

Maschinenperfusion in der Transplantation

ZUSAMMENFASSUNG

Die Konservierung von Spenderorganen durch maschinelle Perfusion (MP) eröffnet neue Chancen für die Transplantationsmedizin und ihre Patienten. Angesichts des Organmangels und der zunehmenden Zahl marginaler Organe wird sie auch in Deutschland zur besseren Organnutzung und für bessere Therapieergebnisse benötigt. Bei der Niere kann das 1-Jahres-Überleben mit Maschinenperfusion signifikant verbessert werden. Auch bei der Leber-, Herz-

und Lungentransplantation hat sie Vorteile. Die Umsetzung in der Regelversorgung sollte, wie von der Kommission für Organspende (KfO) der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) und der Ständigen Kommission Organtransplantation (StäKO) unterstützt, zunächst in Form der hypothermen Maschinenperfusion in der Nierentransplantation erfolgen und dann ausgeweitet werden.

Die Maschinenperfusion hat sich in klinischen Studien als effektives und sicheres Verfahren erwiesen, das Schäden am Spenderorgan verringern und zu besseren Ergebnissen nach Transplantation führen kann. Zusätzlich ermöglicht sie eine bessere Beurteilung der Organqualität, mehr Sicherheit bei der Entscheidung über Annahme oder Ablehnung und somit letztendlich eine Ausweitung der verwendbaren Organe. Man unterscheidet zwischen der hypothermen Maschinenperfusion (HMP), normothermen Maschinenperfusion (NMP) und der kontrollierten oxygenierten Wiedererwärmung nach kalter Lagerung (COR; controlled oxygenated rewarming). Die Perfusion kann im Anschluss an die Kaltlagerung im Transplantationszentrum oder mit portablen Geräten nach Organentnahme initiiert werden. International wird Maschinenperfusion schon erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt. Eine zügige Etablierung in Deutschland bietet angesichts des Spender- und Organmangels große Vorteile.

In einer brieflichen Empfehlung der KfO an die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) vom 17. November 2016 hieß es:

„Basierend auf der weltweit guten klinischen Erfahrung mit der Maschinenperfusion vor Transplantation von Nieren und den derzeit vorhandenen ... richtungsweisenden Ergebnissen präklinischer und klinischer Studien, gibt es

aktuell keine medizinische Grundlage, die einer Einführung der Maschinenperfusion von Nieren vor Transplantation entgegensteht. Vielmehr muss aufgrund der im Ausland bereits bestehenden großen positiven klinischen Erfahrung davon ausgegangen werden, dass dieser Fortschritt ... unseren Patienten in Deutschland nicht länger vorenthalten werden darf. (...) Es werden daher ... die folgenden Empfehlungen ausgesprochen

- baldmögliche flächendeckende Einführung der Maschinenperfusion ... zur Organkonservierung als klinischer Standard bei der Nierentransplantation
- hierbei sollten ... etablierte Systeme wie der LifePort Kidney Transporter (1.0, 1.1) von Organ Recovery Systems (ORS) genutzt und
- für die Konservierung ... die bewährte Custodiol®-Lösung verwendet werden“

Im Juni 2017 empfahl auch die StäKO, die Einführung der HMP für die Niere in der Regelversorgung zu prüfen. Ein entscheidender Faktor für die zukünftige Anwendung im klinischen Alltag wird die Sicherstellung der Finanzierung sein. Organisatorisch und logistisch kann die Umsetzung von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) gesteuert werden. Eine flächendeckende Einführung kann nicht nur sicherstellen, dass der Nutzen der Maschinenperfusion für die betroffenen Patienten ausgeschöpft wird und mehr Patienten das dringend benötigte Transplantat erhalten, sondern auch die Weiterentwicklung dieser zukunftsweisenden Methode fördern. So bietet sich zukünftig die Option, durch Interventionen in der Konservierungsphase neue Therapieansätze zu entwickeln und die Organqualität weiter zu verbessern.

Pathophysiologische und experimentelle Grundlagen der Maschinenperfusion sowie Nutzen, Methoden und aktuelle Studienlage bei den einzelnen Organen werden im Folgenden näher vorgestellt.

EXPERTENMEETING

„Maschinenperfusion in der Transplantation“ am 28. September 2017 in Frankfurt am Main.

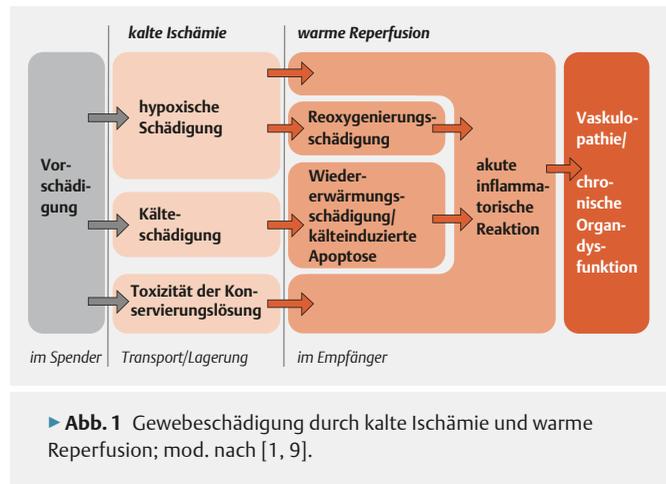
Vorsitz: Prof. Dr. Björn Nashan, Hamburg. Referenten: Prof. Dr. Friedhelm Beyersdorf, Freiburg, Thomas Biet, Frankfurt, Prof. Dr. Thomas Minor, Essen, Prof. Dr. Andreas Paul, Essen, Prof. Dr. Ursula Rauen, Essen, Dr. Vinzent Spetzler, Hamburg, Prof. Dr. Gregor Warnecke, Hannover

Konservierungsschäden

Hauptursache der Zellschädigung nach Organentnahme ist die Ischämie, die insbesondere durch die Hypoxie zu Energiemangel und nachfolgenden Zellschäden führt. Diese hypoxische Zellschädigung erfolgt insbesondere über Störungen der zellulären Ionen-, insbesondere der Natrium- und der Calciumhomöostase [1, 2]. Während der Hypoxie erfolgende mitochondriale Veränderungen führen zudem bei Reperfusion zu Reoxygenierungsschäden und einem mitochondrialen Permeabilitätsübergang, frühen Komponenten des Reperfusionsschadens [1–3]. Kälte verlangsamt diese hypoxieinduzierten Zellschädigungsprozesse, führt aber auch selbst zu einer Zellschädigung [1, 4]. Diese Kälteschädigung wird vermittelt durch einen intrazellulären Anstieg redox-aktiver Eisenionen, gefolgt von einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und ebenfalls einem mitochondrialen Permeabilitätsübergang [1, 4, 5]. Membranpermeable Eisenchelatoren verringern die Kälteschädigung sowie die Verstärkung dieser Schädigung bei Wiedererwärmung [1, 5, 6]. Daneben kann auch die Toxizität der Konservierungslösungen zur Schädigung beitragen [7]. Bei Reperfusion mit Blut führen die genannten Zellschäden bzw. durch sie freigesetzte Moleküle zu einer (akuten) inflammatorischen Reaktion, die die Gewebeschädigung verstärkt und auch den Langzeitverlauf negativ beeinflussen kann [3, 8]. ► **Abb. 1** zeigt die verschiedenen Komponenten der Schädigung des Spenderorgans durch kalte Ischämie und warme Reperfusion, die sich in der klinischen Situation auf dem Boden der Vorschädigung des Organs (im Spender) entwickelt.

O₂-Gabe (Oxygenierung) während der kalten Konservierung vermindert Hypoxie- und Reoxygenierungsschäden, kann aber die ROS-abhängigen Prozesse der Kälteschädigung verstärken. Daher erscheint gerade unter diesen kalten, aeroben Bedingungen ein wirksamer Schutz vor der eisenabhängigen Kälteschädigung erforderlich. Eine entsprechend modifizierte Konservierungslösung (Custodiol-N*) zeigte in experimentellen Modellen Vorteile gegenüber HTK- bzw. KPS-1-Lösung [10, 11] und wurde auch klinisch bei der Reconditionierung eingesetzt [12]. Zusätzlich zu einer Limitierung des Konservierungsschadens bietet Maschinenperfusion perspektivisch die Möglichkeit, die Organqualität durch – noch im Detail zu erforschende – therapeutische Interventionen in der Konservierungsphase zu verbessern.

* derzeit noch in klinischer Erprobung



► **Abb. 1** Gewebeschädigung durch kalte Ischämie und warme Reperfusion; mod. nach [1, 9].

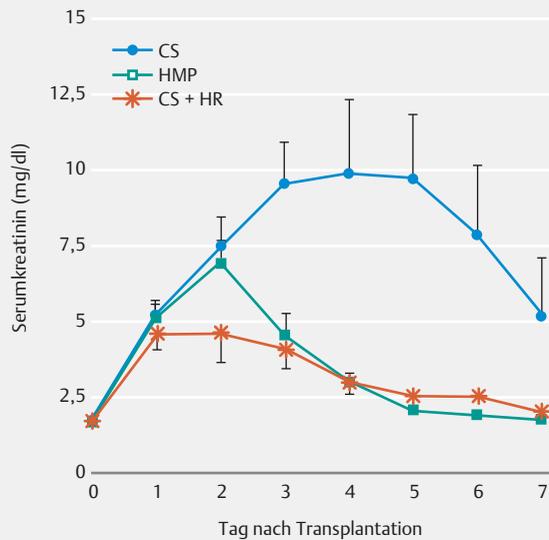
Durch Ischämie, aber auch durch Kälte und einige Konservierungslösungen entstehen Schäden am Spenderorgan. Ziel der Organkonservierung muss es sein, diese Schäden möglichst gering zu halten (bzw. ihnen durch gezielte Maßnahmen entgegenzuwirken) sowie optimalerweise in dieser Phase die Voraussetzung für zelluläre Reparaturprozesse zu schaffen.

Experimentelle Ansätze

Experimentelle Ansätze untersuchen den Einfluss diverser Parameter, wie z. B. Oxygenierung, Temperatur und Perfusionsdauer, bei den verschiedenen Ansätzen der Organperfusion und -reconditionierung. Sie liefern damit Hinweise auf das optimale klinische Vorgehen und den möglichen klinischen Nutzen.

Bei kalter Organkonservierung ist Sauerstoff das am frühesten fehlende Substrat. Als Folge kommt es zu Azidose und Energiemangel. Bei Zufuhr von 100 % O₂ im Rahmen einer HMP der Rattenleber blieb der hypoxische Laktat-Anstieg fast ganz aus, während die Gallebildung gut war. Bei 20 % O₂ war der Effekt auf die Gallebildung nur gering [13], allerdings verbesserte die Oxygenierung durch HMP die Nierenfunktion idealer Organe (Schweineniere) nicht, bei der Reperfusion entstanden aber signifikant weniger ROS [14].

Nach kalter Lagerung (CS, cold storage) waren Endothel-Oberflächenmoleküle der Rattenleber wie ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1) und MHC Klasse II (major histocompatibility complex) stärker exprimiert als nach HMP [15]. Die inflammatorische Aufregulierung in der Rattenleber 12 h nach Transplantation war nach HMP geringer als nach NMP [16]. Für die Funktion der Schweineniere war eine kurze HMP (hypother-



► **Abb. 2** Nierenfunktion (Schweiniere) nach 21 h kalter Lagerung (CS, cold storage), nach 21 h hypothermer Maschinenperfusion (HMP) oder nach einer CS von 19 h + hypothermen Rekonditionierung (HR) von 2 h (CS + HR); mod. nach [14].

me Rekonditionierung) von 2 h nach 19 h CS so wirksam wie eine längere HMP von 21 h [14] (► **Abb. 2**).

NMP hatte sowohl bei gesunden als auch bei ischämisch vorgeschädigten Schweinelebern Vorteile gegenüber der Kaltlagerung in Bezug auf das Überleben nach Transplantation sowie auf Funktion (Transaminasen) und Struktur (Histologie) des Organs. Die Vorteile waren bei vorgeschädigten bzw. NHBD-Lebern (NHBD, non heart-beating donor) besonders groß [17].

Bei kalt konservierten Nieren- oder Lebertransplantaten ist die Wiedererwärmungs-Schädigung zu beachten: Nach kontrollierter (langsamer) oxygenierter Wiedererwärmung (COR, controlled oxygenated rearming) wiesen Schweinelebern einen signifikant besseren Gallenfluss auf als nach CS oder HMP [18].



© Organ Recovery Systems, Inc.



© Organ Assist B.V.



© Organ Assist B.V.



© Waters Medical Systems

► **Abb. 3** Geräte zur Maschinenperfusion der Niere: a) LifePort Kidney Transporter, b) Kidney Assist, c) Kidney Assist Device (Organ Assist, Niederlande) d) Waves.

Im Tierexperiment haben schon Hybridlösungen mit Transport in CS und späterer In-House-Rekonditionierung mit Maschinenperfusion Vorteile gegenüber der reinen Kaltlagerung gezeigt. Am Übergang von der kalten Konservierung zur Reperfusion erwies sich ein allmählicher Temperaturanstieg (COR) als vorteilhaft.

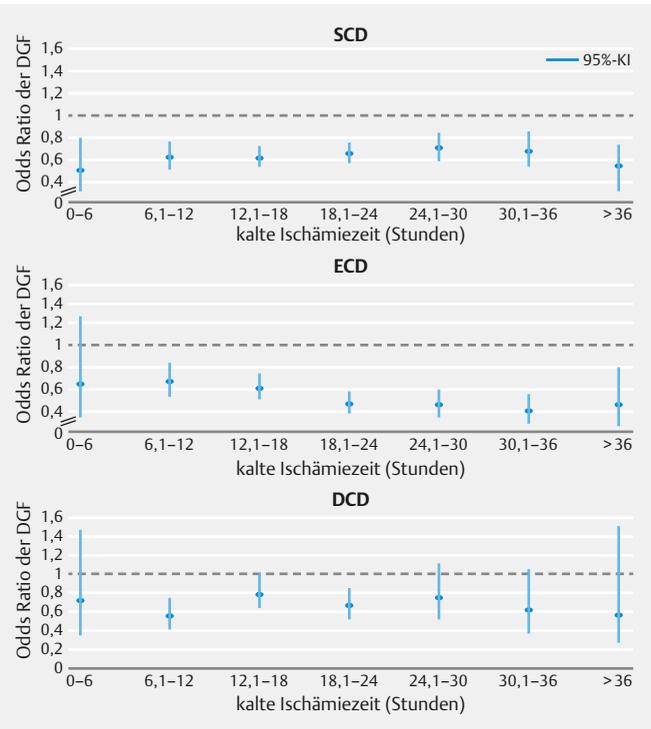
Nierentransplantation

Die HMP der Niere wurde bereits 1968 beschrieben [19]. Wegen des Organmangels und zunehmenden Anteils von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien (extended criteria donor, ECD) [20] ist das Interesse an der Maschinenperfusion wieder gestiegen. Aktuell gibt es mehrere transportable Geräte zur HMP der Niere (► **Abb. 3**): LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, USA), Kidney Assist (Organ Assist, Niederlande), Waves (Waters Medical Systems, USA) und Air-drive (QRS Healthcare, Niederlande). Diese unterscheiden sich in verschiedenen Parametern, wie z. B. Temperatur, Fluss (pulsatil, kontinuierlich), systolischer Druck, Oxygenierung und Monitoringfunktionen.

In der bisher größten internationalen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur HMP der Niere [21] wurden die Ergebnisse für 672 transplantierte Nieren ausgewertet. Dabei wurde jeweils eine Niere von 336 konsekutiven verstorbenen Spendern nach HMP mit dem LifePort Kidney Transporter und die andere nach Kaltlagerung transplantiert. Der primäre Endpunkt verzögerte Transplantatfunktion (DGF, delayed graft function) mit Dialysebedarf trat bei 70 Patienten mit HMP und bei 89 mit CS auf (adjustierte Odds Ratio [AOR] 0,57; $p = 0,01$). HMP war außerdem assoziiert mit geringerem Serumkreatinin in den ersten 14 Tagen nach Transplantation (mediane AUC des Serumkreatinins 1456 vs. 1787; $p = 0,01$).

Das 1-Jahres-Transplantatüberleben mit HMP war signifikant höher als nach Kaltlagerung (94 vs. 90%; $p = 0,04$). Damit zeigte erstmalig eine große Studie, dass die HMP der Niere mit einem verbesserten Transplantatüberleben assoziiert ist.

Zwei retrospektive Auswertungen von Registerdaten bestätigten diese Ergebnisse: Bei der Analyse des Scientific Renal Transplant Registry [22], in der über 10 000 Patienten ein Organ nach pulsatiler HMP erhielten, trat DGF sowohl bei DBD- (donation after brain death) als auch bei DCD-Nieren (donation after circulatory death) seltener auf als nach CS. Die AOR für



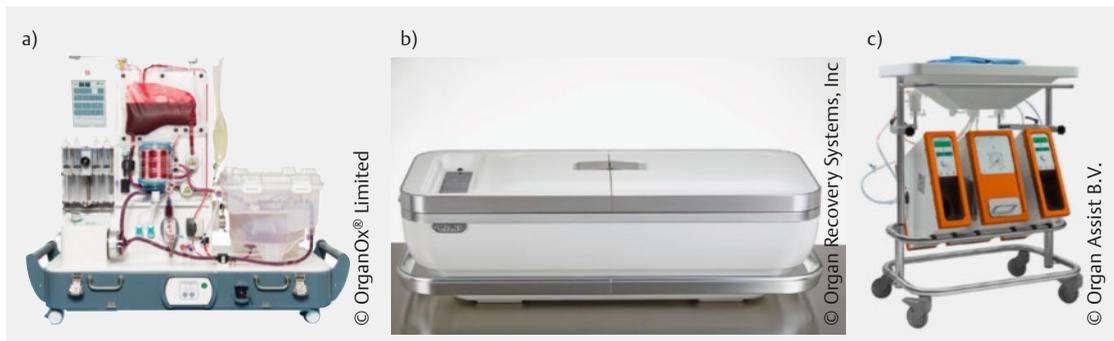
► **Abb. 4** Adjustierte Odds Ratios der Delayed graft function (DGF; verzögerte Funktionsaufnahme) mit pulsatiler Perfusion vs. kalter Konservierung je nach kalter Ischämiezeit für SCD-, ECD- und DCD-Spenderorgane; mod. nach [23].

DBD-Nieren betrug 0,56 (95 %-KI 0,53–0,6), für DCD-Nieren 0,7 (95 %-KI 0,61–0,8). Eine neuere Auswertung [23] kommt zu dem Ergebnis, dass pulsatile Perfusion mit einem geringeren Risiko für DGF verbunden ist, und zwar unabhängig von kalter Ischämiezeit und Spenderotyp (► **Abb. 4**). Diese Analyse zeigt außerdem die wachsende Bedeutung der Maschinenperfusion: 2011 wurde sie in den USA bei 25 % der SCD- (standard criteria donors), über 50 % der ECD- und über 70 % der DCD-Spender eingesetzt.

► **Tab. 1** Kriterien für ECD-Leber, marginales oder Hochrisiko-Lebertransplantat; mod. nach [27, 28].

- Spenderalter > 65 Jahre
- hoher BMI, Steatose
- Intensivtherapie > 7 Tage, Hypernatriämie
- > 3-fache Normwerte von AST, ALT, γ GT, Bilirubin
- Hepatitis B/C positiv
- Splitleber-Transplantation
- maligner Tumor (in der Vorgeschichte)
- Alkohol- und/oder Drogenabusus
- Sepsis, Meningitis
- kalte Ischämiezeit > 8/12 h

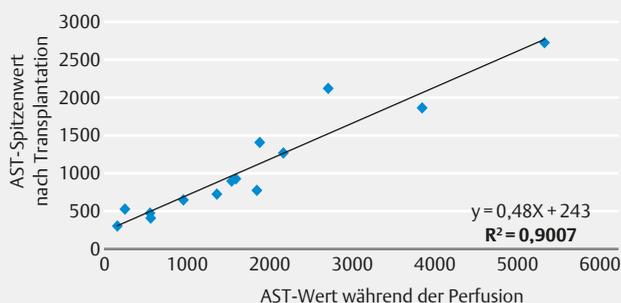
AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, BMI = Body-Mass-Index, γ GT = γ -Glutamyltransferase



► **Abb. 5** Geräte zur Maschinenperfusion der Leber: a) OrganOx® metra™ (OrganOx Ltd, Großbritannien; transportabel, NMP), b) LifePort® Liver Transporter (Organ Recovery System, USA; transportabel, HMP), c) Liver Assist (Organ Assist, Niederlande; mobil, HMP, COR und NMP).

Die NMP ist technisch deutlich komplexer und hat derzeit noch den Nachteil, dass kein transportables Gerät zur Verfügung steht, sodass sie in der Nierentransplantation erst im Empfängerzentrum eingesetzt wird. Eine klinische Studie [24] verglich NMP (1-stündige Perfusion am Ende der Konservierung, mittlere Temperatur 34,6 °C, n = 18) und CS (n = 47). Nach NMP trat seltener eine DGF auf (5,6 vs. 36,2%; p = 0,014), allerdings wurden diese Patienten signifikant häufiger vor Dialyse transplantiert. Derzeit läuft eine multizentrische, randomisierte Studie [25], in der 400 Patienten eine DCD-Niere erhalten, die in einem Arm nach Kaltlagerung mit einer 1-stündigen NMP rekonstituiert wird.

Die HMP der Niere ist mit einem verringerten Risiko einer DGF und einem verbesserten 1-Jahres-Transplantatüberleben assoziiert und bereits klinisch etabliert. Die NMP der Niere ist klinisch noch in der Erprobungsphase.



► **Abb. 6** Korrelation der AST-Werte während der Perfusion mit den AST-Spitzenwerten nach Lebertransplantation (p < 0,001); mod. nach [12]. AST = Aspartat-Aminotransferase, R² = Bestimmtheitsmaß (Quadrat des Korrelationskoeffizienten).

Lebertransplantation

Bei der Lebertransplantation hat die Situation der Organspende in Deutschland ebenfalls das Interesse an der Maschinenperfusion verstärkt: Bei geringem Organangebot weist ein großer Teil der Spender erweiterte Spenderkriterien auf (► **Tab. 1**). Klinisch besteht bei solchen ECD-Lebern das Risiko einer primär verzögerten Funktionsaufnahme (PDF, primary delayed function) oder primären Nichtfunktion (PNF) und somit des Organverlusts. Dieses Risiko ist v. a. bei Spenderlebern von marginaler Qualität im Voraus schlecht einzuschätzen, was häufig zu einer Ablehnung des Organangebots führt. Hier setzen 2 große Vorteile der Maschinenperfusion an: Sie erlaubt die Evaluierung der zukünftigen Organfunktion und die Rekonditionierung des Organs vor der Transplantation [26].

► **Abb. 5** zeigt Geräte zur Perfusion der Leber.

In der ersten klinischen Fallserie zur HMP der Leber [29] wurden jeweils 20 Patienten mit HMP oder CS verglichen. Early Allograft Dysfunction (EAD) trat nach HMP mit 5 vs. 25% (p = 0,08) seltener auf. Das Transplantat- und Patientenüberleben beider Gruppen war gleich. Für ECD-Lebern ergaben sich folgende Resultate nach HMP (n = 31) vs. CS (n = 30) [30]: EAD (19 vs. 30%), PNF (3 vs. 7%) und 1-Jahres-Patientenüberleben (84 vs. 80%) waren nach HMP numerisch aber nicht signifikant besser. Mit HMP hatten jedoch signifikant weniger Patienten biliäre Komplikationen (13 vs. 43%; p = 0,001) und es ergab sich ein signifikant kürzerer Klinikaufenthalt (13,6 vs. 20,1 Tage; p = 0,001).

Die normotherme Ex-vivo-Maschinenperfusion (NMP) mit OrganOx® metra™ (► **Abb. 5a**) wurde erstmalig im Rahmen einer Matched-Pairs-Analyse untersucht [31]. 20 Patienten erhielten eine Leber nach NMP, eine Kontrollgruppe aus 40 Patienten nach CS. In der NMP Gruppe war der mediane AST-Spitzenwert in den ersten 7 Tagen signifikant geringer (417 vs. 902 U/l;

$p = 0,03$). EAD (15 vs. 23%), 30-Tages-Transplantatüberleben und 6-Monats-Patientenüberleben (jeweils 100 vs. 97,5%) waren vergleichbar.

In einer vorläufigen Auswertung einer noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studie zum Vergleich von kontinuierlicher NMP und CS wurden Ergebnisse für DBD- und DCD-Lebern ermittelt [32]. In der NMP-Gruppe war die frühe Transplantatfunktion, gemessen anhand der Surrogatparameter AST-Spitzenwert und EAD, besser als in der CS-Gruppe, und zwar trotz längerer Ischämiezeit und längerer Konservierungszeit.

Im Rahmen der Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die AST- bzw. ALT-Werte im Perfusat mit den postoperativen Werten korrelieren und für EAD prädiktiv sind, sodass der Einsatz der Maschinenperfusion eine Evaluation der künftigen Organfunktion möglich macht [12, 29] (► **Abb. 6**).

Die Daten zur HMP der Leber zeigen gute Ergebnisse. Bei kontinuierlicher NMP ist der Anteil der Patienten mit EAD geringer. Die Konservierungszeit lässt sich mit NMP verlängern. Nach Maschinenperfusion sind mehr Organe transplantabel, was die Situation in der Lebertransplantation entscheidend verbessern kann.

Lungentransplantation

Bei der Lunge erfolgt die Maschinenperfusion immer unter Beatmung. Da eine Beatmung bei niedrigen Temperaturen das Organ gefährden würde, wird sie immer normotherm (35–37 °C) durchgeführt, entwe-



► **Abb. 7** Organ Care System OCS Lung (TransMedics Inc., USA), transportables Gerät zur Maschinenperfusion der Lunge, auch als OCS Heart und OCS Liver verfügbar.

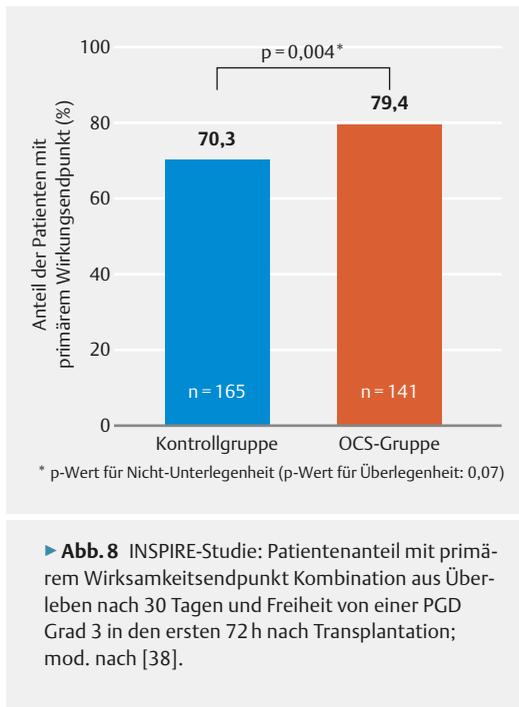
der nach einer 4–6-stündigen Kaltlagerung (mit einem stationären Gerät) oder zeitnah nach der Organentnahme (mit einem transportablen Gerät). Die portable ex-vivo-Lungenperfusion (EVLP) bietet den Vorteil, dass die Ischämiezeit deutlich verkürzt, die Lunge gleich rekonstituiert und die Lungenfunktion kontinuierlich überwacht werden kann. Verfügbare Geräte sind XVIVO (XVIVO Perfusion AB, Schweden), VIVOLINE (Vivoline Medical AB, Schweden), Lung Assist (Organ Assist, Niederlande) und als transportables Gerät das OCS™ Lung System (TransMedics, Inc., USA). Als Perfusionslösung wird Steen's solution oder OCS (Organ Care System) lung solution verwendet.

Der Organmangel rückt auch in der Lungentransplantation die Verwendung von ECD-Lungen in den Fokus. Dabei ist jedoch das Risiko einer PGD (primary graft dysfunction) erhöht, die mit einer höheren 90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität sowie einer häufigeren chronischen Abstoßung (BOS, Bronchiolitis-obliterans-Syndrom) assoziiert ist [33, 34].

EVLP wurde bei ECD-Lungen mit einer Kontrollgruppe (116 SCD-Lungen ohne EVLP) verglichen [35]. Nach 4-stündiger Perfusion konnten 20 von 23 Lungen transplantiert werden. Die Inzidenz der PGD 72 h nach Transplantation war mit 15 % in der EVLP- und 30 % in der Kontrollgruppe numerisch, aber nicht signifikant geringer ($p = 0,11$). Auch bei den sekundären Endpunkten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Schwere Nebenwirkungen mit Bezug zur EVLP traten nicht auf.

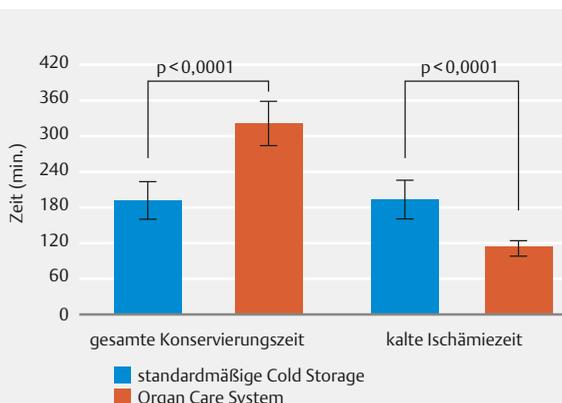
In der multizentrischen, nicht randomisierten, kontrollierten NOVEL-Studie [36] konnten nach EVLP (nach CS, stationär, 3–6h) 42 von 76 ECD-Lungen transplantiert werden (Nutzung von 55 %). Die Überlebensrate war nach 30 Tagen (41 vs. 42 %) und 1 Jahr (38 vs. 40 %) vergleichbar mit der Kontrollgruppe (Lungen von Standardspendern).

Nachdem eine Pilotstudie [37] mit 12 Patienten gezeigt hatte, dass eine portable EVLP (OCS-Gerät mit Steen's solution) sicher durchführbar ist, und alle Lungen erfolgreich in Hochrisikoempfänger transplantiert werden konnten, wurde die multizentrische, prospektive, randomisierte INSPIRE-Studie [38] (► **Abb. 7**). Beim primären Wirksamkeitsendpunkt, einer Kombination aus Überleben nach 30 Tagen und Freiheit von einer PGD Grad 3 in den ersten 72 h nach Transplantation, wurde die Nichtunterlegenheit der NMP nachgewiesen (► **Abb. 8**). Auch der primäre Sicherheitsendpunkt wurde erreicht: Schwere Nebenwirkungen mit Bezug zum Lungentransplantat traten in beiden Armen vergleichbar häufig auf (37 im OCS- und 48 im Kontrollarm, $p = 0,02$ für Nicht-Unterlegenheit).



In der EXPAND-Studie [39] wird derzeit die Anwendung der NMP mit dem OCS Lung System bei ECD-Lungen untersucht.

Die Konservierung von Lungentransplantaten mit NMP (EVLP) ist sicher. Vor allem können damit ECD-Lungen evaluiert und für die Transplantation rekrutiert werden. Der indikationsgebundene Einsatz der NMP in der Lungentransplantation ist dringend erforderlich, um den Anteil transplantabler Organe zu erhöhen und mehr Patienten eine Transplantation zu ermöglichen.



► **Abb. 9** Signifikant längere gesamte Konservierungszeit und signifikant kürzere kalte Ischämiezeit mit Organ Care System (OCS-Konservierung) im Vergleich zu Cold Storage; mod. nach [43].

Herztransplantation

Bei der Herztransplantation spielt die Dauer der Ischämiezeit eine besondere Rolle. Bei einer Dauer > 3 h steigt das Risiko des frühen Transplantatversagens (EGF, early graft failure) steil an [40]. Jenseits der 3 h bedeutet jede Verlängerung der totalen Ischämiezeit um 5 Minuten 1 Tag länger auf der Intensivstation [41]. Da zudem die Überlebenschance und -dauer eines herztransplantierten Patienten von der Ischämiezeit abhängt [42], hat deren Reduktion eine große prognostische Bedeutung.

Die NMP ermöglicht die Konservierung von Spenderherzen in einem warmen, schlagenden Zustand und hat somit wesentliche Vorteile:

- eine signifikante Verkürzung der Ischämiezeit,
- eine „Qualitätskontrolle“ des Spenderorgans vor Transplantation und somit größere Sicherheit für den Empfänger
- die Möglichkeit der Therapie des Spenderherzens beim Transport.

In der Regel wird in der NMP bei Herztransplantation das portable Organ Care System (OCS, Transmedics Inc., USA) eingesetzt. In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten PROCEED-II-Studie [43] wurden die klinischen Ergebnisse von 67 Patienten nach OCS-Konservierung und 63 nach CS verglichen. Die gesamte Konservierungszeit war mit OCS länger, die ausschlaggebende kalte Ischämiezeit aber kürzer (► **Abb. 9**). Die kurzfristigen klinischen Ergebnisse waren ähnlich: Der primäre Endpunkt, Patienten- und Transplantatüberleben nach 30 Tagen, betrug 94% mit OCS und 97% mit CS ($p = 0,45$). 13% der Patienten in der OCS- und 14% in der CS-Gruppe hatten kardial bedingte schwere Nebenwirkungen.

In Großbritannien wird das OCS v. a. dann eingesetzt, wenn eine lange Ischämiezeit zu erwarten ist oder ein Hochrisikoempfänger, etwa nach Voroperation am Herzen oder mit LVAD (left ventricular assist device), transplantiert wird. In einer monozentrischen Studie [44] wurde der Einsatz des OCS bei riskantem Spender- oder Empfängerprofil untersucht. Von 30 mit OCS konservierten Herzen konnten 26 (86,7%) transplantiert werden. Nur ein Patient (3,8%) verstarb nach Transplantation, bei 92% war die Transplantatfunktion erhalten (mittleres Follow up 257 Tage).

Die OCS-Konservierung im Vergleich zu CS wurde auch bei Empfängern mit LVAD untersucht ($n = 15$ pro Arm) [45]. OCS hatte eine kürzere kalte Ischämiezeit (89 vs. 204 min) und die Patienten benötigten signifikant seltener eine mechanische Kreislaufunterstützung (26,7 vs. 66,7%; $p = 0,021$). Besonders bemerkenswert: Das

30-Tages-Überleben nach Perfusion mit OCS war mit 100 vs. 73,3% signifikant ($p = 0,03$) höher.

Durch Ex-vivo-Organperfusion bzw. NMP lässt sich die kalte Ischämiezeit deutlich verkürzen. Die NMP beim Herzen erlaubt die Therapie des Spenderorgans während des Transports und eine Qualitätskontrolle vor der Implantation. Es ist ein sicheres Verfahren, das mindestens gleichwertige Ergebnisse wie eine kalte Lagerung bietet. Zudem können zuvor nicht akzeptierte Organe transplantiert und die erfolgreiche Herztransplantation bei Hochrisikopatienten ermöglicht werden.

Organisatorische und finanzielle Aspekte

Die Etablierung der Maschinenperfusion in Deutschland ist ein zusätzlicher Aspekt bei Organentnahme, Konservierung und Transport und erfordert eine enge Abstimmung zwischen Entnahmekliniken, Entnahmehirurgen und Transplantationszentren. Generell gilt: die Koordination und die Finanzierung der Transporte ist eine originäre Aufgabe der DSO, somit grundsätzlich auch der Transport von Perfusionsmaschinen. Erfolgt eine Maschinenperfusion erst am Transplantationszentrum, fällt dies in die Verantwortung des Zentrums. Die Koordination im Rahmen des Gesamtprozesses durch die DSO würde im Einzelnen auch die deutschlandweite logistische Steuerung der Maschinen (ggf. auch Bereithaltung – je nach Finanzierungsmodell) nebst benötigten Verbrauchsmaterialien, den Transport der Maschinen zu den Entnahmekliniken, den Transport mit den Organen zu den Transplantationszentren, die Abholung an den Transplantationszentren sowie die Wartung beinhalten. Ein GPS-Tracking könnte die zeitnahe Kommunikation zwischen allen Beteiligten ermöglichen. Ein erster logistischer Test wurde in 2015 erfolgreich durchgeführt.

Entscheidend für die Etablierung der Maschinenperfusion ist, dass dies aus medizinischer Sicht ein erforderliches Verfahren ist und die Finanzierung sichergestellt wird. Zunächst sollte dies für die Nierentransplantation eingeführt werden. Ersten Berechnungen zufolge belaufen sich die Kosten für die flächendeckende Implementierung in der Nierentransplantation auf 3–4 Mio. Euro im Jahr (Stand 2015), die im Budget der DSO berücksichtigt werden müssten. Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Implementierung ist daher die Vereinbarung der Finanzierung zwischen GKV und

DSO, sobald feststeht, dass die Maschinenperfusion etabliert werden soll.

In der OPS-Version 2018 (Operationen- und Prozedurenschlüssel [46]) wurden OPS-Codes für die Kodierung zur Organperfusion aufgenommen (zentral unter 5–939 zu kodieren, ► **Abb. 10**). Die Erfassung der durchgeführten Prozeduren inkl. der Maschinenperfusion im OPS-Code schafft somit die erforderliche Transparenz als Grundlage für die Abrechnung und Qualitätssicherung. Längerfristig könnten diese Daten als Berechnungsgrundlage für eine zentrums- bzw. indikationsgebundene Finanzierung herangezogen werden. Dies wäre z. B. bei den thorakalen Organen denkbar.

Die Maschinenperfusion der einzelnen Organe ist individuell – aber bei allen notwendig. Die Maschinenperfusion findet international bereits in der klinischen Praxis weite Anwendung und sollte aufgrund der Evidenzlage und der damit verbundenen Vorteile auch in Deutschland etabliert werden. Dadurch kann die Zahl der transplantablen Organe erhöht werden, was insbesondere beim vorliegenden Organmangel für die betroffenen Patienten eine Überlebenschance bietet.

Standardverfahren für die **Nierentransplantation** ist die HMP, die ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben erreicht und daher möglichst flächendeckend eingesetzt werden sollte.

Die Studienlage in der **Lebertransplantation** zeigt ebenfalls, dass Maschinenperfusion effektiv und sicher ist und Vorteile gegenüber der Kaltlagerung hat. Generell wurden alle Verfahren bisher mit Erfolg eingesetzt, sodass zunächst der Forschungsstand aufgearbeitet und auf dieser Basis ein Konsens zum am besten geeigneten Verfahren hergestellt werden sollte.

In der **Herz- sowie in der Lungentransplantation** wird Maschinenperfusion schon von einigen Zentren bei bestimmten Indikationen eingesetzt, derzeit aus Zentrumsmitteln finanziert. Bei den thorakalen Organen wäre zukünftig auch eine indikations- bzw. zentrumsgebundene Vergütung (z. B. über NUBs [neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden]) denkbar. Die geringen Transplantationszahlen beschränken gerade bei den thorakalen Organen die Möglichkeit, eine Überlegenheit in randomisierten, kontrollierten Studien nachzuweisen, da die Fallzahlen nicht ausreichend groß sind. Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studien können ausreichend belegen, dass die NMP si-

5-50 Operationen an der Leber**5-504 Lebertransplantation**

Exkl.: Allogene Hepatozytentransplantation (8-862 ff.)

Hinw.: Bei ABO-nichtkompatibler Transplantation ist der Kode 5-930.21 zusätzlich anzugeben
Die Art der Konservierung von Organtransplantaten ist gesondert zu kodieren (5-939 ff.)

5-555 Nierentransplantation

Hinw.: Bei ABO-nichtkompatibler Transplantation ist der Kode 5-930.21 zusätzlich anzugeben
Die Art der Konservierung von Organtransplantaten ist gesondert zu kodieren (5-939 ff.)

5-939 Art der Konservierung von Organtransplantaten

Hinw.: Die jeweilige Organtransplantation ist gesondert zu kodieren

Eine Organkonservierung kann normotherm oder hypotherm erfolgen. Eine Ex-vivo-Perfusion kann pulsatil oder nicht pulsatil angewendet werden

5-939.0 Organkonservierung, ohne Anwendung einer Ex-vivo-Perfusion

5-939.1 Organkonservierung, mit Anwendung einer kontinuierlichen Ex-vivo-Perfusion und ohne Organfunktionsüberwachung

5-939.2 Organkonservierung, mit Anwendung einer kontinuierlichen Ex-vivo-Perfusion und mit Organfunktionsüberwachung

5-939.x Sonstige

► **Abb. 10** OPS-Codes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) zur Kodierung der Organperfusion in der OPS-Version 2018; mod. nach [46].

cher und der Kaltlagerung zumindest gleichwertig ist und dass die Zahl der transplantablen Organe erhöht werden kann. In speziellen Indikationen hat sie Vorteile gegenüber der Kaltlagerung gezeigt.

Dass der Maschinenperfusion die Zukunft gehört, ist offensichtlich. Durch zunehmende klinische Erfahrung und weitere gezielte Studien kann der Einsatz weiter optimiert werden. Ziel muss sein, baldmöglichst den Einsatz im klinischen Alltag durch entsprechende logistische Unterstützung und Finanzierung zu ermöglichen, um das Potenzial für die Patienten voll auszuschöpfen. Wenn sich – wie durch die Maschinenperfusion – eine technische Lösung anbietet, um mehr Patienten auf der Warteliste eine Transplantation zu ermöglichen, ist es zwingend, diese Chance zu nutzen.

Literatur

- [1] Rauen U, de Groot H. New insights into the cellular and molecular mechanisms of cold storage injury. *J Investig Med* 2004; 52: 299–309
- [2] Halestrap AP. Mitochondria and reperfusion injury of the heart – a holey death but not beyond salvation. *J Bioenerg Biomembr* 2009; 41: 113–121
- [3] de Groot H, Rauen U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 2007; 39: 481–484
- [4] Rauen U, Petrat F, Li T et al. Hypothermia injury/cold-induced apoptosis – evidence of an increase in chelatable iron causing oxidative injury in spite of low O₂/H₂O₂ formation. *FASEB J* 2000; 14: 1953–1964
- [5] Rauen U, Kerkweg U, Weisheit D et al. Cold-induced apoptosis of hepatocytes: mitochondrial permeability transition triggered by nonmitochondrial chelatable iron. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 1664–1678
- [6] Huang H, He Z, Roberts LJ 2nd et al. Deferoxamine reduces cold-ischemic renal injury in a syngeneic kidney transplant model. *Am J Transplant* 2003; 3: 1531–1537
- [7] Rauen U, de Groot H. Inherent toxicity of organ preservation solutions to cultured hepatocytes. *Cryobiology* 2008; 56: 88–92
- [8] Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 505–514
- [9] Rauen U, Paul A. „Transportschäden“ von Transplantaten. Zellulärer Energiemangel, „ranzige“ Membranen und zerstörte Zellkraftwerke – und was man dagegen tun kann ... Unikate (Universität Duisburg-Essen) 2013; 44: 92–104
- [10] Stegemann J, Hirner A, Rauen U, Minor T. Use of a new modified HTK solution for machine preservation of marginal liver grafts. *J Surg Res* 2010; 160: 155–162
- [11] Minor T, Paul A, Efferz P et al. Kidney transplantation after oxygenated machine perfusion preservation with Custodiol-N solution. *Transpl Int* 2015; 28: 1102–1108
- [12] Hoyer DP, Paul A, Minor T. Prediction of hepatocellular preservation injury immediately before human liver transplantation by controlled oxygenated rewarming. *Transplant Direct* 2016; 3: e122
- [13] Lürer B, Koetting M, Efferz P et al. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int* 2010; 23: 944–950
- [14] Gallinat A, Paul A, Efferz P et al. Hypothermic reconditioning of porcine kidney grafts by short-term preimplantation machine perfusion. *Transplantation* 2012; 93: 787–793
- [15] Minor T, Manekeller S, Sioutis M et al. Endoplasmic and vascular surface activation during organ preservation: refining upon the benefits of machine perfusion. *Am J Transplant* 2006; 6: 1355–1366
- [16] Schlegel A, Kron P, Graf R et al. Warm vs. cold perfusion techniques to rescue rodent liver grafts. *J Hepatol* 2014; 61: 1267–1275

- [17] Brockmann J, Reddy S, Coussios C et al. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg* 2009; 250: 1–6
- [18] Minor T, Efferz P, Fox M et al. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant* 2013; 13: 1450–1460
- [19] Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF et al. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med* 1968; 278: 608–610
- [20] OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report Kidney. <https://unos.org/about/annual-report/2016-annual-report/> (Besucht: 25.2.2018)
- [21] Moers C, Smits JM, Maathuis MH et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 7–19
- [22] Lodhi SA, Lamb KE, Uddin I et al. Pulsatile pump decreases risk of delayed graft function in kidneys donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2012; 12: 2774–2780
- [23] Gill J, Dong J, Eng M et al. Pulsatile Perfusion Reduces the Risk of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplants, Irrespective of Donor Type and Cold Ischemic Time. *Transplantation* 2014; 97: 668–674
- [24] Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *Am J Transplant* 2013; 13: 1246–1252
- [25] Hosgood SA, Saeb-Parsy K, Wilson C et al. Protocol of a randomised controlled, open-label trial of ex vivo normothermic perfusion vs. static cold storage in donation after circulatory death renal transplantation. *BMJ Open* 2017; 7: e012237
- [26] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F et al. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 24–33
- [27] Blok JJ, Braat AE, Adam R et al. European Liver Intestine Transplant Association Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee; Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl* 2012; 18: 112–119
- [28] Braat AE, Blok JJ, Putter H et al. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012; 12: 2789–2796
- [29] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010; 10: 372–381
- [30] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant* 2015; 15: 161–169
- [31] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 1779–1787
- [32] Nasralla D, Friend P. Outcomes from a Multinational Randomised Controlled Trial Comparing Normothermic Machine Perfusion with Static Cold Storage in Human Liver Transplantation. *ILTS* 2017 (O-9)
- [33] Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS et al. Primary Graft Dysfunction and long-term Pulmonary Function After Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1004–1011
- [34] Diamond JM, Lee JC, Kawut SM et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 527–534
- [35] Cypel M, Yeung JC, Liu M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1431–1440
- [36] Sanchez PG, Davis RD, D’Ovidio F et al. The NOVEL Lung Trial One-Year Outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: S71–S72 [www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(14\)00240-X/fulltext](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(14)00240-X/fulltext) (Besucht: 7.12.2017)
- [37] Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 2012; 380: 1851–1858
- [38] Warnecke G, Van Raemdonck D, Smith MA et al. Normothermic ex-vivo preservation with the portable Organ Care System Lung device for bilateral lung transplantation (INSPIRE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 study *Lancet Respir Med* 2018 Published Online April 9, 2018
- [39] Loor G, Warnecke G, Smith M et al. The OCS Lung EXPAND International Trial Interim Results. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: S68–S69
- [40] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1244–1254
- [41] Rylski B, Berchtold-Herz M, Olschewski M et al. Reducing the ischemic time of donor hearts will decrease morbidity and costs of cardiac transplantations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 945–947
- [42] Goldsmith KA, Demiris N, Gooi JH et al. Life-years gained by reducing donor heart ischemic times. *Transplantation* 2009; 87: 243–248
- [43] Ardehali A, Esmailian F, Deng M et al. PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385: 2577–2584
- [44] García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 2099–2105
- [45] García Sáez D, Zych B, Mohite PN et al. LVAD Bridging to Heart Transplantation With Ex Vivo Allograft Preservation Shows Significantly Improved Outcomes: A New Standard of Care? *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34 (Suppl): S95
- [46] OPS-Code 2018. www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2018/ (Besucht: 25.2.2018)