

# Transplantation und Immunsuppression

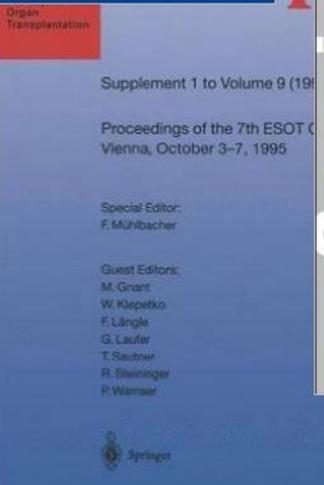
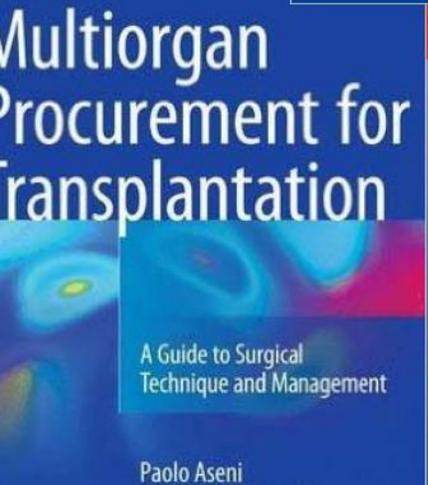
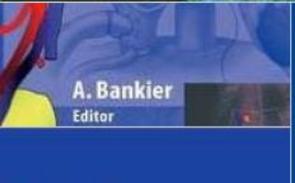
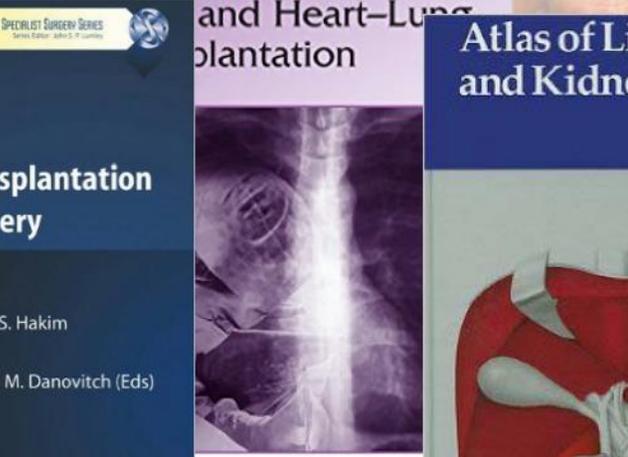
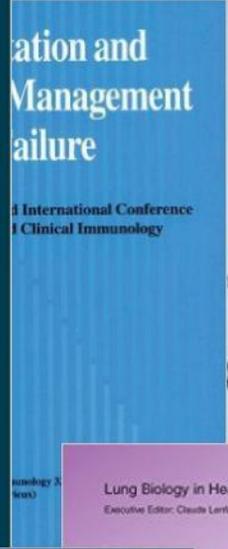
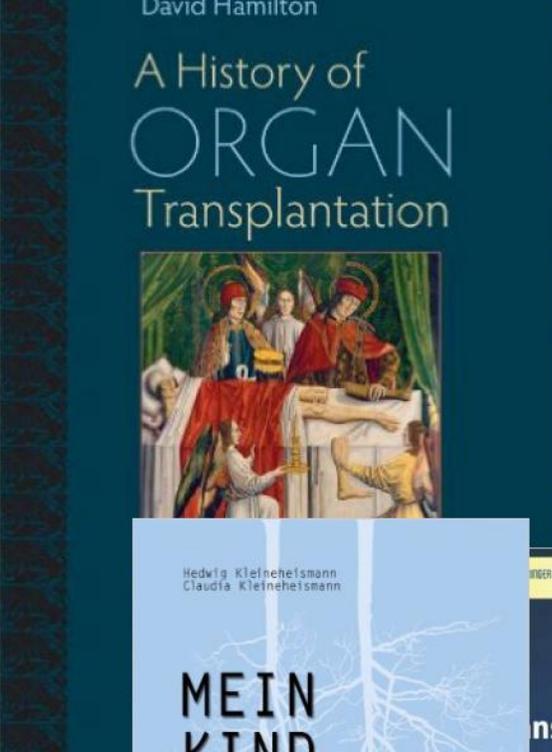
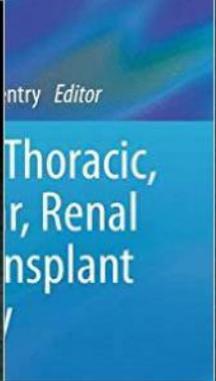
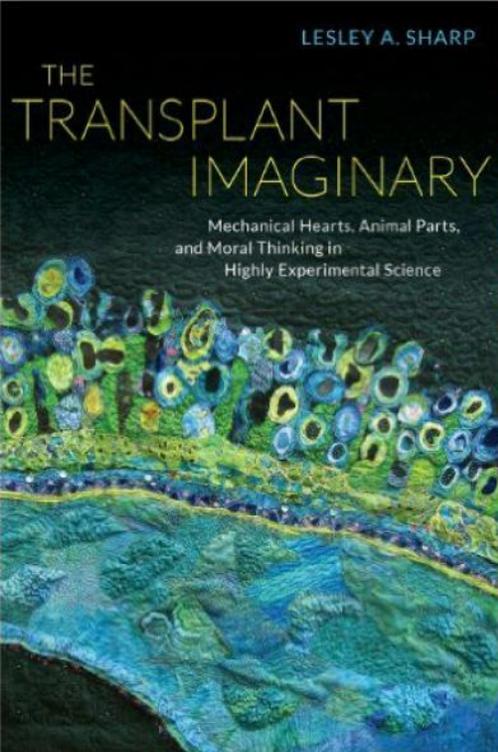
© W. Schramm



Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schramm

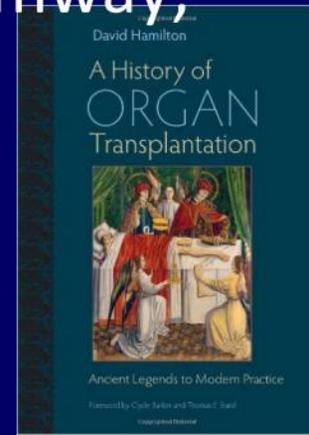
FA Anästhesie und Intensivmedizin, Oberarzt

<http://www.schramm.cc>



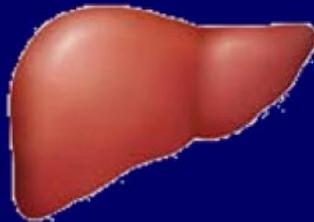
# Geschichte der Transplantation

- 1954 Nierentransplantation – Verwandtenspende ( Joseph Murray und David Hume; Boston)
- 1962 Nierentransplantation von einem Organspender (Joseph Murray und David Hume; Boston)
- 1963 Lungentransplantation (James Hardy; Mississippi)
- 1966 Pankreastransplantation (Lillihey; USA)
- 1967 Lebertransplantation ( Thomas Starzl; Colorado)
- 3.12.1967 Herz (Christiaan Barnard; Kapstadt South Africa)
- 1981 Herz/ Lungen Transplantation (Norman Shumway; California)
- 1983 FDA Approval: Ciclosporin

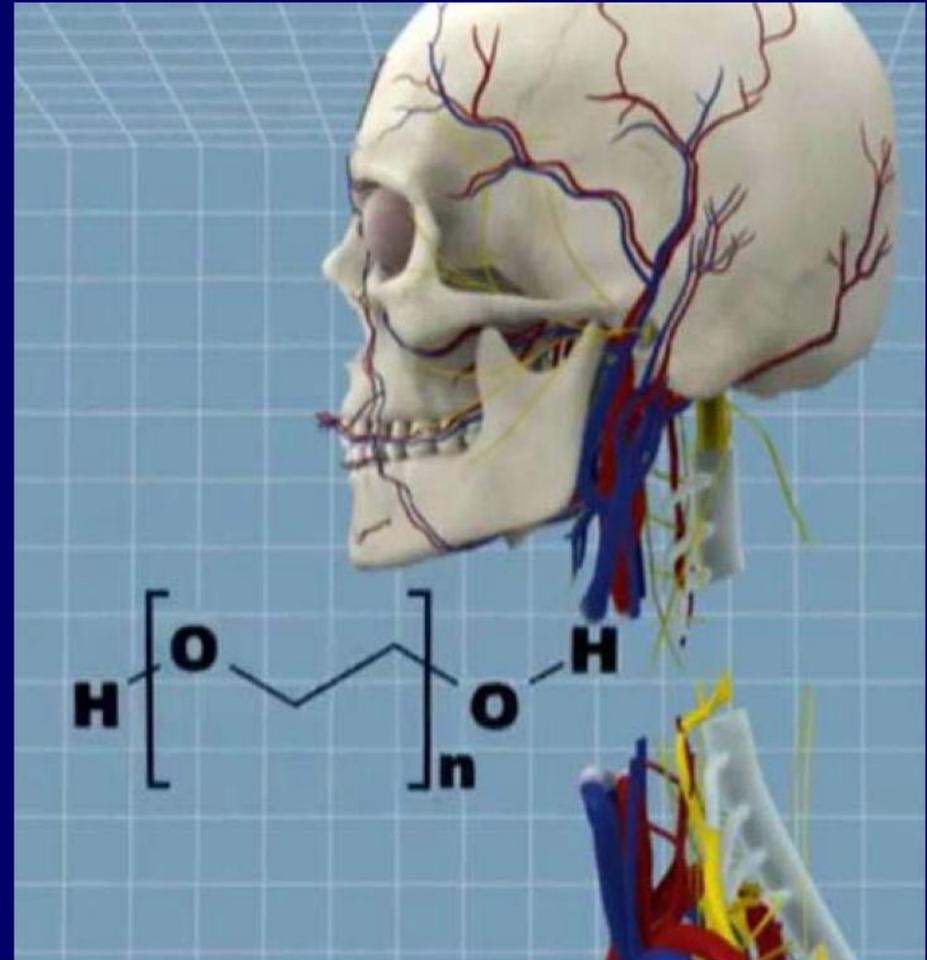


# Transplantation: Welche Organe?

- Erythrozyten ↔ Bluttransfusion (Immunsuppression nicht erforderlich)
- Niere
- Lunge
- Herz
- Herz + Lunge
- Leber
- Pankreas
- Stammzellen (Knochenmark)
- Cornea (Immunsuppression nicht erforderlich)
- Darm, Gesicht (Isabelle Dinoire), Arme (Theo Kelz), Uterus Universitätsklinik Göteborg (2014 Schweden, Uterus einer 61a Freundin der Familie → Junge mit 1775 g und 40 cm) ....



Der italienische Neurochirurg Sergio Canavero möchte den **Kopf** eines kranken Menschen auf einen gesunden Körper transplantieren. Seine Pläne präsentierte er nun auf einem US-Kongress.



[Angekündigte Kopftransplantation: „Das geht schief“ 13.06.2015 Spiegel.de](https://www.spiegel.de)

# Vorrangige Probleme der Transplantation

- Organmangel
- Nebenwirkungen der Immunsuppression  
= pharmakologisch induzierte Toleranz



# Durchschnittliche Wartezeit in D

- Niere: 5 bis 6 Jahre
- Herz: 6 - 24 Monate (je nach Blutgruppe und Dringlichkeit)
- Leber: 6 - 24 Monate (je nach Blutgruppe und Dringlichkeit)



# Durchschnittliche Wartezeit in A

- Niere: 3 ¼ Jahre (Lebendspende : 1 Jahr)
  - Herz: 4,2 Monate
  - Leber: 3,5 Monate
  - Lunge: 3,2 Monate
- 
- Derzeit befinden sich etwa 900-1000 Patienten auf den österreichischen Wartelisten für eine Organtransplantation.

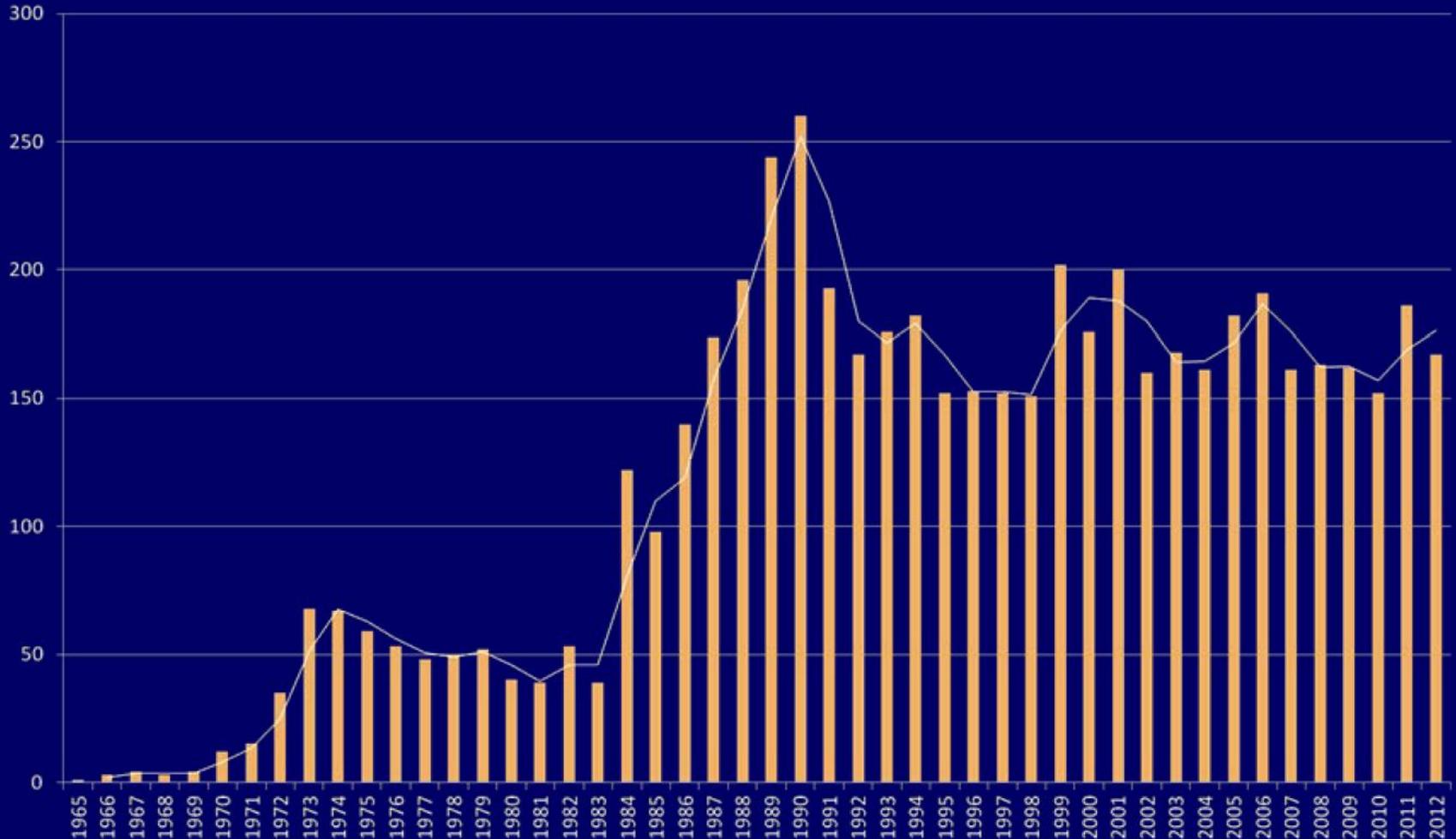
<http://derstandard.at/1287099743023/Austrotransplant-2010-Immer-noch-39-Monate-Wartezeit-auf-neue-Niere>  
<http://derstandard.at/2000017179353/Oesterreich-Zahl-der-Transplantationen-gestiegen>



# Ca. 700 der Transplantationen im Jahr 2014 in Österreich

• Nieren	353
• Niere & Pankreas	19
• Leber	134
• Leber & Niere	2
• Lunge	132
– Davon „Single Lung“	2
• Herz	64
– Davon Herz & Lunge	2

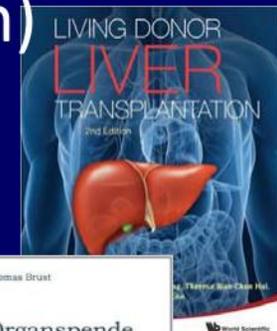
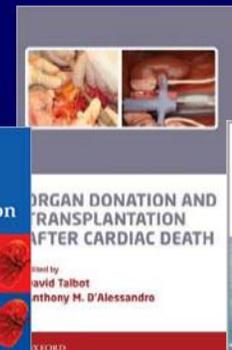
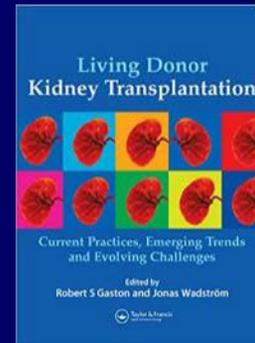
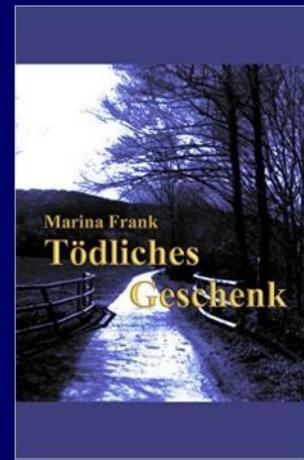
# Anzahl Nierentransplantationen im AKH Wien



# Transplantatentnahme

## Wer spendet Organe ?

- Postmortale Organentnahme
  - Alle funktionsfähigen Organe
- Lebendspende (unter Verwandten; nahe Angehörige mit besonderer Beziehung zum Spender)
  - Niere
  - Leberlappen (Teillebertransplantationen)
  - Stammzellen (Knochenmark)
  - Selten: Teile von Bauchspeicheldrüsen, Därmen und Lungen



# Postmortale Organentnahme

- Anlass
  - Nach diagnostiziertem Hirntod (= Heart Beating Donor)
  - Non Heart Beating Donor
- Einverständnis zur Organentnahme
  - Widerspruchslösung (z.B.: Österreich)
    - Wenn der Verstorbene ihr zu Lebzeiten nicht widersprochen hat.
    - Seit 1995 führt daher das Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG) das "Widerspruchsregister gegen Organspende". In Österreich gibt es kein eigenständiges Gesetz, die Regelungen finden sich im Bundesgesetz über Krankenanstalten und Kuranstalten.
  - Widerspruchslösung mit Einspruchsrecht der Angehörigen (z.B.: Belgien)
  - Erweiterte Widerspruchslösung (z.B.: Finnland)
    - PatientInnen, die keine schriftliche Ablehnung einer Organspende bei sich tragen, können automatisch als "OrganspenderInnen" angesehen werden, wenn der "Hirntod" festgestellt wird! Angehörige "werden allenfalls als "Boten eines vom Verstorbenen zu Lebzeiten erklärten Willens akzeptiert."
  - Zustimmungslösung
    - Wenn die verstorbene Person zu Lebzeiten zugestimmt und dies auch schriftlich dokumentiert hat.
  - Enge Zustimmungslösung (z.B.: Japan mit Widerspruchsrecht der Angehörigen)
    - Körperteile dürfen nur entnommen werden, wenn zu Lebzeiten ausdrücklich eingewilligt wurde. Angehörige haben kein Mitspracherecht.
  - Erweiterte Zustimmungslösung (z.B.: Deutschland)
    - Wenn keine Entscheidung dokumentiert ist können die nächsten Angehörigen der Organspende zustimmen, wenn dies der mutmaßliche Wille der oder des Verstorbenen war.



# Widerspruchsregister in Österreich

- Seit 1. Jänner 1995
- Dokumentation eines Widerspruches gegen Organspende
- Primär für österreichische Bevölkerung eingerichtet
- Führung durch ÖBIG-Transplant (Administration und Registrierung) und Vergiftungsinformations-zentrale (Abfrageabwicklung)

*[www.oebig.org](http://www.oebig.org)  
Tel.: 01 / 515 61 175*

# Hirntod

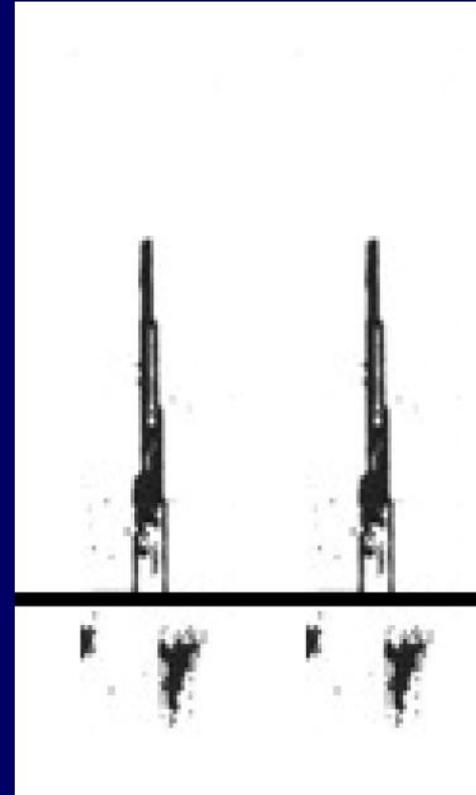
- Das irreversible Ende aller Hirnfunktionen aufgrund von weiträumig abgestorbenen Nervenzellen (Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm).
- Todesdefinition, die 1968 im Zusammenhang mit der Entwicklung der Intensiv- und Transplantationsmedizin eingeführt wurde.

Empfehlungen zur Durchführung der Hirntoddiagnostik bei einer geplanten Organentnahme  
[Entsprechend dem Beschluss des Obersten Sanitätsrates vom 16. November 2013](#)





# Cerebraler Kreislaufstillstand $\Rightarrow$ Hirntod



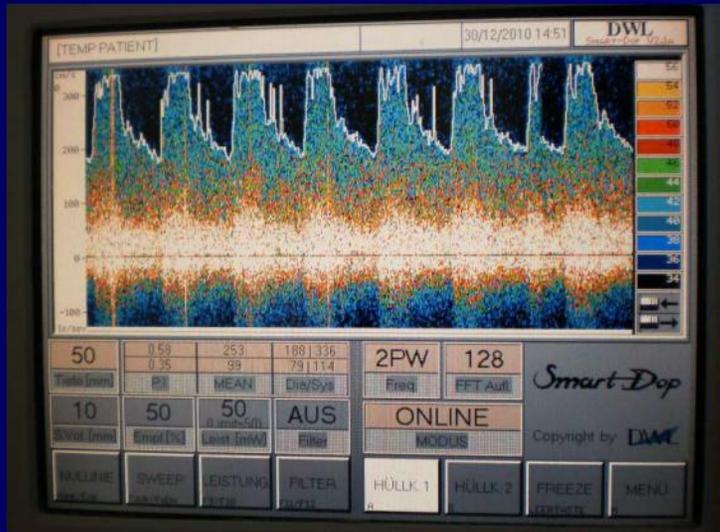
TCD-Signal: Systolische Spikes

**Befunde:** *ICP= 80 mmHg; MAP=85 mmHg  $\Rightarrow$  CPP = 5 mmHg*

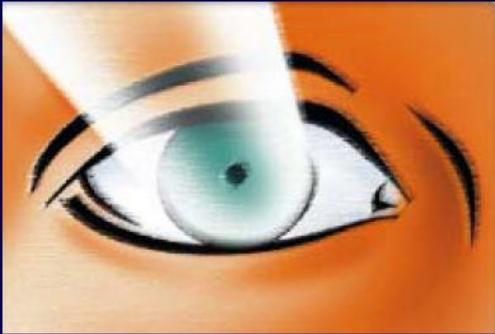
**Diagnose:** Rupturiertes Art. Comm. ant. Aneurysma  $\Rightarrow$   
Subarachnoidalblutung mit frontaler intracerebraler Blutung und  
Ventrikel-einblut

**Prognose:** infaust  $\Rightarrow$  potentieller Organspender

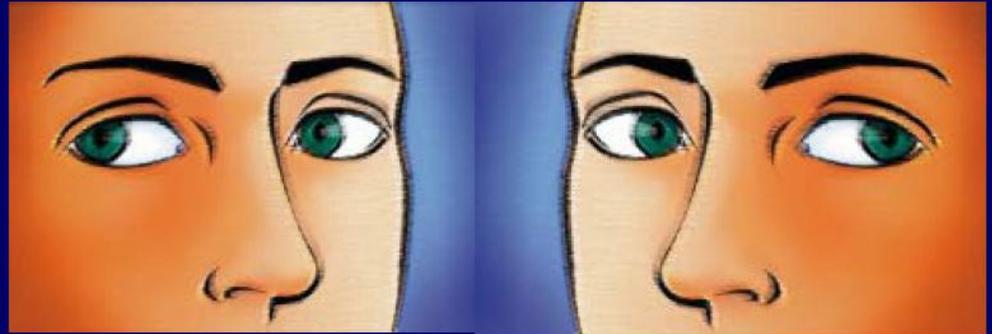
# Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit CBFv mittels TRANSCRANIELLEM DOPPLER (TCD)



# Neurologie: Normalbefund



Pupille wird bei Lichteinwirkung eng.



Okulozephaler Reflex : Wird der Kopf rasch hin und her bewegt, führen die Augen eine langsame Gegenbewegung durch.

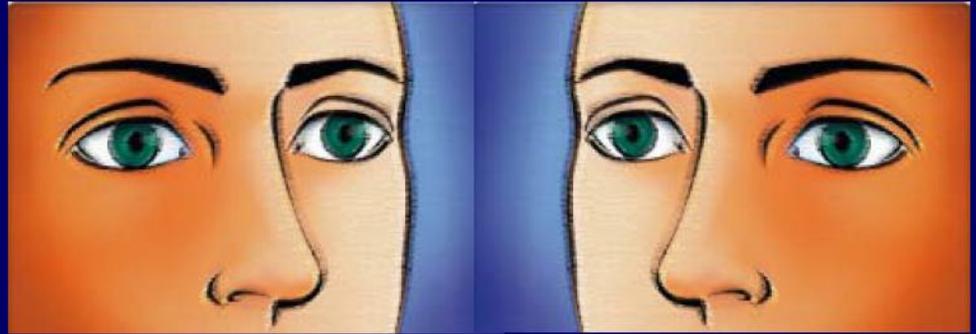


Cornealreflex: Berührung der Cornea führt zu einem Zusammenkneifen von Ober- und Unterlid.

# Hirntod: Neurologie



Fehlende Pupillenreaktion  
auf Licht



Fehlender Okulozephaler Reflex : Wird der Kopf rasch hin und her bewegt, bleiben die Augäpfel – wie bei einer Puppe – starr in der Ausgangsstellung.



Fehlender Cornealreflex

## Ausfall aller Hirnstammreflexe:

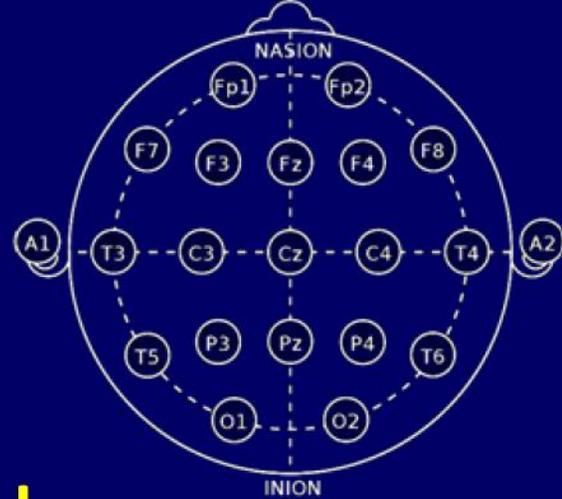
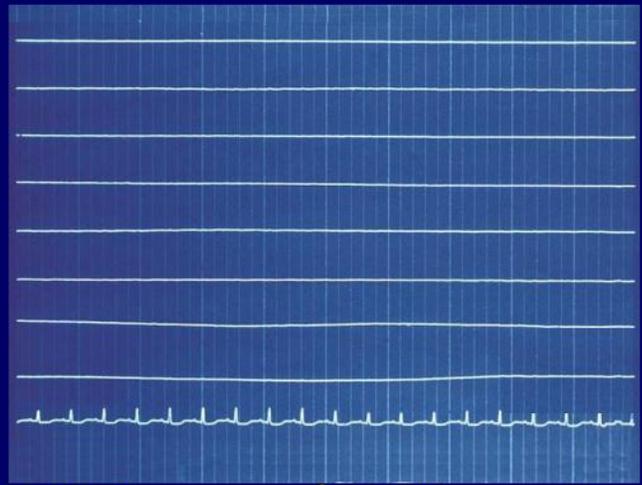
Atemzentrum: Apnoe (→ Apnoetest)

Kreislaufzentrum Blutdruckregulation: -

Temperaturregulation (Hypothalamus): -

...

Polyurie (Diabetes Insipidus, HHL-Ausfall → ADH ↓) → i.v. Substitution um den Elektrolyt und Wasserhaushalt im Spender stabil zu halten (Minirin®, Octostim ® aber in höherer Dosis auch andere Indikationen)



# EEG und Hirntod

**WACH-EEG**



**Hirntod  
(in der Theorie)**

„isoelektrisch“ = keine Spannungsdifferenzen an der Schädeldecke ableitbar

**Hirntod  
(in der Praxis)**



Das EKG-Signal wird im stark verstärkten EEG sichtbar

# Non Heart Beating Donor

- **Hoher Zeitdruck stellt hohe Anforderungen an alle Beteiligten:**
  - Es muss nach dem Herzstillstand genügend Zeit verstrichen sein, damit der Funktionsausfall des Gehirns aufgrund der fehlenden Durchblutung gesichert festgestellt werden kann und damit das Todeskriterium erfüllt ist.
  - Die fehlende Durchblutung schädigt aber jene Organe schnell, die transplantiert werden könnten.
- **erheblicher logistischer Aufwand (OP-Kapazität, OP-Team ...)**

INSTITUTE OF MEDICINE

Non-Heart-Beating  
Organ Transplantation:  
Medical and Ethical  
Issues in Procurement

1997



# Non Heart Beating Donor: Rechtliche Aspekte

- Eurotransplant Newsletter 148 (Sept. 1998): Kreislaufstillstand von 10 Min. bei normaler Körpertemperatur = Äquivalent zum Hirntod
- ABER:
  - Es gibt kein einheitliches Transplantationsgesetz in der EU bzw. der Länder im Eurotransplant-Bereich
  - Eine biologisch unmögliche Reanimation ist von einer ärztlichen aus guten Gründen abgebrochenen (bzw. erwarteten) Reanimation zu unterscheiden.  
⇒ Verschiedene Kategorien von „Non Heart Beating Donors“. Die Kriterien für einen Therapieabbruch einschließlich der Reanimationsbemühungen sind bisher nicht standardisiert und standardisierbar.
  - Ein Kreislaufstillstand von 10 Min. bei normaler Körpertemperatur ist in manchen Ländern (z.B.: Deutschland) bisher nicht als sicheres „Äquivalent zum Hirntod“ nachgewiesen und kann deshalb die Todesfeststellung durch Nachweis von sicheren Todeszeichen nicht ersetzen.
- ⇒ **In der Transplantationsmedizin nahezu ohne Bedeutung**

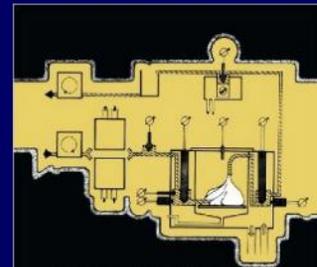
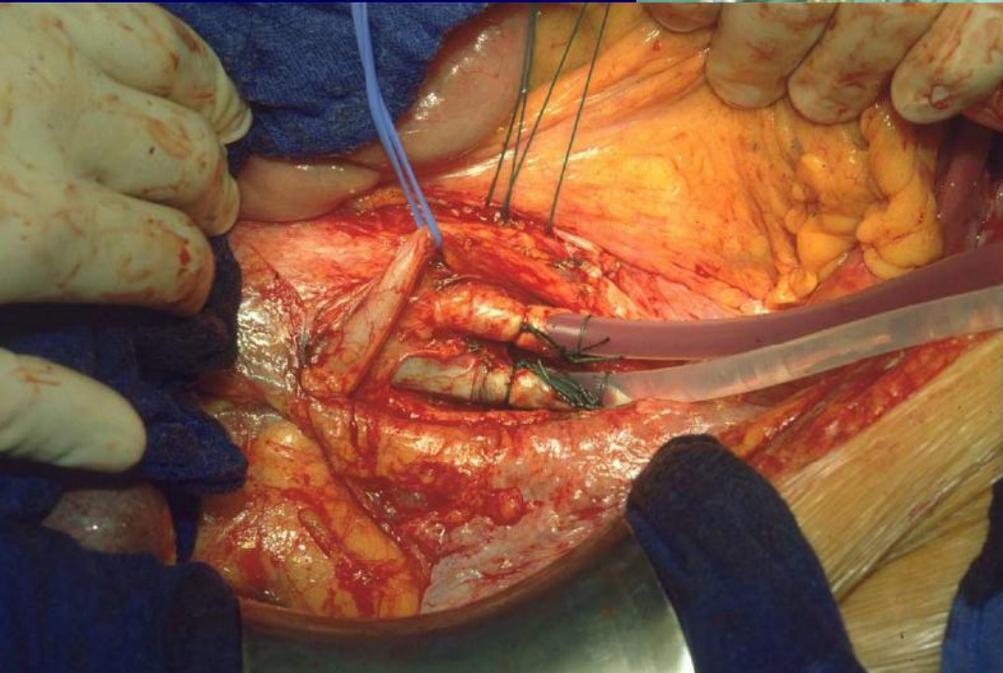
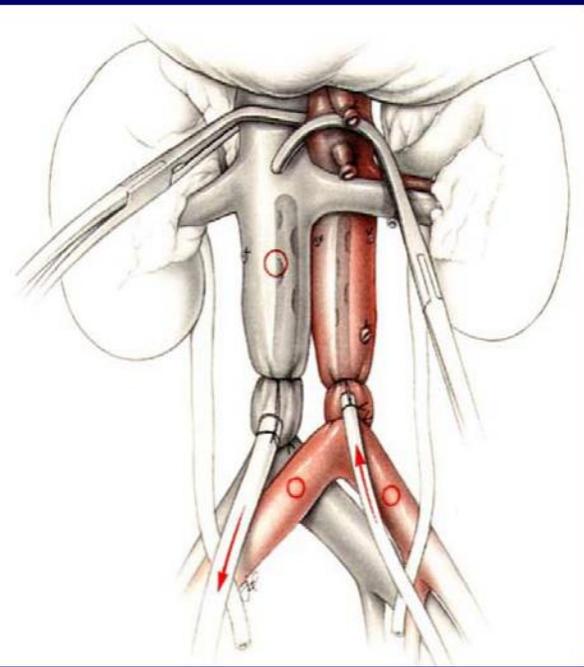
# Organentnahme bei Non Heart Beating Donors vs. Organentnahme nach nachgewiesenem Hirntod. Bisherige **Erfahrungen bei Nierentransplantationen**

- Non Heart Beating Donor:
  - Wahrscheinlichkeit eines primären Transplantatversagens größer
  - Allerdings: Kein wesentlicher Unterschied betreffend die Überlebensraten der OrganempfängerInnen

# OrganspenderInnen 2014 in Österreich

- OrganspenderInnen 207
  - MultiorganspenderInnen 166
  - Nieren 194
  - Herz 81
  - Leber 156
  - Lunge 52
  - Pankreas 23

# Organentnahme: „Kühlwasser“



**ORGAN PRESERVATION**  
Basic and Applied Aspects  
edited by D.E. Pegg, I.A. Jacobsen & W.A. Holsz

# Organtransplantation (Herz, Lunge, Leber, Niere, Pancreas,..) Transport (Kühlung, Perfusionslösung)

- Perfusion der entnommenen Organe mit gekühlter Konservierungslösung (Belzer-University of Wisconsin (UW)-Lösung, Celsior, Custodiol® HTK (=Histidine-tryptophan-ketoglutarate), Euro-Collins Lösung, ...)
- Oberflächenkühlung während des Transportes (Eiswasser): Das Absenken der Organtemperatur reduziert die zelluläre metabolische Aktivität
- Maximale Konservierungszeit (**Der Metabolismus ist trotz Hypothermie nicht 0, d.h. weiterhin ATP-Verbrauch !!**)
  - Herz: 4- 6 h
  - Lunge : 6 h
  - Pancreas: 12 h
  - Leber: 12 h
  - Niere: 24 h



# Zeit zwischen Organentnahme und Transplantation = kalte Ischämiezeit

- Möglichst kurz



# Eurotransplant

Vermittlungsstelle für Organspenden in den Benelux-Ländern, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn.

Leiden



# Gibt es Alternativen zur Organspende ?

- Niere: Chronische Dialyse (Jahre)
- Herz: Kurzfristige Überbrückung (Tage bis Wochen – allenfalls auch als Dauerlösung) bis ein passendes Organ vorhanden ist:
  - LVAD: Left Ventricular Assist Device
  - RVAD: Right Ventricular Assist Device
  - BIVAD: BI Ventricular Assist Device
  - TAH: Total Artificial Heart
- Lunge: ECMO ist (eigentlich) keine Alternative
- Leber: Leberdialyse: (3-10 Tage) ebenso keine Alternative
  - MARS (Filterung proteingebundener Toxine über eine semipermeable Membran zu Albumin, das Albumin wird sodann über einen Kohleabsorber und Ionenaustauscher gereinigt um erneut Toxine aufnehmen zu können)
- Pankreas: Insulin, Enzympräparate (Jahre)

# (chronische) Dialyse

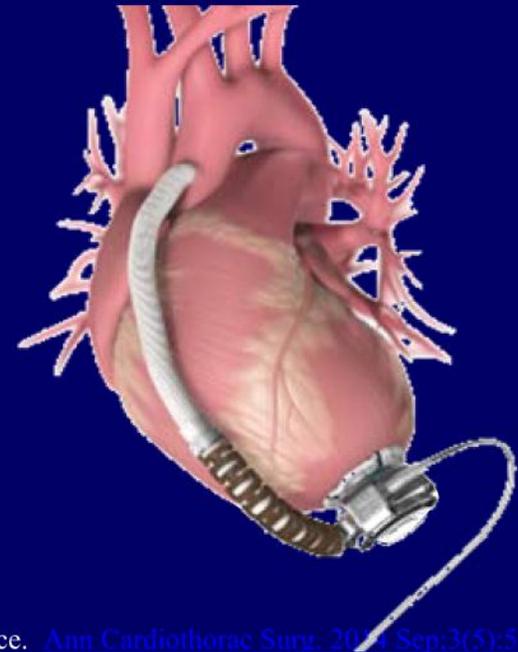


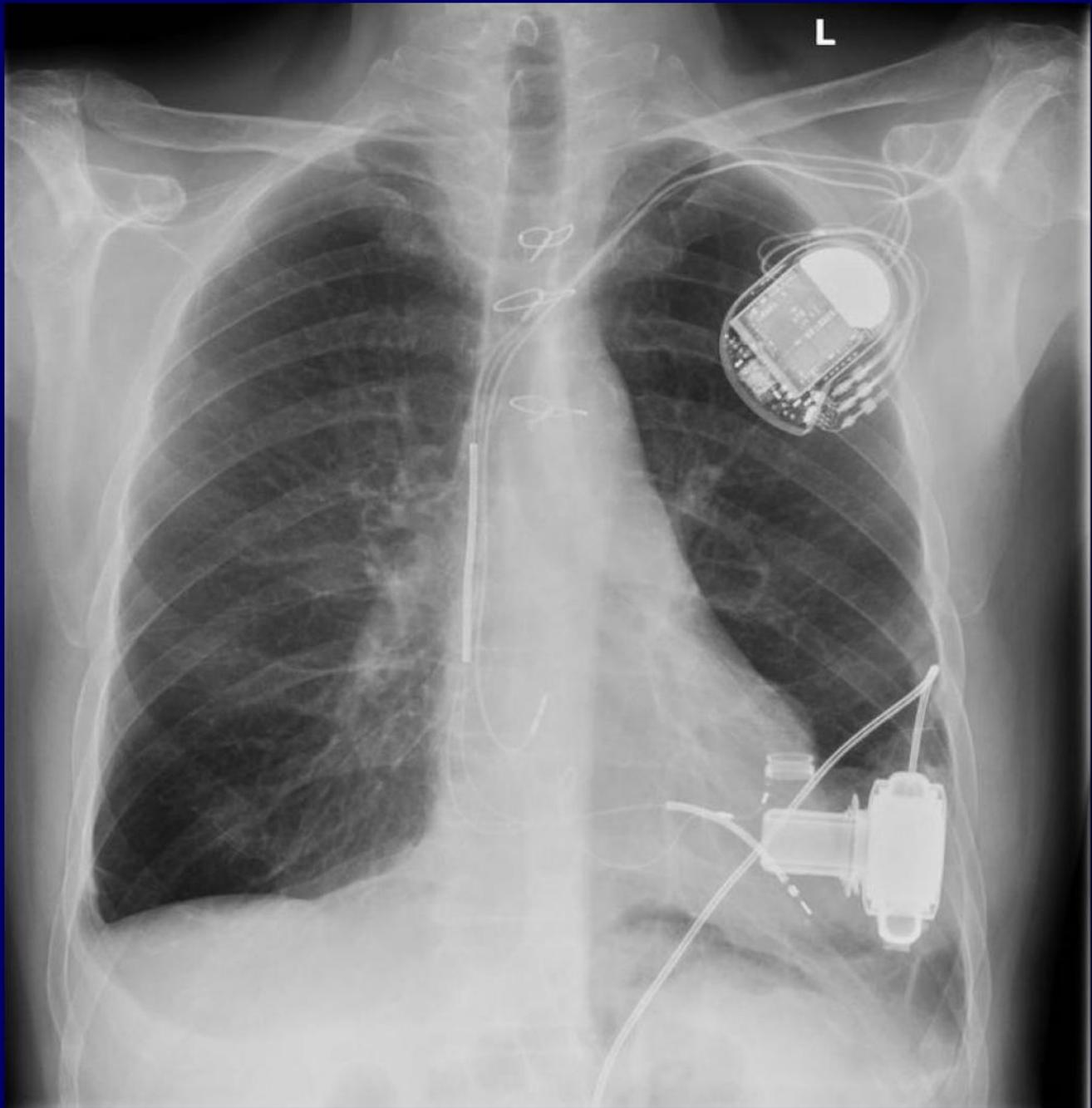
Cimino-Shunt = Chirurgisch angelegter, medizinisch indizierter AV-Shunt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz



# Kunstherz: LVAD, RVAD, BIVAD, TAH

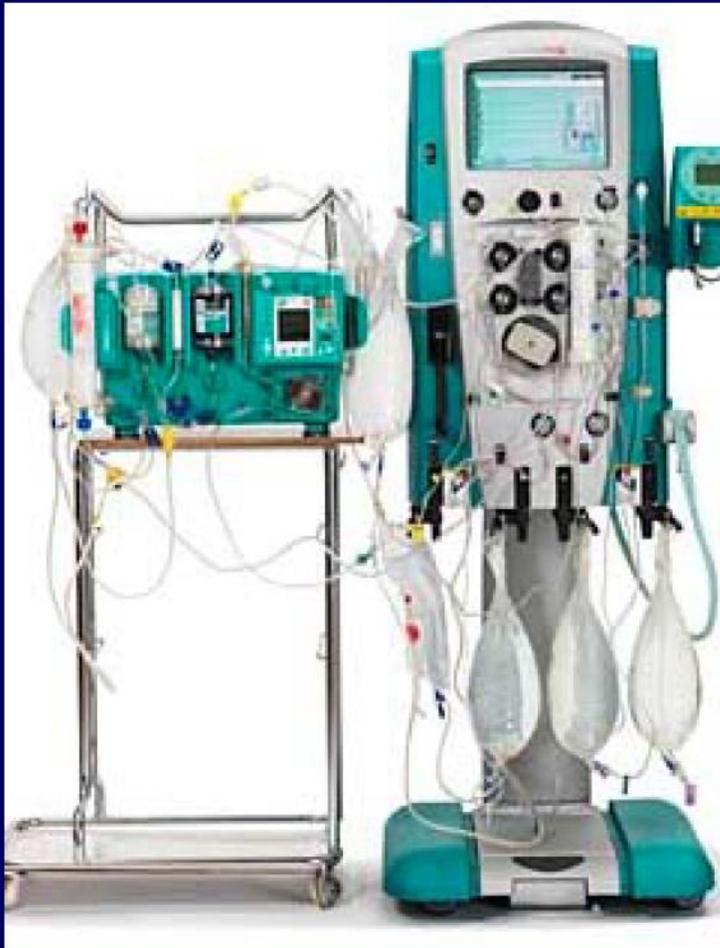
- Bridge to transplantat
- Bridge to candidacy (Organverfügbarkeit)
- Bridge to recovery (Erholung)
- Destination therapy (Kunstherz als Dauerlösung)





# MARS

(allenfalls „bridge to transplant“ bei akutem Leberversagen)



Pos. Einfluss:

Bilirubin ↓

Hepatische Enzephalopathie: gebessert

Portale Hypertension ↓

ICP ↓

Nahezu kein Effekt:

Ammonium im Serum

Gallensäuren

Neg. Effekt:

Thrombozyten ↓

Fibrinogen ↓

INR ↑

Stange J, Mitzner S.: A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. [Int J Artif Organs. 1996 Nov;19\(11\):677-91.](#)

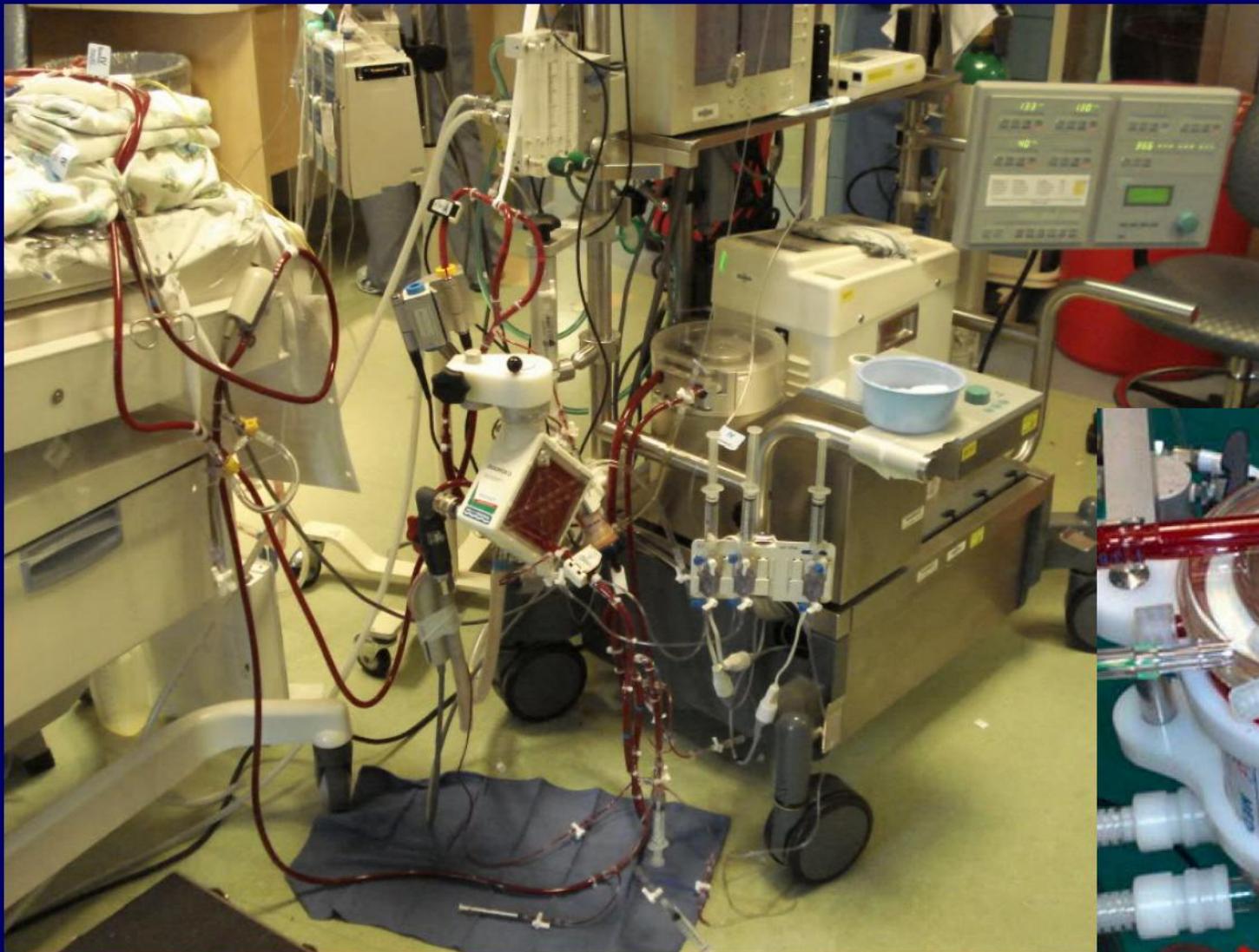
Tsipotis E, et al.: Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. [Adv Chronic Kidney Dis. 2015 Sep;22\(5\):382-90.](#)

Olin P et al. : Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation. [Scand J Gastroenterol. 2015;50\(9\):1127-34.](#)

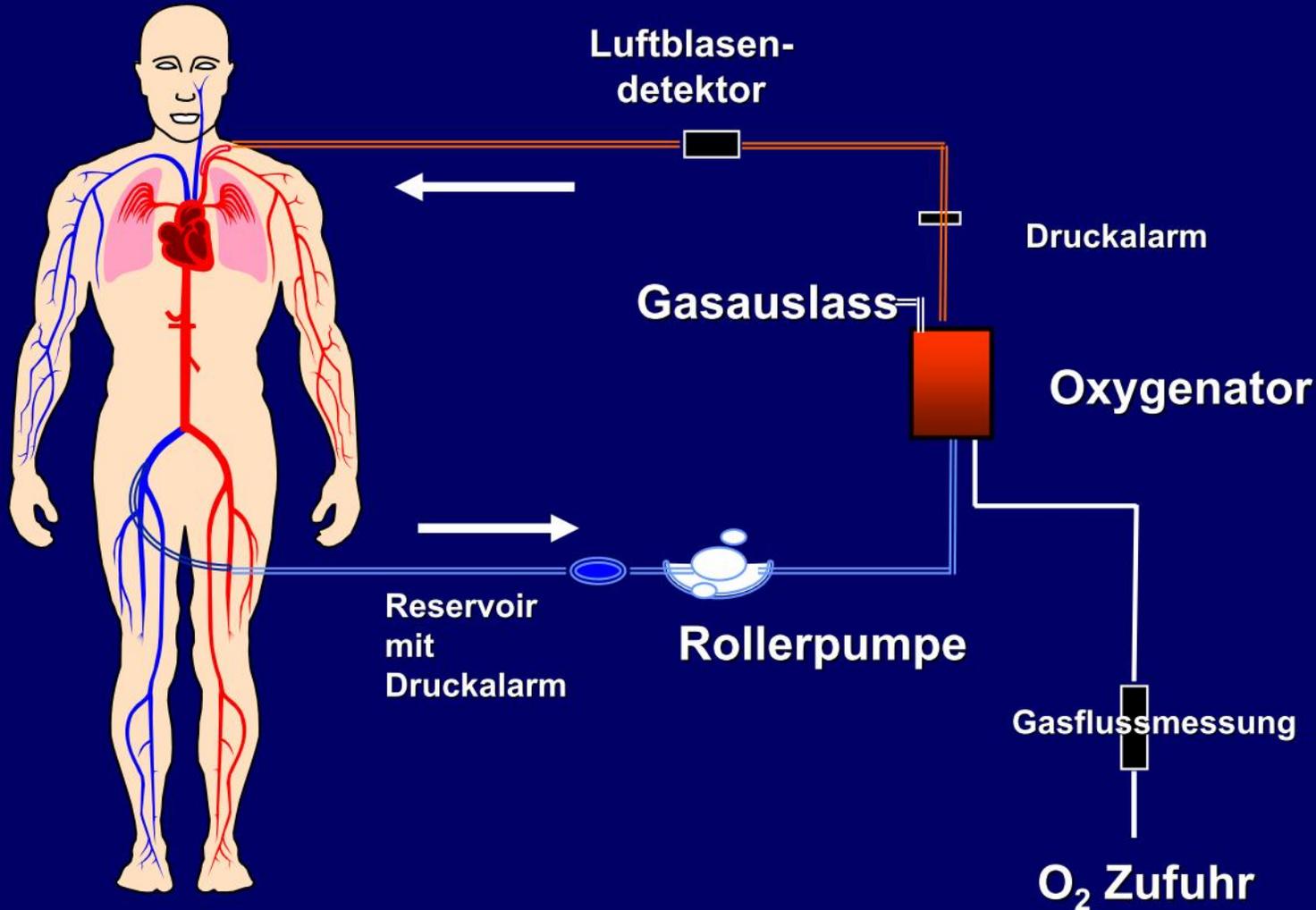
Nevens F, Laleman W. : Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. [Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Feb;26\(1\):17-26](#)

Saliba F: The **Molecular Adsorbent Recirculating System** (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. [Crit Care. 2006 Feb;10\(1\):118.](#)

# ECMO



# ECMO: Technische Details



Das venös entnommene über den Oxygenator arterialisierte Blut wird entweder wieder venös oder, auf arterielles Druckniveau angehoben (Rollerpumpe), arteriell rücktransfundiert. Letzteres besonders dann, wenn auch gleichzeitig ein Herzversagen besteht (veno-arterielle ECMO).

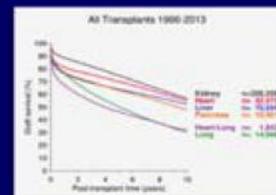
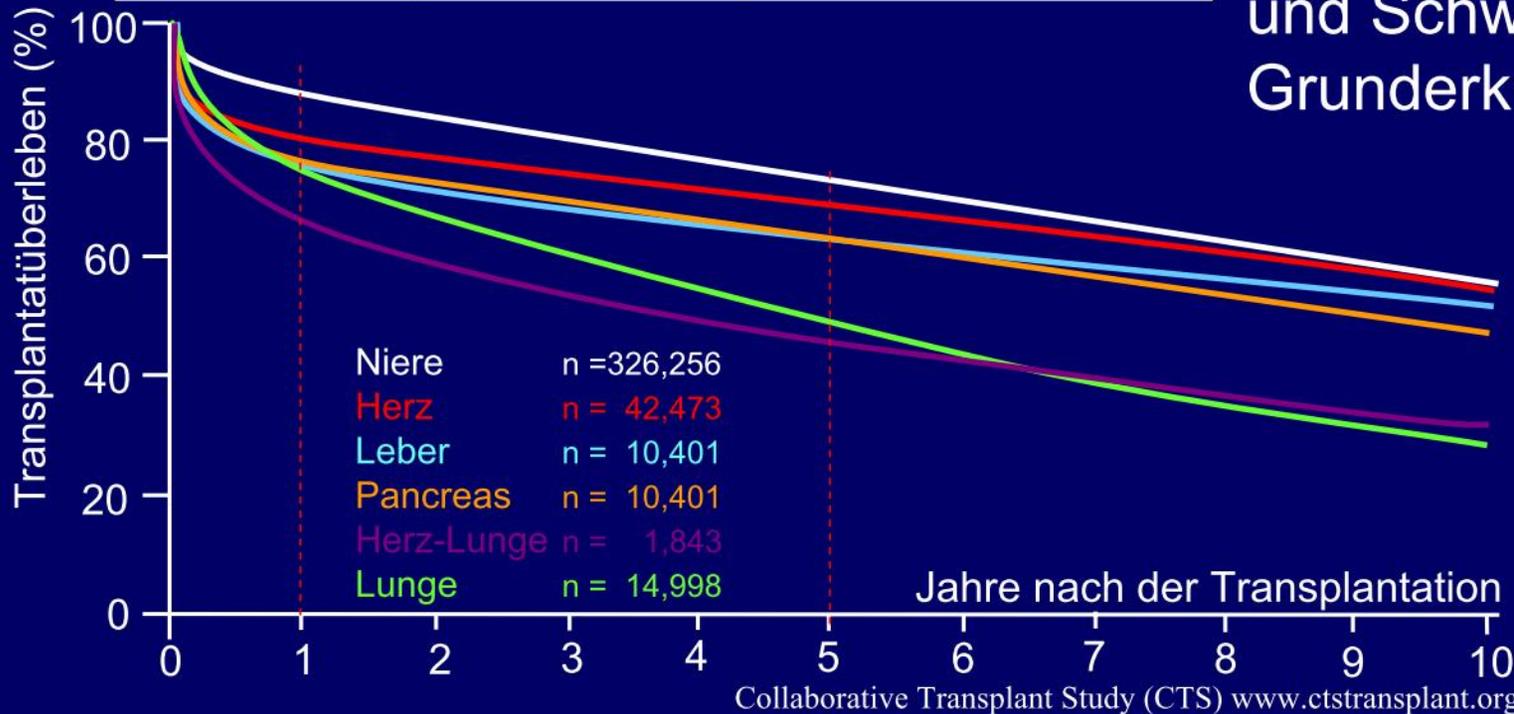
# Warum dann Transplantation ?

- All diese mechanischen Unterstützungen mindern die Lebensqualität zum Teil gewaltig !
- Allerdings: Wegen eines chron. Mangels an Spenderorganen dennoch erforderlich
  - Potenzielle Abhilfe: z.B.:Teillebertransplantation (Splitleber, Single Lung Transplantation), d.h. die Spenderleber (Lunge) wird in zwei Segmente (Lungenflügel) geteilt, die jeweils einem Empfänger transplantiert werden.

# Überleben des Transplantats 1990-2013

ORGAN	1 Jahr	5 Jahre
Niere	90% 94-96% (bei Lebendspende)	65-70% 85% (bei Lebendspende)
Herz	78%	70%
Leber	75%	64%
Lunge	75% (82% im AKH Wien)	50% (65% im AKH Wien)
Herz + Lunge	70%	45%

Abhängig vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Operation sowie Art und Schwere der Grunderkrankung.

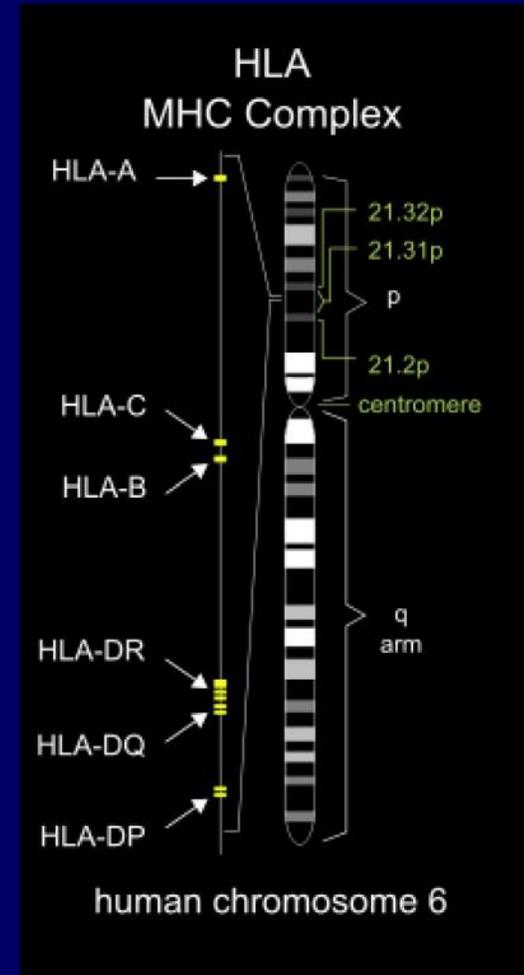


# Ausschlusskriterien

- Akute (z.B. Sepsis) oder chronische Infektionen
- Nicht kurativ behandelte Tumorerkrankung
- Fortgeschrittene Schäden an anderen Organen
- Fortgeschrittene zerebrale/periphere arterielle Gefäßerkrankungen
- Bestehender schwerer Nikotin,- Alkohol- oder sonstiger Drogenmissbrauch

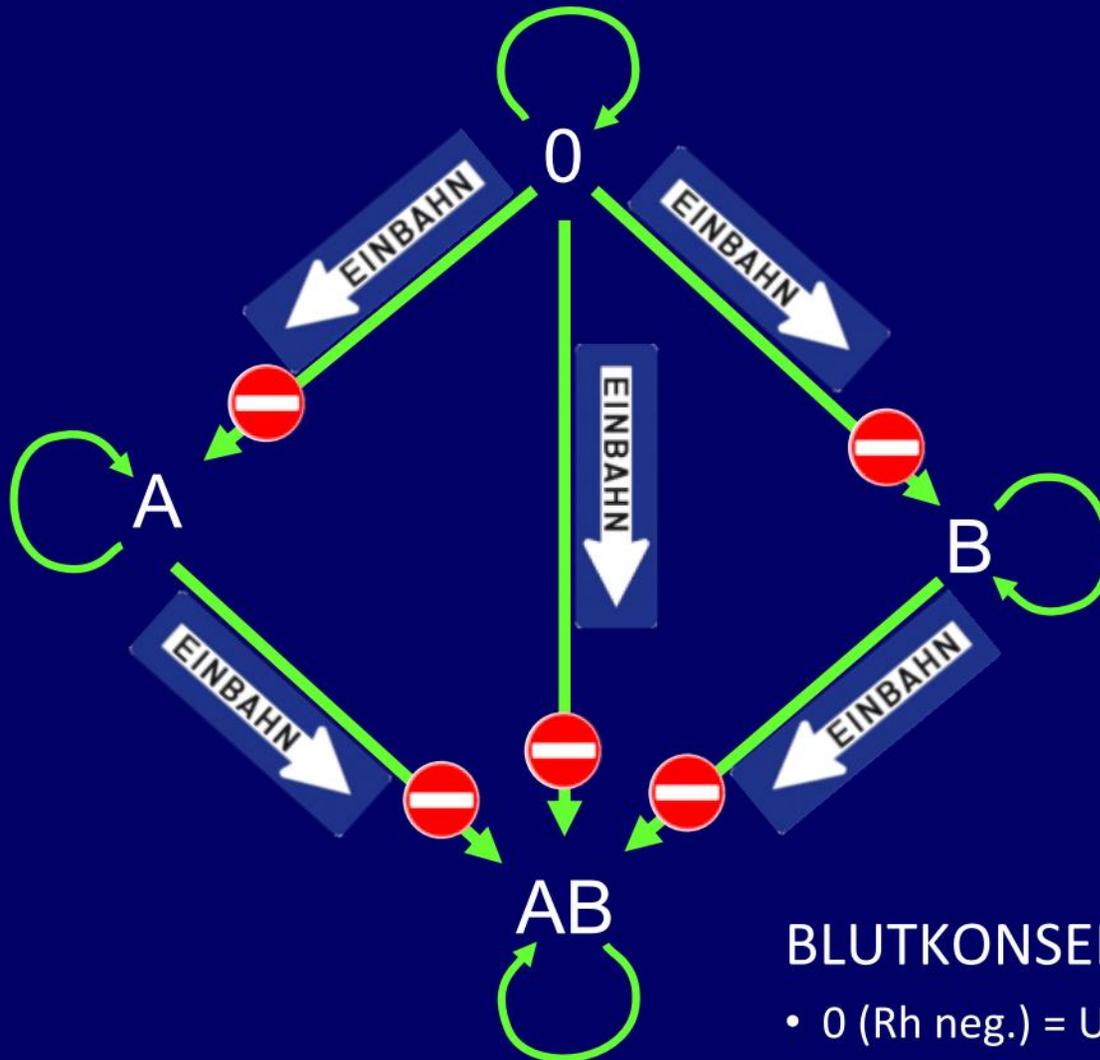
# Voraussetzung

- ABO-Kompatibilität
  - Bis vor Kurzem noch aktuelle Lehrbuchmeinung
  - Negative Kreuzprobe
- Nieren- und speziell bei der Stammzelltransplantation:
  - Größtmögliche Übereinstimmung der Gewebemerkmale (Human Lecocyte Antigen = HLA)



Mit Ausnahme des  $\beta$ -Mikroglobulins (Chromosom 15) befinden sich alle HLA-Gene auf dem kurzen Arm des Chromosom 6

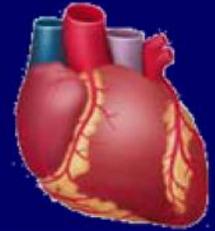
# AB0 Blutgruppenverträglichkeit



## BLUTKONSERVEN

- 0 (Rh neg.) = Universalspender
- AB (Rh pos.) = Universalempfänger

# AB0-Kompatibilität ?



## M E D I Z I N

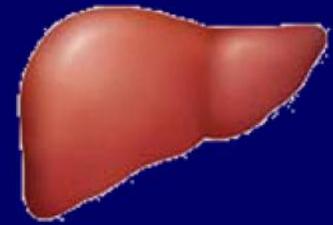
Referiert

### AB0-inkompatible Herztransplantation bei Säuglingen

In Kanada sind an zehn Säuglingen mit Kardiomyopathien oder Herzfehlern erfolgreich AB0-inkompatible Herztransplantationen durchgeführt worden. Unter Berücksichtigung der im-

linge starben zwischen dem 24. und 29. postoperativen Tag, beide Fälle scheinen aber nicht mit der AB0-Inkompatibilität in Verbindung zu stehen. Die anderen acht Säuglinge überlebten den

# ABO-Kompatibilität ?



*M. Quante et al.: Lebertransplantation bei ABO-Inkompatibilität*

Transplantationsmedizin  
2008, 20. Jahrg., S. 27

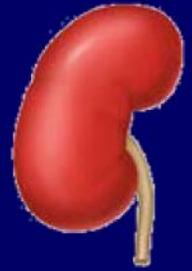
*M. Quante, J. Hauss, M. Bartels*

## **Lebertransplantation bei ABO-Inkompatibilität – aktuelle Möglichkeiten und Grenzen**

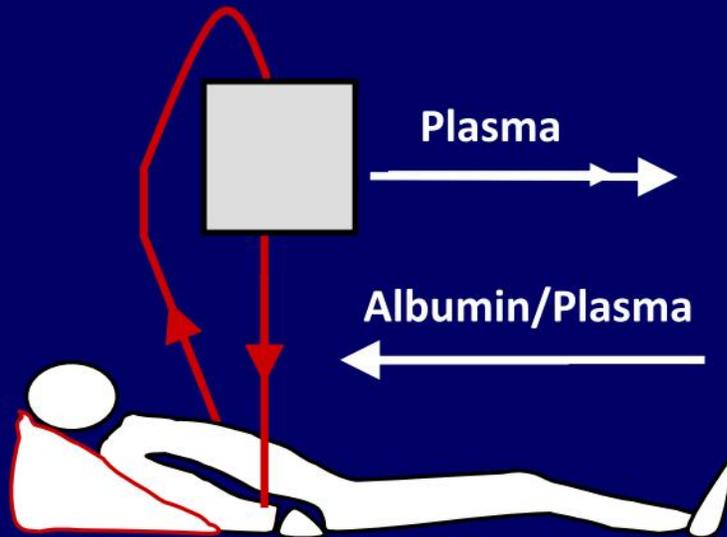
Lange Jahre galt eine ABO-inkompatible Lebertransplantation als Kontraindikation und wird auch heute noch kontrovers diskutiert. Aufgrund des sich verschärfenden Mangels an Spenderorganen und vor dem Hintergrund vielversprechender klinischer Daten infolge eines verbesserten peri- und postoperativen Managements ist diese therapeutische Option wieder vermehrt in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gelangt. Daher sollen im Folgenden die aktuellen Möglichkeiten und Grenzen einer ABO-inkompatiblen Lebertransplantation in Anbetracht der wissenschaftlichen Datenlage diskutiert werden.

# Antikörper-Elimination

(bei geplanter ABO inkompatibler NTX)

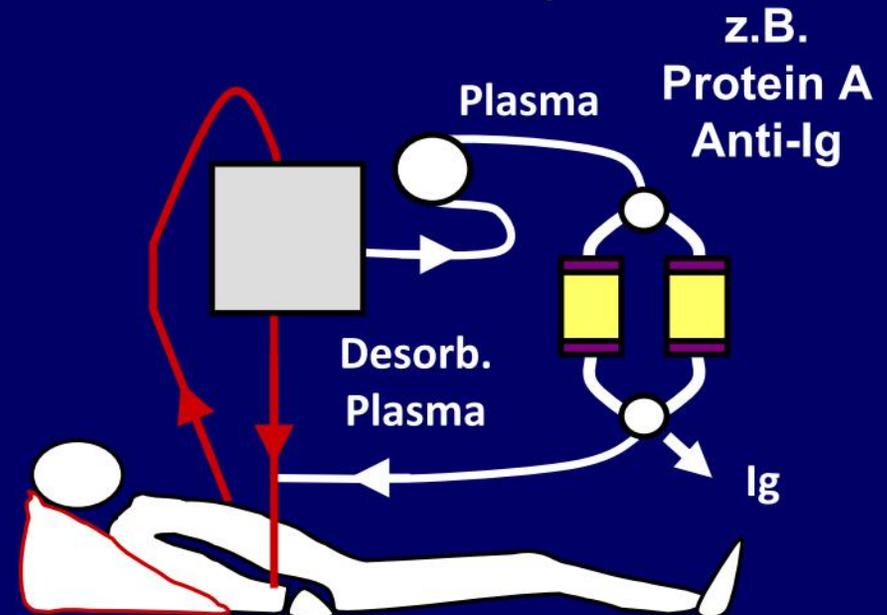


## Plasmapherese



Nicht-selektive Elimination  
von Plasmaproteinen

## Immunadsorption



Selektive Elimination von  
Immunglobulinen

# Nierentransplantation: Fallbericht

MEDIZINREPORT

TRANSPLANTATIONSMEDIZIN

## Positive Kreuzprobe ist keine Kontraindikation mehr

Ein Ärzteteam des Universitätsklinikums Tübingen zeigt weltweit zum ersten Mal, dass ein Organ trotz Gewebeunverträglichkeit und divergierender Blutgruppe des Spenders erfolgreich transplantiert werden kann. Eine Chronologie der Ereignisse

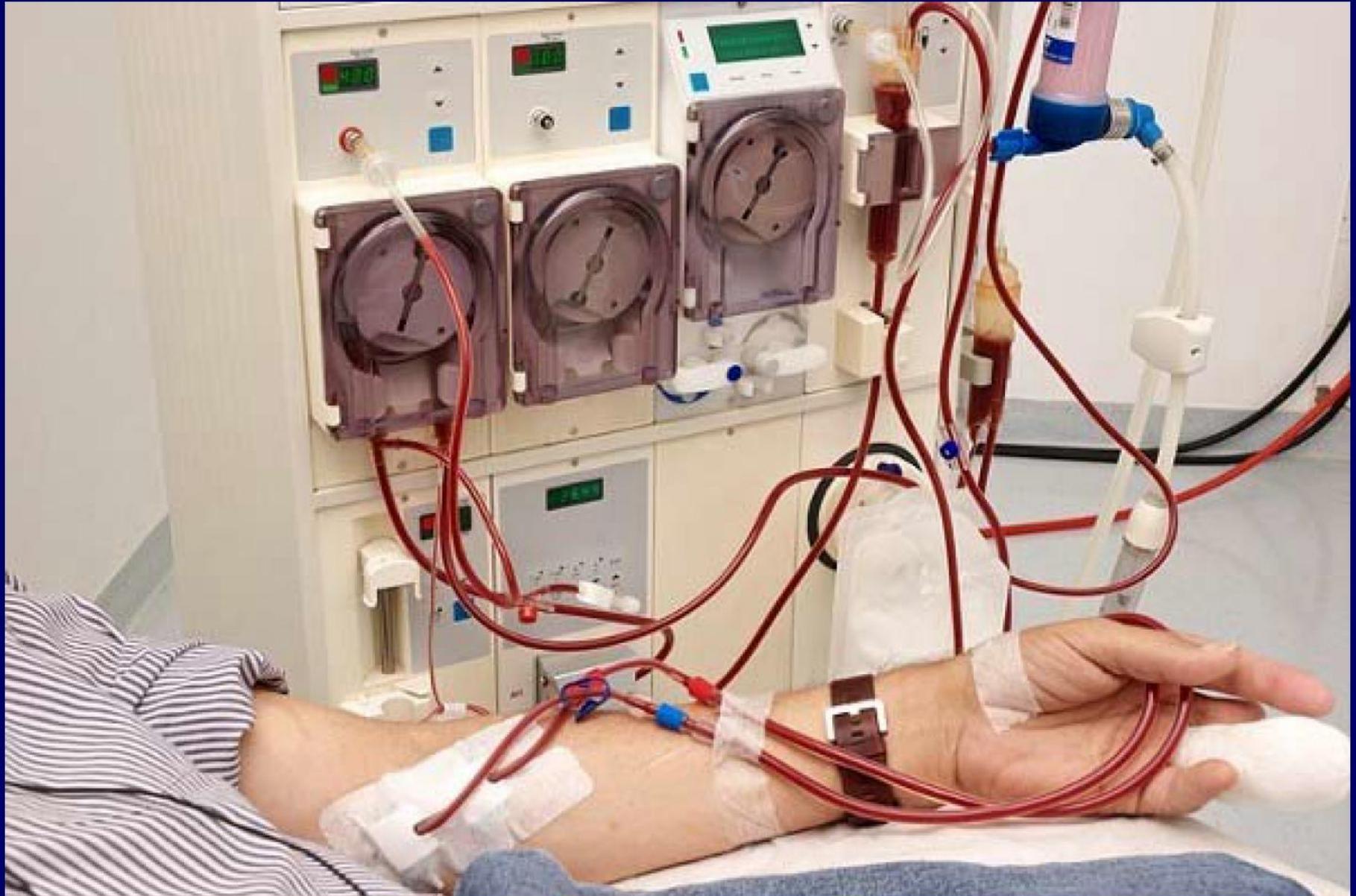
**N**ach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation wurden im Jahr 2005 in Deutsch-

land eine Niere von einem Sohn an die jüngste Tochter seiner Mutter, obwohl alles gegen eine Transplantation sprach: Er hat Blutgruppe 0, die Mutter Blut-

gruppe A. Das Team des Nephrologen Dr. Gerd Hartmann wurde durch eine Konstellation bewogen hat, eine Organverpflanzung zu wagen und welche Vorbereitungen sie vorab

Nach Vorbehandlung mit Rituximab (= Anti CD20 AK) sowie Plasmapheresen und Immunadsorptionsbeh.

# Immunadsorption



# Dauer des Transplant-Eingiffes

- Niere: ~ 2,5 Std.
- Herz: ~ 4,5 Std.
- Lunge ~ 6 Std.
- Leber: ~7 Std.

# Lebertransplantation



Get Full Access and More at

[ExpertConsult.com](https://www.expertconsult.com)

## TRANSPLANTATION OF THE LIVER

### Complexities in Liver Transplantation

Dylan Long

### Diagnostic and Interventional Radiology in Liver Transplantation

E. Bücheler  
V. Nicolas  
C. E. Broelsch  
X. Rogiers  
G. Krupski  
Editors

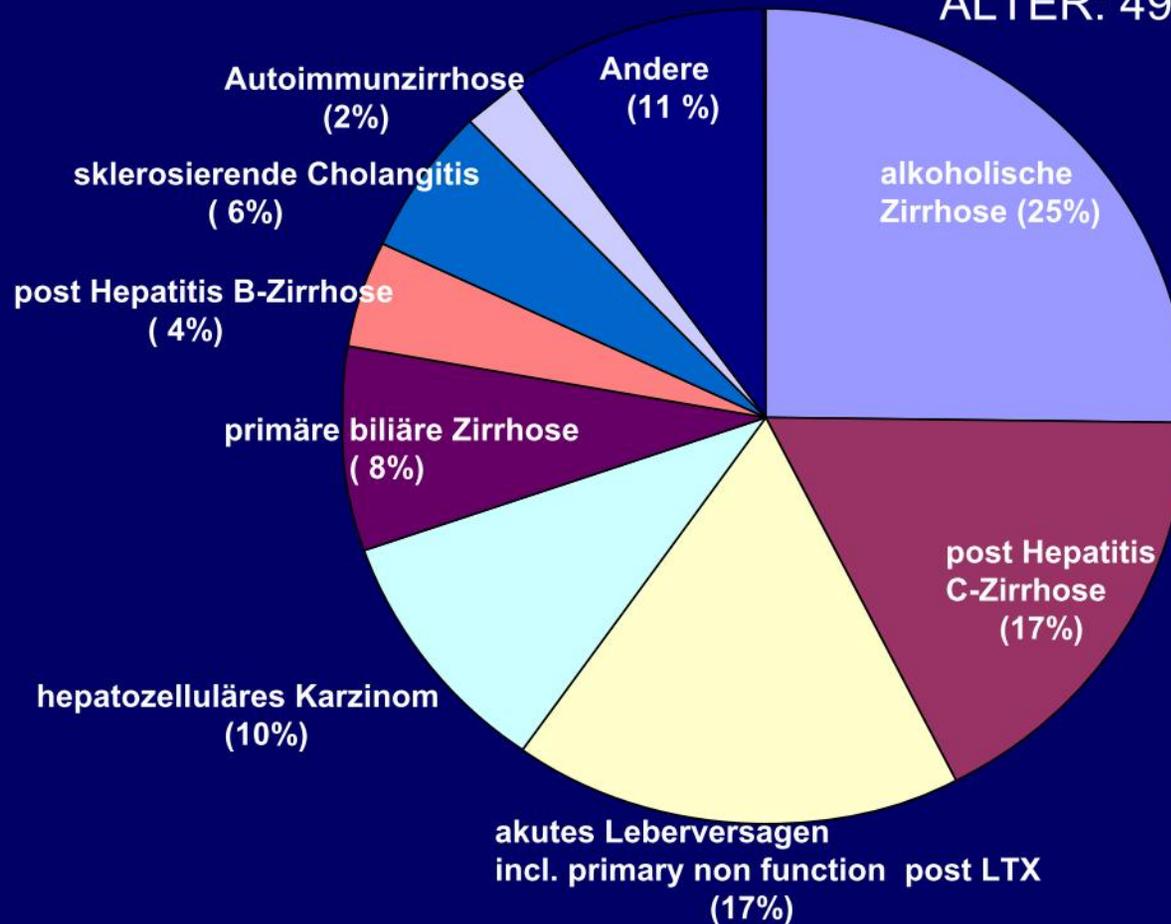
organ transplantation

# Indikation zur Lebertransplantation

- Endstadium einer chronischen Lebererkrankung (68 %)
  - Virale Hepatitiden (26 %)
    - (A), B, C, D, E (Hepatitis C dann aber auch in 95% der Transplantierten)
  - Alkoholabusus (22 %)
  - Autoimmunologische Ursachen (12 % )
    - Autoimmunologisch bedingte Gallengangsschädigungen
    - Primär biliäre Zirrhose (PBC)
    - Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
    - Autoimmunhepatitiden
- Stoffwechselerkrankungen: Kupferspeicherkrankheit, Eisenspeicherkrankheit
- Lebertumoren (14%)
  - Hepatozelluläre Karzinome (12%)
- Akutes Leberversagen (9%)
  - Virale Infektionen (2%)
  - Toxische Schädigungen (1,6%)
    - Alkohol, Medikamente, Chemikalien, Naturgifte (Pilzvergiftungen: Knollenblätterpilz)
  - Häufig aber unbekannte Ursache

# Indikation zur Lebertransplantation im AKH Wien (2007)

ALTER:  $49,9 \pm 11,1a$  (mean  $\pm$  SD)





Grüner  
Knollenblätterpilz  
(*Amanita  
phalloides*)

TOXINE:

- Amatoxine
  - $\alpha$ -Amanitin,
  - $\beta$ -Amanitin,
  - $\gamma$ -Amanitin
- Phallotoxine

# Weißer oder spitzkegliger Knollenblätterpilz (*Amanita viros*)



Wird gerne mit allen Champignonarten verwechselt

# Leberzirrhose



# Symptome: Fortgeschrittene Leberschädigung

- Störung der Syntheseleistung
  - Gerinnungsfaktoren ↓
    - Blutungen
  - Albumin ↓
    - Ascites
  - Regulation des Glucosehaushaltes ↓
    - Glucose Intoleranz
    - Hypoglykämien
- Störung der exkretorischen Funktion (Galle, ...)
  - Ikterus (Bilirubinaemie)
  - Malnutrition (Vit. A, D, E, K)
- Pruritis
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Encephalopathie

# MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease)

- Beurteilung des Schweregrads einer Lebererkrankung
- Von Eurotransplant verwendet, um Patienten mit schweren Leberschäden bevorzugt ein Spenderorgan zukommen zu lassen.
- Parameter: Bilirubin, Kreatinin und Blutgerinnungszeit (gemessen anhand der INR):

$$\text{MELD} = 10 \cdot (0.957 \cdot \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \cdot \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \cdot \ln(\text{INR}) + 0.643)$$

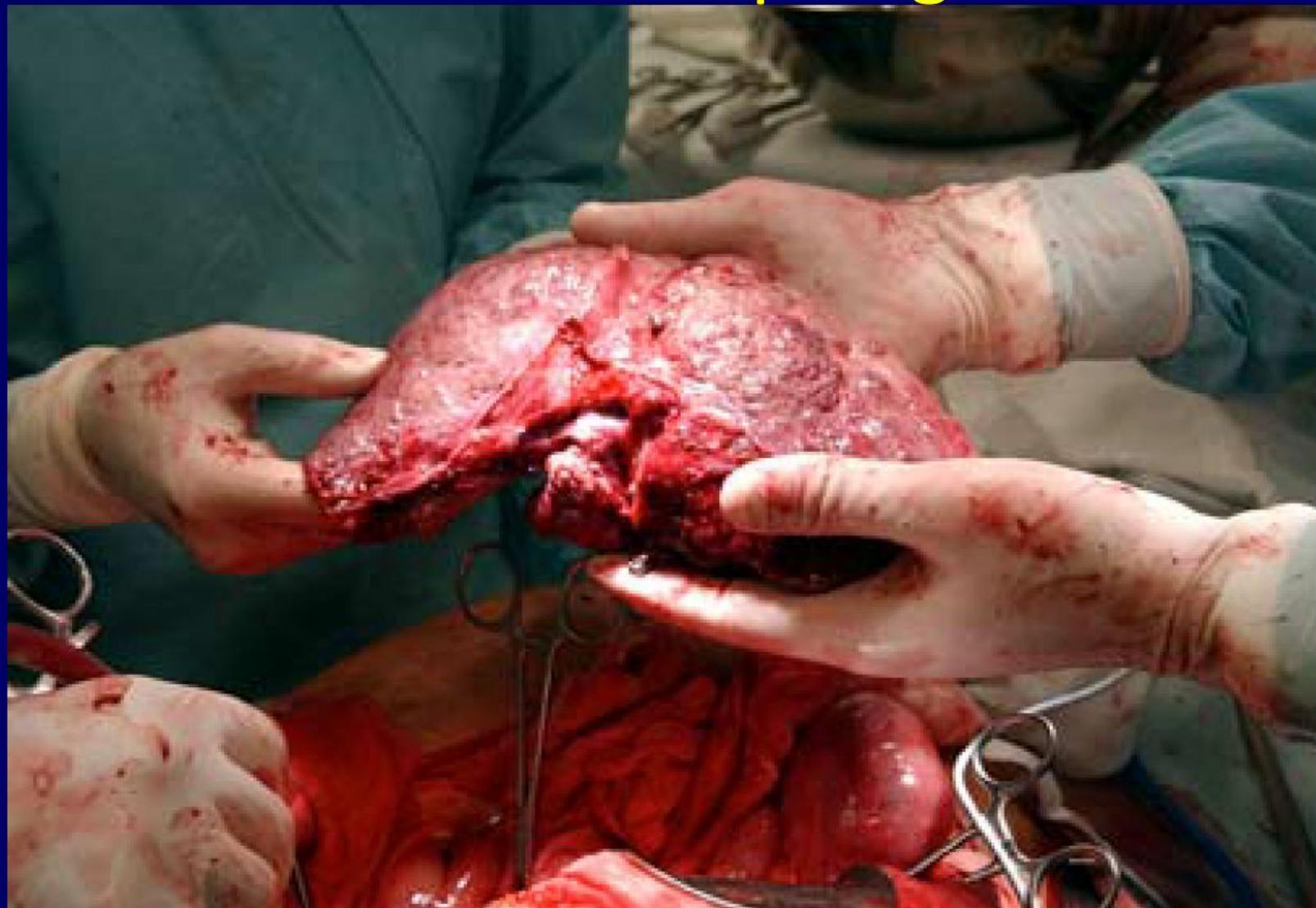
Falls innerhalb der letzten Woche eine Dialyse durchgeführt wurde, wird der Kreatininwert gleich 4,0 gesetzt.

Schmidt, H: *Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden.* [Deutsches Ärzteblatt 104, Ausgabe 34-35, 27. August 2007.](#)

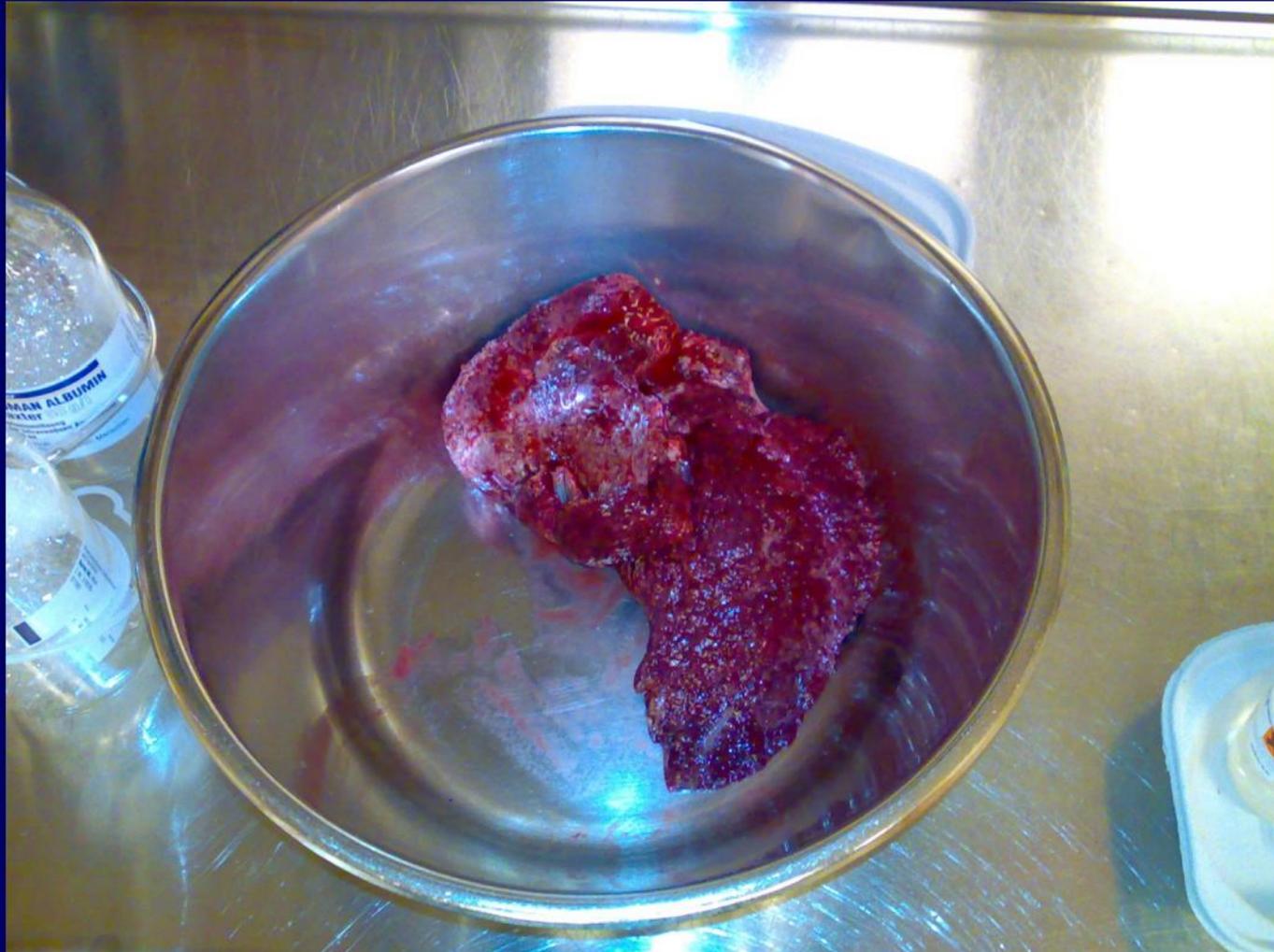
Wiesner R et al: MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. [Liver Transplant 2001; 7\(7\): 567–580.](#)

Kamath PS et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. [Hepatology 2001; 33\(2\): 464–470.](#)

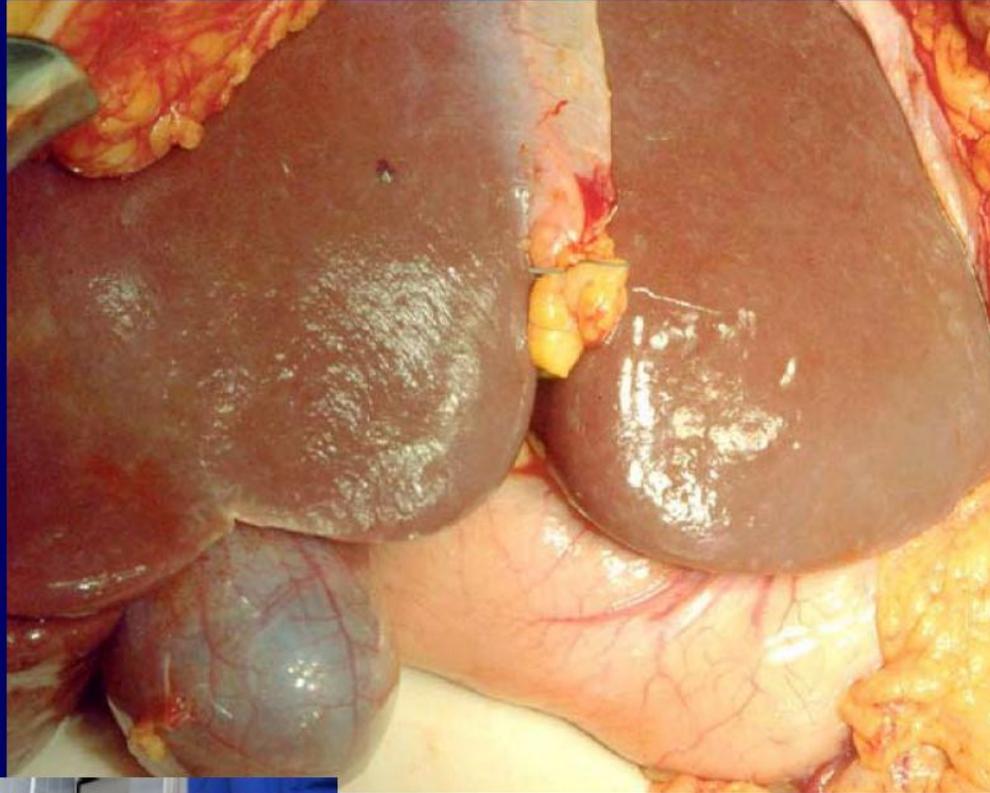
# Leber unmittelbar nach der Entnahme aus dem Empfänger



# Leber unmittelbar nach der Entnahme aus dem Empfänger

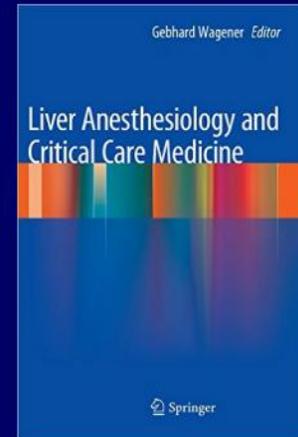


# Leber unmittelbar nach der Implantation



# Anästhesie bei Lebertransplantation

- Blitzintubation ( Ascites → intraabd. Druck ↑): Rocuronium nicht kontraindiziert.
- TIVA oder volatile Anästhetika (Sevofluran)
- 3-lumiger Dialysekatheter (V jug. dext)
  - Hotline oder RIS bzw. Cell-Saver
- Magensonde (Cave Epistaxis; Oesophagusvarizen)
- Einlumiger CVK in die V fem. dext.
- Monitoring: Standard +
  - CVP-Messung über beide Katheter
  - Invasive art. Druckmessung (Art. rad.)
  - TEE
  - Bei cardiopulmonalen Begleiterkrankungen: Pulmonalarterienkatheter (CCO, SvO<sub>2</sub>, CEDV)
  - Transorale Temperatursonde
- Bereitstellung eines Noradrenalin-Perfusors
- Phasen:
  - PRÄ-ANHEPATISCH: Leber wird entfernt (bei Cirrhose oft Vasoplegie: Tachycardie, Hypotonie), dann supra- + infrahepat. Klemmung der V. cava inf.
  - ANHEPATISCH (1-1,5h) : Fehlender Rückstrom aus der V cava inf. ⇒ HZV ↓ ( ≈ 50%) → SvO<sub>2</sub> ↓ daher Cave Hb-Abfall < 10 g/dl ; drastische Durchblutungsminderung von Darm und Nieren → Harnproduktion ↓↓; Ziel MAP 55-60 mmHg (Volumen und Noradrenalin); Die neue Leber wird vom Chirurgen mit Humanalbuminlösung gespült um keinen intraop. K<sup>+</sup>-Anstieg zu provozieren; Allenfalls Korrektur einer metab. Azidose bei BE < -10 mit Natriumbicarbonat (evtl auch TRIS).
  - NEOHEPATISCHE PHASE: Freigabe des Blutflusses aus der V Cava inf. (Cave: evtl. Thromb- und Luftembolie aus der V Cava inf.) ⇒ Belastung des re. Herzens (PAP ↑) → evtl pos. Inotrope Substanzen (Levosimendan), selten sogar HLM erforderlich. Harnproduktion setzt wieder ein. Allenfalls erst Extubation auf der IBST.
- Ausgleich des Blutverlustes zusammen mit FFP im Verhältnis ≈ 1:1; Thrombozytenkonzentrate bei Thrombo < 50000/ mm<sup>3</sup>; bei unbeherrschbarer Blutung bzw. DIC kann auch aktivierter Faktor VII sinnvoll erscheinen.

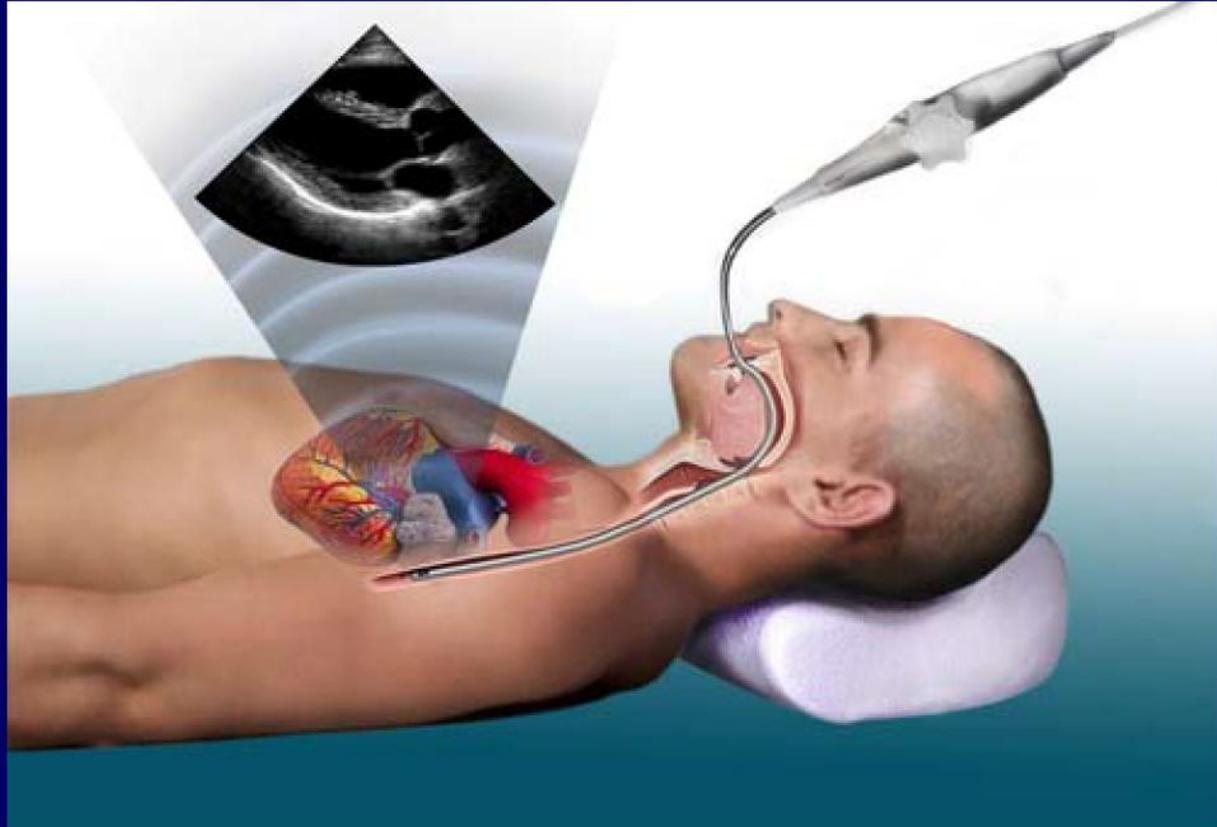


# Maschinelle Autotransfusion (MAT, Cell Saver)

Wiederaufbereitung (Waschen, Zentrifugieren) und Rücktransfusion von Blut, das während einer OP mit starkem Blutverlust sonst verloren ginge.  
⇒ Fremdbluttransfusionen werden damit reduziert.



# Transoesophageale Echocardiographie (TEE)



Bei Lebertransplantationen ein Monitoring für das Volumen und Katecholaminmanagement.

Medical Complications of  
**Kidney  
Transplantation**



**Claudio Ponticelli**

informa  
HealthCare

Copyrighted Material  
sporin in  
Transplanta



SO YOU'RE THINKING  
ABOUT **KIDNEY  
TRANSPLANTATION**

A Patient and Family's Guide  
With an Introduction by former NIDDK Secretary Jack John Beckwith



Transp



Copyrighted Material  
**KIDNEY &  
PANCREAS  
TRANSPLANTATION**

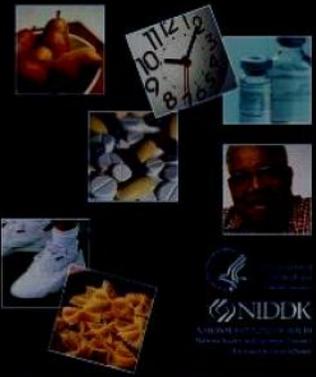


# Nierentransplantation

Dianne B. McKay  
Steven M. Steinberg  
*Editors*

kidney  
transplantation

Treatment Methods for Kidney Failure  
**TRANSPLANTATION**



NIDDK  
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

7th Edition  
**KIDNEY  
TRANSPLANTATION**  
Principles and Practice

PETER J. MORRIS  
STUART J. KNECHTLE

A Guide to the Care of  
Kidney Transplant Recipients

Third Edition, Revised and Expanded

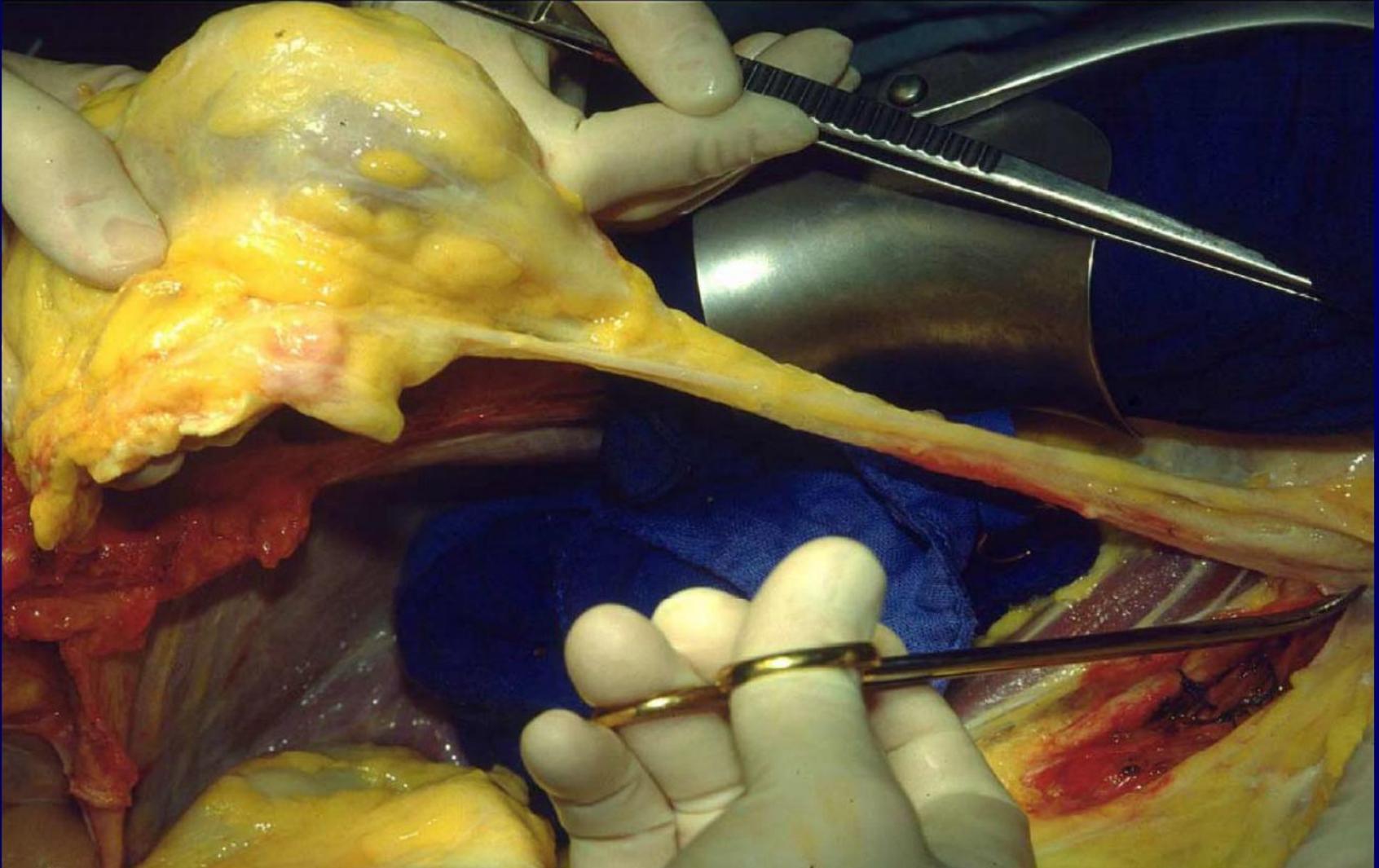
# Niere-Transplant-Indikation:

- Chronisches Nierenversagen bedingt durch:
  - Diabetes mellitus
  - Hypertonie
  - Glomerulonephritis
  - Interstitielle Nephritis
  - Chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis)
  - Angeborene Nierenfehlbildung (Zystennieren,...)
  - Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung
- Verlust beider Nieren

# Typische Symptome eines Nierenversagens

- Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz am ganzen Körper  
*Ursache: mangelhafte Entgiftung*
- Ödeme in den Beinen, RR↑  
*Ursache: Mangelhafte Regulation des Wasserhaushalts*
- Herzrhythmusstörungen, Herz-Kreislauf-Probleme  
*Ursache: Mangelhafte Regulation des Salzhaushalts*
- Müdigkeit, Schwäche, Schwindel  
*Ursache: Anämie*
- Schmerzen in der Nierengegend  
*Ursache: Nierensteine, Nierenbeckenentzündung*

# Spenderniere unmittelbar nach der Explantation



# Zeit zwischen Organentnahme und Transplantation = kalte Ischämiezeit

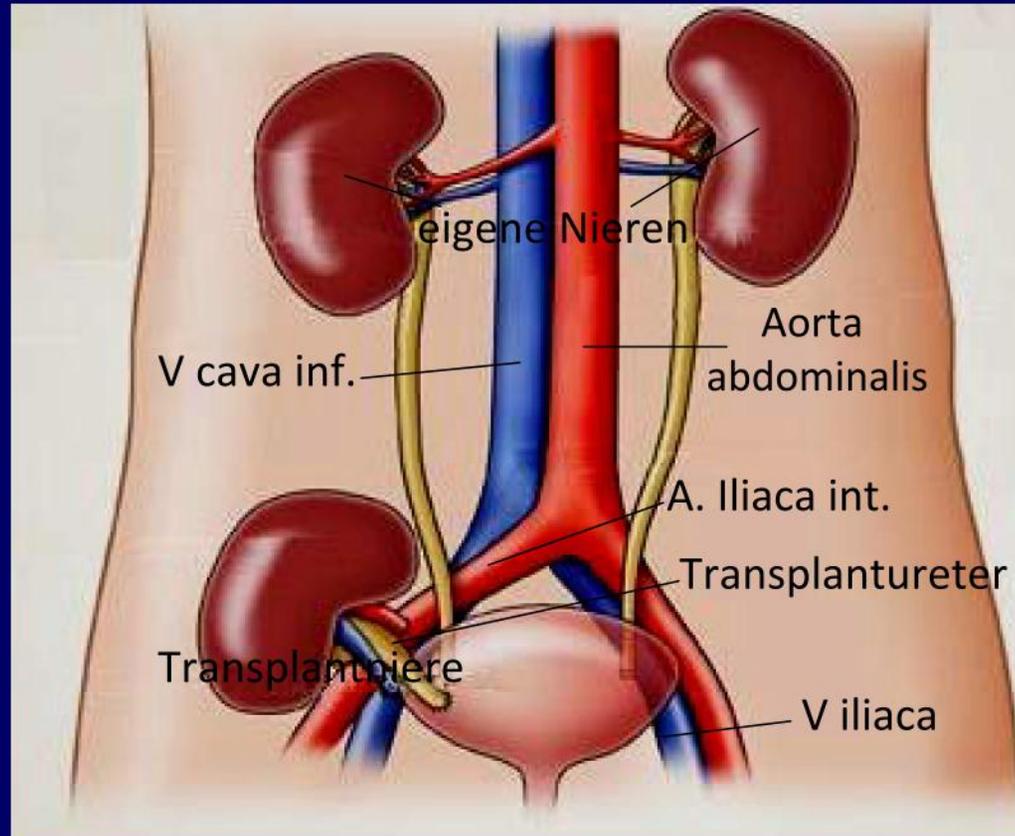
- Möglichst kurz



# Spenderniere unmittelbar vor der Implantation



# Nierentransplantation: OP-Technik



Im Gegensatz zur Herztransplantation oder der Lungentransplantation und Lebertransplantation wird die Nierentransplantation in der Regel **heterotop** (außerhalb des Peritoneums im Bereich des Beckens) durchgeführt.

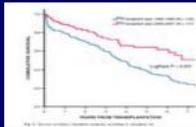
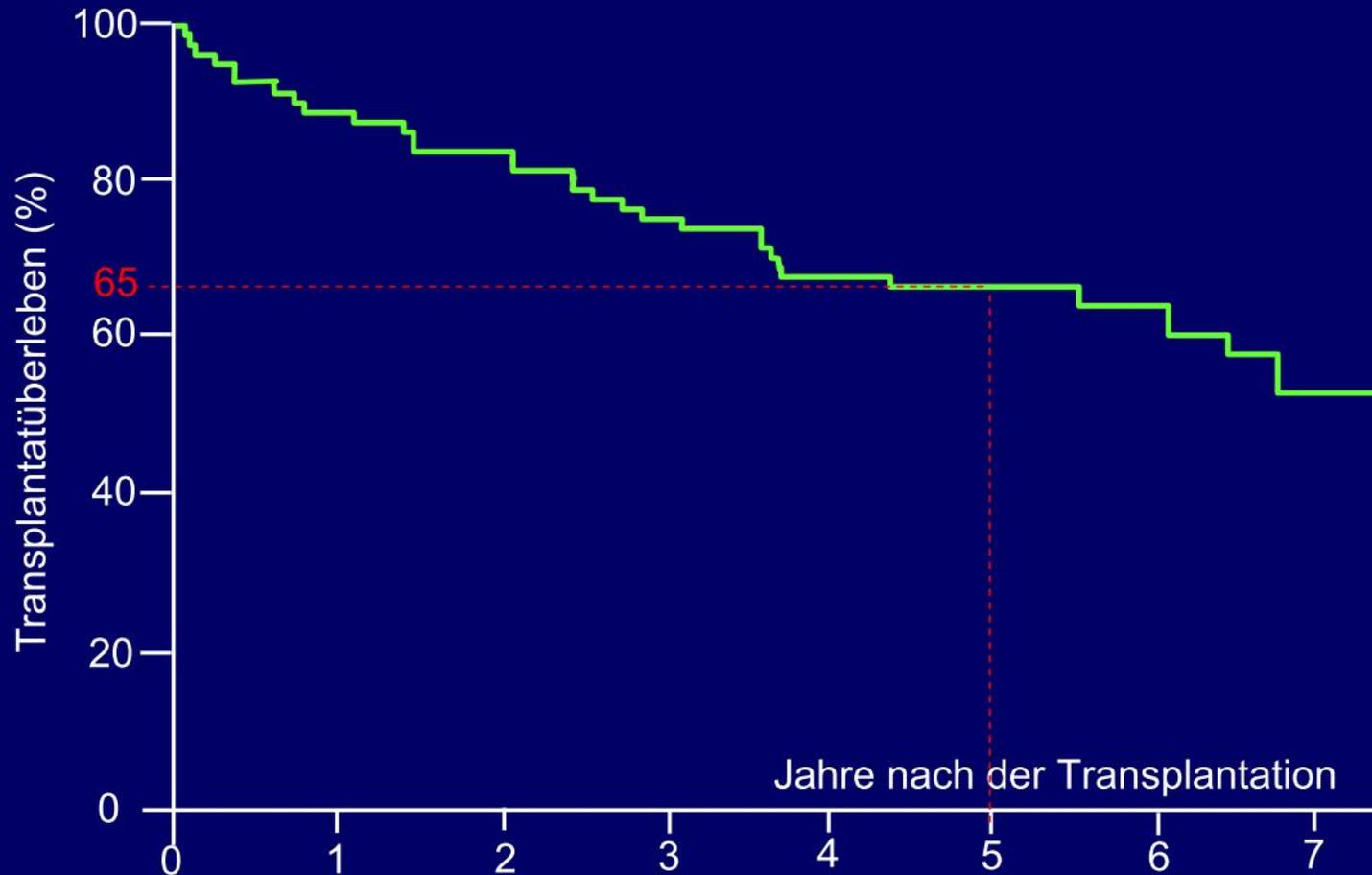
# Nierentransplantation: Allgemeinanästhesie



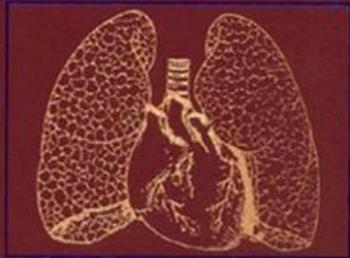
Unmittelbar vor der Transplantation: Dialyse  
Intraop.: Cave:  $K^+$ - und Volumenhaushalt

# Nierentransplantation

Kaplan-Meier Transplantatüberleben in den Jahren 2000-2007



# THORACIC TRANSPLANTATION



Sara J. Shumway  
Norman E. Shumway

**b**  
Blackwell  
Science

...king Flight  
...Stories of Lung Tr...  
...More Journeys



...edited by Joanne  
...Lung Recipients ar

Includes interactive eBook with complete content

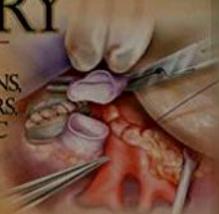
Master Techniques  
in Surgery

Series Editor  
Josef E. Fischer

# THORACIC SURGERY

TRANSPLANTATION,  
TRACHEAL RESECTIONS,  
MEDIASTINAL TUMORS,  
EXTENDED THORACIC  
RESECTIONS

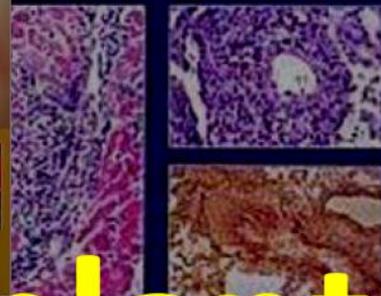
Douglas J. Mathisen  
Christopher R. Morse



Wolters Kluwer

Copyrighted Material

# CLASSICAL OF POST-MORTEM PATHOLOGY OF THE HEART AND LUNG TRANSPLANTATION



# HEART AND LUNG TRANSPLANTATION

EDITED BY

Markus J. ...

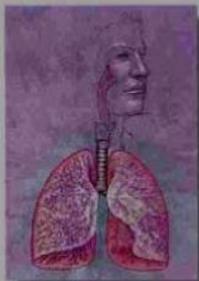
...Yard

# Lung transplantation

## Manual of LUNG TRANSPLANTATION MEDICAL CARE

Transplant Services,  
A Unique Partnership of University of  
Minnesota Physicians Transplant Program  
and Fairview Health Services

Edited by  
Merrill J. Hertz MD



Fairview Publications

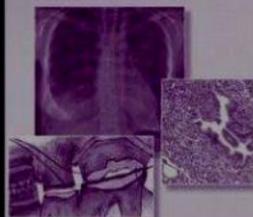
## CLINICS IN CHEST MEDICINE



June 2011 • Volume 32 • Number 2

Lung Biology in Health and Disease Volume 243  
Founding Editor: Derek Lettier

## Lung Transplantation



Edited by  
Wickil T. Vigneswaran  
Edward R. Garrity Jr

Informa  
Healthcare

## Clinics Review Articles

THORACIC SURGERY CLINICS

## Lung Transplantation

EDITOR  
Sudish C. Murthy  
CONSULTING EDITOR  
M. Blair Marshall

## LUNG Transplantation Principles and Practice

Edited by

Vickii Vigneswaran  
Edward Garrity, Jr  
John Odell

WITH ILLUSTRATED  
EBOOK

## THORACIC ORGAN

The present status of biological and  
mechanical replacement of the heart and lungs



## Cardiomyopathies and Heart-Lung Transplantation

AMAR S. KAPUR • HILLEL LARON • JUDITH S. SCHROEDER • WAGNER TACHER

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Transplantation

Edited by  
Nicholas R. Banner, Julia M. Polak

# Lungentransplantation: Indikation

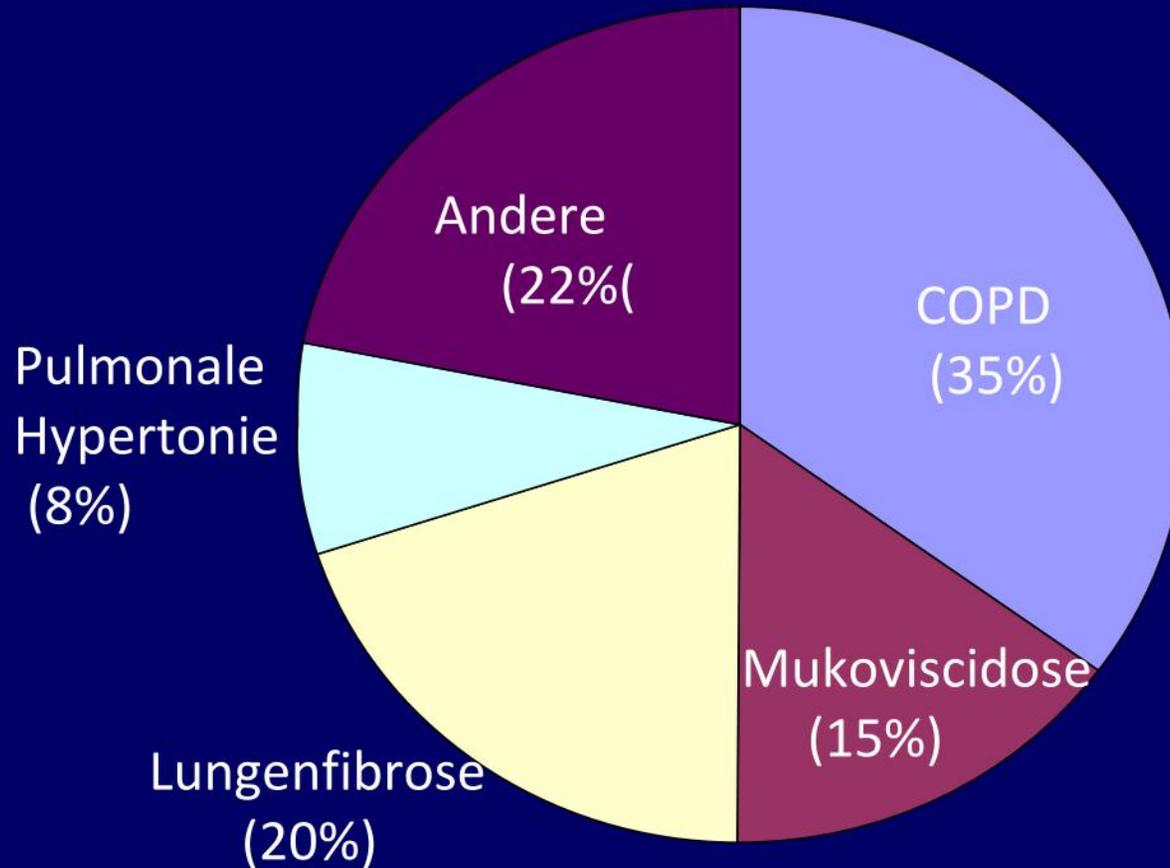
- Lungenerkrankung im Endstadium (Dyspnoe, Lebensqualität ↓ ), wenn die medikamentöse Therapie ausgeschöpft und die Lebenserwartung auf weniger als zwei (bis drei) Jahre begrenzt ist.
- I.d.R. Alter < 60-65 a

# Lungentransplant-Indikation :

## Schwere Lungenfunktionseinschränkung, bzw. schwere pulmonale Hypertonie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) einschließlich Lungenemphysem bei Alpha-1-Antitrypsinmangel ( $FEV_1 < 20-25\%$ )
- Mukoviszidose = Zystische Fibrose einschließlich beidseitige Bronchiektasen
- (Idiopathische) Lungenfibrose
- Pulmonale Hypertonie
  - Idiopathische Form,
  - im Rahmen von Herzfehlern (Eisenmenger-Syndrom)
- Sarkoidose
- Langerhanszell-Histiozytose (Histiozytose X)
- Lymphangiomyomatose
- Bronchiolitis obliterans
- (CTEPH → Thrombendarterektomie)

# Lunge-Transplant-Indikation AKH Wien



n ≈ 105



# COPD

Häufigste Ursache:



ABER: nur etwa 15 bis 20% der Raucher entwickeln eine COPD



## Mucoviscidose

Häufigste autosomal  
recessive Erbkrankheit  
(Chloridkanäle)

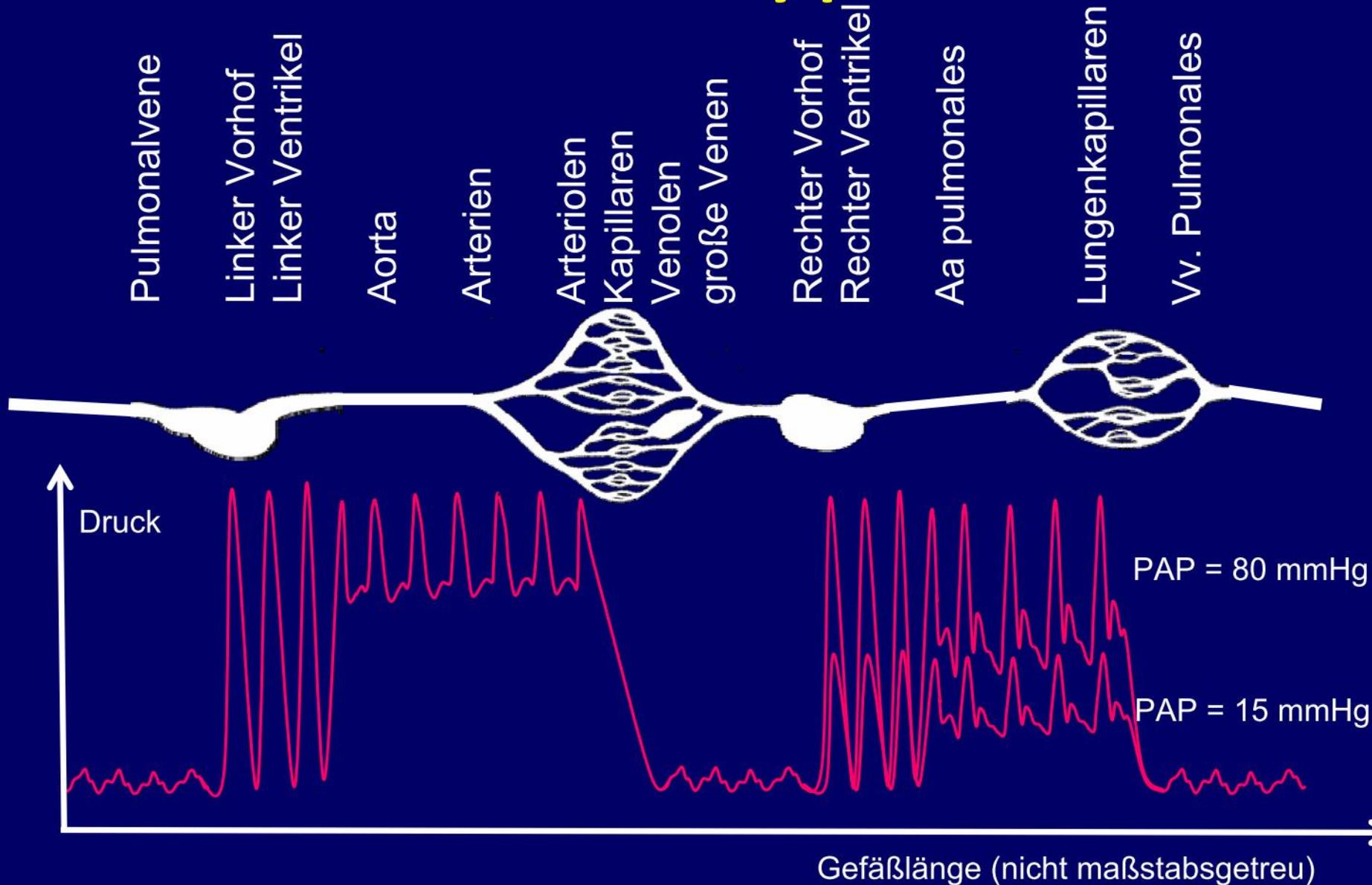
Häufigste letale  
genetische Krankheit in  
der hellhäutigen  
Bevölkerung

# Lungenfunktionseinschränkung

## Quantifizierung

- NYHA-Klassifikation (3-4)
- 6- bzw. 12-Minuten-Gehtest (meist deutlich weniger als 400 bzw. 600 m)

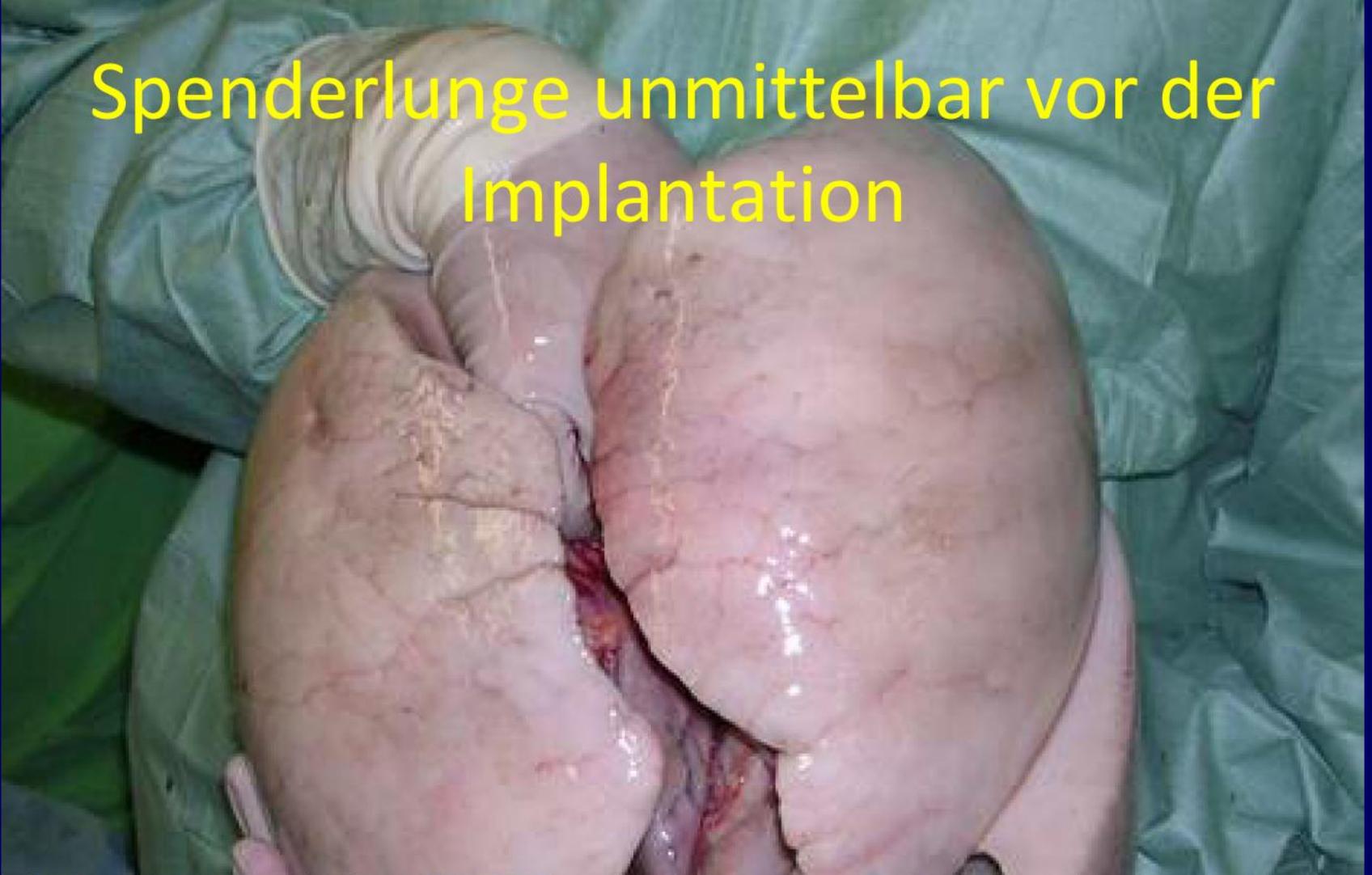
# Pulmonale Hypertonie



# Spenderlunge unmittelbar nach der Organentnahme



# Spenderlunge unmittelbar vor der Implantation





Bei der Single-Lung Transplantation bzw. der sequentiellen Doppellungentransplantation kann oftmals auf den Einsatz einer HLM (kardiopulmonaler Bypass) verzichtet werden. Im AKH Wien: Doppellungentransplantation i.d.R. mit ECMO.

# ECMO nach Lungentransplantation

## auf der IBST

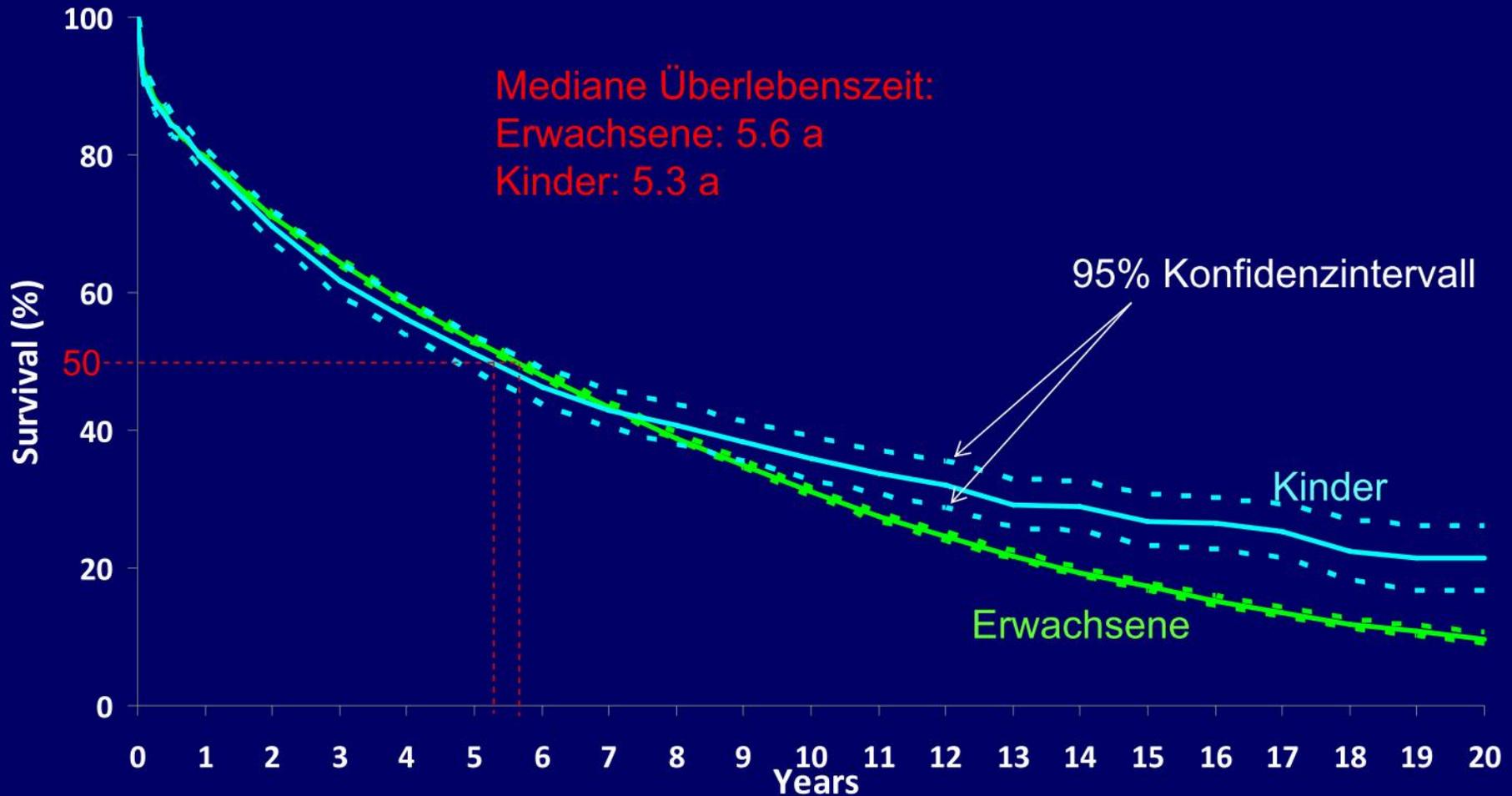


auf der IBST



Transport auf die IBST

# Lungen Transplantation: Kaplan-Meier Überlebenskurven Erwachsene bzw. Kinder (Jän. 1990 – Jun. 2013)

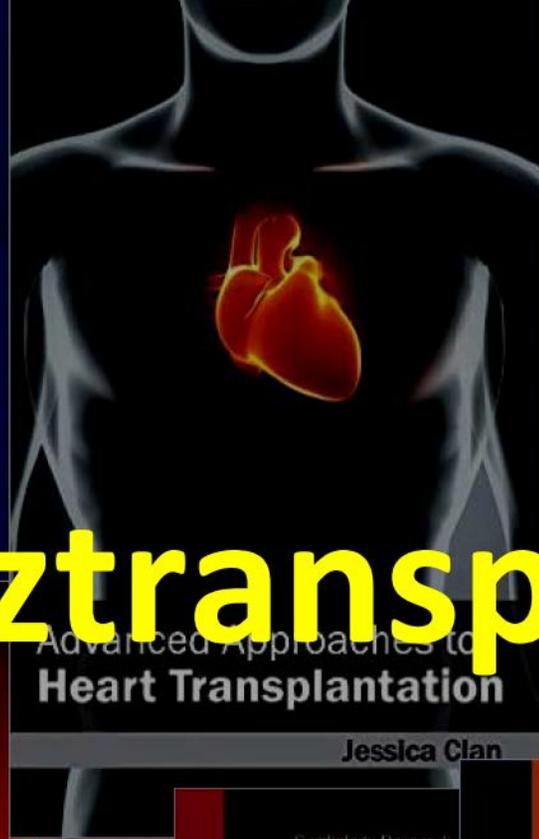


# Herz-Lungen Transplantation: Indikation

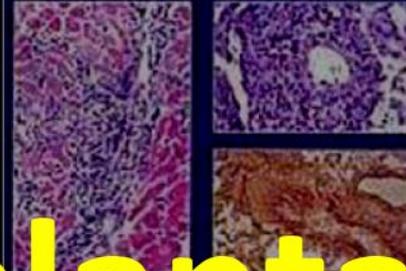
- Nicht korrigierbarer Herzfehler mit Eisenmenger-Reaktion.
  - Transplantation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM)

F. Unger (Hrsg.)

Herzerkrankungen  
und Interventions-  
möglichkeiten



ATLAS OF  
BIOPSY PATHOLOGY  
FOR  
HEART AND LUNG  
TRANSPLANTATION



Great Medical Discoveries

Heart  
Transplant



by Jeffrey Hoffman

# Herztransplantation

Surgical  
Management  
of Congestive  
Heart Failure

Advanced Approaches to  
Heart Transplantation

Jessica Clancy

CARDIAC  
TRANSPLANTATION

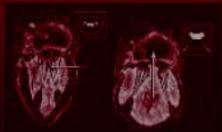
Heart Failure

Edited by

by G. Masters

Edited by

James C. Fang, MD  
Gregory S. Couper, MD



HUMANA PRESS

Heart  
Transplantation

Cardiology Research  
and Clinical Developments



Indications  
Contract  
Procedures  
Complications

Catherine T. Fleming

NEWA

Reflections  
on the  
transplant

STORIES OF HOPE AND INSPIRATION

Leitfaden  
Herz-  
transplantation

G. Schmid  
S. Hirt  
H. H. Scheld

3. Auflage



STEINKOPFF  
VERLAG

Narula,  
Sasi Carrió

LLC

Tennessee Weddings: Book Three

Secondhand  
Heart

A  
Romance  
Lifts Burdens  
in the  
Volunteer  
State



Joyce Livingston

# Indikation: Herztransplantation

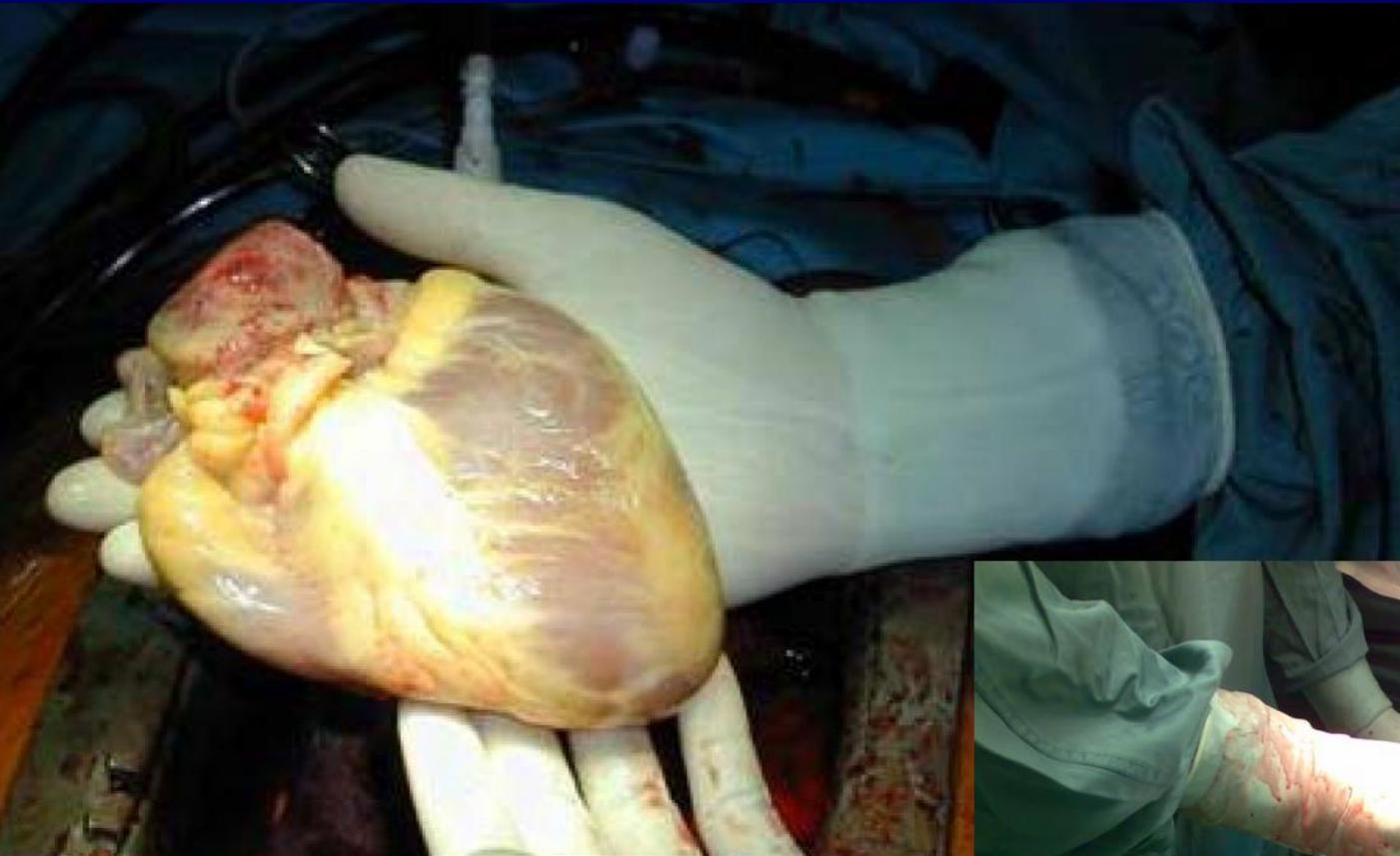
- Fortgeschrittenes Herzversagen, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht mehr zu bessern ist.
  - Ischämische Kardiomyopathie
    - Nach mehreren Myocardinfarkten
    - Endstadium einer koronaren Herzkrankheit
  - Dilatative Kardiomyopathie
    - Oft nach einer Myokarditis
  - angeborene Herzfehler

# Dilatative Kardiomyopathie

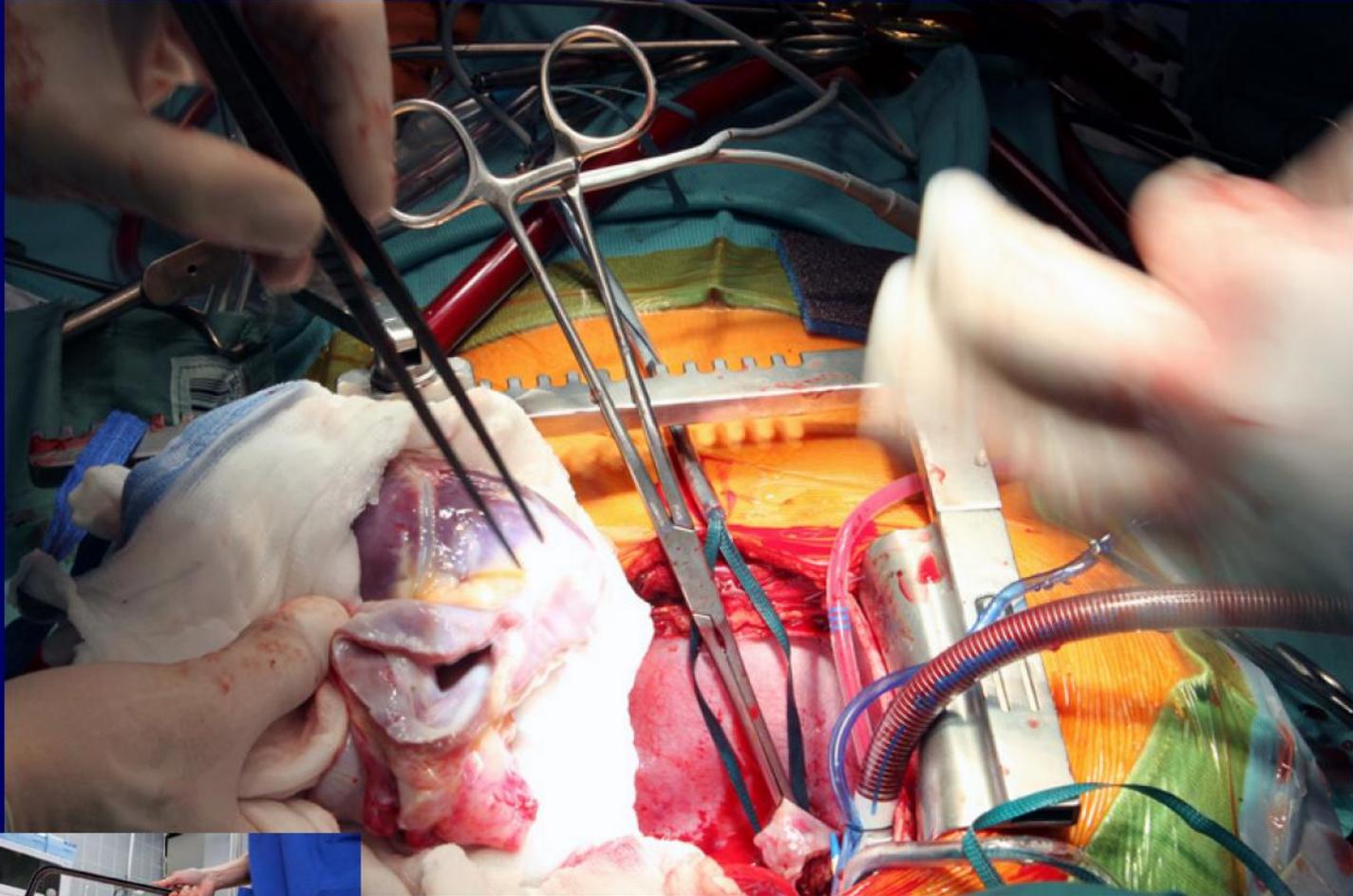


Nach einer Myokarditis

# Spenderherz unmittelbar nach der Explantation



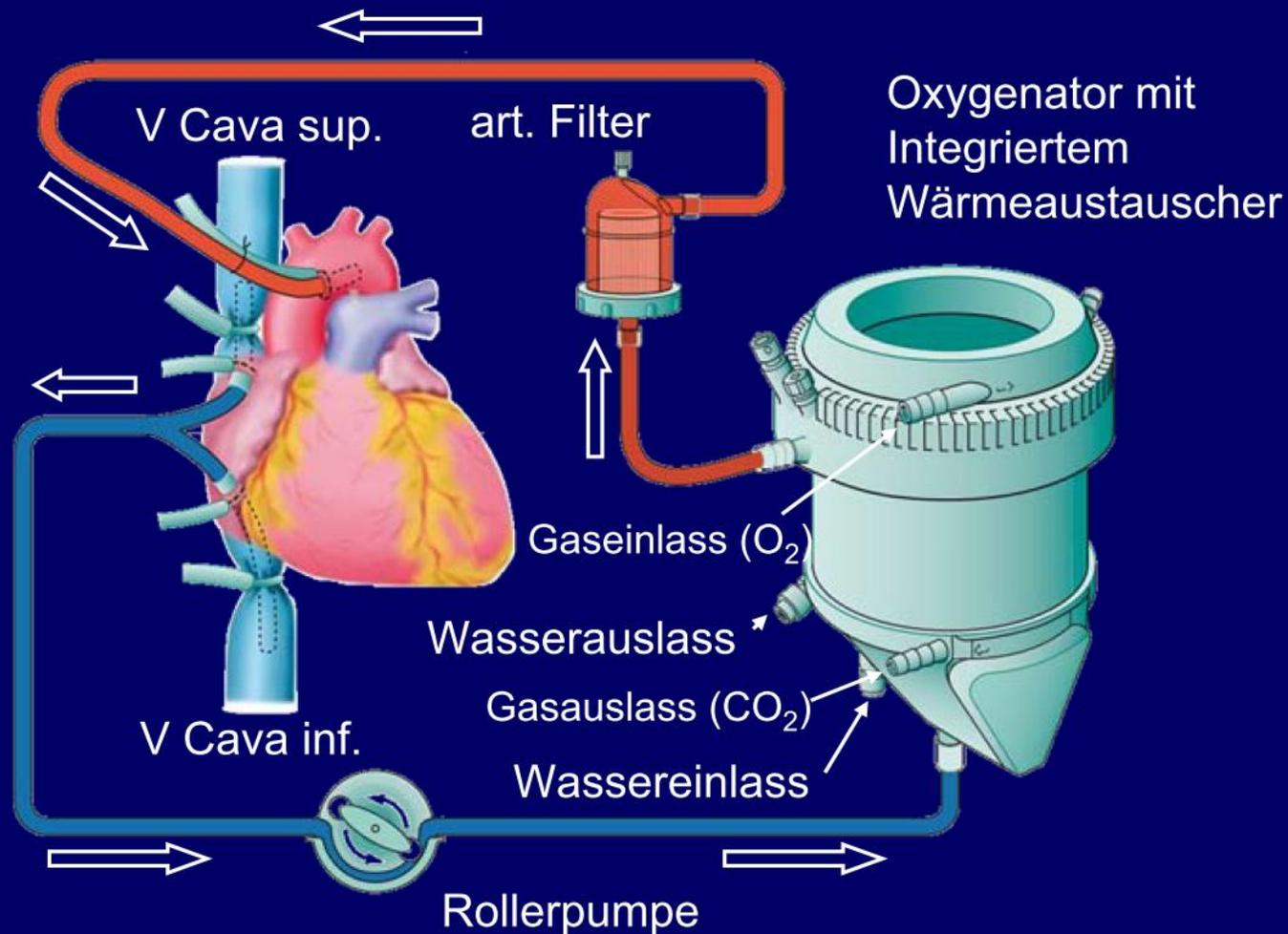
# Herz unmittelbar vor der Implantation





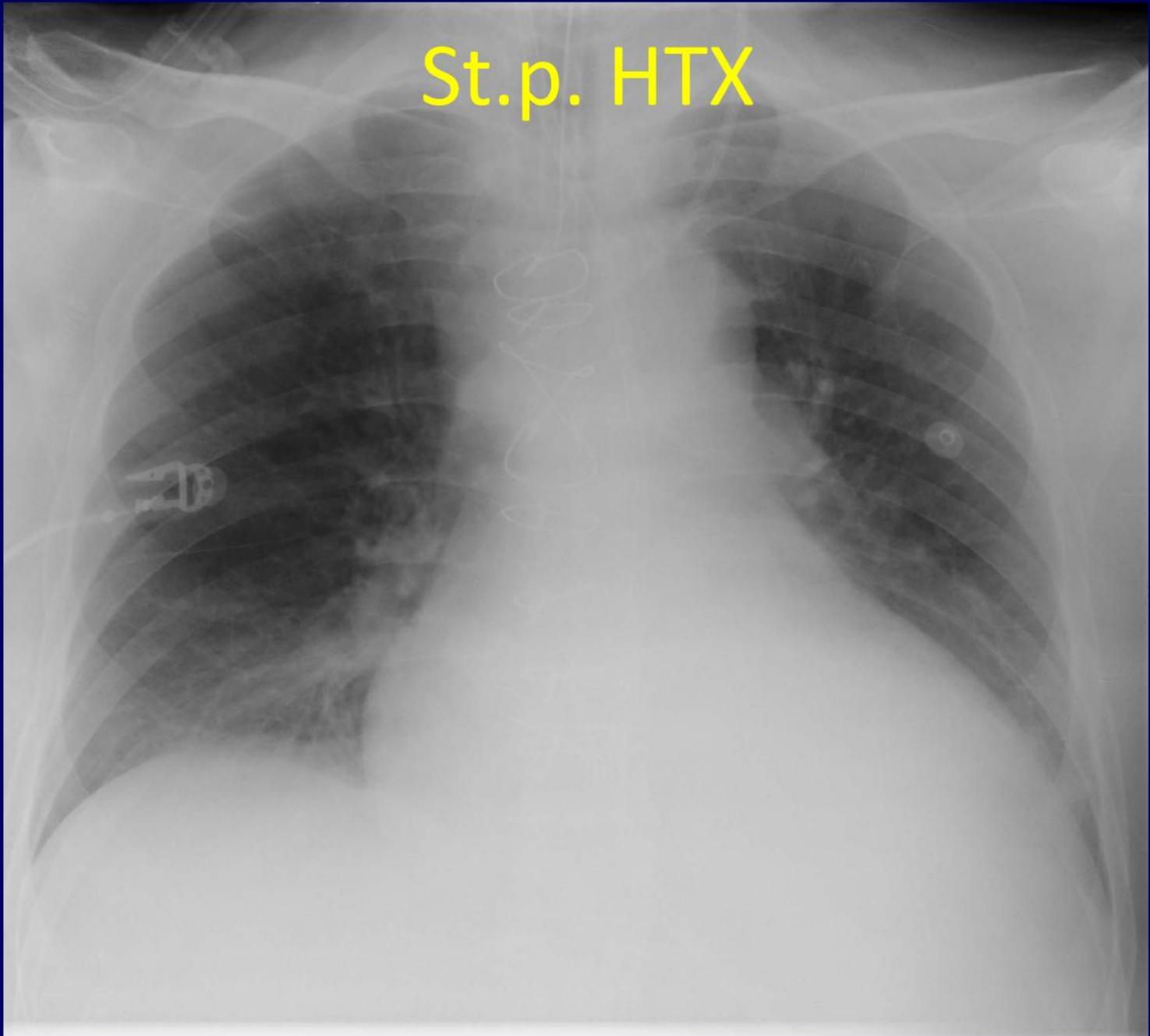


# Herz-Lungen Maschine (Kardiopulmonaler Bypass)



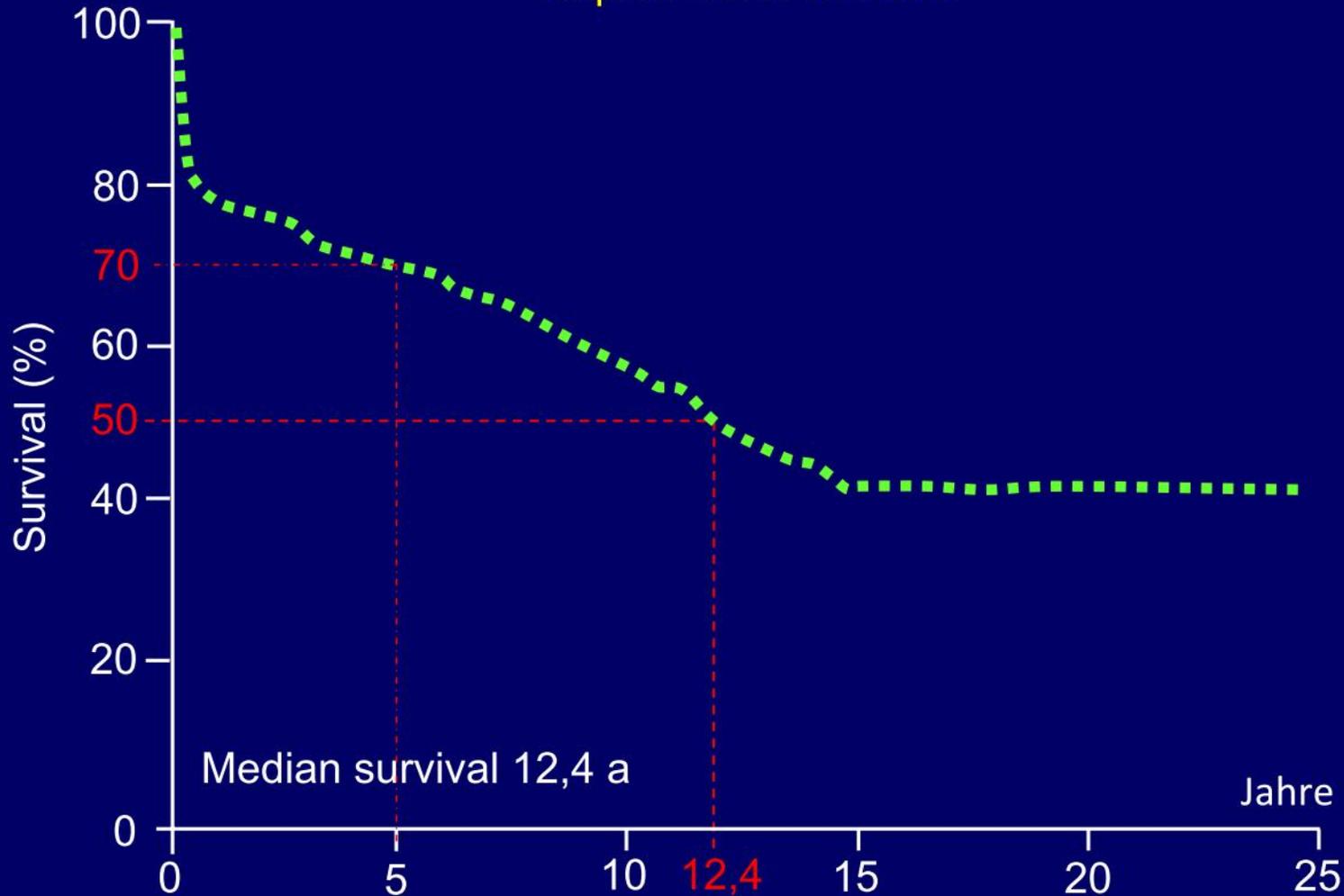
Herz (Rollerpumpe) und Lunge (Oxygenator) werden „ersetzt“.

St.p. HTX



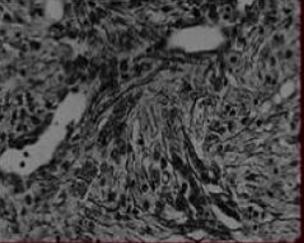
# Überleben nach Herztransplantation

Kaplan-Meier Survival



and Stem Cell Transplantation  
GUEST EDITOR  
Nancy Berliner, MD

HEMATOLOGY/  
ONCOLOGY CLINICS  
OF NORTH AMERICA



CONSULTING EDITORS  
George P. Canellos, MD  
Nancy Berliner, MD

Hematopoietic  
Stem Cell  
Transplantation

EDITED BY  
Andrew J. Cant, Angela Galloway  
and Graham Jackson



MANUAL OF  
Stem Cell AND  
Bone Marrow  
Transplantation

JOSEPH H. ANTIN  
DEBORAH VOLIN RALEY

CONTEMPORARY HEMATOLOGY  
STEM CELL  
TRANSPLANTATION  
FOR HEMATOLOGICAL  
MALIGNANCIES

Edited by  
Robert J. Soiffer

Clinical  
Guide  
to

Stem Cell and  
Bone Marrow  
Transplantation

Terry Wikle Shapiro  
Deborah Branney Davison  
Deborah M. Rust

# Stammzelltransplantation

Stem Cell  
Transplantation: A  
Clinical Trial  
Textbook

Gross, Thomas  
STEM CELL  
TRANSPLANTATION  
IN PEDIATRIC  
ONCOLOGY

Pediatric Oncology  
Franklin O. Smith  
Gregory H. Reaman  
Judy M. Racadio Editors

Hematopoietic Cell  
Transplantation  
in Children with  
Cancer

Springer

PEDIATRIC  
STEM CELL  
TRANSPLANTATION



Edited by  
PAULETTE MEHTA, MD

A. John Barrett

Hematopoietic  
STEM CELL  
Transplantation

IN CLINICAL PRACTICE



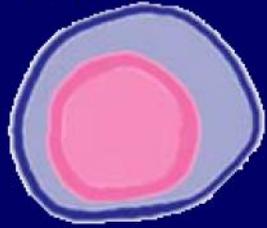
Machsel, Patricia Corcoran

# Stammzelltransplantation

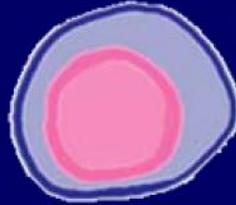
- **Autologe Transplantation:** Wenn z. B. aufgrund einer Krebserkrankung eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung notwendig wird, welche das blutbildenden System schwer schädigen kann. Den Patienten werden vor Beginn der Behandlung gesunde Stammzellen entnommen, die nach der myeloablativen (Knochenmark eliminierenden) Therapie wieder zurückgegeben werden.
- **Allogene Transplantation:** Bei verschiedenen Formen der Leukämie, wenn andere Behandlungsmethoden nicht zum Erfolg geführt haben.

# Hämatopoetische Stammzelle

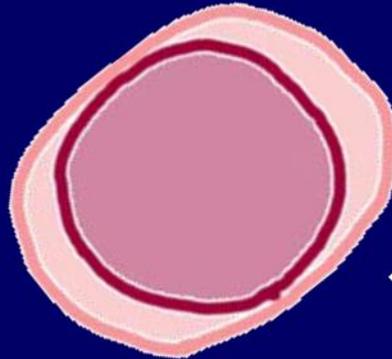
Stammzelle



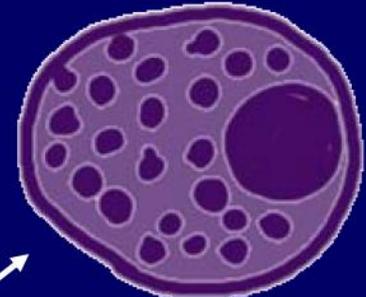
lymphoid



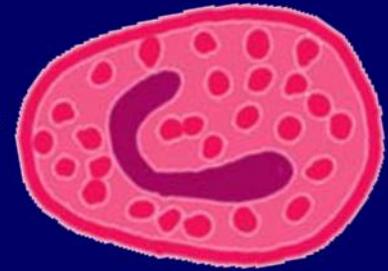
Myeloblast



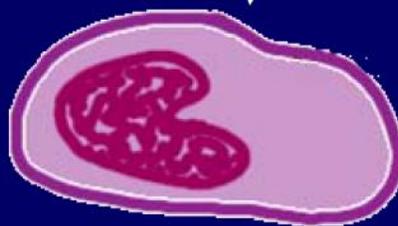
basophil



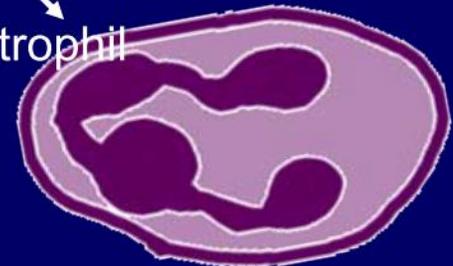
eosinophil



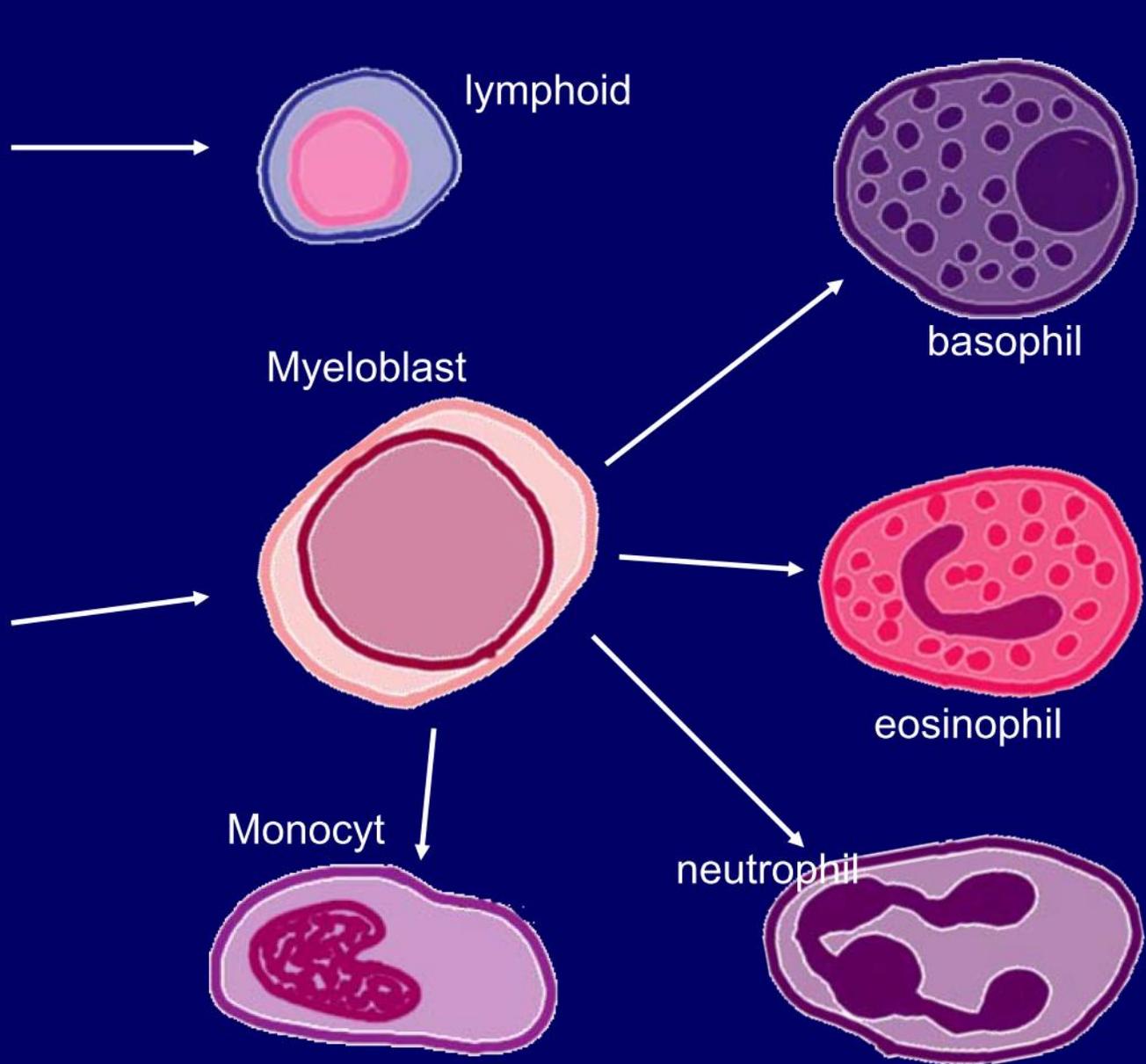
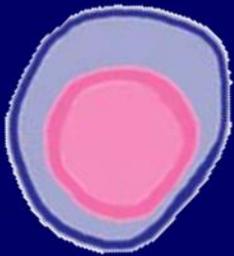
Monocyt



neutrophil



myeloid  
erythroid



# Voraussetzung für allogene Stammzelltransplantation

- HLA kompatibler Spender (meist enge Verwandte). Datenbank mit HLA-Merkmalen vieler Millionen freiwilliger Spender. Trotzdem dauert die Suche nach einem passenden Spender meist einige Monate.
- (ABO)-Blutgruppe spielt keine wesentliche Rolle !!, da vor der Transplantation das gesamte erkrankte blutbildende System zerstört wird. Der Empfänger hat sodann die Blutgruppe des Spenders.

# Stammzellen-Spender gesucht

Nachrichten

CHRONIK

## Stammzellen-Spender gesucht

Etwa 60.000 Stammzellen-Spender gibt es in Österreich, benötigt werden allerdings bis zu 500.000.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Stammzellen nicht verwandter Menschen zusammenpassen, liegt bei nur 1 zu 500.000 - daher muss eine Spender-Datenbank entsprechend groß sein. Stammzellen sind oft die letzte Chance für Leukämie-Patienten.

Spenden kann jede/r zwischen 18 und 45 Jahren. Der Vorgang ist dem Blutspenden ähnlich und dauert etwa 5 Stunden.

[www.stammzellspende.at](http://www.stammzellspende.at)

# Knochenmarkspende; Stammzellenspende



- Dem Spender wird in Allgemeinanästhesie i.d.R. aus dem Beckenkamm über eine spezielle Nadel etwa 1 Liter Knochenmark-Blut-Gemisch entnommen. Die Stammzellen werden hieraus isoliert und ggf. weiter aufgereinigt und dem Empfänger später transfundiert.
- Die klassische Knochenmarkspende wurde aber mittlerweile von der *Peripheren Blutstammzellspende* weitgehend abgelöst: Eine Woche lang G-CSF → Stammzellen gehen aus dem Knochenmark in das Blut über → Mittels Stammzellapherese herausgefiltert.

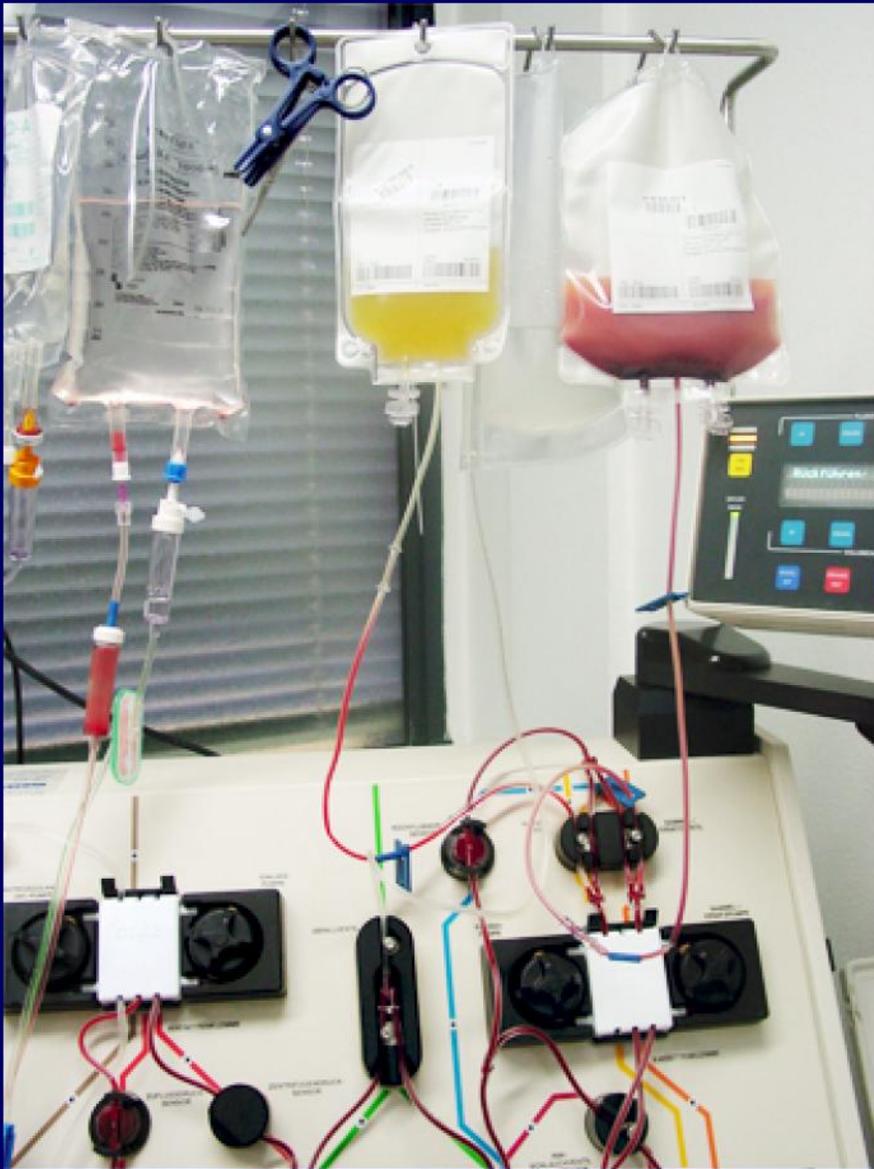
# Knochenmarkspende; Stammzellenspende



# Stammzellapherese

Die klassische Knochenmarkspende wurde von der *Peripheren Blutstammzellspende* weitgehend abgelöst:

Eine Woche lang G-CSF → Stammzellen wandern aus dem Knochenmark in das Blut über → Mittels Stammzellapherese herausgefiltert.



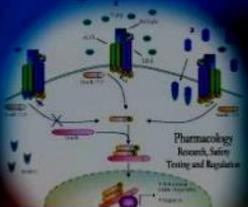
# Transplantation: Nebenwirkungen

- Primäres Transplantatversagen (Leber, Lunge, Herz → HU-Liste)
  - Ungenügende Funktionsaufnahme des Spenderorgans (Ursache: nicht selten: Akute Abstoßung)
- Abstoßung (Host-versus-Graft-Reaktion bzw. Graft-versus-Host-Reaktion)
  - Hyperakut
  - Akut
  - Chronisch
- Nebenwirkung der Immunsuppression
  - Hypertonie (Ciclosporin, Tacrolimus oder Cortison)
  - Blutbildveränderungen
    - Leukopenie (ATG, Cellcept®, Azathioprin)
    - Thrombopenie (ATG, Cellcept®)
  - Erhöhte Infektanfälligkeit (Viren: CMV, HSV, HHV 6; Bakterien, Pilze: Aspergillus fumigatus, Candidaarten, Pneumocystis jirovecii ...)
    - Zytomegalie, Epstein-Barr Virus
    - Opportunistische Infektionen z.B.:
      - BK-Virus-Nephropathie (B.K. = Initialen des nierentransplantierten Patienten bei dem dieser Virus erstmalig gefunden wurde)
      - JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
  - Erhöhtes Risiko für bestimmte Malignome
    - Lymphome
    - Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) ↔ Epstein-Barr Virus
    - Hautkrebs (Kaposi-Sarkom, Melanom, ...)
  - Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (→ Dosisanpassung)
  - ...
- Exotische Nebenwirkungen
  - Malignom im Spenderorgan, das erst nach der Transplantation gefunden wird
  - Infektionsübertragung über das Spenderorgan (HIV, ...)
  - HLA change (Stammzelltransplantation)
  - Wechsel der Blutgruppe (Stammzelltransplantation)
  - ....

Dimitrios Raptis  
Manousos-Georgios Pramateftakis  
Editors

# TACROLIMUS

Effectiveness, Safety and Drug Interactions



H. Rupprecht Ch. Burchardi N. Mistry-Burchardi  
M. Fischereder S. Weidner

## Immunsuppression

Proceedings of the 25th Conference on Transplantation and Clinical Immunology, 24-26 May 1993

organized by  
Fondation Marcel Mérieux and Université Claude Bernard-Lyon I

Edited by  
J.L. Touraine  
J. Trauger  
H. Seltzer  
J.M. Dubernard  
J.P. Ravallard  
G. Dupuy

## A HISTORY OF TRANSPLANTATION IMMUNOLOGY

Adela Zatecky

## 25 Jahre Ciclosporin

Gestern, Heute und Morgen

## LIVER IMMUNOLOGY

Principles and Practice

Edited by  
M. Eric Gershwin, MD  
John M. Vierling, MD  
Michael P. Manns, MD

HUMANA PRESS

FISCHER

## Immunology of Bone Marrow Transplantation

Edited by  
S. Theiseleider H. Rodt and H.J. Kob

kluwer  
the language of science

## Tacrolimus

Immunosuppresser, Grefte (médecine) Allogrefte, Macrolide, Ciclosporin

Colomba Sara Evelyn (Ed.)

LESLIE BRENT

Edoan A. Mairigi (Ed.)

## Tacrolimus

Immunosuppresser, Grefte (médecine) Allogrefte, Macrolide, Ciclosporin

Colomba Sara Evelyn (Ed.)

Walter Land Hauke Lang Arno-E. Lison Massimo Malagó Silvio Nadalin

Björn Nashan Michael Oellerich Martin Strüber Michael Winkler

## Ciclosporin in der Transplantationsmedizin

# Immunsuppression

Walter Gottlieb Land

## Taschenatlas der Immunologie

Grundlagen - Labor - Klinik

Antonio Pezzutto  
Timo Ulrichs  
Gerd-Rüdiger Burmester  
Unter Mitarbeit von Alexandra Aicher

152 Farbtafeln von Jürgen Wirth

2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

## The Immunocytes and transplantation

Donate an organ to save a life

## Transplant Immunology

Edited by Xian C. Li | Anthony M. Jevnikar

## Personalized Immunosuppression in Transplantation

Role of Biomarker Monitoring and Therapeutic Drug Monitoring

Edited by  
Michael Oellerich  
Amitava Dasgupta

Uwe Hirsmani Manfred Hummel

## Ciclosporin in der Transplantationsmedizin

# Host-versus-Graft-Reaktion

## Graft-versus-Host-Reaktion

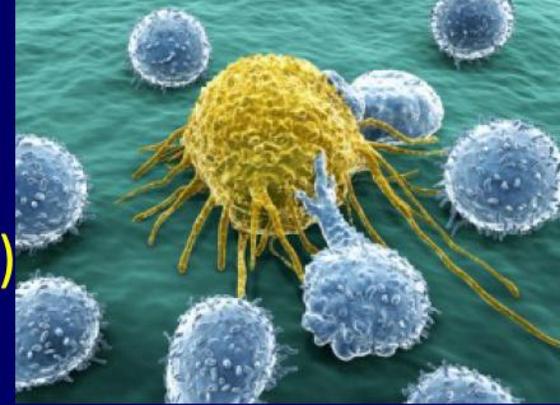
- Host-versus-Graft-Reaktion
  - Immunreaktion des Empfängerorganismus gegen das Transplantat (Niere, Leber, Herz, ...)
- Graft-versus-Host-Reaktion
  - Immunreaktion der Transplantatzellen gegen das Gewebe des Empfängers (Spenderknochenmark gegen den Empfängerorganismus)

# Abstoßungsreaktionen

- URSACHE = unterschiedliche (**genetisch determinierte**) **Oberflächenstruktur** der Zellen (Histokompatibilitäts-Antigene = MHC-Antigene = HLA-Antigene der Zellmembranen)
  - ⇒ Verwandte oft besonders geeignete Organspender.
  - ⇒ Bei eineigen Zwillingen (= *syngene* oder *isogene* Transplantation) sind Immunsuppressiva nicht erforderlich.
- **Abstoßungsformen**
  - **Hyperakut/Perakut:** Reaktion des Komplementsystems durch bereits vor der Transplantation vorhandene Antikörper gegen bestimmte Antigene des Spenders (ABO, HLA) z.B. innerhalb von Minuten nach der Transplantation.
  - **Akut:** Einige Tage nach der Transplantation durch T-Lymphozyten ausgelöst
  - **Chronisch:** Durch CD4-T-Effektorzellen ausgelöste Entzündungsreaktion der im Transplantat liegenden Blutgefäße, gefolgt von einer Fibrosierung und Vernarbung (= Transplantationsvaskulopathie).

# T-Lymphozyten

(im Knochenmark erzeugt und im Thymus aktiviert)



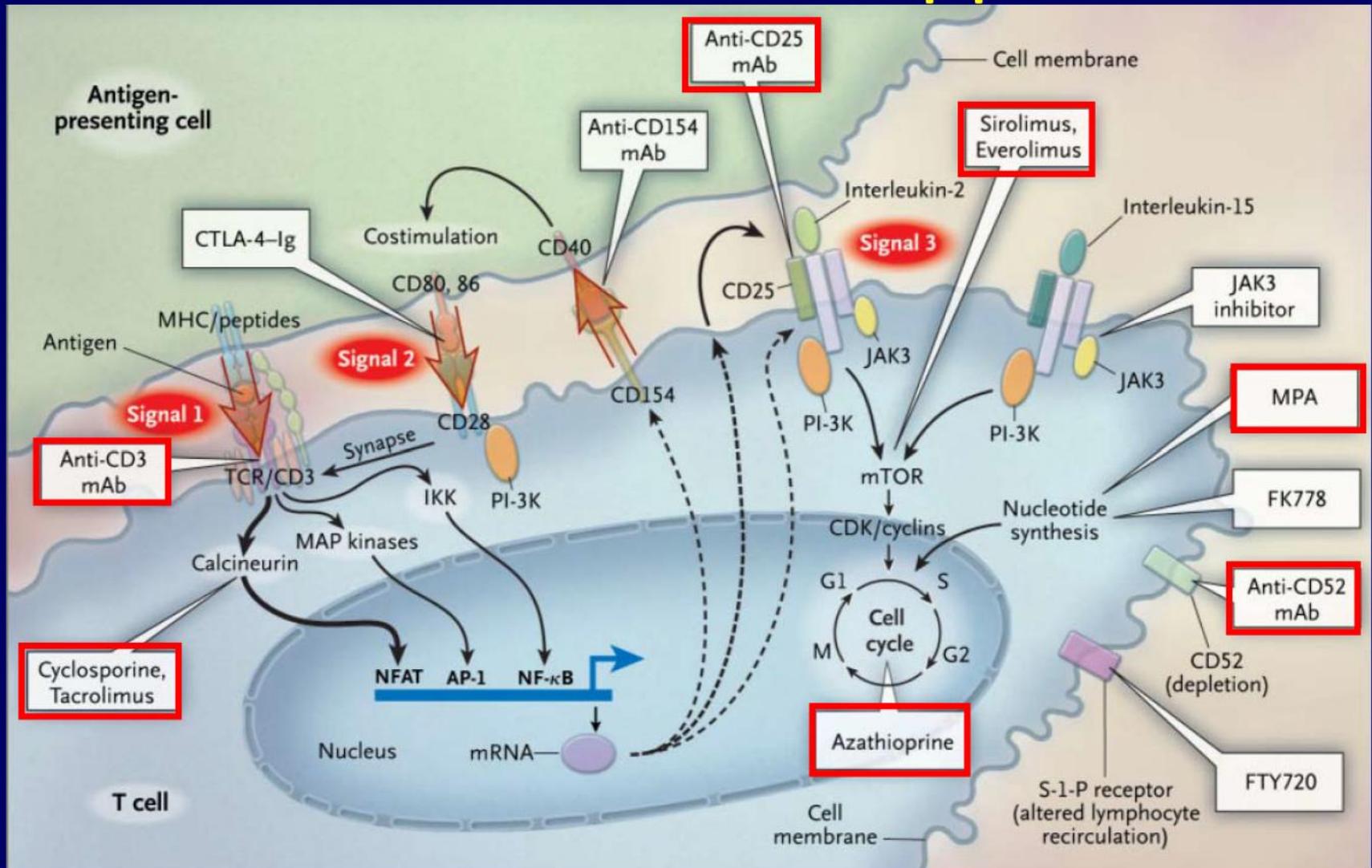
- Überwachen die Membranzusammensetzungen der Zellen hinsichtlich ungewollter Veränderungen. Auslöser für derartige Veränderungen sind Mutationen oder Virusinfektionen.
- Sie sind auf die Hilfe der antigenpräsentierenden (APC) Zellen (Makrophagen, B-Zellen, dendritische Zellen und Monozyten) angewiesen.
- Passt das auf der Oberfläche präsentierte MHC-Molekül zum Rezeptor einer T-Zelle (Schlüssel-Schloss-Prinzip), erfolgt die Aktivierung der T-Zelle (→ zellvermittelte Immunantwort). Dafür ist gleichzeitig die Präsentation einer Costimulanz erforderlich.
  - T-Killerzellen (CD8) zerstören die kranke Zelle direkt.
  - T-Helferzellen (CD4) locken mit Cytokinen zusätzliche Immunzellen an.
  - Regulatorische T-Zellen verhindern überschießende Angriffe auf intakte Körperzellen.

# Unmittelbar vor, während und nach der Transplantation: Immunsuppression

- Calcineurinhemmer
  - Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup> Optoral)
  - Tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>; Advagraf<sup>®</sup> ist ein Retardpräparat )
- Corticosteroide
- Zellteilungshemmer
  - mTORInhibitoren (mTOR = mammalian Target of Rapamycin)
    - Sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>): Makrolidantibiotikum aus Streptomyces hygroscopicus, das erstmals im Boden der Insel Rapa Nui (Osterinsel) gefunden wurde. Chemisch mit Tacrolimus verwandt, aber anderer Wirkmechanismus.
    - Everolimus (Certican<sup>®</sup>): Derivat des aus Streptomyces hygroscopicus gewonnenen Sirolimus
  - Antimetabolite (Purinsyntheseinhibitoren)
    - Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>)
    - Mycophenolat Mofetil/MMF (CellCept<sup>®</sup>) :
    - Mycophenolsäure (=MPA) (Myfortic<sup>®</sup>)
- Antikörper
  - Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin
  - Antikörper gegen den [CD3](#)-Rezeptor (→ Unterbindung der T-Lymphozyten Aktivierung )
  - Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor (= [CD25](#) auf aktivierten T-Zellen)
  - Antikörper gegen den [CD52](#)-Rezeptor : Alemtuzumab (Campath<sup>®</sup>)

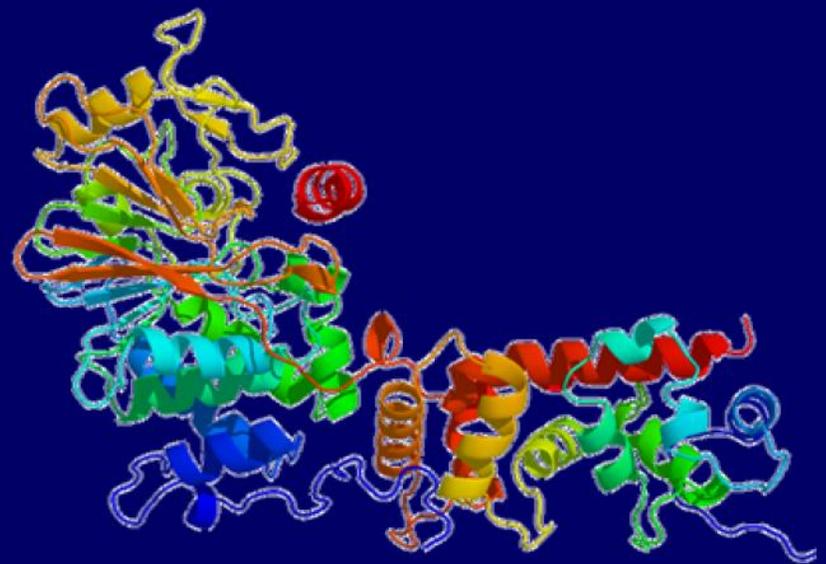
AUSNAHME: syngene Transplantation (zw. eineiigen Zwillingen)

# Wirkorte der Immunsuppressiva



# Calcineurin

(=Phosphatase 2B Protein)



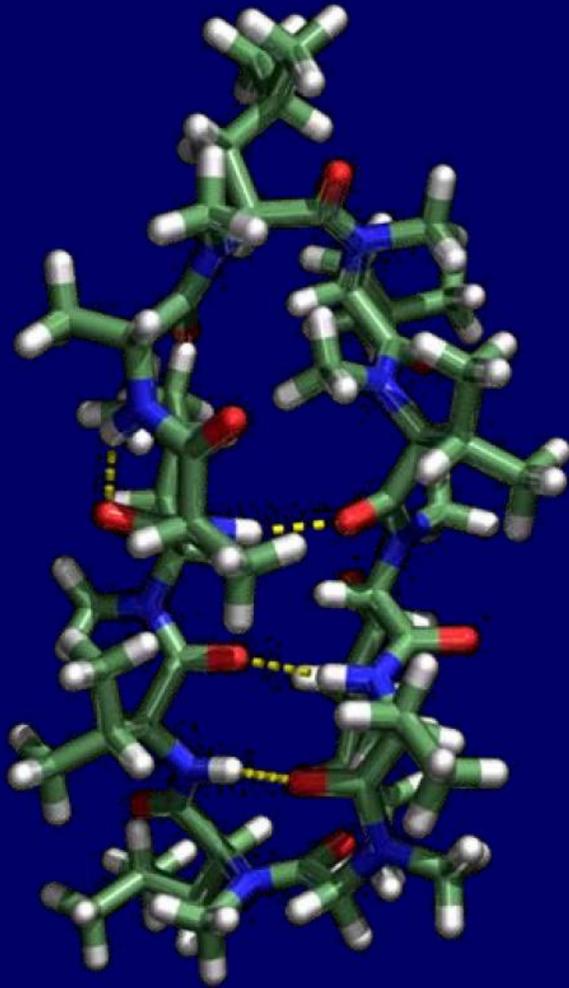
- Phosphatase (Enzym), die in der Regulation der Immunantwort eine Schlüsselrolle spielt:
- Dephosphoryliert den Transkriptionsfaktor NFAT (nuclear factor of activated T-cells) in T-Lymphozyten, welcher für die Synthese von Interleukinen verantwortlich ist.

# Calcineurinhemmer (Ciclosporin, Tacrolimus)

- Exakte Dosierung erforderlich (Critical-Dose-Pharmakon), daher:
  - FK506 Spiegel
  - Ciclosporinspiegel
- Nebenwirkungen (dosisabhängig)
  - Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen
  - Risiko der Tumorbildung
    - Haut am häufigsten betroffen
  - Neurotoxizität
    - Tremor, Gefühlsstörungen an Armen und Beinen, Schwindel, Sehstörungen, Depressionen, Schlaflosigkeit
  - Nephrotoxizität
    - chronische Transplantatnephropathie
  - RR ↑
  - Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen
  - Diabetes mell.

# Ciclosporin

(auch Ciclosporin A)



- Zyklisches Peptid bestehend aus elf Aminosäuren.
- Bindet an das Immunophilin Cyclophilin A und dieser Komplex an das Calcineurin.
- Wird aus den norwegischen Schlauchpilzen *Tolyocladium inflatum* (W. Gams) und *Cylindrocarpon lucidum* (Booth) isoliert.
- Andere Indikationen:
  - Colitis ulcerosa
  - Morbus Crohn
  - Glomerulonephritis
  - Atopische Dermatitis
  - Chronische Entzündung der Conjunctiva

# Tacrolimus

- Äußerst hydrophobes [Makrolidlacton](#), aus dem gram-positiven Bakterium *Streptomyces tsukubaensis*.
- Bindet an den zytosolischen Rezeptor FKBP12 (= ein sogenanntes Immunosuppressin)  $\Rightarrow$  Calcineurin kann nun nicht mehr aktiviert werden.
- Nahezu vollständige Metabolisierung über Leber (CYP 3A4).
- Enges therapeutisches Fenster ( $\leftrightarrow$  Critical-Dose-Pharmakon)
  - Große Inter- und Inpatient-Variabilität
  - $\Rightarrow$  Regelmäßiges Monitoring der wirksamen Tacrolimus -Spiegel notwendig:

## Talspiegel:

<u>Organ- Transplantation Tx:</u>	<u>Initial</u>	<u>Erhaltung</u>	<u>Rescue</u>
Niere:	8 – 13 $\mu\text{g/l}$	4,5 - 9 $\mu\text{g/l}$	bis 17 $\mu\text{g/l}$
Leber:	8,5 – 13 $\mu\text{g/l}$	4,2 - 8,5 $\mu\text{g/l}$	bis 17 $\mu\text{g/l}$
Herz:	9 - 16,5 $\mu\text{g/l}$	7 - 13,5 $\mu\text{g/l}$	bis 18 $\mu\text{g/l}$

- Auch ein topisches Arzneimittel für die Beh. von Ekzemen

# Zellteilungshemmer

- mTORInhibitoren (mTOR = mammalian Target of Rapamycin): Proliferationssignalinhibitoren (Proliferationshemmer)
  - Sirolimus (Rapamune®): Makrolidantibiotikum aus *Streptomyces hygroscopicus*, das erstmals im Boden der Insel Rapa Nui (Osterinsel) gefunden wurde.
  - Everolimus (Certican®): Derivat des aus *Streptomyces hygroscopicus* gewonnenen Sirolimus
- Antimetabolite (Purinsyntheseinhibitoren)
  - Azathioprin (Imurek®): Immunsuppressive Wirkung eher unspezifisch
  - Mycophenolsäure (Myfortic®) Selektiver Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) → hemmt die Synthese der Guanin-enthaltenen Nukleotide (Guanosin).
    - Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA **stärker zytostatisch auf Lymphozyten** als auf andere Zellen, wodurch diese selektiv gehemmt werden.
  - Mycophenolat Mofetil (=MMF) (CellCept®): Ein Ester der Mycophenolsäure

# Rapa Nui (Osterinsel)



Die weltbekannten, kolossalen Steinstatuen der Osterinsel (Südostpazifik) werden Moai genannt

**Rapamycin = Sirolimus** ist ein Zellteilungshemmer mit Makrolidstruktur (makrozyklisches Lacton) und wurde aus dem Streptomyzeten *Streptomyces hygroscopicus* isoliert. Dieser Bakterienstamm wurde erstmals im Boden der Insel Rapa Nui (Osterinsel) gefunden.

**BEMERKUNG:** Mit Sirolimus beschichtete Stents (**DES**) führen in der Kardiologie im Vergleich zum konventionellen Metallstent zu weniger Restenosen, aber Gefahr der Stentthrombose ( $\Rightarrow$  Antikoagulation)

# Mycophenolat Mofetil (=MMF)

## (CellCept®)

- Wird im Organismus in Mycophenolsäure (=MPA) umgewandelt.
- Selektiver nicht-kompetitiver reversibler Hemmer der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase → Synthesehemmung Guanotin enthaltender Nucleotide.
- Zugelassene Indikationen: Allogene Leber-, Herz- und Nierentransplantation.

# Zellteilungshemmer: Nebenwirkungen

- Magen-Darm-Beschwerden
- Myelosuppression
  - Leukopenie (→ Infektionen),  
Thrombopenie, Anämie
- mTor-Inhibitoren:
  - Störungen des Lipid- und Cholesterolfstoffwechsels →  
Blutfette↑
  - Wundheilungsstörungen (wegen des antiangiogenetischen und antiproliferativen Effekts)
  - Ödeme, Pleura- und Pericardergüsse

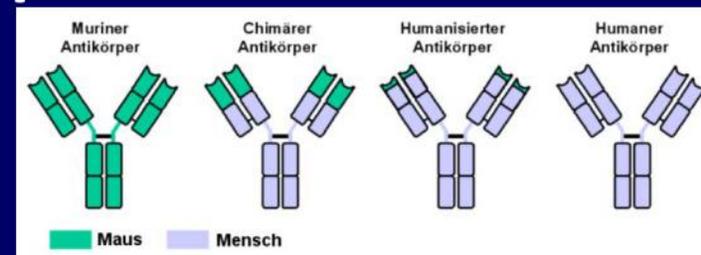
# Corticosteroide

- Stark entzündungshemmender Effekt
- Leicht immunsuppressive Wirkung
- Nebenwirkungen:
  - Magenschmerzen und Magengeschwüre
  - Vollmondgesicht
  - Stiernacken
  - Akne
  - Starke Gewichtszunahme
  - RR ↑
  - Diabetes mell.
  - Osteoporose



# Antikörper

- **Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin**
  - Thymoglobuline (Genzyme) vom Kaninchen
  - Antithymozytenglobulin (ATG Fresenius) vom Kaninchen
- **Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor (CD25)**
  - Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) = rekombinanter murin-/human-chimärer monoklonaler AK
  - Daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>) = humanisierter monoklonaler AK
- **Antikörper gegen den CD3-Rezeptor**
  - Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3<sup>®</sup>) = muriner monoklonaler AK
- **Antikörper gegen den CD52-Rezeptor**
  - Alemtuzumab (Campath<sup>®</sup>)



# Antithymozytenglobulin (ATG)

- Immunsuppressiv wirkendes Gemisch polyklonaler Antikörper
- Aus dem Blut von Pferden oder Kaninchen gewonnen, nachdem diese gegen humane Thymozyten oder T-Lymphozyten immunisiert wurden.
- Blockieren ganz bestimmte Oberflächenrezeptoren der T-Zellen → Aktivierung der T-Zelle bleibt aus.
- Wirkung:
  - Antikörperabhängige zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC)
  - komplementabhängige Zytotoxizität (CDC)

# Dosierung der Immunsuppressiva

- **So viel wie nötig, so wenig wie möglich** (→ regelmäßige Kontrolluntersuchungen unabdingbar)
- Unmittelbar vor, während und nach der Transplantation:
  - Initial Hohe Dosis
  - Im weiteren Verlauf: Langsame Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis
- Während einer Abstoßungsreaktion: evt. sehr hohe Dosis (Corticosteroide, zusätzlich ATG)
- Calcineurinhemmer: Exakte Dosierung erforderlich (Critical-Dose-Pharmaka)
  - FK506 Spiegel
  - Ciclosporinspiegel
- Medikation: Ein Leben lang !!

# ELITE-Symphony Study

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

### Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation

Henrik Ekberg, M.D., Ph.D., Helio Tedesco-Silva, M.D., Alper Demirbas, M.D., Stefan Vitko, M.D., Björn Nashan, M.D., Ph.D., Alp Gürkan, M.D., F.A.C.S., Raimund Margreiter, M.D., Christian Hugo, M.D., Josep M. Grinyó, M.D., Ulrich Frei, M.D., Yves Vanrenterghem, M.D., Ph.D., Pierre Daloze, M.D., and Philip F. Halloran, M.D., Ph.D., for the ELITE-Symphony Study\*

#### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Immunosuppressive regimens with the fewest possible toxic effects are desirable for transplant recipients. This study evaluated the efficacy and relative toxic effects of four immunosuppressive regimens.

#### METHODS

We randomly assigned 1645 renal-transplant recipients to receive standard-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil, and corticosteroids, or daclizumab induction, mycophenolate mofetil, and corticosteroids in combination with low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus, or low-dose sirolimus. The primary end point was the estimated glomerular filtration rate (GFR), as calculated by the Cockcroft-Gault formula, 12 months after transplantation. Secondary end points included acute rejection and allograft survival.

#### RESULTS

The mean calculated GFR was higher in patients receiving low-dose tacrolimus (65.4 ml per minute) than in the other three groups (range, 56.7 to 59.4 ml per minute). The rate of biopsy-proven acute rejection was lower in patients receiving low-dose tacrolimus (12.3%) than in those receiving standard-dose cyclosporine (25.8%), low-dose cyclosporine (24.0%), or low-dose sirolimus (37.2%). Allograft survival differed significantly among the four groups ( $P=0.02$ ) and was highest in the low-dose tacrolimus group (94.2%), followed by the low-dose cyclosporine group (93.1%), the standard-dose cyclosporine group (89.3%), and the low-dose sirolimus group (89.3%). Serious adverse events were more common in the low-dose sirolimus group than in the other groups (53.2% vs. a range of 43.4 to 44.3%), although a similar proportion of patients in each group had at least one adverse event during treatment (86.3 to 90.5%).

#### CONCLUSIONS

A regimen of daclizumab, mycophenolate mofetil, and corticosteroids in combination with low-dose tacrolimus may be advantageous for renal function, allograft survival, and acute rejection rates, as compared with regimens containing daclizumab induction plus either low-dose cyclosporine or low-dose sirolimus or with standard-dose cyclosporine without induction. (ClinicalTrials.gov number, NCT00231764.)

From Lund University, Malmö, Sweden (H.E.); Federal University, São Paulo (H.T.-S.); Akdeniz University, Antalya, Turkey (A.D.); Institutu Klinické a Experimentální Medicíny, Prague, Czech Republic (S.V.); Medizinische Hochschule, Hannover, Germany (B.N.); S.B. Tepecik Hospital, Izmir, Turkey (A.G.); Universitätsklinik, Innsbruck, Austria (R.M.); University Hospital, Erlangen, Germany (C.H.); Ciutat Universitaria de Bellvitge, Barcelona (J.M.G.); Charité, Virchow-Klinikum, Berlin (U.F.); Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium (Y.V.); Notre-Dame Hospital, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal (P.D.); and University of Alberta, Edmonton, Canada (P.F.H.). Address reprint requests to Dr. Ekberg at the Department of Nephrology and Transplantation, University Hospital, 205 03 Malmö, Sweden, or at henrik.ekberg@med.lu.se.

\*Investigators who participated in the Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)-Symphony study are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2007;357:2562-75.  
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

Sirolimus ist chemisch mit Tacrolimus verwandt, hat aber einen anderen Wirkungsmechanismus und ist nicht nephrotoxisch. Anders als man erwarten würde, schonte nicht die Kombination mit Sirolimus die Nieren am besten, sondern die Kombination mit Tacrolimus

# Immunsuppressiva im AKH Wien (2014)

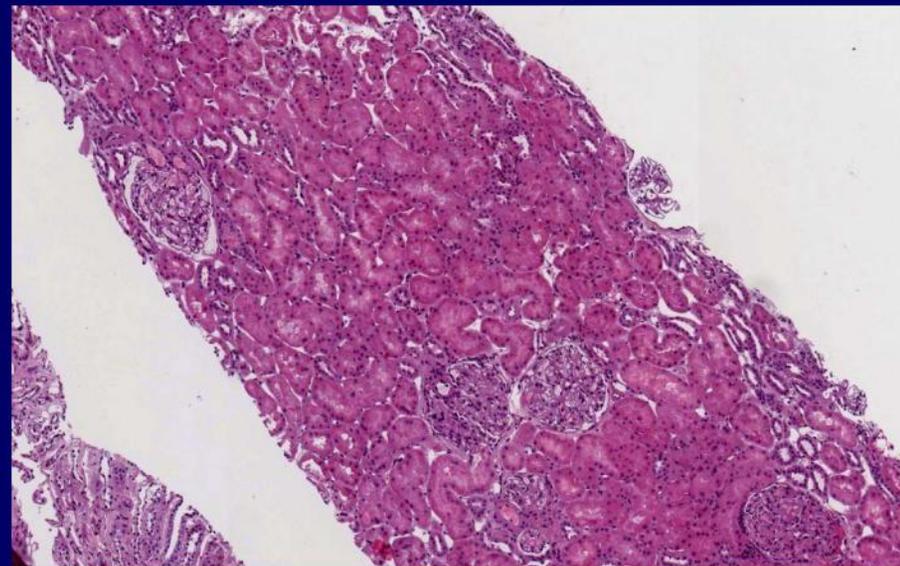
- Nierentransplantation:
  - Tacrolimus (Advagraf®) ab Transplantation mit einem FK506 Ziel-Talspiegel 7-10 µg/l → später 5-7 µg/l
  - Mycophenolat Mofetil = MMF (CellCept®)
  - Aprednisolon 20 mg/d → später 5 mg/d (i.d.R. lebenslang)
- Lebertransplantation:
  - ATG ab Transplantation über 3 Tage (Induktionstherapie)
  - Tacrolimus (Advagraf®) ab Transplantation mit einem FK506 Ziel-Talspiegel 7-10 µg/l → später 5-7 µg/l
  - Aprednisolon 20 mg/d → später 5 mg/d → kann evtl. ausgeschlichen werden

# Abstoßungsreaktion Niere: Symptome

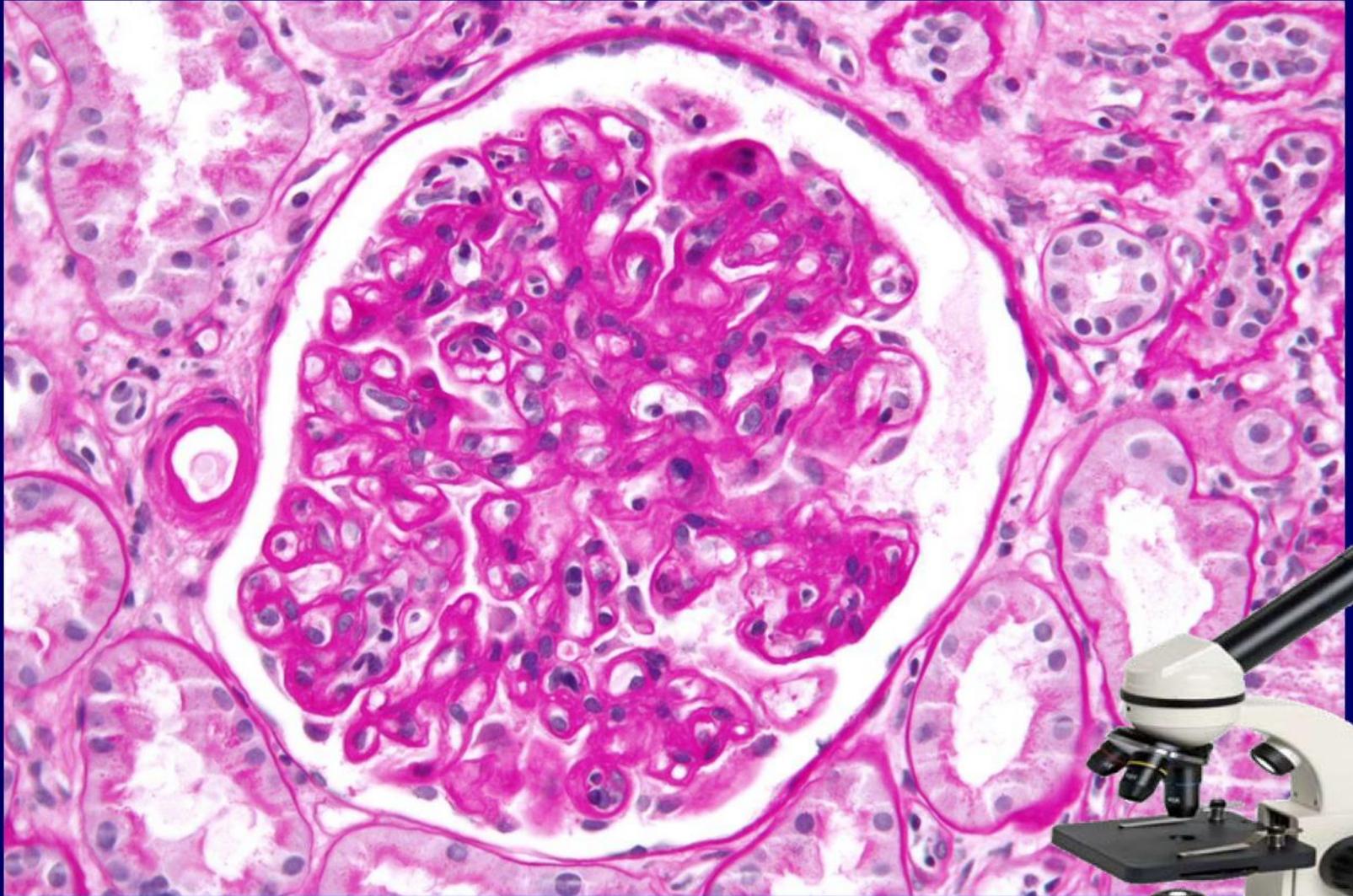
- Häufig auch ohne für den Patienten spürbare Symptome
- RR ↑
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, schlechtes Allgemeinbefinden
- Urinmenge ↓
- Körpergewicht ↑
  - Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe
- Fieber
- Vergrößerung des Transplantats

# Abstossung Niere: Diagnose

- Biopsie: Entnahme einer millimeter-langen Probe aus der Niere zur Untersuchung unter dem Mikroskop



# „Transplantationsglomerulopathie“



Endokapilläre Glomerulitis: Lymphozytäre Infiltrate



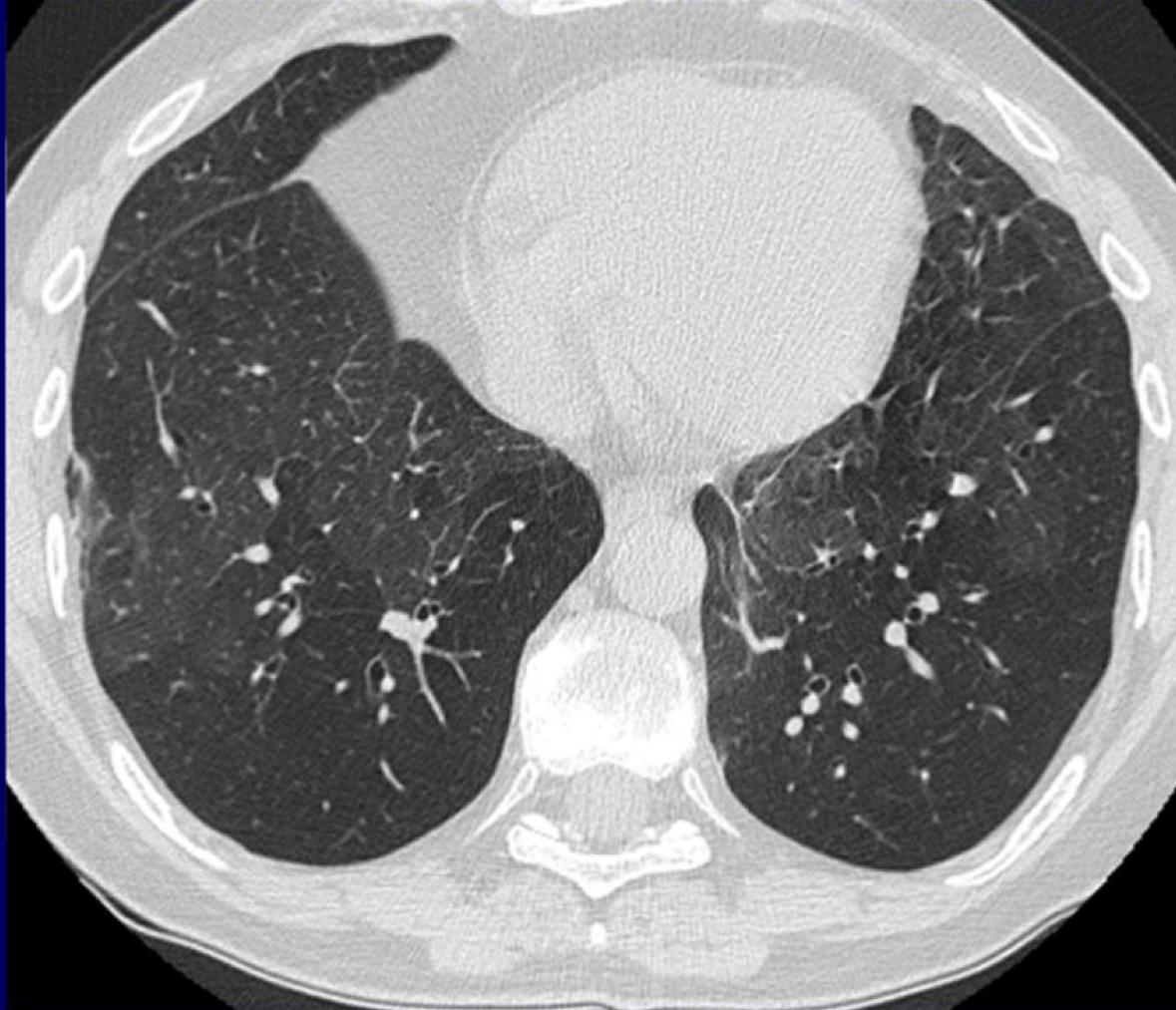
# Abstoßung Lunge: Symptome

- (Leichte) Erschöpfung, Schwächegefühl, rasches Ermüden
- Unwohlsein
- Innerer Unruhe
- Dyspnoe bei geringen Anstrengungen
- Gewichtszunahme, Ödeme (Beine)
- Permanenter Hustenreiz
- Fieber
- Arrhythmien

# Lungenabstoßung: Diagnose

- Thoraxröntgen
- Lungenfunktionsdiagnostik: FEV1 ↓
- Bronchoskopie
  - Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
    - Akute Abstoßung: Lymphocytische Aveolitis mit einer verminderten CD4/CD8 ratio in der BAL
    - neutrophile Leukozyten > 20%
  - Transbronchiale Lungenbiopsie
- HRCT des Thorax
  - Akut: milchglasartige Dichteanhebungen und ein fokales Air trapping
  - Chron.: Bronchusdilatation, Verbreiterung der Bronchuswand sowie Verdickungen der Interlobärsepten; (Bronchiolitis obliterans)

# HRCT nach DLTX & Abstoßung

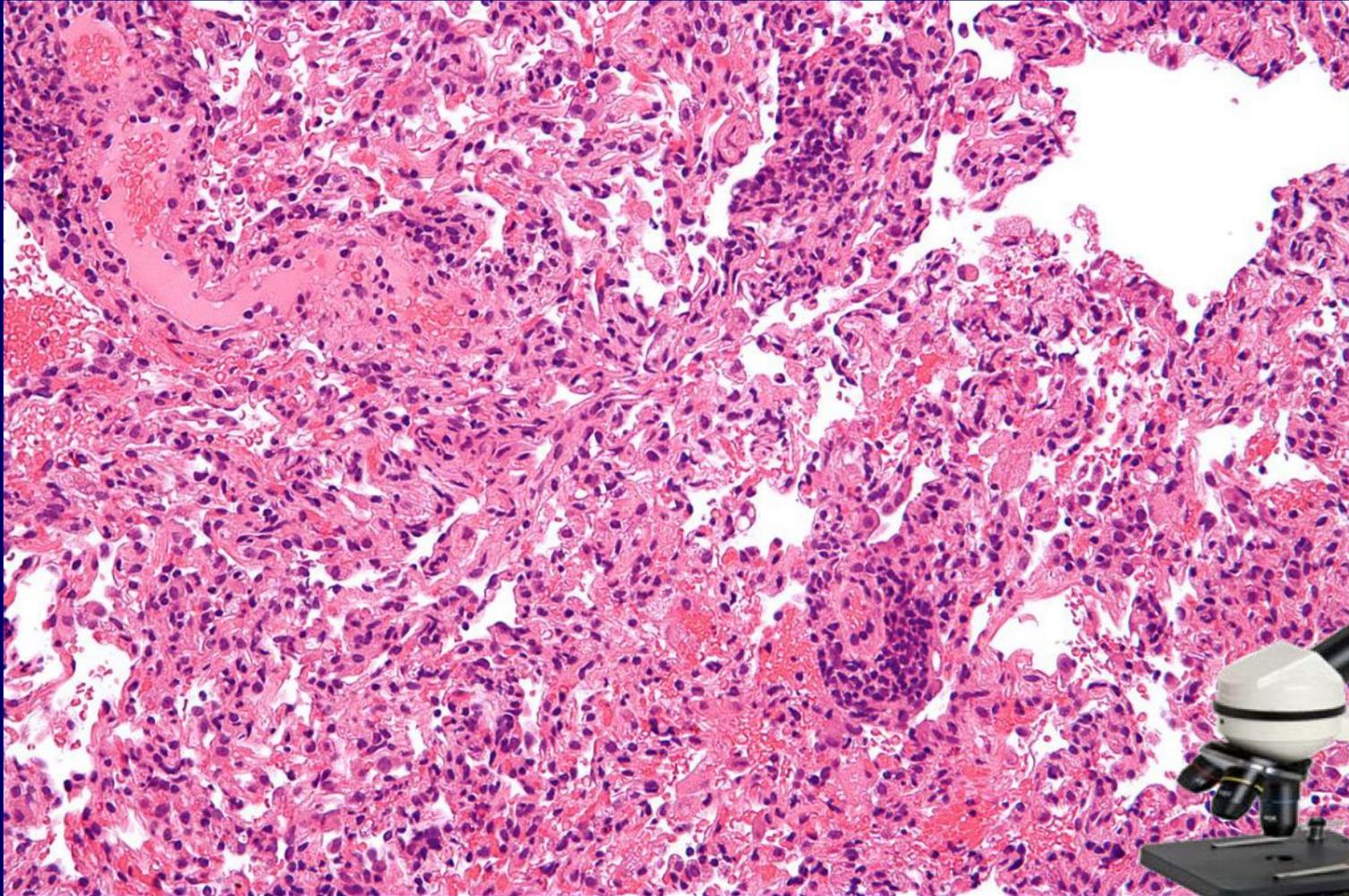


Milchglasartige Dichteanhebungen, fokales Air trapping, Verdickungen der Interlobärsepten  
Ohne Kenntnis des klin. Befundes ist eine sichere Zuordnung zu akuter oder chron.  
Transplantatabstoßung sowie einem pneumonischen Infekt nicht möglich.

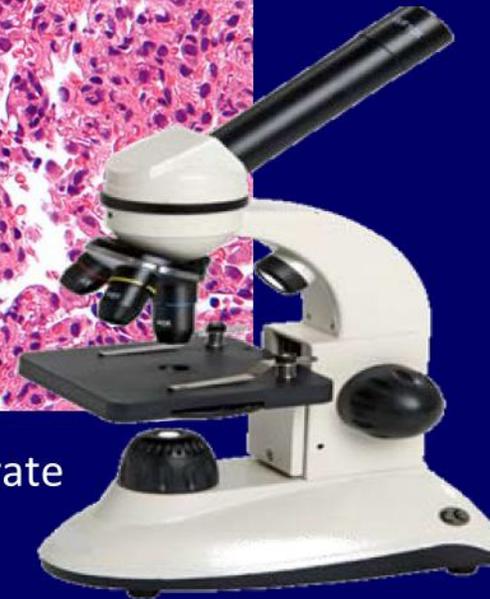
# Bronchoskopie mit Bronchoalveoläre Lavage (BAL)



# Lungenbiopsie: Abstossung



Chronischer Entzündungsprozesses: Perivaskuläre lymphocytäre Infiltrate  
(Macrophagen, Eosinophile und Neutrophile Granulozyten)  
→ Vernarbung und Zerstörung der Bronchiolen

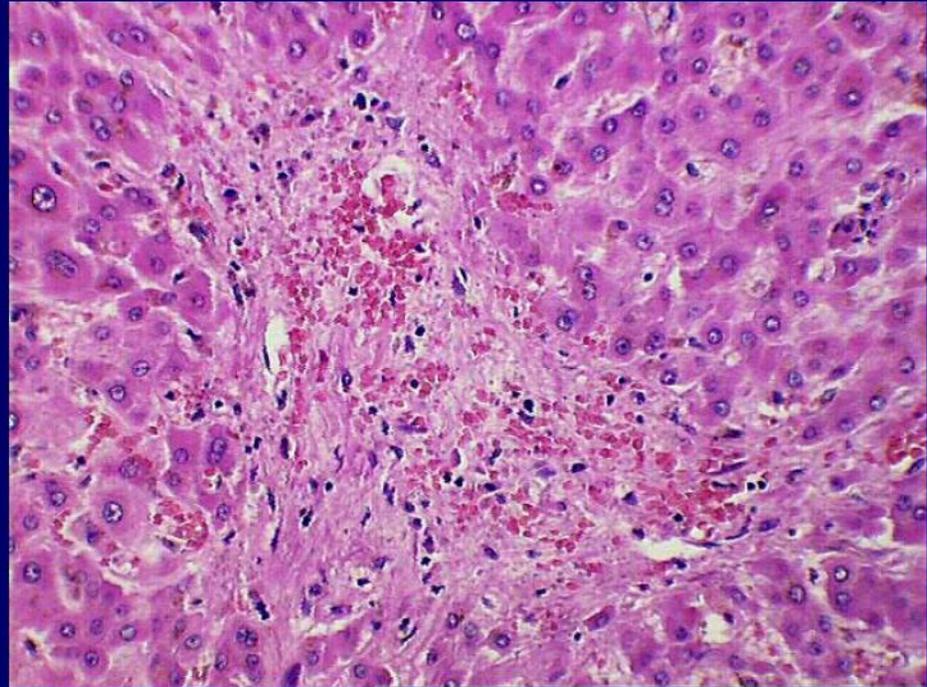


# Abstoßung Leber: Symptome

- Symptome eines Leberversagens
  - LFP↑ (GOT, GPT, gGT)
  - Übelkeit Erbrechen
  - Ikterus
    - Dunkler Harn
    - Pruritus
  - ....

# Abstoßung Leber: Diagnose

- Biopsie



Chronische Abstoßung

- Hyperakute Abstoßung
  - Gefäßschäden mit Fibrinthromben, Leberzellnekrosen, Apoptosen und Hämorrhagien, granulozytäre Infiltration und duktulärer Reaktion
- Akute Abstoßung
  - Portale Entzündung, Gallengangsveränderungen und Endothelschäden
  - Dichtes entzündliches Infiltrat in den Portalfeldern (Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten und vor allem Eosinophile)
- Chronische Abstoßung
  - Zerstörung der Gallengänge (duktopenischen Abstoßung) : chronische Cholangitis mit alterierten Gallengangsepithelien, Duktopenie
  - Schaumzellige Arteriopathie

# Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD)

- Die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten eines Spenders reagieren gegen den Empfängerorganismus.
- **Folge einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation.** Risiko eine GVHD zu entwickeln hängt mit der HLA-Kompatibilität zusammen.
- Symptome:
  - Haut: Rötung, Juckreiz,
  - Leber: Ikterus,
  - Darm: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, abd. krampfartige Schmerzen
  - Auge: trockene Augen
  - Lunge: Dyspnoe
  - Gewichtsverlust
  - ....
- Graft-versus-Malignancy-Effekt (Graft-versus-Leukemia) aber erwünscht.  $\Rightarrow$  CD56+/CD3- NK-Zellen und Immunglobulin-ähnlichen Rezeptoren (KIRs).

# GVHD: Haut





**GVHD: Haut**

# GVHD: Haut



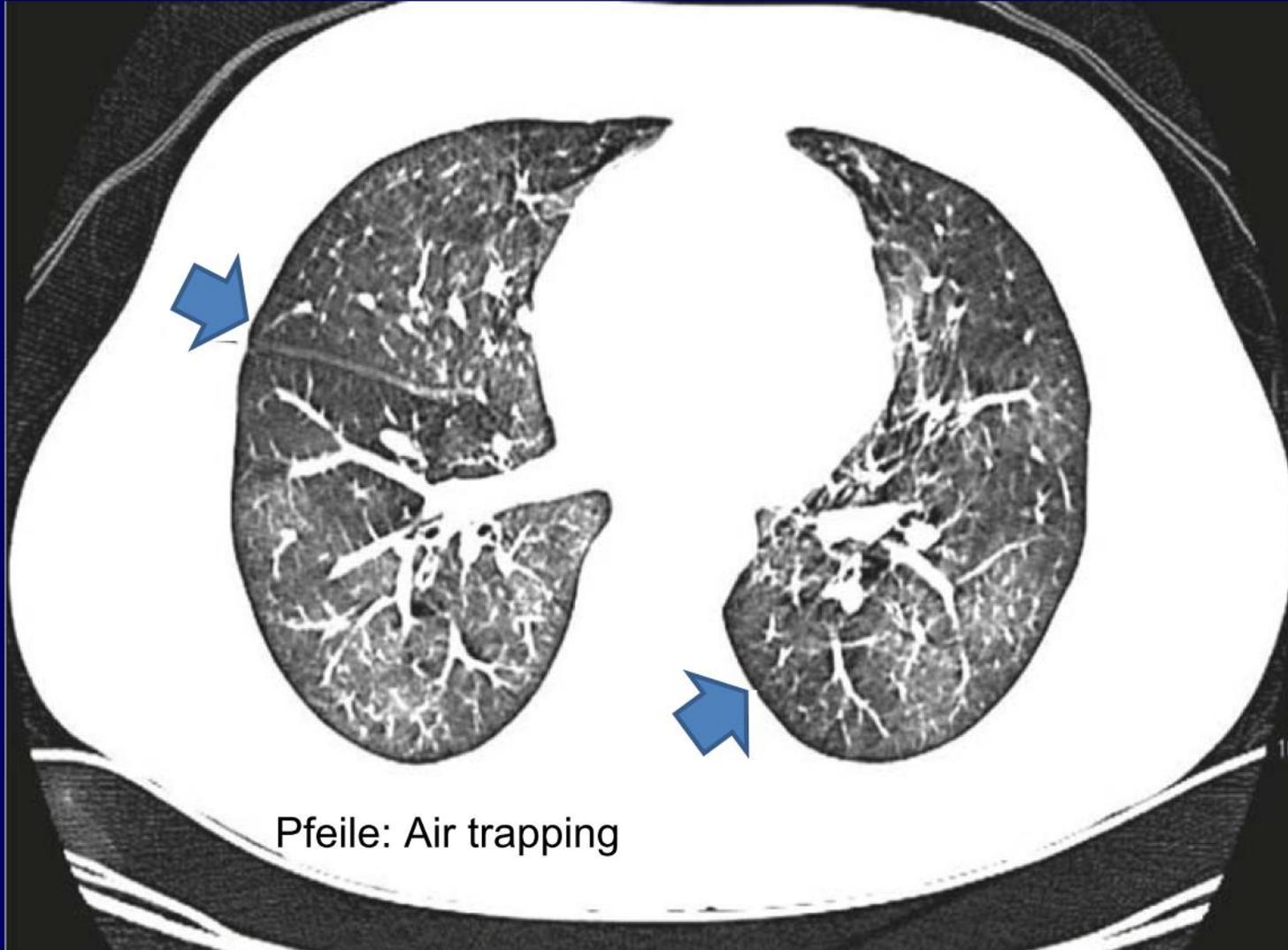


**GVHD: Haut**

# GVHD: Haut



# Bronchiolitis Obliterans nach Allogener Stammzell Transplantation



# Zytomegalie

- Humanes Cytomegalievirus (**HCMV**) = Humanes Herpes-Virus 5 (HHV 5); ubiquitär verbreitet.
- Die Erstinfektion verläuft bei gesunden immunkompetenten Menschen in 75–99 % der Fälle ohne oder nur mit geringen Krankheitssymptomen.
- **Bei immunsupprimierten Patienten (oder Frühgeborenen)** kann eine HCMV-Neuinfektion oder eine HCMV-Reaktivierung zu **schwerwiegenden Problemen** führen.
  - Therapie: Anti-Immunglobuline (Cytotect®); Virostatica (Ganciclovir, Foscarnet, Aciclovir)
- Derzeit keine für Menschen zugelassene Impfung verfügbar.
- Diagnostik: PCR

# Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

- Bis zu zehn Prozent der Patienten nach einer Transplantation erkranken an einer Lymphoproliferative Erkrankung.
- Als Ursache einer PTLD gilt in den meisten Fällen die Kombination aus einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion und der immunsuppressiven Behandlung.
- Diagnose: Biopsie
- Therapie: chirurgische Entfernung solider Tumore; Chemo bzw. Strahlentherapie; Immunstimulation; Rituximab? (=chimärer monoklonaler anti-CD20 Antikörper); Virostatika

Svoboda J et al.: Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. [Transpl Int. 2006 Apr;19\(4\):259-69.](#)

# INFO im WWW

<http://www.schramm.cc>

<http://www.transplantation-information.de/>

