (BL).
Results: 3 Schweine mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, eins in der ROP-Gruppe, zwei in der MP-Gruppe. Nur in der ROP-Gruppe überlebten alle Tiere den Beobachtungszeitraum. Zwei Tiere in der MP-Gruppe und 3 in der CS-Gruppe starben in der Urämie. Die Nierenfunktion war signifikant beser nach ROP als nach MP. Die Werte für ATP im Gewebe zeigten signifikant niedrigere Werte für CS und ROP verglichen mit BL und MP. Die Werte für Malondialdehyd als Marker für eine vermehrte Lipidperoxidation waren signifikant erhöht für MP gegenüber allen Gruppen.
Schlussfolgerung: Nach ROP zeigte sich eine bessere initiale Funktion der transplantierten Nieren als nach MP und CS. In der MP-Gruppe war Malondialdehyd signifikant erhöht möglicherweise bedingt durch endotheliale Schäden.

Pankreas

Erste Erfahrungen mit de novo Advagraf nach simultaner Pankreas-/Nierentransplantation (PNTX)

Schenker P.[1], Klein T.[2], Claas S.[1], Ertas N.[1], Krämer B.[2], Viebahn R.[1]

[1]Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Chirurgische Klinik, Bochum, Germany, [2]Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik I, Herne, Germany

Fragestellung: Advagraf (ADV) ist eine Tacrolimusformulierung zur Einmalgabe täglich. De novo Studien nach Leber- und Nierentransplantation sowie Konversionsstudien liegen vor. Über eine ADV-basierte de novo Immunsuppression (IS) nach PNTX ist wenig bekannt.
Methodik: Zwischen 09/2007 und 09/2008 erhielten 13 Patienten nach PNTX eine de novo IS mit Advagraf, MMF (2g), Steroiden und Thymoglobulin (1,5 mg/kg/KG). Die initiale ADV-Dosis betrug 0,15 mg/kg/KG. ADV-Dosis, ADV-Talblutspiegel, Patienten- und Transplantatüberleben sowie das Auftreten akuter Rejektionen wurden untersucht.
Ergebnis: Das Patienten-, Nieren- und Pankreastransplantatüberleben betrug nach einer mittl. Nachbeobachtungszeit von 5,9 Monaten 100%, 100% und 92%. Bei einem Pat. erfolgte die Transplantatpankreatektomie bei Transplantatthrombose. Bei 5/13 Pat. (38%) wurde eine Abstoßung bioptisch gesichert.
Schlussfolgerung: Mit einer Advagraf-basierten IS konnte nach PNTX ein zur Prograf-Therapie vergleichbares Pat.- und Transplantatüberleben beobachtet werden, wobei die Rejektionshäufigkeit mit 38% erhöht war. Ursächlich könnten hier interindividuelle Unterschiede in der Dosierung und nur verzögert erreichte Tacrolimustalblutspiegel, insbesondere in Woche 2 und 3, sein. Weiterführende Untersuchungen zur Pharmakokinetik von ADV nach PNTX sind notwendig.

Der Einfluss der Pankreasfunktion auf die Überlebensrate nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation

Halwai I., Wunsch A., Viebahn R.

Knappschaftskrankenhaus Langendreer, Chirurgische Klinik, Bochum, Germany

Einleitung: Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass auch nach einer Nierentransplantation Typ-I-Diabetiker eine deutlich geminderte Lebenserwartung haben. Wir untersuchten, inwiefern eine adäquate Pankreastransplantatfunktion protektiv wirken kann.
Methoden: Von Juni 1994 bis zum Dezember 2001 wurden 336 Pankreas-Nierentransplantationen in unserem Zentrum durchgeführt. Nach Ausschluss von Mehrfachtransplantationen und Transplantationen bei Typ-II-Diabetikern wurden 191 Pankreas-Nieren-Transplantationen jeweils vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum 1. Januar 2008 analysiert. Aus diesem Kollektiv wurden weiterhin 41 Matched Pairs gebildet, welche bei definierten Kriterien hohe Kongruenz aufwiesen. Die Patientengruppen wurden hinsichtlich Gesamtüberleben sowie diabetischer Spätkomplikationen (arterielle Hypertonie, KHK, pAVK, diabetische Retinopathie,

Woche	Dosis mg/d	Cmin ng/ml	Dosis mg/kg/KG
1	10,7±4	11,2±5,7	0,13
2	14,5±6	7,5±2,7	0,17
3	16,7±6	9±5	0,2
4	16,4±7,5	14,3±7,2	0,19
5	16,22±8,5	11±3,2	0,21
6	17,5±11.1	9,3±3,9	0,21
7	16,7±9,4	11,4±4,9	0,20
8	20,8±9,8	12,2±7,7	0,25

diabetische Polyneuropathie und Uropathologien) untersucht.
Ergebnisse: Wir hatten eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 104,5 Monaten bei einer Spannweite von 164 Monaten. Im Gesamtkollektiv zeigte sich nach Auswertung folgende Konstellation (Überlebenszeiten: Mittelwert in Mon.): Keine Organfunktion 83,9 ± 50,22, volle Organfunktion 111,9 ± 25,97, Teilfunktion des Organs 88,0 ± 9,17.
Bei der Matched Pairs-Analyse ergaben sich folgende Resultate: Keine Organfunktion 86,00 ± 51,21, volle Organfunktion 116,71 ± 24,73.
Für $p < 0,1$ zeigte sich in beiden Auswertungen ein signifikant besseres Überleben für die Gruppe mit erhaltener Pankreasfunktion im t-Test.
Bezüglich der diabetischen Komplikationen wiesen die untersuchten Parameter bei Patienten mit postoperativer Normoglykämie eine signifikant geringere Tendenz zur Progression bzw. zum Neuauftreten auf als die Vergleichsgruppe mit voller postoperativer Organfunktion.
Schlussfolgerung: Die Normoglykämie durch ein funktionierendes Pankreas-Transplantat führt im langjährigen Verlauf zu deutlich höheren Überlebensraten und einer Abschwächung bzw. Verzögerung in der Ausbildung des diabetischen Spätsyndroms.

The threshold of regeneration in murine alloxan-induced diabetes

Schremmer-Danninger E.[1], Raggi M.C.[1], Nelson P.[2], Huss R.[3], Stangl M.J.[1]

[1]Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Transplantationschirurgie, München, Germany, [2]Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinische Biochemie, München, Germany, [3]Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Pathologie, München, Germany

Objective: Inducing murine diabetes by alloxan requires a standardized protocol concerning pH, temperature and time during preparation of alloxan-solution and the precise dose adjusted to body-weight (bw). Long-term diabetes is achieved with blood-glucose levels between 300 to 360mg/dl. Levels beneath will result in self-healing. The threshold of 300mg/dl has to be reached, otherwise one cannot be sure whether therapy is reasonable.
Methods: Alloxan-solution was administered to 12 week-old Balb/cAnNHsd-mice (group 1, n=3, 35mg/kgbw; group 2, n=20, 60mg/kgbw; group3, n=23, 70mg/kgbw; group 4, n=20, 80mg/kgbw; group 5, n=3, 140mg/kgbw). The protocol included
1) adjusting pH before i.v. injection,
2) evaluating temperature during preparation prior administration,
3) defining procedure-time,
4) testing alloxan-concentration,
5) determining fasting-time before injection.

Blood-glucose was measured thrice weekly. CD133+-cells were shown by Facs-analysis from taken blood-samples in triplicates. Immunohistochemistry was performed for insulin and glucagon.
Results:
1) pH-value range 4.7 to 5.2,
2) continuous ice/water-bath,
3) procedure-duration 30 min,
4) concentration of 70 mg/kgbw weight-adjusted,
5) 2 h fasting-time evoked long-term diabetes in 19 out of 20 alloxan-treated mice (60 mg/kgbw: 11 diabetic mice, 80 mg/kgbw: 19 diabetic animals).

Facs-analysis revealed a dose-dependent CD133+-cell release from bone-marrow after alloxan-administration (35 mg/kgbw: 51.22% of total, 70 mg/kgbw: 20.27%, 140 mg/kgbw: 10.57%). Histology showed clear reduction of insulin-positive beta-cells and recovery if alloxan-administration was not resulting in stable diabetic conditions.
Conclusions: Standardizing the procedure for induction of stable long-term diabetes by alloxan, which can be followed up in the control-group is indispensable, because potent self-healing supported by endogenous stem cells could misrepresent the potency of a therapy. Cell-healing is correlating with CD133+-cell count.

Treatment of isolated rat pancreatic islets with IL-1ra prevents proinflammatory cytokine mediated dysfunction

Schwarznau A.[1], Hanson M.[2], Sperger J.[2], Fernandez L.[2]

[1]Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik/Transplantation, München, Germany, [2]Department of Surgery, Division of Transplantation, Madison, United States

Introduction: The success of islet transplantation is limited by the efficacy of isolation and the durability of the islets. This

can be attributed to a multitude of factors during procurement, isolation and after engraftment. After implantation release of proinflammatory cytokines (PIC) is induced. We evaluated the effectiveness of an IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) in blocking the pro-apoptotic and -necrotic effects of exogenous IL-1b, TNFa, and IFNg on cultured rat islets.

Material and Methods: Purified rat islets were cultured ± cytokines (1000 U/mL TNFα, 1000 U/mL IFNγ, 50 U/mL IL1β) and ± IL-1ra (10 µg/ml). Group 1 (Untreated islets), Group 2 (Islets plus cytokines), Group 3 (Islets plus cytokines plus IL-1ra). Islet function and viability was assessed by multi-parametric flow cytometry, glucose stimulated insulin-secretion-assay (GSIS), quantitative RT-PCR and nitrite determination.

Results: Co-culture with IL-1ra prevented PIC induced islet impairment which was indicated by reduced cellular viability, increased apoptosis, diminished mitochondrial stability (MMP) and reduced GSIS. Viability: Gr. 1 (92.5%), Gr. 2 (66.4%), Gr. 3 (95%). Apoptosis: Gr. 1 (4 %); Gr. 2 (15.1%); Gr. 3 (2.8%). MMP: Gr. 1 (84.23%), Gr. 2 (58.2%), Gr. 3 (74.1%), GSIS: Gr.1 (8.4); Gr. 2 (1.77); Gr. 3 (6.0). Also the stimulation of iNOS expression and resulting production of nitric oxide (pM) caused by PIC was prevented by IL-1ra Gr.1 (46.3), Gr.2 (262,6), Gr.3 (36.5).

Summary: IL-1ra treatment improved viability and function of islets significantly. IL-1ra treatment of isolated islets provides a beneficial protection against PIC that is elicited during isolation and engraftment.

En-bloc-Transplantation von Niere und Pankreas eines kindlichen Spenders

Flecken M., Schenker P., Michalski S., Wunsch A., Viebahn R.

Chirurgische Universitätklinik Ruhr-Universität, Knappschaftskrankenhaus, Bochum, Germany

Einleitung: Die kombinierte Nieren-Pankreastransplantation muss als lebensverlängernde Therapie beim niereninsuffizienten Typ-I-Diabetiker angesehen werden. Wie in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, eignen sich kindliche Organe trotz Alters- und Gewichtsmissmatch sehr gut für die Kobinationstransplantation. Die Implantation erfolgt in der Regel durch Anschluss beider Organe getrennt an die rechte und linke Beckenstrombahn.

Methoden und Material: Für einen 45 jährigen Typ-I-Diabetiker wurden die Organe eines siebenjährigen Jungen angeboten, bei dem nach einem therapieresistenten Asthmaanfall der Hirntod eintrat. Während der Organentnahme (Herz, Leber, Pankreas, beide Nieren) zeigte sich, dass die rechte Niere mit 3 sehr dünnlumigen Arterien versorgt war. Man entschied sich, das Pankreas und die rechte Niere am Aorten-Conduit zu belassen (einschließlich tr. coeliacus). Im Empfängerzentrum erfolgte der Verschluss des proximalen Aortenlumens so, dass der tr. coeliacus gut perfundiert war und die Umstechung aller Lumbalarterien. Niere und Pankreas wurden in üblicher Weise präpariert und über das Aortenconduit nachperfundiert.

Die Implantation erfolgte durch arterielle End-zu-Seit-Anastomose zwischen dem distalen Lumen des Aortenconduit und der A. iliaca communis, die Nierenvene wurde mit der V. Cava, die Pfortader mit der V. mesenterica anastomosiert. Um vaskuläre Abknickungen zu verhindern, wurde das Organpacket retroperitoneal verlagert und fixiert. Nach einer kalten Ischämiezeit von 12.30 h kam es zu einer unauffälligen Reperfusion beider Organe und zu einem unauffälligen postoperativen Verlauf.

Schlussfolgerung: Kindliche Organe können auch bei anatomischen Normvarianten für Kombinationstransplantation beim Diabetiker verwendet werden.

Gewebe/Biomarker/Pharmakologie

Allogene Arterientransplantation bei Gefäßprotheseninfektion oder chronischem Infekt

Richter O.[1], Rohm S.[1], Altermann W.[2], Konrad H.[1], Hauss J.[1], Jonas S.[1]

[1]Universität Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Germany, [2]Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, HLA-Labor, Halle, Germany

Allogene (homologe) Arterientransplantationen stellen eine therapeutische Option im Rahmen der Behandlung der Gefäßprotheseninfektion mit zunehmendem Trend dar. In den letzten 15 Jahren wurden ca. 800 Transplantationen publiziert, ca. 2/3 aller Arterientransplantationen erfolgten mit einem cryokonservierten Präparat. Unser Konzept der Behandlung bevorzugt die Frischtransplantation.

Methodik: Von 11/2000 bis 03/2008 wurden bei n=55 Patienten mit einer Gefäßprotheseninfektion oder chronischen Infektion eine Gefäßrekonstruktion mittels homologer Arterientransplantation durchgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte als extraanatomischer Bypass (n=4), Bifurkationsgraft oder aorto-aortales Graft (n=29), aorto/iliako-femoraler/poplitealer Bypass (n=12), femoro-poplitealer Bypass (n=10). 51 x Frischpräparat, 4 x kryokonserviertes Präparat). Eine Berücksichtigung der Blutgruppe oder der HLA-Typisierung fand nicht statt. Im infektfreien Zustand wurde eine milde Immunsuppression mit Rapamune® angestrebt.

Ergebnisse: Das Patientenkollektiv entspricht den sonstigen Studien (44 x m, 11 x w, ∅-Alter 65,2 Jahre [38,4-82,4]). Während des Nachbeobachtungszeitraumes von durchschnittlich 26,7 Monaten [0,1 - 89,4] konnte keine Reinfektion klinisch, radiologisch und laborchemisch nachgewiesen werden. Die 30-Tage-Letalität beträgt 10,9 %, die Spätletalität 25,5 %. Die in den ersten 30 Tagen verstorbenen Patienten befanden sich noch im septischen Schock oder erlitten einen Myocardinfarkt, die in der Folgezeit verstorbenen Patienten erlagen den Begleitkrankheiten bei bestehender Multimorbidität. Das Gefäßtransplantat zeigte in keinem Fall eine Reinfektion, die transplantatassoziierte Letalität beträgt 0 %. Aneurysmatische partielle Erweiterung der Arterien n=2 (operiert), Stenosen n=2 (1xPTA, 1xBypass). Akute Blutungen traten in n=7 Fällen auf und konnten erfolgreich operativ versorgt werden, Bypassthrombektomien wurden bei 8 Patienten mit reduzierter Ausstrombahn z.T. mehrfach erforderlich.

Schlussfolgerung: Die Arterientransplantation unter Verwendung von Frischtransplantaten konnte als dauerhafter Gefäßersatz erfolgreich angewandt werden. Abstoßungsreaktionen wurden nicht festgestellt.

Vergleich der MUC1-, MUC4- und MUC16-Genexpression und Proteinbiosynthese von auf Amnionmembran kultivierten Limbusepithelzellen mit normalen und pathologischen Gewebe der Augenoberfläche

Kakkassery V., Pauklin M., Steuhl K.-P., Meller D.

Universitätsklinik Essen, Augenklinik, Essen, Germany

Fragestellung: Die limbale Stammzellinsuffizienz zeichnet sich durch eine Konjunktivalisierung der Hornhaut (Pannus), einer Visusminderung sowie, nicht selten, einer Sicca-Symptomatik, aus. Die Transplantation von auf Amnion kultiviertem Limbusepithel stellt eine neuere Therapieform dieser Erkrankung dar. Membran-assoziierte Muzine könnten hierbei eine Rolle in der Tränenfilmintegrität spielen. Ziel der Untersuchung ist es, die MUC1-, 4- und 16-Transkription und Translation in kultivierten Limbusepithelzellen zu charakterisieren und mit Pannus sowie gesunder Kornea und Konjunktiva zu vergleichen.

Methodik: Gesamt-RNA und Proteine wurden von kultivierten Limbusepithelzellen (kLEZ) auf Amnionmembran (AM) und Pannusgewebe isoliert. Kornea und Konjunktiva wurden als Kontrolle verwendet. Die Analyse erfolgte mit Hilfe von Real-Time-PCR und Western-Blot-Techniken.

Ergebnisse: In konjunktivalem Gewebe zeigte sich im Vergleich zu kornealem eine hochsignifikant vermehrte Expression von MUC1 und 4 ($p<0,001$). Die MUC1-Transkription zeigte sich in den kLEZ ($p<0,01$)

im Vergleich zur Kornea vermehrt, die MUC16-Transkription jedoch vermindert (p<0,0001) und die MUC4-Transkription nicht signifikant verändert. Die Expression aller untersuchten Muzine war, im Vergleich zu dem kLEZ, in der Konjunktiva signifikant höher. Pannus und Konjunktiva zeigten in der Genexpression keine Unterschiede auf. Ähnlich der konjunktivalen Muzinexpression zeigte sich im Pannus im Vergleich zu kLEZ und zur Kornea eine hochsignifikante Erhöhung dieser Transkription (p<0,001). Die Untersuchung dieser Muzine auf Proteinebene bestätigte die Unterschiede auf mRNS-Ebene.
Schlussfolgerungen: Konjunktiva und Pannus zeigten eine vermehrte Genexpression und Proteinbiosynthese der membranassoziierten Muzine im Vergleich zur Kornea und kLEZ. Die Ergebnisse zeigen, dass hinsichtlich der Oberflächenmuzine weitgehend physiologische Verhältnisse in auf AM ex vivo expandierten Limbusepithelzellen vorliegen.

Indolamin 2,3 dioxygenase (IDO) als diskriminierender Faktor der Langzeitfunktion nach allogener Nierentransplantation

Abendroth D.[1], Marzinzig M.[1], Kaden J.[2]

[1]Universität Ulm, Chirurgisches Zentrum, Ulm, Germany, [2]Vivantes Klinikgruppe, Friedrichshain, Berlin, Germany

IDO supprimiert die T-Zell-Aktivierung über den Abbau von Tryptophan und wird hochreguliert durch die proinflammatorischen Zytokine IFN-γ und TNF-α. Wir untersuchten den Einfluss dieses Parameters als diskriminierender Faktor der Langzeit-Transplantatfunktion.
Methoden und Patienten: In einer konsekutiv transplantierten Patientengruppe in der Zeit von 10/1989 bis 10/1991 (n=168), einerseits behandelt mit einem "Quadruple drug"-Induktionsprotokoll (QDT, n= 136; ATG-F, CsA, AZA, MP) oder Triple drug (TDT, n=32; CsA, AZA, MP). Wir unterschieden 2 Gruppen von Patienten, alle ohne chirurgische Komplikationen, ohne verzögerte Transplantatfunktion, ohne Abstoßung und ohne Infektionsepisode (incl. CMV) in den ersten 2 Monaten nach Transplantation: Gr. I (n=28) repräsentierte Patienten mit IDO-Spiegeln < 4,0 µmol/L, Gr. II (n=26) > 5,5 µmol/L am 21. Tag nach Transplantation sowie einer Bestätigung dieser Befunde für mindestens 3 Werte. Die Gruppen zeigten keinen statistischen Unterschied der demographischen Daten.
Ergebnisse: Gr. I zeigte 1/5/10 Jahres-Transplantatüberleben von 100/91/71% vs. Gr. II mit 87/54/29% (p<0,001 für das Jahr 5 und 10, alle Daten Todes-zensiert). Das mittlere Überleben zeigte in Gr. I 120 Monate vs. 63 in II. Patienten mit 120 und mehr Monaten des Transplantatüberlebens (n=25, 47%) waren in 80% mit einer QDT behandelt worden, gegeben als "Bolus"-Therapie in 85% der Fälle.
Schlussfolgerung: IDO ist ein neuer Parameter der Immun-Überwachung. Eine IDO-Erhöhung erfolgt deutlich vor dem Kreatinin bei einer Abstoßung. Es fand sich eine signifikante Differenzierung zwischen beiden Gruppen für das Langzeit-Transplantatüberleben. Die Bedeutung der Induktionstherapie könnte im Sinne eines "silencing" Faktors gesehen werden.

Experimentelles in vivo Leberzirkulationsmodell zur Simulation des Adenoviralen Transfers

Matevossian E., Hüser N., Stangl M.

Klinikum rechts der Isar TU München, Chirurgische Klinik, Transplantation, München, Germany

Einleitung: Der Ischämie-/Reperfusionsschaden (I/R) beeinflusst die postoperative Transplantatfunktion nach Lebertransplantation (LTx). Derzeit sind verschiedene zytoprotektive Proteine als Modulatoren von Inflammation sowie Apoptose bekannt, deren adenoviral vermittelte Überexpression den I/R-Schaden signifikant vermindert. Vor diesem Hintergrund besteht der Bedarf für ein experimentelles Leberzirkulationsmodell, was die Nachteile der bisherigen Modelle (wie zeitliche Limitierung der Substanzapplikation, fehlende Organselektion, Minderperfusion und eine artifizielle Zielorganläsion) umgeht.
Methoden und Material: Es wurden Lewis-(RT1)-Ratten mit einem Körpergewicht von 120g verwendet (n = 8). Hierbei wurde nach medianer Laparotomie und Exposition von Tr. coeliacus und V. cava inferior zunächst die rechte V. renalis mittels einer Kanüle (24G) punktiert und in dieser Position fixiert. Simultan zum Clamping der Aorta abdominalis (unterhalb des Tr. coeliacus), der Aa. lienalis, gastrica sinistra et gastroduodenalis wurde

die Testsubstanz in die rechte V. renalis über eine Tropfinfusion (0,2mg/ 2 ml Methylenblau, Applikationsdauer kontinuierlich über 30 min) verabreicht. Hiernach zeigte sich eine deutliche zyanotische (isolierte) Koloritänderung der Leber. Die nach 30 Minuten photometrisch bestimmte Extinktion der suspendierten Leberbiopsien ergab dort eine maximale Anreicherung von Methylenblau (0,890-2,300); demgegenüber zeigte sich keine Extinktion in den anderen suspendierten Geweben (Dick/-Dünndarm, Nieren, Pankreas). Der nach 30 Minuten gemessene venöse pH-Wert betrug 7.10 (±0,02) bei einem Base-Exzess von -5,0 (±1,7) mmol/l rekompensierte sich komplett binnen 15 min.

Zusammenfassung: Das beschriebene Modell ist bereits im Versuchsansatz maximal an die Kreislaufsituation und die Leber als selektives Zielorgan ausgerichtet. Hierbei wird durch entsprechendes vaskuläres Clamping/Declamping unter Berücksichtigung des arterio-venösen zentrifugalen/-petalen Blutflusses eine ausnahmslose Anreicherung der Testsubstanz in der Leber ohne Beeinträchtigung der Organperfusion erreicht.

The pharmacokinetics of Micafungin are not affected by calcineurin inhibitors

Undre N.[1], Dickinson J.[2]

[1]Astellas Pharma Europe, Staines, United Kingdom, [2]Astellas Pharma B.V., Leiderdorp, Netherlands

Introduction: Micafungin is an echinocandin antifungal agent for the treatment of fungal infections in the critically ill; including transplant patients. The potential for drug interactions between micafungin and tacrolimus or cyclosporine, was investigated in two Phase 1 studies in healthy subjects (N=24 in each study).

Methods: Subjects received single intravenous (IV) infusion of micafungin on the morning of days 1, 7, and 16. In addition, all subjects received multiple oral doses of either tacrolimus or cyclosporine twice daily on days 7 to 15 inclusive, with a final dose administered on the morning of day 16.

Results: The geometric mean ratio for micafungin AUCinf on day 7 (Micfungin + CNI) relative to day 1 (micafungin alone) was 1.04 (90% confidence interval [CI]: 1.02, 1.06) for tacrolimus and 1.08 (90% CI: 1.05, 1.12) for cyclosporine coadministration. On day 16, the corresponding rations were 1.05 (90% CI: 1.03, 1.07) and 1.04 (90% CI: 1.02, 1.08) for co-administration with tacrolimus and cyclosporine respectively. Cmax ratios for tacrolimus were 1.08 (90% CI: 1.05, 1.12) on day 7 and 1.11 (90% CI: 1.08, 1.15) on day 16. For cyclosporine, Cmax ratios were 1.03 (90% CI: 0.984, 1.07) on day 7 and 1.02 (90% CI: 0.980, 1.07) on day 16.

Conclusions: There was no evidence for PK interaction between micafungin and multiple doses of CNIs. Coadminstration of micafungin with tacrolimus or cyclosporine had less than 5% and 8% influence on AUC of the two drugs respectively. Steady-state systemic AUC of the two CNIs was not affected.

Überlegungen zur zukünftigen Umsetzung des Gewebegesetzes im Spendebereich – Erfahrungen bei der Gewebespende und -entnahme im Rahmen der Organspende in der DSO-Region Nord-Ost

Nitschke F.-P.[1], Pruß A.[2], Kalus U.[3], Manecke A.[4]

[1]Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation, Hannover, Germany, [2]Immunhämatologie/Blutdepot/Gewebebank, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [3]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin, Berlin, Germany, [4]Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation, Rostock, Germany

Die Anwendung allogener Gewebetransplantate wie Augenhornhaut, Herzklappen und Gefäße sowie muskuloskelettaler Gewebe ist fester Bestandteil der Therapie von Gewebedefekten. Die Gewinnung dieser Gewebe kann nach standardisierten Verfahren im Rahmen einer Organspende erfolgen, wenn auch die Einwilligung zur Gewebeentnahme vorliegt. In der Region Nord-Ost (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern) der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wurde bereits in den neunziger Jahren ein Gewebespendeprogramm im Rahmen der Organspende entwickelt. Durch die Kooperation von Spendekrankenhäusern, DSO/DSO-G und ortsansässigen Gewebebanken war es im Zeitraum der Jahre 2003 - 2007 möglich, bei 71,4% (433/609) der effektiven Organspender Augenhornhaut und bei 70,3% (428/609) muskuloskelettale Gewebe für

Transplantationszwecke zu entnehmen. Die Einwilligung zur Entnahme von Herzen zur Transplantation und zur Herzklappengewinnung lag bei 91,4%. Durch das neue deutsche Gewebegesetz wurde die Gewebespende und -entnahme dem Transplantations- und dem Arzneimittelgesetz sowie den entsprechenden Verordnungen untergeordnet. Deshalb müssen bisher geltende Verfahrensweisen dem Gesetz angepasst werden, um auch weiterhin zu gewährleisten, dass die Entnahme und Übertragung vermittlungspflichtiger Organe stets Vorrang hat, aber auch dem Willen des Verstorbenen bzw. seiner Angehörigen bezüglich der Gewebespende entsprochen wird.

R. Stefan Roß, Michael Roggendorf (Hrsg.)

Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal

2. Auflage

Berufsbedingte Infektionen mit dem Hepatitis B- (HBV), Hepatitis C- (HCV) und dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) sind seit langem gut dokumentiert. Der umgekehrte Weg einer möglichen HBV-, HCV- und HIV-Übertragung von infiziertem medizinischem Personal auf Patienten hat bislang weit weniger Beachtung gefunden. In den letzten Jahren wird man sich jedoch dieses Problems zunehmend bewußter, wie eine nicht nur in der medizinischen Fachwelt kontrovers geführte Diskussion zeigt.
Die durchgehend aktualisierte und erweiterte 2. Auflage der Schrift bündelt das zum Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal derzeit existierende Fachwissen. Die einzelnen Beiträge gehen zunächst auf verschiedene virologische Aspekte der Thematik ein und beschäftigen sich dann ausführlich mit der Epidemiologie perkutaner Verlet-zungen bei medizinischem Personal, möglichen expositionsprophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Virusübertragungen sowie schließlich der komplexen und bislang wenig normierten arbeitsrechtlichen Problematik. Eine auszugsweise Kompilation nationaler und internationaler Empfehlungen zum Umgang mit HBV-, HCV- und HIV-positivem medizinischem Personal beschließt den Band.
Dieses Sammelwerk soll helfen, die teilweise noch immer sehr emotionale Auseinandersetzung um die Beschäftigung virusinfizierten medizinischen Personals zu versachlichen und darüber hinaus einen Beitrag zur Entwicklung zukünftiger verbindlicher Regelungen leisten, die sich um einen möglichst fairen Ausgleich der divergierenden Interessen aller Beteiligten bemühen und insbesondere auch die Belange der berufsbedingt infizierten Mitarbeiter im medizinischen Bereich berücksichtigen müssen.

212 Seiten, ISBN 978-3-89967-411-8, Preis: 15,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550, E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Ethik/Psychosomatik/Lebensqualität

Lebensqualität nach Lebertransplantation

Braun F.[1], Teren K.[1], Günther R.[2], Wilms P.[1], Allmann J.[1], Broering D.C.[1], Küchler T.[1]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel, Germany, [2]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Kiel, Germany

Fragestellung: Lebensqualität (LQ) wird ein zunehmend wichtiges Outcomekriterium in allen Bereichen der Lebertransplantation (LTx). Hintergrund dieser Entwicklung ist die dramatisch angestiegene Patientenüberlebensrate über die letzten 20 Jahre und die damit verbundene Frage nach der Qualität dieses Überlebens.
Methodik: Die Datenerhebung erfolgte mit dem EORTC QLQ C30 in Kombination mit einem spezifischen Lebertransplantationsmodul. Seit 1987 wurden in Kiel 339 Lebertransplantationen durchgeführt. Hiervon konnten bei 128 Patienten Lebensqualitätsdaten erhoben werden. Zusätzlich wurden 40 Patienten der Warteliste in die LQ-Analyse einbezogen. Methodisch erfolgte die Auswertung uni- und multivariat (SPSS 13.0).
Ergebnis: Die lebertransplantatierten Patienten weisen gegenüber einer Kontrollgruppe gesunder Individuen eine nicht signifikant reduzierte LQ (Global Health) und gegenüber den Wartelistenpatienten eine nicht signifikant bessere LQ (Global Health) auf. Im Vergleich der unterschiedlichen Grunderkrankungen haben Patienten mit postalkoholischer Cirrhose und cholestatischer Lebererkrankung eine vergleichbare LQ. Eine Retransplantation geht mit einem signifikanten Verlust an LQ einher. Im Vergleich der postoperativen Immunsuppressiva zeigten Patienten unter Ciclosporin eine bessere LQ als unter Tacrolimus.
Schlussfolgerung: Nachdem es im letzten Jahr gelungen ist ein stabiles System der kontinuierlichen Lebensqualitätserfassung an unserer Klinik zu etablieren, kommunizieren wir hier erste Ergebnisse dieser klinischen Verlaufsevaluation. Die methodische Herausforderung der zukünftigen LQ-Forschung liegt in der Verbindung (gemeinsamen Bewertung) von Überlebens- und Lebensqualitätsdaten. Diese grundsätzlichen Ergebnisparameter gilt es wiederum mit relevanten weiteren medizinischen Parametern wie Immunsuppression, Komplikationsraten, Nebenerkrankungen etc. so zu verbinden, dass innerhalb eines Gesamtmodells die Bedeutung der einzelnen Parameter für den Transplantationserfolg zuverlässiger als bisher bestimmt werden kann.

Medikamentöse Adhärenz und Patientenzufriedenheit nach Nierentransplantation

Rath T., Schallmaier P.

Westpfalz-Klinikum, Medizinische Klinik III, Abteilung für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Kaiserslautern, Germany

Fragestellung: Eine eingeschränkte medikamentöse Adhärenz findet sich bei bis zu 36% aller Patienten nach Nierentransplantation. Generell gilt eine Abschätzung der medikamentösen Adhärenz als schwierig. Eine unzureichende Einnahme der immunsuppressiven Medikation führt zu einer steigenden Rate akuter Abstoßungen sowie zu Transplantatversagen mit Dialysepflichtigkeit. Daher gilt die medikamentöse Non-Compliance als zweithäufigste Ursache des Transplantatverlustes.
Methodik: Durchführung einer anonymisierten Fragebogenaktion mit allen noch transplantierten Patienten des Transplantationszentrums. Einsatz der Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva (MESI nach Götzmann).
Ergebnisse: 331 NTX-Patienten wurden in anonymisierter Form angeschrieben, 167 (50,5%) Fragebögen wurden zurückgesandt. Von den 167 Patienten waren 59% Männer und 41 % Frauen. Über 60% der Patienten waren älter als 50 Jahre und über 60% der Patienten waren mehr als 5 Jahre transplantiert.
28% der Patienten haben keine Nebenwirkungen, aber 40% der Patienten berichten über mittlere bis sehr starke Nebenwirkungen. Wenn Nebenwirkungen auftreten, werden diese als störend empfunden und 54% der Patienten rechnen mit lebenslangen Nebenwirkungen.
87% der Patienten glauben die richtige Dosis einzunehmen und über 70% der Patienten vertragen ihre Medikamente, aber

50% denken, dass die Medikamente ihnen schaden.
Über 90% der Patienten empfinden ihre Transplantatfunktion als gut oder sehr gut und über 90% der Patienten fühlen sich selbst gut oder sehr gut. Dennoch haben 50% der Patienten mehr als 15 MESI-Punkte und weisen somit ein erhöhtes Risiko der Non-Compliance auf.
Schlussfolgerung: Bei Patienten nach Nierentransplantation besteht eine hohe Zufriedenheit hinsichtlich allgemeinem Wohlbefinden und Transplantatfunktion. Dennoch hat nahezu die Hälfte der Patienten ein erhöhtes Risiko für eine fehlende medikamentöse Adhärenz.

Vergesst die Spender nicht – Lebensqualität nach Lebendnierenspende im Langzeitverlauf

Langenbach M.[1], Stippel A.[2], Stippel D.[3]

[1]St. Marien-Hospital Bonn, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Bonn, Germany, [2]Universitätsklinikum Köln, Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Köln, Germany, [3]Universitätsklinikum Köln, Visceral- und Gefäßchirurgie, Köln, Germany

Fragestellung: Die Lebendnierentransplantation (LNTX) ist in Deutschland etabliert und in den überwiegend positiven somatischen und psychosozialen Folgen für die Empfänger gut evaluiert. Die Spender überstehen den Eingriff meist gut. Jedoch ist über ihre Lebensqualität und Zufriedenheit mit dem Eingriff in den Jahren danach wenig bekannt. Wir untersuchten 14 Spender-Empfänger-Paare 2 - 5 Jahre nach der LNTx mit der Fragestellung nach Lebensqualität und Beziehungsentwicklung.
Methodik: 14 Spender-Empfänger-Paare wurden mit dem Wunsch nach einem Interview kontaktiert. 2 Paare verweigerten ein Interview vor Ort, gaben aber telefonisch an, es gehe ihnen gut und es bestünden keine Beziehungsprobleme. Von einem Paar erschien nur die Empfängerin. Es wurden halbstrukturierte qualitative Interviews durchgeführt, in denen wir nach körperlichen und psychischen Beschwerden, Bewertung der LNTx, Körperbild, Gesundheitsverhalten, sozialem Netzwerk und aktuellen Beziehungen fragten. Die Interviews wurden nach Standardverfahren inhaltsanalytisch ausgewertet.
Ergebnisse: Die überwiegende Mehrheit der Spender gab an, sich körperlich und psychisch gut zu fühlen. Zwei Spenderinnen fühlten sich schlechter als vor der Spende, bezogen dies aber nicht auf die LNTx. Die Hälfte hatte leichte Beschwerden im Bereich der OP-Narbe. Kein Spender bereute die LNTx. Unter den Vorteilen der LNTx wurden häufig das gute Ergebnis für den Empfänger und der Stolz auf die eigene Tat genannt, unter den Nachteilen Probleme mit dem Abschluss einer Versicherung und Ärger mit Arbeitgeber wegen Krankenausfallszeiten. Die Spender fühlten sich allgemein nach der LNTx in Vergessenheit geraten.
Schlussfolgerung: Spender integrieren eine LNTx im Allgemeinen erfolgreich in ihre Biographie. Gelegentlich sollten Nachuntersuchungen stattfinden, um die psychosozialen Folgen mit dem Spender zu erörtern.

Ich lebe mit zwei gespendeten Armen – psychologische Betrachtungen zum Empfänger der ersten Transplantation von zwei Armen

Storkebaum S.

TU München, Klinikum rechts der Isar, Psychosomatik, München, Germany

Der Landwirt K.M. hat vor sechs Jahren beide Arme bei einem Unfall verloren. Nun lebt er seit einigen Wochen mit den Armen eines Spenders. Was bedeutet dies alles für ihn, seine Familie und auch das Team der Klinik? Wie sieht sein Coping aus, wie waren seine Erwartungen und seine Vorbereitung? Was qualifizierte ausgerechnet ihn für diese Pioniertat der Chirurgie?
K.M. scheint der Idealpatient zu sein und auch seine Familie ist glücklich, dass es Hoffnung auf ein Ende seiner totalen körperlichen Hilfsbedürftigkeit gibt. Dennoch wird Geduld gebraucht, es kann Jahre dauern, bis er wieder zupacken kann. Eines weiß er aber jetzt schon genau: Diese Arme, diese Hände sind seine Arme, seine Hände. Schwieriger ist es für das im Einsatz für Transplantationspatienten eigentlich geübte Pflegepersonal, mit der ersten Spende fertig zu werden, die so sichtbar ist, ganz anders, als sie es von Lebern oder Nieren gewohnt sind.
Es werden die unterschiedlichen Dynamiken der weltweit ersten beidseitigen Armtransplantation aus psychosomatischer Sicht beleuchtet.

Adherence in der Transplantationsmedizin

Kugler C.[1], Tigges-Limmer K.[2], Schulz K.-H.[3], Spaderna H.[4], Erim Y.[5], Götzmann L.[6], Künsebeck H.-W.[7], Bronisch-Holtze J.[7], Wutzler U.[8], Tapp B.[9], Horstmann D.[10], Albert W.[11]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Germany, [2]Universitätsklinik Jena, Abteilung Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Jena, Germany, [3]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie, Transplantationszentrum und Institut für Medizinische Psychologie, Hamburg, Germany, [4]Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Psychologisches Institut, Abteilung Persönlichkeitspsychologie und Diagnostik, Mainz, Germany, [5]Universitätsklinikum Duisburg-Essen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen, Germany, [6]UniversitätsSpital Zürich, Abteilung Psychosoziale Medizin, Zürich, Germany, [7]Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie, Hannover, Germany, [8]Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Leipzig, Germany, [9]Bund Deutscher Organtransplantierter, Schopfheim, Germany, [10]Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrische Nierenerkrankungen, Hannover, Germany, [11]Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Abteilung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Germany

Die Arbeitsgruppe Adherence in der Transplantationsmedizin hat sich formiert mit dem Ziel einer Standortbestimmung zum Thema, um Schwerpunkte für die klinische Praxis und künftige Forschung für den deutschen Raum zu formulieren. Konsens wurde für folgende Empfehlungen erlangt:
(1) Auch im deutschsprachigen Raum sollte vom Compliance Begriff zum Terminus „Adherence“ übergeleitet werden. Dies kann einen Beitrag dazu leisten, einen kooperativeren Ansatz für die Therapeut-Patienten-Beziehung zu betonen und eine Basis für das praktische Handeln verstärkt zu etablieren.
(2) Konsequentes, engmaschiges Monitoring der Patienten, um Non-Adherence Symptome frühzeitig erkennen und aktiv therapieren zu können. Patientenvertreter sollten gezielt und aktiv einbezogen werden.
(3) Kosten-Effektivitäts-Analysen sind zur Bewertung dieser Maßnahmen aus der monetären Perspektive zu empfehlen.
(4) Verbreitung, Validierung und Anpassung deutschsprachiger Messinstrumente zu einer zuverlässigen Erfassung von Non-Adherence scheinen unumgänglich, um die vorgenannten Ziele und Empfehlungen zu etablieren. Im Rahmen des Konzeptes „Adherence“ ist dabei zu berücksichtigen, dass der Einsatz entsprechender Messinstrumente mit dem Patienten einvernehmlich zu planen und umzusetzen ist.
(5) Entwicklung und Testung interventioneller Strategien, welche eine Optimierung der Adherence im Langzeitverlauf anstreben. Interventionsstrategien, welche erfolgreich in anderen Gruppen chronisch Kranker getestet worden sind, sollten auf ihre Anwendbarkeit bzw. Anpassbarkeit für die Bedürfnisse hiesiger Organtransplantierter geprüft werden. Relevante Subgruppen, wie jugendliche Transplantierte oder Patienten anderer ethnischer Kulturkreise stehen in einem besonderen Fokus Adherence verbessernder Strategien. Im Sinne der Etablierung Adherence fördernder Strategien sollte die Struktur der ambulanten Versorgung eine kontinuierliche Therapeut-Patienten-Beziehung ermöglichen, ergänzt durch ein psychologisches Betreuungsangebot als fester Bestandteil der Transplantationsvor- und -nachsorge.

Ivo Baca, Gabriele Amend

Laparoskopische Kolorektale Chirurgie
Multimediale Operationslehre zu videoendoskopisch ausgeführten Standardoperationen an Kolon und Rektum

A4-Format, 348 Seiten + DVD, ISBN 3-89967-307-7, Preis: 66,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Transplantationsmedizin Varia

Maligne Tumoren nach Nierentransplantation am Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg

Apel H., Walschburger-Zorn K., Wullich B., Engehausen D.G.

Universitätsklinikum Erlangen, Urologische Universitätsklinik mit Poliklinik, Erlangen, Germany

Einleitung: Die allogene Nierentransplantation stellt bei dialysepflichtigen Patienten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz die optimale Nierenersatztherapie dar. Trotz aller Vorteile ist die postoperative Entwicklung von malignen Tumoren hierbei ein bekanntes Problem.
Methodik: Retrospektive Analyse anhand des eigenen Patientenkollektivs von 1882 durchgeführten Nierentransplantationen am Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg hinsichtlich Inzidenz und Art von Tumorentwicklung postoperativ im Zeitraum von 1966 bis 2005.
Ergebnisse: Von 1882 transplantierten Patienten konnte in 221 Fällen (11,7 %) eine Karzinomentstehung nachgewiesen werden. Bei 150 Patienten handelte es sich dabei um Nicht-Hauttumore. Unter diesen waren die urologischen Karzinome mit 32,1 % am häufigsten (Nierenzellkarzinom> Harnblase>Prostata), knapp danach folgten mit 31 % Malignome des Gastrointestinaltraktes, mit 14 % gynäkologische Tumore und 10 % Tumore des Respirationstraktes. Von Transplantation bis Tumordiagnose vergingen durchschnittlich 7 Jahre. Innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,76 Jahren waren 43 % der Nicht-Hauttumoren in Remission, 40 % zeigten eine Tumorprogression (v.a. GIT und Respirationstrakt). Zum Zeitpunkt der letzten Erhebung im Dezember 2005 verstarben 52,5 % aller Tumorpatienten. Im Falle von Nicht-Hauttumoren lag der Anteil der tumorbedingten Todesursachen bei 71,2 %.
Schlussfolgerung: Das Risiko einer Tumorentwicklung nach Nierentransplantation ist im Vergleich zur Normalbevölkerung 6-fach erhöht. Aus diesem Grund ist ein engmaschiges interdisziplinäres prä- und postoperatives Screening dringend notwendig.

Multidrug resistant gram (+) infections in patients with ventricular assist devices: The role of Daptomycin

Beiras-Fernandez A.[1], Kiefer S.[1], Kaczmarek I.[1], Kur F.[1], Schmoeckel M.[1], Weis M.[2], Weis F.[2], Reichart B.[1]

[1]Herzchirurgische Klinik; LM-Universität, München, Germany, [2]Anästhesiologische Klinik; LMU, München, Germany

Objectives: The rate of infection in patients who require ventricular assist devices (VAD) is estimated at more than 35%. Infections with multi-resistant organisms in VAD recipients present a high mortality rate. Daptomycin (Cubicin©, Novartis, Nuremberg, Germany) is a new cyclic lipopeptide antibiotic, useful in gram-positive organisms resistant to standard treatment. We report the successful use of Daptomycin in patients presenting with multidrug resistant gram (+) infections after VAD implantation.
Methods: 9 consecutive patients presenting with resistant gram (+) infections after VAD implantation treated with Daptomycin were retrospectively studied. Type of VAD, type of infection, responsible microorganism, outcome, and adverse events were analyzed.
Results: 9 patients (8 male, 1 female; mean age 51 ± 8 y) were studied; 78 % became a biVAD (Berlin Heart, Berlin, Germany), 22 % received other ventricular support. 66% presented with catheter-related infections (CRI). Therapy with Daptomycin was empirically initiated in all cases. The initial dose was 6 mg/kg, continued with 4 mg/kg. The mean duration of therapy was 16 ± 5 d. The reported pathogens were MRSA, 33%, E. Faecium 25 %, MRSE 12.5 %, MSSA 12.5%, others, 17 %. Successful outcomes were reported in 7 pts (78%). 2 patients died due to multiorgan failure related to their heart condition prior to completing the antibiotic therapy. No adverse events were reported.
Conclusions: In our VAD patients, Daptomycin proved efficient as a therapy in CRI with bacteraemia. However, controlled studies are necessary to evaluate this antibiotic drug in patients presenting with VAD and multidrug resistant bacteraemia.

Chronic norovirus infection in renal transplant recipients

Westhoff T.H.[1], Schmidt S.[1], Loddenkemper C.[2], Zidek W.[1], van der Giet M.[1]

[1]Charité – Campus Benjamin Franklin, Nephrologie, Berlin, Germany, [2]Charité – Campus Benjamin Franklin, Pathologie, Berlin, Germany

Norovirus infection is the most common cause of acute gastroenteritis. In immunocompetent subjects norovirus infection is a self-limiting disease of short duration. CD8+ intraepithelial lymphocytes are a crucial prerequisite for enteric virus elimination. The present report provides first evidence that norovirus can cause chronic infection in renal transplant recipients. Two patients showed persisting norovirus excretion for > 6 months. The first patient was asymptomatic after an acute episode of gastroenteritis and eliminated the virus spontaneously. The second patient developed severe symptomatic chronic infection with diffuse abdominal discomfort, fever, transient transplant dysfunction, recurrent episodes of diarrhea, weight loss, and histological signs of chronic intestinal inflammation. Deep duodenal biopsies revealed that CD8+ intraepithelial lymphocytes did not adequately increase under immunosuppression. Norovirus elimination and relief of symptoms occurred only after reduction of immunosuppression. Thus, norovirus can evoke asymptomatic and symptomatic chronic infection in transplant recipients. Norovirus should therefore be considered in the differential diagnosis of both acute and chronic diarrhea after transplantation. Reduction of immunosuppression may be indicated to allow virus elimination in symptomatic cases.

Comparison of different procurement regimens to reduce the ischemia reperfusion injury of murine vascular allografts

Abele S., Weyand M., Ensminger S.M.

Friedrich-Alexander University, Department of Cardiac Surgery, Erlangen-Nürnberg, Germany

Background: Ischemia reperfusion injury is an important non-immunological factor contributing to the development of chronic rejection after vascularized organ transplantation. The aim of this study was to compare different cell culture media in terms of vascular lesion formation as a consequence of ischemia reperfusion injury after implantation into mice.
Methods: BALB/c (H2d) aortic grafts were incubated in three different cell media (ECG medium, RPMI 1640, Waymouth/Ham's F12) for various time spans (T1= 5,5 h, T2=6,5 h, T3=8,5 h) at 37°C and transplanted into syngeneic recipients. Histology and morphometric measurements were performed on day 30 after transplantation.
Results: A total of 36 transplants were performed for this study with an overall survival rate of 72.0%, the most frequent complication being thrombosis of the aortic graft (n=9) and one late death of the recipient due to other causes. All recipients that had received vascular grafts incubated in ECG medium survived and showed no signs of intimal proliferation. Aortic grafts incubated in RPMI medium resulted in a reduced survival rate (67.0%) for the recipients. Vascular grafts incubated in Waymouth medium resulted in only 50% survival of the transplant recipients and analysis of the vascular morphology revealed moderate amounts of intimal proliferation in 2 grafts.
Conclusions: Data from the current study suggest that vascular grafts can be safely kept in tissue culture up to 8.5 hours without the risk of significant ischemia damage. In addition we could demonstrate that there are marked differences in vascular integrity and animal survival depending on the used medium.

CTLA-4, FasL and granzyme B mRNA expression in sequential biopsies from heart allografts correlate with episodes of allograft rejection

Ramsperger-Gleixner M., Tandler R., Kondruweit M., Weyand M., Ensminger S.M.

Friedrich-Alexander University, Department of Cardiac Surgery, Erlangen-Nürnberg, Germany

Introduction: Investigation into the role of the immune system and the inflammatory cascade in acute rejection (AR) and cardiac allograft vasculopathy (CAV) has implicated costimulatory molecules such as CTLA-4 and markers of apoptosis such as

granzyme b and Fas-L. The endomyocardial biopsy (EMB) has proven invaluable for the diagnosis of AR and provides information regarding the underlying biological processes following heart transplantation.
Methods: Here we analyzed 72 formalin-fixed and paraffin embedded sequential heart allograft biopsies from 22 patients by quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the mRNA expression of TNFα, IL6, TGFβ, CTLA4 (CD152) granzyme B and FasL (CD178). mRNA expression levels were correlated to histological grade and time-point of rejection.
Results: A strong correlation was found between CTLA-4 gene expression and histologically proven rejection. Also increased mRNA levels were detected in biopsies with acute rejection for granzyme B and FasL respectively. In addition TGF-β, which is involved in repair responses after tissue damage, showed higher expression patterns after episodes of acute rejection. Throughout the biopsies IL-6 levels were lower compared to other measured genes but also displayed a good correlation with allograft rejection.
Conclusion: Our results provide strong evidence that monitoring expression of CTLA-4, FasL and Granzyme B is an additive method in diagnosing and observing allograft rejection during human heart transplantation.

Fibromuskuläre Dysplasie bei Lebendnierenspendern

Königshausen E.[1], Fritz A.[1], Blondin D.[2], Sandmann W.[3], Rump L.-C.[1], Voiculescu A.[1]

[1]Klinik für Nephrologie, Universitätsklinik, Düsseldorf, Germany, [2]Institut für Radiologie, Universitätsklinik, Düsseldorf, Germany, [3]Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Universitätsklinik, Düsseldorf, Germany

Einleitung: Die Eignung eines potentiellen Lebendspenders (LS) mit Fibromuskulärer Dysplasie (FMD) wird kontrovers diskutiert.
Methoden: Alle LS erhalten eine ausführliche Untersuchung inkl. Labor, 24h-RR, 24h-Urin, Sonographie inkl. Duplexsonographie (FKDS) der Nieren, ein ING und eine CT-Angio . Postoperativ werden alle Empfänger täglich mittels FKDS kontrolliert.
Ergebnisse: Von 1/2005-1/2008 wurden insgesamt 91 LS komplett untersucht und 91 LS TX durchgeführt. Bei drei weibl. LS im mittleren Alter von 59,6 Jahren wurde eine FMD der rechten Spenderarterie festgestellt (zwei in der CT-A und eine intraoperativ). Nur eine Spenderin wies dabei eine aHTN (3-fach Med.) und mit FKDS Zeichen (Vmax 320 cm/sec Delta RI 0,05) einer hämodynamisch relevanten Stenose auf. In den beiden bekannten FMD-Fällen wurde primär nach Resektion der FMD ein V. saphena magna-Interponat eingesetzt. Bei FKDS-Nachweis einer Transplantatnierenarterienstenose (TP-NAST) musste in einem Fall am Folgetag operativ revidiert werden. Im Fall der präoperativ nicht bekannten milden FMD musste bei V.a. eine TP-NAST (FKDS) eine operative Revision durchgeführt werden (venöses Interponat). Histologisch konnte die Diagnose der FMD bestätigt werden. Die Kreatininwerte der Empfänger liegen bei 1.6-1.7 (GFR mdrd 34-58 ml/min). Eine therapierefraktäre Hypertonie liegt bei keinem der Empfänger vor. Bei den Spendern lagen die postoperativen Kreatininwerte bei 1.3-1.4 mg/dl. Die Hypertonie der Spenderin mit ausgeprägter FMD war deutlich gebessert. Duplexsonographisch liegen bei Spendern und Empfängern keine Stenosen der NA vor.
Zusammenfassung: Das Vorhandensein einer FMD stellt keine absolute Kontraindikation zur Organspende dar. Die operativen Komplikationen erscheinen jedoch aufgrund der aufwendigeren Operationstechnik und -dauer gegenüber einer normalen Anatomie erhöht.

Organspendebereitschaft: Auswertung einer Umfrage zu Gesundheitsthemen

Heuer M.[1], Hertel S.[2], Wirges U.[3], Philipp T.[4], Gerken G.[5], Paul A.[1], Kaiser G.M.[1]

[1]Universitätsklinik Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Germany, [2]Universitätsklinik Essen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen, Germany, [3]Deutsche Stiftung Organtransplantation, Organspenderegion Nordrhein-Westfalen, Essen, Germany, [4]Universitätsklinik Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Germany, [5]Universitätsklinik Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Germany

Hintergrund: Aufgrund des Spenderorganmangels sterben in Deutschland täglich drei Patienten auf der Warteliste für eine

Transplantation. Gleichzeitig besteht ein hohes Organspenderpotenzial, welches nicht ausgeschöpft wird. Ziel dieser Studie war es, die Rate an Organspenderausweisträgern und damit die Bereitschaft zur Organspende unter den Beschäftigten der Stadt Essen vor einer gezielten Aufklärungskampagne zu erfassen.

Methodik und Patienten: 2007 wurde ein Fragebogen an die Beschäftigten der Stadt Essen versandt. In diesem wurden Geschlecht, Alter und der „Indikator für Organspendebereitschaft" stratifiziert nach dem Besitz eines Organspendeausweises analysiert. Der Indikator setzt sich aus verschiedenen gesundheitsbezogenen Fragen des Fragebogens zusammen. Bei Beantwortung einer dieser Variablenverknüpfungen mit „Ja", wurde dies als ein Anzeichen für Organspendebereitschaft gewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1 814 Fragebögen ausgewertet. 20% der Befragten besaßen zum Zeitpunkt der Erhebung einen Organspendeausweis. Es konnte keine Assoziation zwischen Geschlecht (p-Wert 0,1741), Alter (p-Wert 0,7939) und dem Tragen eines Organspendeausweises gezeigt werden. Allerdings konnte bei 21% der Befragten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem „Indikator für Organspendebereitschaft" (p-Wert <0,0001) und dem Besitz eines Ausweises beobachtet werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie belegt eine im Vergleich mit anderen Umfragen deutlich höhere Rate an Trägern von Organspenderausweisen. Um allerdings langfristig die Ausschöpfung des Organspenderpotenzials zu optimieren, ist es notwendig die Einstellung zur Spendebereitschaft weiter zu fördern. Essentiell sind hierfür weitere Informationsverbreitung und Aufklärung sowie Transparenz in der Transplantationsmedizin.

Posttransplantations Diabetes mellitus am Transplantationszentrum Gießen

Schindler R.A.[1], Renner F.C.[2], Schief W.[3], Padberg W.[3], Weimer R.[2], Brendel M.D.[1], Bretzel R.G.[1], Eckhard M.[1]

[1]Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Med. Klinik und Poliklinik 3, Endokrinologie/Diabetologie, Inseltransplantation, Gießen, Germany, [2]Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Med. Klinik und Poliklinik 2, Nierentransplantation, Gießen, Germany, [3]Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Med. Klinik und Poliklinik 3, Klinik f. Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- u. Kinderchirurgie, Gießen, Germany

Einleitung: Ein nach Transplantation neu auftretender Diabetes mellitus (Post-Transplantations Diabetes mellitus, PTDM) ist mit signifikant vermindertem Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert und daher eine ernst zu nehmende Komplikation nach Organtransplantationen. Aufgrund uneinheitlicher Definitionen eines PTDM reichen bisher beschriebene Inzidenzraten von 2 bis 54%.

Fragestellung: Häufigkeit eines PTDM (Definition gemäß neuer Guidelines) nach Nierentransplantation (NTX) am Tx-Zentrum Gießen (retrospektive Erhebung) und Pilot-Projekt zur Implementierung der Diagnostik nach aktuellen Guidelines im prospektiven Setting.

Methodik: Retrospektive Analyse aller konsekutiven NTx-Patienten der Jahre 2000-2006 hinsichtlich eines PTDM, definiert als wiederholt erhöhte Nüchtern-Glukose-Werte (FPG) über Tag 90 post transplantationem hinaus, oder neu dokumentierte Diabetes-Diagnose oder neue antidiabetische Behandlung. Prospektive Evaluation aller Kandidaten zur Lebendnierentransplantation (LNTX) bereits vor Aufnahme auf die Warteliste sowie 3, 6 u. 12 Monate nach NTX mittels oralen Glukose-Toleranztests (75 g OGTT).

Ergebnisse: Von 271 konsekutiv nierentransplantierten Patienten konnten 181 weiter analysiert werden. Bei 36/181 (19,9%) zeigte sich ein PTDM. Signifikante Risikofaktoren für einen PTDM waren Patientenalter, BMI und Nüchternglukose vor TX sowie die Anzahl der HLA-Mismatches. PTDM war häufiger nach postmortaler Spende als nach LNTx. Erste Daten der prospektiven Erhebung zeigen mit 55,5% PTDM drei Monate nach LNTx eine deutlich höhere Inzidenz als erwartet.

Schlussfolgerung: Mit rund 20% ist ein PTDM bereits in der retrospektiven Erhe-

bung ein häufiges Ereignis nach Nierentransplantation. Wir können zeigen, dass ein prospektives Setting an einem Tx-Zentrum zum einen interdisziplinär umsetzbar ist und zum anderen schon bei LNTx eine überdurchschnittlich hohe PTDM-Inzidenz zu detektieren ist. Bedeutung und therapeutische Konsequenzen müssen an größeren Kollektiven prospektiv evaluiert werden.

Repair of iatrogenic sphincter damage and urinary incontinence by autologous skeletal muscle derived cells (MDC)

Otto T.[1], Gerullis H.[1], Bagner J.W.[1], Wishahi M.[2], El Baz A.G.[2], Ramon A.[3], Atala A.[4], Eimer C.[1]

[1]Städtische Kliniken Lukaskrankenhaus, Urologische Klinik, Neuss, Germany, [2]Theodor Bilharz Research Institute, Department of Urology, Cairo, Egypt, [3]International Tissue Engineering Research Association (ITERA), Bad Aachen, Germany, [4]Harvard Medical School, Department of Urology, Boston, United States

Background: Urinary incontinence by iatrogenic damage of the external sphincter is not curable conservatively. We show results of successful repair of sphincter function by transplantation of MDC (J. Urol. 177 (4): 488, 2007). We present data with a minimum follow-up of 12 months after transplantation in a homogenous cohort of 84 patients.

Methods: A tissue biopsy was obtained from the left deltoid muscle. Primary cell culture, expansion and processing of cells for transplantation were performed in the local Tissue Engineering Center according to § 20 German pharmaceutical law (AMG). We investigated MDC by immunocytochemistry for the expression of different markers involved in muscle cell development and differentiation. Transplantation was performed 61 days (range: 16-122) after biopsy.

Results: Eighty four male patients (mean age: 69,7 years, range: 56-81) were enrolled in the study. The iatrogenic sphincter defect had caused refractory incontinence grade III for 42.5 months (range: 12-192). Endoscopic transplantation of 5.18x106 cells (range: 0.21-19.17x106) was performed. After one year (range: 12-60 months), 10 patients were completely continent and 32 patients registered an improvement from incontinence grade III to grade I. The improvement was observed after 4.7 months (range: 2-9) and remained stable during follow-up. In 42 patients, no improvement could be observed. Minor side effects (grade 1) were observed in 15/84 patients.

Conclusions: Translantation of MDC is a safe and successful procedure for the treatment of refractory urinary incontinence grade III caused by iatrogenic sphincter damage.

R. J. Tschaut (Hrsg.)

Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis

Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis" dient als Standardwerk für Kardiotechniker, Chirurgen, Anästhesisten und Intensivmediziner: umfassendes Lehrbuch und anwendungsorientiertes Nachschlagewerk gleichzeitig.
Die 1999 erschienene - inzwischen vergriffene - Ausgabe wurde grundlegend überarbeitet und aktualisiert; neue Kapitel kamen hinzu.

Die Hauptthemen:
- Anatomie/Physiologie
- Anästhesie/Hämodynamik
- Herzerkrankungen/chirurgische Behandlung
- Strömungslehre/Hypothermie
- Extrakorporale Zirkulation
- Myokardprotektion
- Postperfusionssyndrom
- Blutsparende Maßnahmen
- Mechanische Kreislaufunterstützung
- Angeborene Herzfehler
- Heparinbeschichtung von Fremdoberflächen
- Spezielle Perfusionstechniken
- Herzschrittmacher
- Alternative Techniken zur konventionellen Bypassoperation
- Kardiales Tissue Engineering
- Zwischenfälle während der EKZ

2. überarbeitete und ergänzte Auflage,
648 Seiten, DIN A4,
ISBN 978-3-933151-29-2,
Preis: 75,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich,
Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Autorenindex

A

Abele S 57, 131
Abendroth D 22, 108, 124
Abendroth DK 114
Aboyoun C 15
Abramovicz D 80
Abu Ajaj W 31
Abu-Elmagd K 51
Alam T 48
Albert W 129
Allmann J 127
Alloway R 82
Altermann W 73, 123
Altland K 92
Ammon K 66
Ancona E 37
Anders A 107
Andrassy J 7, 33, 61
Anton M 36
Apel H 130
Arbogast H.P 81
Arellano M 88
Ariatabar T 78
Arns W 35-36, 76, 78
Asbe-Vollkopf A 87
Atala A 134
Aubert J-D 15
Auer V 49
Avsar M 9, 70
Azhari P 55

B

Baars W 8
Bachmann F 21, 102
Bachmann R 102
Bäckman L 37
Bagner JW 134
Baholli L 18
Bahra M 91
Banas B 31, 34, 110
Bara C 64
Barreiros A-P 92
Bartels M 25
Barth A 13
Bärthel E 30, 47, 90-91, 93, 98
Bartsch D 38, 104
Barz D 98
Baumann M 33, 40
Bayer J 85
Bechstein W.O 29
Beckebaum S 20, 69, 82, 93
Becker T 20, 24, 32, 35, 89, 94, 110
Beckmann M 55, 57, 93
Bedi D 10, 12
Beiras-Fernandez A 71, 130
Bektas H 24, 32, 96
Benckert C 25
Bender K 113
Bendrick-Peart J 86
Benz M 33
Berger F 49
Bergmann S 61
Beutel M 54-55
Bierwolf J 29
Biesterfeld S 95
Bigdeli A 65, 84
Billing H 60
Birck R 106
Blasczyk R 58, 68, 70-71
Blondin D 132
Böger C.A 34
Böhme C 104
Boillot O 79
Böker D 58
Bönninghoff R 39, 106
Borlak J 89
Borns K 8
Bösebeck D 42, 45
Böttcher M 93
Bourquain U 49
Bouwes Bavnick JN 16
Bova R 43
Boyle J 36
Brandl U 4
Brändle V 97
Braun F 127
Bravo C 15
Brendel MD 133
Bresadola F 79
Bretzel RG 133
Briem-Richter A 89, 95
Brinkert F 109
Bröcker V 109
Brockmann J 33, 43
Brockmann-Ahmed S 59
Broecker V 61
Bröring DC 101, 127
Bronisch-Holtze J 129
Brownstein M 39
Bruns H 26, 42, 107
Bucher J 49
Budde K 35, 38, 76, 78
Budiman D 77
Budinsky L 59
Büchler MW 26, 28, 42, 107
Bungard S 25
Burdelski MM 57
Burdorf L 4
Burg M 22
Burlingham WJ 7

C

Campistol JM 88
Cassuto-Viguier E 37
Celik S 66
Chan L 86
Chang J 40
Charpentier B 37
Chaudhury H 36
Chen J 107
Christians U 86
Cicinnati VR 69, 82, 93
Claas S 48, 111, 120
Claus RA 93
Colledan M 84
Colvin R.B 41
Crispe IN 7, 68

D

Dahlke MH 75
Dahmen U 93
Dandel M 2, 78
de Gruijl FJ 16
De la Chevallerie M 2, 44, 114
De Urbina J 84
Debler J 34
Degauque N 11
Deger S 38
Deichmann S 29
Deisz S 77
Demirci G 11
Denecke C 10, 12
Dengler T 3, 5, 64-66
Denner J 62
Deussen A 118
Deutsche Studiengruppe Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter 18
Deyerling W 80
Dhillon N 41
Diaz M 88
Dickinson J 80, 84, 125
Dieckhoff B 62

Diekmann F 88
Dienes HP 113
Dierich M 22
Dieterich P 118
Dietrich H 77
Doenecke A 31, 98
Donauer J 22
Dönecke A 31
Dösch A 66
Dressel R 70
Drube J 18
Düber C 28
Duprée A 115

E

Eckhard M 133
Eckhardt K-U 42
Edtinger K 11
Eggenhofer E 75
Eichele K 76, 78
Eichler I 16
Eimer C 134
Eisenberger U 35
Eiz-Vesper B 58, 70-71
Ekberg H 17
El Baz A.G 134
Enesa K 36
Engehausen DG 130
Englert A 2
Ensminger S 57, 59, 131
Erbes J 29
Ericson B-G 79, 84
Erim Y 55, 93, 129
Ernst W 77
Ertas N 48, 111, 120
Escolar G 88
Estenne M 15
Europäische Tacrolimus-Studien-Gruppe 19
Evans P 36

F

Fändrich F 69
Farkas S 31, 34, 83, 110
Fehrenbach H 18, 109
Feldkamp T 99
Feneberg R 18
Feng K 29
Fernandez L 121
Fichtner-Feigl S 8
Fiedel S 85
Figueiredo C 58, 68, 70-71
Fikatas P 101
Finger T 58
First R 15
Fischer L 79, 84, 89, 95, 109
Fischer S 22
Fischer W 35, 76, 78
Fischereder M 41, 61, 81
Fischer-Fröhlich C-L 45, 47, 118
Flechtenmacher C 26
Flecken M 81, 122
Fleischmann G 68
Foltys D 113
Fornara P 22, 73, 103
Forsberg E 48
Förster T 107
Frankenstein L 66
Frankuski M 12
Freesmeyer M 91
Frei U 17, 22
Friedrich L 61
Fries JWU 113
Fritsche L 22
Fritz A 112, 132
Fründ S 18
Fuchs U 80
Füldner A 19
Fujishiro J 51, 58
Fuller F 41

G

Gabriëls G 103
Galle P 92
Gallinat A 44
Ganschow R 53, 57, 89, 95, 109
Garbe S 118
Gatermann S 107
Gaumann A 16
Ge X 10, 12
Gebhardt J 59
Geiger H 87
Geis A 99
Geissler EK 8, 16, 75
Gerke P 105
Gerken G 69, 82, 132
Gerullis H 134
Geyer M 105
Giessing M 38, 41
Glander P 76, 78
Glanemann M 43
Glanville A 15
Göbel U 117
Golda T 38, 104
Gottlieb J 9, 22
Göttmann U 45
Götzmann L 129
Goudeva L 58
Grabhorn E 89, 95
Gräf J 93
Grauhan O 2, 44, 114
Greif-Higer G 54-55, 92
Grgic I 16
Gridelli B 84
Gross M-L 42, 107
Grosse-Wilde H 38, 104
Guan X 107
Guba M 33
Guckelberger O 101
Gueler F 34, 39
Günther R 127
Gummert J 53
Guttmann J 117

H

Haberland J 94
Habrecht O 30, 47, 90-91, 93
Hackenberg R 76
Hakenberg O 33
Haller H 22, 34, 39, 109-110
Halwai I 111, 120
Hammer C 71
Hamza A 73, 103
Hanson M 121
Harten S 36
Hartmann M 27
Harwardt P 13
Haschke M 86
Haskard D.O 36
Hauser IA 87
Hauser PM 87
Hauss J 123
Haverich A 9, 22, 64, 70
Haynes LD 7
Heeger PS 41
Heemann U 33, 36, 40
Heidt M 13, 72, 85
Heise M 28, 90, 100, 113
Held D 48
Henning B 110
Hertel S 132
Hess A 59
Hetzer R 2-3, 5, 44, 52, 64-65, 78, 114
Heuer M 132
Heumann A 113
Heyne N 21, 45, 102
Hillebrand GF 81
Hillebrand N 28
Hindennach M 97
Hines I.N 10
Hinkel R 4
Hinrichs J 71
Hinz U 28
Hippler-Benscheidt M 101
Hirner A 51, 58, 116
Hirt S 64, 117
Hirv K 71
Hiss M 110
Höcker B 18
Hoffmann J.N 81
Hoffmeier A 3, 63

Hofmann WP 29
Höger S 45
Hohlfeld J 70
Hoogduijn M 75
Hoppe-Lotichius M 27, 90, 92, 100, 113
Horn PA 58, 68, 71
Horstmann D 129
Hou J 69
Hoy L 24, 96
Hoyer J 16
Huang H 36
Hüser N 124
Hugo C 17, 33, 42
Hundrieser J 13
Hunfeld KP 87
Huss R 121

I

Illner W-D 61, 72, 81
Ivens K 36

J

Jabob D 91
Jaeckle A 18
Jäger G 61
Jakob H 55
Jasaityte R 78
Jauch K-W 7, 33, 72, 81
Jiang X 4
Jobst D 62
John U 18
Jonas S 25, 123
Jou JM 88
Jurisch A 12

K

Kaase M 107
Kaczmarek I 65, 84, 130
Kaczmarek P 84
Kaden J 114, 124
Kaever V 9, 70
Kahn D 87
Kaiser G 27
Kaiser GM 132
Kakkassery V 123
Kalff JC 51, 58
Kaller T 53
Kalus U 125
Kamali-Ernst S 77
Kamphues C 75, 91
Kanzog A 103
Karck M 4
Karstens JH 9, 70
Katenkamp K 30, 47
Katus HA 66
Kauke T 72
Kaur Gill P 74
Kellerer D 65
Kemper MJ 109
Kern M 107
Kessler B 62
Kiefer S 130
Kim I 10, 12
Kirchner C 43
Kirsch T 34
Kirschbaum A 117
Kirschning C 33
Kirste G 44
Klaus G 18
Klawitter J 86
Klein CG 69, 82
Klein I 7, 68
Klein T 120
Kleine M 24, 96
Klempnauer J 13, 24, 32, 89, 94, 96, 99
Klepetko W 15
Kliem V 22
Klotz S 63
Knaak JM 29
Knosalla C 78
Knubben K 97
Koch A 4, 90, 93
Koch M 13
Koerfer R 80
Kofler S 65
Köhl GE 16
Köhler R 16
Kondruweit M 131
Königshausen E 112, 132
Königsrainer A 21, 74, 97
Konrad H 123
Konstandin M 66
Kornberg A 30, 47, 90-91, 93, 98
Korom S 64
Kotsch K 12, 19-20, 51, 85
Krämer B 33, 34, 37, 41, 80, 110, 120
Kramer S 35
Krätzel K 11
Krebs-Schmitt D 89
Kreipe H 109
Kremer M 10
Krenz I 53
Kreuzer E 65
Kribben A 36, 99, 105
Krick S 41
Kristen A 66
Krömer A 11
Kröncke S 53
Krüger B 34, 41, 110
Krüger R 2, 44, 114
Krumme B 105
Kruse B 9, 70
Kubik M 18
Küchler T 127
Künsebeck H-W 129
Küpper M 76
Kues W 62
Kugler C 53, 129
Kunert K 51
Kupatt C 4
Kur F 130
Kurth R 62
Kutschmann M 25

L

Lachmann N 5
Lama R 15
Land WG 81
Lange H 69
Langenbach M 128
Länger F 9
Langrehr J 79
Lauchart W 45, 47, 118
Lautem A 27
Lehle K 117
Lehmkuhl H 2, 3, 5, 64-65, 78
Lehner F 89, 94
Leibfritz D 86
Leis M 57
Leitges M 34
Lenk C 101
Lennertz A 61
Lerner S 41
Leufkens P 39
Leuvenink H 44
Li XC 11
Li Z 42
Lichtenberg A 4
Liefeld L 38, 41
Lin M 41
Lindemann M 69
Lindner J 115
Linke R 92
Linkermann A 113
Lison AE 22
Liu Q 26
Loddenkemper C 131
Loganathan S 4
Lorenz E 53
Lorenzen T 98
Loss M 31
Ludwig J 107
Lütgehetmann M 29
Lukis S 71
Luong L.A 36
Lutz J 33, 36, 40

M

Ma PX 29
Maccherini M 3, 64

Machine Preservation Trial 44
Mahmoudian S 57
Malagó M 97
Manecke A 125
Manns MP 24, 99
Marggraf G 55
Margreiter R 17
Markau S 103
Marsilea Studiengruppe 20
Martens B 115
Marx K 69
Marzinzig M 114, 124
Matevossian E 100, 124
Mathe Z 27, 105-106, 119
Matschke K 118
Matuschek A 73
Mauer D 113
Maxwell P 36
Meiser B 65, 84
Melk A 60
Meller D 59, 123
Melloh G-C 19
Mengel M 34, 39
Menne J 34, 39
Merk V 51
Meyer R 52
Meyer S 18
Michalski S 122
Michel U 22
Miller D 80
Milton RJ 10
Minor T 116, 119
Minouchehr S 90
Moench C 29
Moers C 44
Mohr E 26
Molitor ML 7
Möllenbeck P 38, 104
Mondragon G 37
Montoya C 109
Morgalla MH 97
MOST-Studiengruppe 22
Mourad G 37
Mourad M 80
Mueller E 87
Müller T 84
Müller-Wiefel DE 109
Murphy BT 41
Mytilineos J 71

N

Nagelschmidt M 119
Nashan B 29, 53, 109
Nasseri BA 52
Nebrig M 101
Negm A 24
Nelson P 121
Neuhaus J 27
Neuhaus P 10, 12, 19, 43, 51, 75, 91, 101
Neuhaus R 75, 91
Neumann N 71
Neumann UP 43, 75, 79, 91, 101
Neumayer H-H 38, 41, 82
Nickkholgh A 26, 42
Niebel W 106
Niemann H 61-62
Nitschke F-P 125
Nolkemper N 57
Nowak K 105

O

O'Grady J 84
Obed A 31, 34, 83, 86, 98, 110
Ohsawa I 51
Opelz G 60, 77
Opgenoorth M 42
Oppenheimer F 80
Ortiz De Urbina J 79
Ortuno Mirete J 37
Osten B 103
Ostrowski M 80
Ott U 104
Otto C 7, 68, 73
Otto G 20, 25, 27-28, 54-55, 90, 92, 95, 100, 113
Otto T 134
Ovens J 60
Öztürk A 111

P

Pabst B 70
Padberg W 77, 133
Pahrmann C 115
Park J-K 34, 39
Parviz B 13
Pascher A 10, 12, 19, 51, 101
Passlick B 117
Pauklin M 59, 123
Paul A 27, 36, 44, 82, 93, 99, 105-106, 119, 132
Paul N 54-55
Pavenstädt H 103
Pech T 51, 58
Peeters P 17
Peitgen H-O 97
Pennington M 16
Perren A 49
Peters J 27
Petersen B 61-62
Petersen P 21
Pfeifer A 62
Pfeifer M 11
Philipp T 36, 132
Pietruck F 17, 22, 35, 105
Pinna AD 79
Pirenne J 44
Pischke S 99
Plege A 8
Pliquett RU 87
Ploeg RJ 44
Poehnert D 13
Pohl M 18, 109
Polakos N 7, 68
Pollok J-M 29
Polster F 2, 44, 114
Popp FC 75
Post F 92
Post S 39, 106
Praktiknjo M 51, 58
Pratschke J 10, 12, 19-20, 33, 51, 101
Pruß A 125
Pühler T 117
Puhl G 101
Pusey C 36

Q

Quante M 25

R

RAD2403 Studiengruppe 64
RAD2411 Studiengruppe 3, 5, 64, 65
Radovits T 4
Radtke A 97
Raggi M 49, 108, 121
Rahmel A 44-45
Ramackers W 61
Ramon A 134
Ramsperger-Gleixner M 131
Rath T 76-77, 127
Rauchfuß F 90, 93
Rauen U 26, 118
Rebel HG 16
Rebmann V 38, 104
Reichart B 4, 65, 71, 84, 130
Reichenspurner H 15, 18, 115
Reinhardt R 27
Reinke P 35
Reiser M 49
Renner F 77, 133
Renner P 75
Rentsch M 61
Rettkowski O 103
Reulbach U 59
Reuter S 103

Reutzel-Selke A 12, 51
Rey JW 113
Richter N 110
Richter O 123
Richterich A 53
Rickert A 106
Rieger S 60
Rifai K 99
Ringe B 94
Risler T 102
Rogiers X 101
Rohm S 123
Roigas J 38
Ronellenfitsch U 39
Rong S 34, 39
Rovira J 88
Rudolph B 86
Ruhland B 11
Rukosujew A 3
Rummler S 98
Rump LC 36, 107, 112, 132
Rupprecht L 117
Ruth I 27

S

Sabet M 12
Sack F-U 4, 66
Salama A 5
Sandmann W 36, 132
Saner F 27, 99
Sappler A 30, 47, 91
Sauer V 94
Schad A 113
Schäfer N 51, 58
Schäfers M 103
Schallmaier P 127
Schaub M 13, 72, 85
Scheidl S 3, 5, 64-65
Scheld HH 3, 63
Schemmer P 10, 26, 28, 42, 107
Schenk A 97
Schenk M 74, 97
Schenker P 48, 81, 111, 120, 122
Scherer MN 31, 83, 86, 98
Scheuermann EH 87
Schiechl G 8
Schief W 133
Schieren G 107
Schindler RA 133
Schirmer J 18, 115
Schlaf G 73
Schlatter E 103
Schliessmann S 117
Schlitt HJ 8, 16, 31, 34, 75, 83, 86, 98, 110
Schmaderer C 33
Schmid C 117
Schmid M 113
Schmidt G 2, 44, 114
Schmidt HH-J 94
Schmidt J 28
Schmidt S 131
Schmitz V 86
Schmitzer E 52
Schmoeckel M 4, 65, 130
Schneider A 21
Schneider J 113
Schneider T 28
Schnitzbauer A 98
Schnitzbauer A.A 31, 83, 86
Schnöckel U 103
Schnülle P 39, 45, 106
Schober O 103
Schönemann C 5
Schopka S 117
Schrem H 24, 32, 94, 96
Schremmer-Danninger E 49, 121
Schroeder T 97
Schröppel B 41
Schröter R 103
Schubert J 104
Schuchmann M 28, 54-55, 95, 100
Schüttler W 61
Schulte A 32
Schulte-Kemna L 102
Schulte-Wrede U 85
Schulz C 11
Schulz K-H 53, 129
Schulz U 80
Schulze M 69, 87
Schulze-Schleithoff S 80
Schumacher G 43
Schumann S 117
Schwarz A 109-110
Schwarzbach M 39, 106
Schwarznau A 49, 121
Schweda M 56
Schwinzer R 8, 61
Seliger B 73
Seltsam A 58, 70
Semmling K 93
Senf W 55, 93
Settmacher U 30, 47, 90-91, 93, 98
Shushakova N 34, 39
Siaj R 94
Siebert S 108
Silva Junior HT 37
Simon AR 9, 22, 70
Sindermann J 63
Slowik P 75
SMART-Studiengruppe 33
Smith M 45
Smits J 44
Sola R 37
Sollinger H 48
Sommerer C 35, 76, 78
Sothmann J 83, 86
Sotiropoulos G 82
Spaderna H 129
Spähn S 97
Spannagl M 72
Sperger J 121
Spieker T 3
Sprinzel M 27
Squifflet JP 44, 82
Stadlbauer T 13, 72, 85
Stamm C 52
Stamminger T 57
Stangl M 49, 72, 108, 121, 124
Stauch D 19-20, 85
Stegemann J 116
Steger U 7, 68
Steiner T 104
Steuhl K-P 59, 123
Steurer W 21, 47, 74, 102, 118
Stieglitz C 29
Stippel A 128
Stippel D 128
Stoelcker B 11
Storkebaum S 128
Strassburg C 94
Strassburg CP 24, 99
Strey C 29
Strobl M 33, 36
Strüber M 9, 22, 70
Stypmann J 3
Süsal C 60, 77
Suwelack B 19, 22, 53
Szabo G.B 4

T

Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group 79
Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group 37
Takabe A 94
Tandler R 131
Tannapfel A 30, 47
Tapp B 129
Tenderich G 80
Teren K 127
Teschner S 105
The European and Australian Investigators in Lung Transplantation 15
Thein E 71
Theis C 92
Thelen A 25
Thiede A 73
Thiel C 97

Thies J 27
Thissen S 9, 70
Thölen FA 25
Tiede A 61
Tigges-Limmer K 53, 129
Till N 24, 96
Tillmann HL 99
Tillmanns H 13, 72, 85
Tiurbe GC 73
Tjan TD 3
Tönshoff B 18, 60
Topham DJ 68
Toronyi E 29
Toz H 17
Treckmann J 27, 36, 44, 99, 105-106, 119
Treede H 15, 18
Tripkovic V 95
Troisi R 79
Trunecka P 79, 82, 84
Tsui T-Y 31, 83, 86, 98
Türler A 51, 58
Tullius S 10, 12, 51

U

Überfuhr P 65
Uhlmann D 25
Ulrich F 101
Ulrichs K 7, 68, 73
Undre N 80, 84, 125

V

v. Stritzky A 18
van der Giet M 131
van der Woude FJ 45
van Heurn E 44
van Hoof JP 82
Varki N 16
Varo E 84
Vella J 41
Viebahn R 17, 38, 47-48, 81, 104, 107, 111, 120, 122
Vives-Corrons JL 88
Vogeser M 84
Voiculescu A 132
Volk H-D 12, 19-20, 51, 85
von Eynatten M 33
von Schnakenburg C 109
Vonend O 48, 112
Voskamp P 16

W

Wagner FM 18, 115
Walberer A 34, 110
Waldherr R 60
Wall W 79
Wallukat G 2
Walschburger-Zorn K 130
Walsh L 41
Walter J 101
Walther S 71
Walz G 105
Wang D 70
Warnecke G 9, 22, 70
Weber A 13
Weber LT 18
Wedemeyer H 99
Weigand K 103
Weimer R 77, 133
Weis F 130
Weis M 130
Weismüller TJ 24
Weiß J 39, 106
Weiß S 101
Welp H 3, 63
Welte T 22
Wesslau C 2, 44, 114
Westhoff TH 131
Weyand M 57, 59, 131
Wheeler MD 10
Wilhelm J 13
Wilms P 127
Wilpert J 105
Winkler M 61
Winter S 100
Wipper S 115
Wirges U 113, 132
Wishahi M 134
Wittmann M 70
Witzel S 53
Witzke O 36, 99, 105-106
Wlodarczyk Z 80
Woeste G 29
Wolf E 62
Wolf G 104
Wollin M 57
Wonigeit K 13
Wühl E 18
Wulff H 16
Wullich B 130
Wunsch A 38, 48, 81, 104, 107, 111, 120, 122
Wurm M 68
Wutzler U 129

X

Xiao X 11

Y

Yard BA 45
Yayahzadeh A 19
Yi X 42
Yu Z 82

Z

Zakkar M 36
Zatschler B 118
Zeier M 76, 78
Zeiger A 106
Zeuzem S 29
Zibert A 94
Zidek W 131
Zimmering M 18
Zimmermann R 61
Zimmermann T 95
Zittermann A 80
Zorn M 26, 42
Zuelke C 98