

Trends in der thorakalen Organtransplantation

Referenten und Vorsitzende: Prof. Bruno Meiser, PD Dr. Nicola Hiemann, PD Dr. Ingo Kaczmarek, Prof. Andres Beiras-Fernandez, PD Dr. Jörg Stypmann, Prof. Stephan Enslinger, Prof. Bruno Reichart, Dr. Andreas Dösch, Dr. Sven Kohler, PD Dr. Christoph Bara, PD Dr. Hauke Winter, PD Dr. Florian Wagner, PD Dr. Jens Gottlieb, Dr. Uwe Schulz, Prof. Paul Mohacsi, Prof. Christian Hagl, PD Dr. Claus Neurohr

Am 11. Januar 2013 lud das Transplantationszentrum München der Ludwig-Maximilians-Universität (Leitung Prof. Bruno Meiser) zum jährlichen Wintermeeting der Arbeitsgemeinschaft „Thorakale Organtransplantation“ (AG 17, Sprecher: PD Dr. Nicola Hiemann und PD Dr. Ingo Kaczmarek) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ein. Namhafte Experten auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin stellten Neuigkeiten aus der Forschung vor. Das Programm umfasste aktuelle Themen wie den Spendermangel in Deutschland und aktuelle Trends in der immunsuppressiven Therapie mit Hinblick auf die speziellen Herausforderungen in der Herz- und Lungentransplantation.

Wege aus dem Dilemma des Spendermangels

► Professionalisierung der Organspende: Täglich wächst die Warteliste in der von der Stiftung Eurotransplant betreuten Region um 27 Patienten. Trotz der 19 Organe, die täglich über Eurotransplant vermittelt und transplantiert werden, sterben in Deutschland täglich 3 Menschen auf der Warteliste. Wie viele Patienten tatsächlich eine Organspende erhalten, wird nicht nur von der Anzahl der Spender bestimmt, sondern auch von den Bedingungen, unter denen Ärzte, Koordinatoren und Transplantations-

zentren zusammenarbeiten sowie von den gesetzlichen Regelungen.

► Xenotransplantation: Seit 1998 beschäftigt sich die Forschung damit, die bestehenden Schwierigkeiten bei xenogenen Transplantationen zu überwinden: Unterschiede in den Eiweißen von Mensch und Schwein führen z.B. zu erhöhten T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktionen. Aktuell arbeiten nationale (z.B. das German Transregio Projekt) und internationale Forschungsgruppen an dem ambitionierten Ziel, innerhalb der kommenden 12 Jahre xenogene Gewebe und Organe in den klinischen Alltag einzuführen.

► ABO-inkompatible Herztransplantation bei Neugeborenen und Kleinkindern: Seit den 1980er-Jahren werden auch Kinder herztransplantiert. Da die Anzahl der Transplantationen steigt, das Alter der Patienten sinkt und Organe seltener Blutgruppen oft ungenutzt bleiben, wird hinsichtlich ABO-inkompatibler Herztransplantation bei Neugeborenen geforscht. Neugeborene haben geringere Anti-A bzw. Anti-B Titer, ein unreifes Komplementsystem und bilden keine Isoagglutinine, was die Prog-



Bild: Fotolia

nose begünstigt. Erste Untersuchungen bestätigen die ABO-inkompatible Herztransplantation als Therapieoption bei Neugeborenen und Kleinkindern [1–3]. Größere Studien sind notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu verifizieren.

► Ex-vivo-Lungenperfusion: Herausforderungen in der Lungentransplantation sind neben einem Mangel an Spenderorganen und damit einhergehender erheblicher Sterblichkeit auf der Warteliste auch die niedrige Transplantatakzeptanz und das primäre Transplantatversagen. Aus diesen Gründen wurde 2007 in Schweden die Ex-vivo-Lungenperfusion entwickelt. Dieses Verfahren zur Verbesserung der Transplantatqualität wird bislang nur in Kanada bei größeren Patientenkollektiven angewendet. Da eine Ex-vivo-Lungenperfusion leicht umsetzbar und sicher ist, zeichnet sich ein Trend ab, diese Methode trotz der bislang nicht uneingeschränkt guten Ergebnisse weiter einzusetzen.

► Einzellungentransplantation: Den offensichtlichen Vorteilen einer Einzellungentransplantation (kürzere Operationszeit, kürzere Ischämiezeit, kürzere Wartezeit und insgesamt geringere kurzfristige Morbiditäts- und Mortalitätsrate) stehen bessere Lungenfunktion und besseres Langzeitüberleben nach Doppellungentransplantation entgegen [4, 5]. Die Entscheidung ist letztlich von der Diagnose abhängig: Bei Fibrose-Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand



Bild: ccvision

Tab. 1 Mögliche Therapieregime zur Erhaltungstherapie mit Minimierung der Immunsuppression.

Mögliche Therapieregime
• Steroid-freie Immunsuppression
• CNI-freie Immunsuppression
• CNI-Monotherapie
• Immunsuppression mit reduziertem CNI
• Immunglobuline bei antikörpervermittelter Abstoßung
CNI = Calcineurin-Inhibitoren

ist eine Einzellungentransplantation schon aufgrund der kürzeren Wartezeit angezeigt [6]. Bei Patienten mit COPD ist eine Doppellungentransplantation günstiger [7].

Trends in der immunsuppressiven Pharmakotherapie

► **Induktionstherapie:** Da sich eine frühe intensive Immunsuppression günstig auf die Prävention akuter Abstoßungsreaktionen auswirkt, wird die Induktionstherapie als intensive Prophylaxe zum Zeitpunkt der Transplantation eingesetzt. Seit mehr als 30 Jahren werden Therapien mit polyklonalen Antikörpern zur Induktion eingesetzt, z.B. Antithymozytenglobulin (ATG). Dennoch besteht noch kein Konsens zum Einsatz einer Induktionstherapie. Eine Wirksamkeit der Induktionstherapie auf das Langzeitüberleben nach thorakaler Organtransplantation konnte bislang nur bedingt nachgewiesen werden [8].

► **Generische Immunsuppressiva:** Die Anzahl generischer Immunsuppressiva auf dem deutschen Markt steigt stetig an. Zur Zulassung muss das Generikum bioäquivalent zum Originalprodukt sein, dazu reichen Studien an Gesunden mit Bestimmung von AUC und C_{max} (Quotient der zu vergleichenden Kenngrößen muss sich zum Nachweis der Bioäquivalenz zwischen 90–110% bewegen). Speziell für transplantierte Patienten kann der Wechsel zu einem generischen Immunsuppressivum ein Sicherheitsrisiko darstellen, da die Substanz inkl. Zusatzstoffen u.a. nicht an diesem speziellen Patienten-Kollektiv getestet wurde [9]. Erste monozentrische Fallserien untersuchen die Auswirkungen einer Umstellung auf die C_0 -Spiegel.

► **Neue immunsuppressive Strategien:** Als Erhaltungsimmunsuppression erhält die Mehrheit der herztransplantierten Patienten eine 3-Fach-Kombinationstherapie (Steroide, Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Mycophenolat-Mofetil (MMF)). Aufgrund der hohen Komorbidität (Infektionen, Niereninsuffizienz, Tumoren und Transplantatvaskulopathie) besteht die aktuelle Strategie in einer Minimierung der Immunsuppression (Tab. 1). IVUS-Ergebnisse (IVUS = intravaskulärer Ultraschall) der Studie A3210 zeigten, dass Patienten hinsichtlich der Veränderung der Koronararterien von der Behandlung mit Everolimus (Certican®) im Vergleich zu MMF profitieren.

► **Verhinderung der Transplantatvaskulopathie:** Im Verlauf einer Organtransplantation kann eine Aktivierung der Thrombozyten stattfinden: Vor der Transplantation im Spender, während der Transplantation (z.B. wegen Bluttransfusionen) und nach der Transplantation im Empfänger (z.B. wegen der Grunderkrankung). Um eine Transplantatvaskulopathie zu verhindern oder zu verzögern, können möglicherweise Kombinationen aus mTOR-Inhibitoren und einem Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel) eingesetzt werden [10]. Aktuell untersucht eine deutsche Studie die additive Therapie mit Clopidogrel zu Everolimus bei herztransplantierten Patienten mit etablierter Transplantatvaskulopathie (CEDRIC-Studie).

► **Behandlung des sekundären pulmonalarteriellen Hypertonus (PAH):** In der Herztransplantation beträgt die Inzidenz eines sekundären PAH zwischen 20% und rund 80%. Bei diesen Patienten sind die vorhandenen zugelassenen Therapieoptionen meist bereits ausgeschöpft. Als mögliche Alternative zur Implantation eines VAD-Systems zeigen aktuelle Behandlungsoptionen wie Spender/Empfänger-Match, Ballonpumpe und spezielle PAH-spezifische medikamentöse Therapiestrategien vielversprechende Ergebnisse. Randomisierte kontrollierte Studien sind nötig, um die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapieoptionen zu evaluieren.

Aktuelle Herausforderungen in der Diagnostik und Nachsorge

► **Gen-Sequenz-Profil:** Ein erster Test für die nicht-invasive Abstoßungsdi-

agnostik mittels Gen-Sequenz-Profilen wurde von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. Durch solche Tests könnten zeitabhängige Kontroll-Biopsien verringert werden. Auf lange Sicht soll auch die individuelle Prognose eines Patienten anhand der Testergebnisse eingeschätzt werden können.

► **Hepatitis E nach Herztransplantation:** Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus treten nach Herzoperationen signifikant häufiger (7%) auf als in Kontrollgruppen ohne Herzoperation (Prävalenz 2% im Jahr 2011) [11]. Da die Hepatitis-E-Häufigkeit nach einer Herztransplantation noch höher liegt (11%) [11] und bei immunsupprimierten Patienten das Risiko eines lebensbedrohlichen Verlaufs der Infektion besteht, sollten alle herztransplantierten Patienten auf das Virus hin untersucht werden.

► **State of the Art in der Nachsorge nach Lungentransplantation:** Die Lungentransplantation gilt als eine der komplexesten Behandlungen, die aktuell Patienten angeboten werden kann. Dafür ist eine spezielle Struktur im Umfeld des Patienten nötig. Das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom als Korrelat des chronischen Transplantatversagens ist das wichtigste Hindernis für das Langzeitüberleben. Unverzichtbar in der Nachsorge sind Lungenfunktionsmessung, Bronchoskopie und eine hohe Therapietreue der Patienten. Somit ist eine zentrumsbasierte Nachsorge mit enger Kooperation niedergelassener Partner und Kliniken zu bevorzugen.

Literatur

- Schmoeckel M, Dabritz SH, Kozlik-Feldmann R et al. *Transpl Int* 2005; 18: 1210–1214
- Roche SL, Burch M, O'Sullivan J et al. *Am J Transplant* 2008; 8: 208–215
- West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 793–800
- Mason DP, Rajeswaran J, Li L et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 197–203
- Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC et al. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1193–1201, 1201 e1191–1192
- Thabut G, Mal H, Castier Y et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469–475
- Thabut G, Christie JD, Ravaut P et al. *Lancet* 2008; 371: 744–751
- Moller CH, Gustafsson F, Gluud C et al. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 835–842
- Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO et al. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 655–660
- Eckl S, Heim C, Abele-Ohl S et al. *Transpl Int* 2010; 23: 959–966
- Pischke S, Stiefel P, Franz B et al. *Am J Transplant* 2012; 12: 3128–3133