

transplant report



Vorwort	S. 2
Das Transplantationszentrum Tübingen stellt sich vor	S. 3
2. Internationales Tübingen Kurzdarmsyndrom-Symposium Zwischen künstlicher Ernährung und Darmtransplantation	S. 5
Erste Darmtransplantation bei einem Kind in Deutschland — Lenie geht es gut!	S. 9
Mariendistelextrakte zur Therapie der chronischen Hepatitis C - auch nach Lebertransplantation?	S. 10
Ergebnisse der Pankreas- Transplantation durch neue Technik deutlich verbessert	S. 12
Leber- und Darmtransplantation im Kindesalter: Von der Immunsuppression zur spenderselektiven Toleranz	S. 13
Nierenlebendspende - spielt die Blutgruppe noch eine Rolle?	S. 15



Verehrte Patientinnen und Patienten, Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde und Gönner des Transplantationszentrums Tübingen,

mit diesem nun zum ersten Mal erscheinenden „Tübinger Transplant Report“ möchten wir Ihnen breitere Einsicht in unser Zentrum ermöglichen und die Aktivitäten sowie Ergebnisse vorstellen. In den letzten Jahren ist es uns gelungen, mit den kooperierenden Kliniken und Instituten ein exzellentes Transplantationszentrum für alle abdominalen Organe bei Kindern und Erwachsenen aufzubauen. Besonders hervorzuheben dabei ist die Darmtransplantation, das pädiatrische Lebertransplantationsprogramm und die blutgruppeninkompatible Nierentransplantation sowie die Transplantation hochimmunisierter Patienten mit überdurchschnittlich guten Behandlungsergebnissen.

Darüber hinaus sollen für Sie in dem zwei Mal jährlich erscheinenden Report relevante Informationen nationaler- und internationaler Tagungen und der aktuellen Literatur zusammengefasst werden.

Ebenso werden die Mitarbeiter der jeweiligen Kooperationspartner mit ihren Schwerpunkten und Kontaktdaten aufgeführt. Zuletzt möchte ich mich im Namen des Zentrums für Ihre Mitarbeit, Ihr Vertrauen und Ihre kontinuierliche Unterstützung bedanken. Sollten Sie Wünsche und Anregungen haben, so lassen Sie mich das wissen.

Ihr

Prof. A. Königsrainer
Leiter des Transplantationszentrums Tübingen



Das Transplantationsteam

Das Transplantationszentrum Tübingen stellt sich vor

PD Dr. med. Silvio Nadalin, Leitender OA TZT, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen



Das Transplantationszentrum am Universitätsklinikum Tübingen basiert auf einer äußerst intensiven Kooperation von ca. 15 Disziplinen, die den ganzheitlichen Charakter unserer Patientenversorgung unterstreicht. Neben den internistischen Fächern Nephrologie, Hepatologie, Gastroenterologie und Kardiologie, tragen auch die Kollegen der Psychiatrie, der Suchtberatung und der Psychosomatik vor und nach Transplantation entscheidend zum Erfolg bei. Eine wesentliche Rolle nehmen die Pädiatrie, die Radiologie, die Anästhesie, die Pathologie und, last but not least, die Pflege ein, die unsere Patienten vor und nach der Transplantation qualifiziert betreuen, sowie die Zentrumsmitarbeiterinnen, die unsere Wartelisten und den Kontakt mit Eurotransplant und der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) koordinieren und pflegen.

In Tübingen werden alle Bauchorgane bei Erwachsenen und Kindern transplantiert

Als multimodales, interdisziplinäres Transplantationszentrum transplantieren wir, als einziges Zentrum in Deutschland, alle Bauchorgane in unterschiedlichen Kombinationen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern: Leber, Niere, Pankreas, Darm und Mehrorgane. Dabei werden sowohl postmortal entnommene Organe als auch, wenn möglich, Organe von Lebendspendern transplantiert (i.e. Leber und Niere).

1) Transplantation postmortaler Organe

Unsere Patienten werden nach entsprechender interdisziplinärer Evaluierung und Aufklärung sowie ggf. spezifischer Vorbereitung bei Eurotransplant gelistet. Unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien werden die Organe zugeteilt. Es ist bekannt, dass die Zahl der Spenderorgane aktuell nicht ausreicht, um alle

Organ und Art der Transplantation	Anzahl
Leber gesamt	345
Voll	292
SPLIT	27
LDLT	26
Leber Erwachsene	299
Voll	280
SPLIT	11
LDLT	8
Leber Kinder (<= 16J)	46
Voll	12
SPLIT	16
LDLT	18
Pankreas	51
SPK/PAK/PA	38/4/7
Inselzell	1
Nieren gesamt	353
LDNTx	74
Niere Erwachsene	335
≥ 65 Jahre	76
Erwachsene LDNTx	73
Niere Kinder (<= 16J)	18
Kinder LDNTx	1
Darm / MV	12
MV	6
Kinder (<= 16J)	3
Gesamt	762

SPK: Simultane Pankreas-Nieren Transplantation
 PAK: Pankreas-nach-Nieren Transplantation
 PA: Alleinige Pankreastransplantation
 MV: Multiviszeral-Tx
 LDLT: Leberlebendtransplantation
 LDNTx: Nierenlebendtransplantation

Tab. 1: Tab. 1: Organ und Art der Transplantation von April 2004 bis Mai 2011

Patienten zeitgerecht mit einem Organ zu versorgen, was zuletzt zu längeren Wartezeiten und leider auch zum Tod auf der Warteliste führen kann. Eine besondere Rolle kommt den Kindern zu (s. Tabelle 1). Sie werden von unseren pädiatrischen Gastroenterologen, Hepatologen und Nephrologen vorbereitet und nachbetreut. Wenn für ein Kind auf der Leberwarteliste beispielsweise kein passendes ganzes Organ zur Verfügung gestellt wird, kann u.U. eine geeignete Leber gesplittet werden, und mit den beiden Splits werden zwei Kinder oder ein Kind und ein Erwachsener versorgt.

2) Lebendspende von Leber und Niere

Aufgrund der wachsenden Organknappheit muss zunehmend die Möglichkeit einer Lebendspende evaluiert werden. Hier besteht eine Einschränkung durch die Notwendigkeit der Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Um diese Grenze zu überwinden, ist in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik, Abteilung IV (Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten) in Tübingen seit einigen Jahren die blutgruppeninkompatible Nierenlebenspende nach vorheriger gezielter Empfänger-konditionierung etabliert worden.

Die Zahl der Spenderorgane reicht bei Weitem nicht aus.

Die Leberlebenspende wird in Tübingen seit 2004 angewandt und ist inzwischen fest etabliert. Bei diesem Verfahren wird dem gesunden Lebendspender ein Teil der Leber entnommen und auf den Empfänger übertragen.

3) Klinische Studien und Grundlagenforschung

Zur ständigen Verbesserung der Ergebnisse, insbesondere der Langzeitfunktion der Organe wird die Wirksamkeit neuer sicherer Medikamente zur Immunsuppression im Rahmen klinischer Studien

erprobt. Die Koordination dieser meist internationalen Studien erfolgt durch die ebenfalls zur Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie gehörende Studienzentrale.

Weitere Schwerpunkte sind die Erforschung des akuten Leberversagens, Projekte zur Inselzelltransplantation und zur stammzellbasierten Immunsuppression.

Es ist uns ein Anliegen, den zahlreichen zuweisenden und / oder nachbetreuenden Kliniken, Ärzten und sonstigen medizinischen Einrichtungen außerhalb des UKT für die langjährige gute Zusammenarbeit und für das uns entgegengebrachte Vertrauen zum Wohle unserer gemeinsamen Patienten zu danken. ■

Impressum

Herausgeber:

Transplantationszentrum
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D - 72016 Tübingen

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. Alfred Königsrainer
PD Dr. Georg Lamprecht
Dr. Peter Petersen

Layout:

Hannes Schramm

Druck:

Maier GmbH, Rottenburg a/N

Auflage:

5000 Stück

Titelbild:

Dr. Andreas Busch

Fotos/Grafiken:

Dr. Andreas Busch	S. 9 Abb. 2
Dr. Paolo Girotti	S. 12
Andreas Reeg	S. 9 Abb. 1
Hannes Schramm	S. 2
	S. 5 Abb. 1
	S. 6 Abb. 2
	S. 7 Abb. 3
	S. 8
	S. 10 Abb. 1; 2

© Universitätsklinikum Tübingen 2011

2. Internationales Tübinger Kurzdarmsyndrom-Symposium Zwischen künstlicher Ernährung und Darmtransplantation

PD Dr. med. Georg Lamprecht, Kommissarischer Leiter, Innere Medizin I - Universitätsklinikum Tübingen



Das Universitätsklinikum Tübingen ist das einzige Zentrum in Deutschland, das sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern Darmtransplantationen und sogenannte kombinierte Darmtransplantationen, also die Transplantation von Darm und Leber sowie gelegentlich auch Magen und Bauchspeicheldrüse, durchführt. Hierbei handelt es sich insgesamt um seltene Eingriffe, die bei Versagen der Darmfunktion wegen eines Kurzdarmsyndroms durchgeführt werden müssen, wenn die künstliche Ernährung zu scheitern droht. Diese Operationen sind technisch schwierig und auch die Betreuung der Patienten vor und nach der Transplantation bedarf eines Teams mit Spezialkenntnissen und Erfahrung.

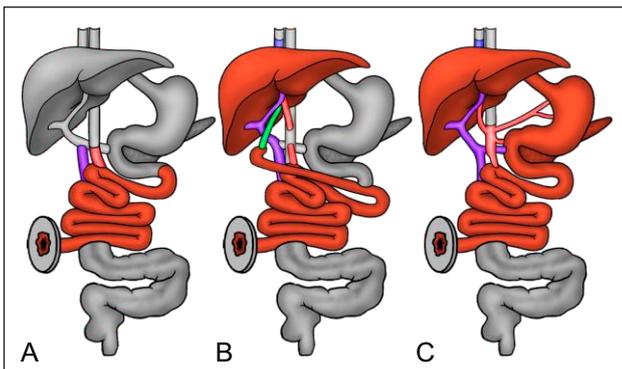


Abb. 1: Unterschiedliche Formen der Darmtransplantation.

- A: isolierte Dünndarmtransplantation,
B: kombinierte Transplantation von Dünndarm und Leber,
C: Multivisceraltransplantation von Magen, Zwölffingerdarm, Bauchspeicheldrüse, Leber und Dünndarm. In Tübingen werden neuerdings auch Teile des Dickdarms in eine Darmtransplantation einbezogen.

In Tübingen ist die Darmtransplantation daher in ein übergreifendes Konzept eingebunden, das die Behandlung des Kurzdarmsyndroms, die künstliche Ernährung, die operative Rekonstruktion ohne Transplantation, die Transplantation und die Nachbetreuung nach Transplantation umfasst. Dabei arbeiten die Medizinische Klinik (Schwerpunkt Gastroenterologie), die Kinderklinik und die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie eng zusammen.

Darmtransplantation bei Scheitern einer künstlichen Ernährung

Wie bei der Transplantation anderer Organe auch, ist es eigentlich Ziel, die Transplantation durch medikamentöse Therapie und andere Verfahren zu vermeiden. Nur wenn sich eine nicht behebbare Organfunktionsstörung ergibt, bedarf es der Transplantation. Für die Darmtransplantation sind die Kriterien noch strenger definiert und hier wird die Transplantation nur als gerechtfertigt gesehen, wenn die künstliche Ernährung als Ersatzverfahren für die normale Funktion des Dünndarms zu scheitern droht:

- drohendes Leberversagen infolge der Kurzdarmsituation und/oder der künstlichen Ernährung
- häufige oder komplikativ verlaufende Sepsis als Folge eines zentralen Venenkatheters für die künstliche Ernährung
- zunehmende Thrombosen der großen venösen Gefäße, in denen solche Katheter liegen

Für die Prognose der Patienten mit einem schweren Kurzdarmsyndrom kommt daher der Behandlung möglicher Komplikationen eine herausragende Bedeutung zu. Am 5. Februar 2011 haben die Medizinische Klinik (Schwerpunkt Gastroenterologie), die Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie und die Universitätskinderklinik gemeinsamen das zweite Tübinger Symposium zum Thema Kurzdarmsyndrom ausgerichtet – diesmal mit Schwerpunkt auf dem Management der Komplikationen. Geladen waren als Referenten nationale und internationale Spezialisten und als Gäste und Zuhörer Allgemeinärzte, Internisten, Chirurgen, Transplantationschirurgen, Kinderärzte und – last but not least – die betreuenden Ärzte unserer Patienten.

Einschätzung der Notwendigkeit zur Darmtransplantation schwierig

Prof. Pironi, der an der Universität in Bologna das Italienische Kurzdarmszentrum leitet, hielt den einführenden Vortrag über den Zusammenhang zwischen der Ursache eines Darmversagens, den Komplikationen und der Prognose dieses Krankheitsbildes. Seine international beachteten Arbeiten verdeutlichen, wie wichtig es ist, einerseits die Häufigkeit von Komplikationen gering zu halten und andererseits im Krankheitsverlauf immer wieder kritisch die Frage zu stellen, ob eine Transplantation notwendig ist, um hierfür den richtigen Zeitpunkt zu bestimmen.

Individuelle künstliche Ernährung und neue Medikamente

Die Resorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Darm ist bei Kurzdarmpatienten in besonderer Weise gestört. Die Problematik kann durch eine für den einzelnen Patienten individuell zusammenge-

stellte künstliche Ernährung (sogenanntes Compounding) meist gut kompensiert werden. In der von PD Dr. Lamprecht geführten Spezialsprechstunde für Kurzdarmpatienten kommen diese Methoden zur Anwendung. Hier werden Patienten vor der Transplantation untersucht und nach der Transplantation ambulant betreut. Schließlich ist in den vergangenen Jahren ein neues Medikament entwickelt worden, das die Wasser- und Salzresorption aus dem Darm deutlich verbessert. Tübingen war an der klinischen Testung dieses Wirkstoffes, Teduglutide, beteiligt. Mit der Markteinführung wird im Jahr 2012 gerechnet.

Katheter sind die Achillesferse der künstlichen Ernährung

Infektionen und andere Probleme mit den Venenkathetern, über die die künstliche Ernährung verabreicht wird, sind die häufigsten Komplikationen bei Kurzdarmpatienten. Prof. Wanten aus den Niederlanden besitzt hier besondere Kenntnisse und Erfahrungen. Seine Arbeitsgruppe hat gezeigt, daß wiederkehrende Infektionen durch Blocken der Katheter mit einer lokal wirkenden Substanz, Taurolidin, verhindert werden können. Taurolidin (Taurolock®) wird auch in Tübingen häufig verwendet.

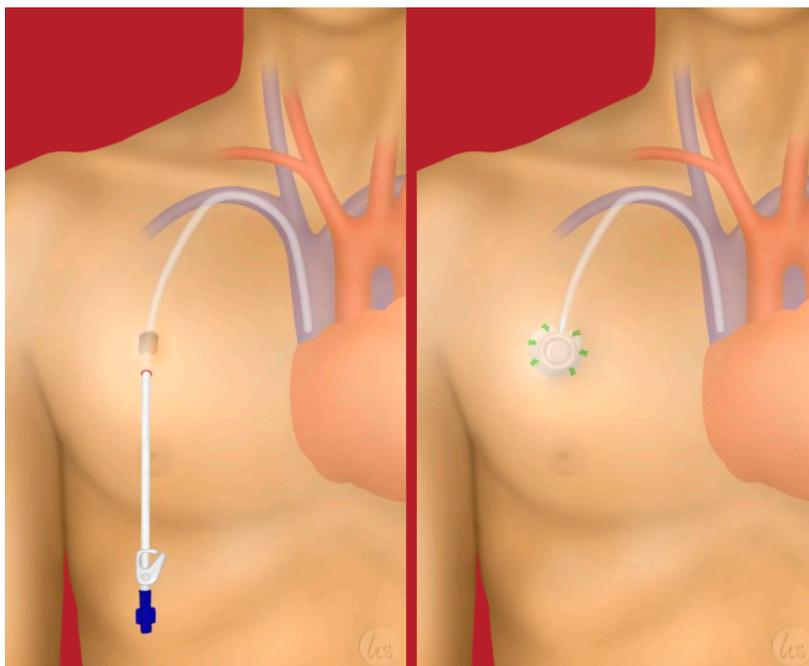


Abb. 2: Hickman/Broviac-Katheter (links) und Port (rechts). Beide Kathetersysteme haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Die Infekthäufigkeit ist bei Hickman/Broviac-Kathetern niedriger.

Künstliche Ernährung bei Kindern besonders anspruchsvoll

Dr. Busch, der in der hiesigen Kinderklinik die Kurzdarmsprechstunde leitet, berichtete über spezifische Probleme bei Kindern unter künstlicher Ernährung und über spezifische Prophylaxe und Therapie. Die D-Laktatazidose ist selten, aber auch sehr spezifisch und in der Akutsituation ein dringlich zu diagnostizierendes Problem. Vorgestellt wurden neue Konzepte der parenteralen Ernährung, wie Stoffwechselstörungen am Anfang und am Ende der Infusion vermeiden können (sogenanntes Ramping) und Überlegungen dazu, wie der Rhythmus von künstlicher Ernährung gestaltet werden kann (sogenanntes parenteral nutrition free interval).

Kurzdarmsyndrom und Morbus Crohn – eine besondere Situation

In Tübingen gibt es eine seit Jahrzehnten etablierte, große Spezialambulanz für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa). Bei etwa einem Drittel unserer Kurzdarmpatienten stellt der Morbus Crohn die zugrunde liegende Ursache dar. Herr Dr. Pape aus dem Kurzdarmzentrum in Berlin berichtete über das Management bei Patienten mit einem Morbus Crohn und einem Kurzdarmsyndrom. Diskutiert werden mögliche gemeinsame Ursachen beider Erkrankungen, spezifische Komplikationen eines derangierten Immunsystems und Überlegungen zum Zusammenhang von Morbus Crohn und Abstoßungsproblemen nach Darmtransplantation.

Wiederherstellende Darmoperationen

Im Rahmen eines Rehabilitationsansatzes werden in Tübingen Operationen durchgeführt, um die funktio-

nelle Reserven auszunutzen um das Kurzdarmsyndrom zu verbessern. Gemeint ist ein Wiederherstellen der Darmkontinuität in Situationen, bei denen ein künstlicher Darmausgang oder Darmfisteln vorliegen und jenseits des Stomas noch Darmabschnitte vorhanden sind, die durch eine Operation wieder funktionsfähig gemacht werden können. Meist lässt sich

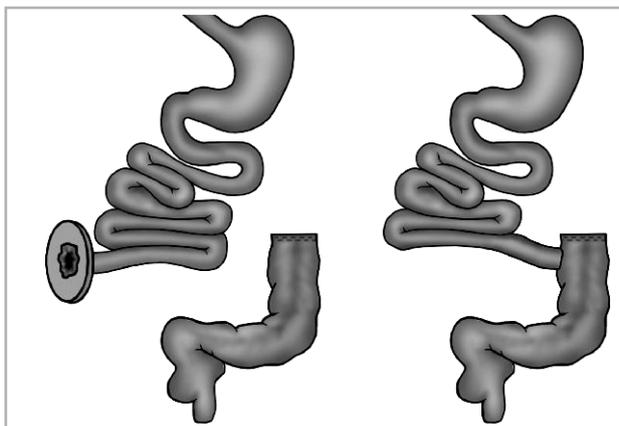


Abb. 3: Prinzip des Wiederherstellens der Darmkontinuität. In der dargestellten Situation wird lediglich das Colon wieder in Kontinuität gebracht; oft lassen sich aber auch distale, „abgehängte“ Dünndarmabschnitte reanastomosieren

hierdurch eine nachhaltige Verbesserung erreichen. Diese Operationen gelten als technisch schwierig, da die Patienten oft mehrfach voroperiert sind. Frau PD Dr. Witte aus der hiesigen Chirurgie berichtete über die spezifischen Erfahrungen, spezifischen Herangehensweisen und die Notwendigkeit, alle Informationen der vorangegangenen Operationen zusammenzutragen.

Darmverlängerungsoperationen – besonders für Kinder

Prof. Wessel, Chirurg an der Universitätskinderklinik in Mannheim, berichtete über die faszinierende Chirurgie der Darmverlängerung, die in zwei verschiede-

nen Techniken (Bianchi- Procedure und STEP) vor allen Dingen bei Kindern durchgeführt wird. Er demonstrierte in eindrücklicher Weise, wie erfolgreich eine solche technisch überaus anspruchsvolle Operation sein kann.

Darmtransplantation mit oder ohne Leber – eine ungelöste Frage

Eine sehr schwierige und bis dato nicht abschließend gelöste Frage ist, wann der Darm allein transplantiert werden kann und wann in Folge eines bereits eingetretenen Leberschadens die Leber mit transplantiert werden muß. Die Situation stellt sich bei Erwachsenen und Kindern grundsätzlich unterschiedlich dar, weil die kindliche Leber viel empfindlicher auf das Versagen der Darmfunktion und auf die künstliche Ernährung reagiert als die Leber des Erwachsenen.

Diese enorm schwierige, kontroverse und im Einzelfall letztlich nur individuell zu entscheidende Frage wurde von PD Dr. Nadalin aus der hiesigen Transplantationschirurgie aufgegriffen. Es wurden die unterschiedlichen Aspekte diskutiert und die Schwierigkeiten in der prognostischen Einschätzung einer Leberschädigung spezifisch in der Situation des Kurzdarmsyndroms dargestellt. In Tübingen wurden etwa 50% der Darmtransplantationen als kombinierte Transplantationen durchgeführt.

Komplikationen nach der Darmtransplantation – Expertenwissen aus erster Hand

Prof. Matsumoto leitet das Transplantationsprogramm an der Georgetown University in Washington DC, wo ebenfalls Erwachsene und Kinder transplantiert werden. Er hat alle Komplikationen in einer Datenbank erfasst und in Tübingen erstmals vorgelesen. Die Kenntnis dieser spezifischen Probleme macht ihre ziel- und zeitgerechte Behandlung einfa-

cher. Andererseits verdeutlichte Prof. Matsumoto, dass die Darmtransplantation eine besondere Herausforderung für alle Beteiligten - vor allem natürlich den Patienten - darstellt und ein intensives Monitoring erfordert.

Zusammenfassend war das zweite Tübinger Symposium zum Thema Kurzdarmsyndrom ein mindestens ebenso großer Erfolg wie das im Jahr 2010. Es hat allen Beteiligten neue Aspekte und neue Ansätze gezeigt und gleichzeitig daran erinnert, dass auf diesem Gebiet noch viel zu tun ist. Mit diesem Team sehen wir uns in Tübingen hierfür optimal aufgestellt. ■



Die Damen der Transplantations-Hotline

Erste Darmtransplantation bei einem Kind in Deutschland — Lenie geht es gut!

Dr. med. Andreas Busch, Gastroenterologie und Hepatologie, Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Tübingen



Vor zwei Jahren wurde Lenie in Tübingen ein Darm transplantiert – zum ersten Mal bei einem Kind in Deutschland. Heute spielt sie mit ihren Freunden, tobt im Garten, fährt Fahrrad und geht in den Kindergarten, die Familie ist sehr glücklich.



Lenie beim "Frühstück" mit ihrem "alten Darm"

Bei Lenie fehlte das darmeigene Nervensystem seit Geburt komplett. Wiederholte Bauchoperationen, Stomata, ausschließliche parenterale Ernährung, Klinikaufenthalte und zunehmende Bauchschmerzen und Komplikationen waren die Folge. Lenie hat nie lernen können zu essen.

Nach umfangreichen Voruntersuchungen und Gesprächen entschlossen sich die Eltern, eine Darmtransplantation zu wagen. Nach relativ kurzer Wartezeit von 3 Monaten konnte das damals 3½ jährige Mädchen dann im Juni 2009 in einer achtstündigen OP erfolgreich in Tübingen transplantiert werden. Die ersten und entscheidenden Wochen nach Transplantation verliefen ohne relevante Probleme.

Erfreulicherweise nahm der „neue“ Darm schnell seine Funktion auf, er verdaute und transportierte die Nahrung ganz normal. Und drei Monate nach Transplantation braucht das Kind keine Infusionsernährung mehr – ein großer Moment für alle Beteiligten.

Lenie begann das Essen zu lernen, sie liebte Butter pur und rohe Nudeln. Heute isst sie fast alles mit großer Freude.

Lenie hatte nie gelernt zu essen – jetzt kann sie es

Ein Jahr nach der Transplantation sagt Lenies Mutter: „Sie hat definitiv ein neues Leben“. Das Mädchen wächst und entwickelt sich gut und hat sich auch an die regelmäßigen Medikamente gewöhnt. Die Familie hat die Entscheidung zur Transplantation kein einziges Mal bereut.

In Deutschland gibt es schätzungsweise 300 Kinder mit chronischem Darmversagen, entweder ist der Darm zu kurz oder nicht vorhanden (Kurzdarm-Syndrom), oder er ist funktionslos.



Lenie mit ihrer Mutter 12 Monate nach OP

Bei vielen dieser Kinder kann durch spezielle Therapie und besondere Operationen langfristig eine ausreichende Verdauungsfunktion erreicht werden, wenn sie im Rahmen eines Rehabilitationsprogramm für chronisches Darmversagen bei Kindern, wie z.B. an der Kinderklinik in Tübingen, betreut werden. Für einige Kinder ist die Darmtransplantation die längerfristig einzige realistische Option. ■

Mariendistelextrakte zur Therapie der chronischen Hepatitis C – auch nach Lebertransplantation?

Dr. med. Christoph Berg, Innere Medizin I - Universitätsklinikum Tübingen



Silymarin als Extrakt der Mariendistel (*Silybum marianum*) (Abb. 1) wird schon seit Jahrzehnten zur Therapie chronischer Lebererkrankungen wie z. B. auch der Hepatitis C Virusinfektion eingesetzt. Das in oraler Form (z. B. als Kapsel) verabreichte Silymarin stellt dabei eine Mischung aus verschiedenen Flavonolignanen dar, mit den Hauptkomponenten Silibinin A und B. Diesen Präparaten wird unter anderem durch eine Förderung des Galleflusses und der Blutzirkulation in der Leber eine allgemein leberstärkende und die Entgiftungsfunktion der Leber unterstützende Wirkung zugeschrieben. Der für die Leber günstige Effekt dieser Präparate ist allerdings – trotz breiter Anwendung – bis zum heutigen Tage umstritten, da sich ein tatsächlich positiver Effekt für die Leber in größeren Studien bisher nicht eindeutig nachweisen ließ.



Abb. 1: Mariendistel (*Silybum marianum*)

Es ist bekannt, dass das oral verabreichte Silymarin, dank seiner schlechten Wasserlöslichkeit, nur in geringen Konzentrationen in den Körper aufgenommen wird. In neueren Untersuchungen wurde deshalb der Effekt einer intravenös verabreichten hochkonzentrierten Silibinin-Lösung zur Therapie der chronischen Hepatitis C untersucht. In einer viel

beachteten Studie aus der Arbeitsgruppe von Prof. Ferenci vom Universitätsklinikum Wien ließ sich erstmals und überraschenderweise eine starke Hemmung der Hepatitis C Virusvermehrung nach intravenöser Silibinin-Gabe nachweisen. Zudem konnten deutlich bessere Heilungsraten der Hepatitis C beobachtet werden, wenn Silibinin intravenös für 14 Tage in Kombination mit der Standardtherapie der Hepatitis C (pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin für 48 Wochen) verabreicht wurden⁽¹⁾. Dabei traten bis auf milde gastrointestinale Beschwerden bisher keine wesentlichen Nebenwirkungen auf.

Intravenös verabreichtes Silibinin hemmt die Hepatitis C Virusvermehrung

Inzwischen wurden auch Fortschritte erzielt bei der Entschlüsselung der Mechanismen, über die Silibinin antiviral wirkt. Silibinin ist ein direkter Hemmstoff der Hepatitis C Virus eigenen RNA-Polymerase und

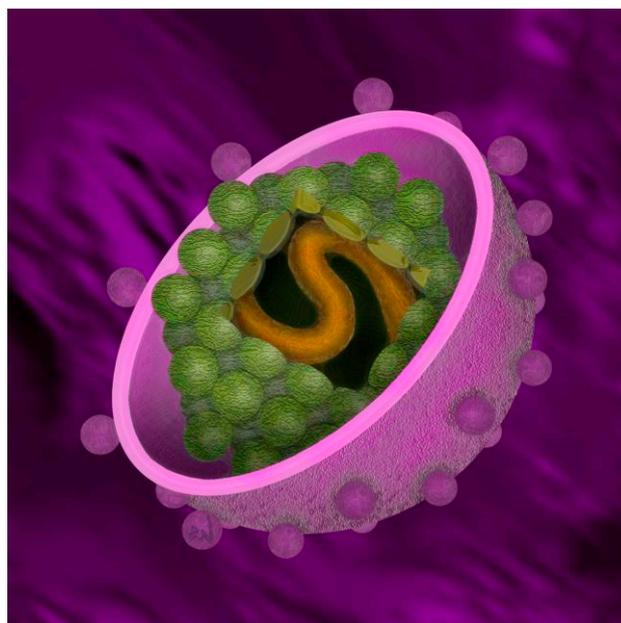


Abb. 2: Modell eines Hepatitis-C-Virus (HCV)

hemmt damit ein für die Vermehrung des Hepatitis C Virus entscheidendes Enzym. Unter anderem scheint Silibinin zudem einen blockierenden Effekt auf das Eindringen des Hepatitis C Virus in die Leberzelle auszuüben.

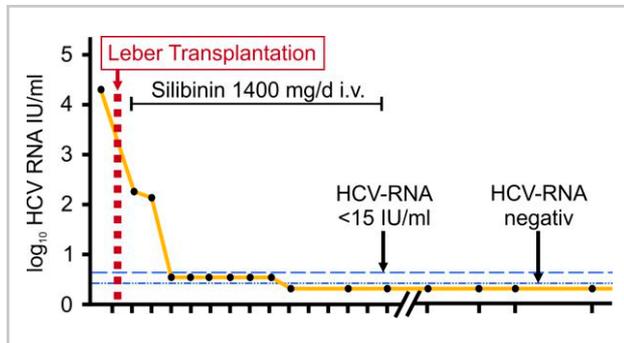


Abb. 3: Abfall der HCV-Viruslast nach Lebertransplantation unter 14tägiger Monotherapie mit intravenösem Silibinin. Dauerhaft fehlender Nachweis von HCV-RNA im Blut ab Tag 9 nach LTx⁽²⁾.

In zwei erst kürzlich veröffentlichten Fallstudien wurde der potentiell protektive Effekt einer Silibinin-Infusion im Hinblick auf eine Hepatitis C Reinfektion der Transplantatleber untersucht: In der einen Studie wurden einem 57jährigen Mann mit einer Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C (Genotyp 3) 8 Stunden nach orthotoper Lebertransplantation (LTx) und dann folgend für 14 Tage jeweils Silibinin-Infusionen verabreicht. Unter dieser Monotherapie ließ sich bereits 9 Tage nach LTx kein Hepatitis C Virus im Blut des Patienten mehr nachweisen (Abb. 3). In den Kontrollen bestätigte sich dieser Befund, so dass bei fehlendem Virusnachweis im Blut 6 Monate nach LTx von einer erstmals erfolgreichen prophylaktischen Therapie der Hepatitis C nach LTx ausgegangen werden kann⁽²⁾.

Silibinin kann das Hepatitis C Rezidiv in der transplantierten Leber verhindern

In der zweiten Studie wurde bereits 15 Tage vor LTx mit Silibinin-Infusionen begonnen; diese wurden dann bis 25 Tage nach LTx fortgeführt (Abb. 4). Auch bei diesem 46jährigen Mann mit einer chronischen Hepatitis C (Genotyp 1a/4) konnte eine Reinfektion der transplantierten Leber mit Hepatitis C im Verlauf dauerhaft verhindert werden⁽³⁾.

Beide Fälle sind umso bemerkenswerter, da bislang keine erfolgreichen Therapieansätze zur Verhinderung einer erneuten Infektion der Leber mit Hepatitis C nach LTx existieren. In zukünftigen Studien muss sich nun erweisen, was der beste und erfolgreichste Weg für eine Behandlung der Hepatitis C mit Silibinin im Kontext einer Lebertransplantation darstellt.

Zusammengefasst erscheint die intravenöse Behandlung mit Silibinin ein vielversprechendes Therapiekonzept für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C. Weitere Studien mit dieser Substanz werden folgen und es bleibt zu hoffen, dass Silibinin - auch dank des zu erwartenden günstigen Nebenwirkungs- und Interaktionsprofils - zukünftig eine wichtige Bereicherung für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C vor und nach Lebertransplantation darstellen wird.

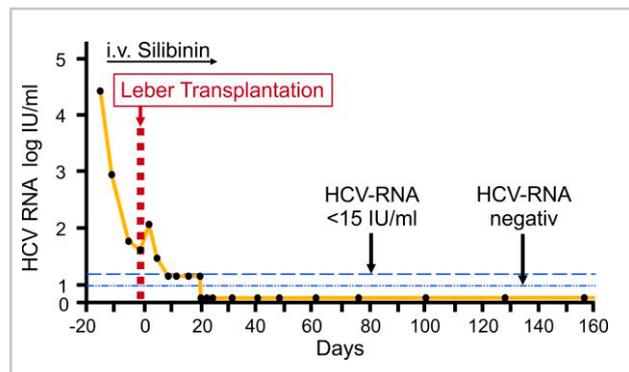


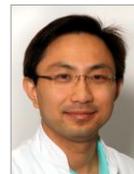
Abb. 4: Abfall der HCV-Viruslast während einer Monotherapie mit Silibinin 15 Tage vor Lebertransplantation (LTx) bis 25 Tage nach LTx. Ab Tag 20 nach LTx fehlender Nachweis von HCV-RNA im Blut⁽³⁾.

Literatur:

1. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, Rutter K, Beinhardt S, Hofer H, Schöniger-Hekele M, Holzmann H, Steindl-Munda P. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated 1 interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1561-7.
2. Neumann UP, Biermer M, Eurich D, Neuhaus P, Berg T. Successful prevention of hepatitis C virus (HCV) liver graft reinfection by silibinin mono-therapy. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):951-2.
3. Beinhardt S, Rasoul-Rockenschau S, Scherzer TM, Ferenci P. Silibinin monotherapy prevents graft infection after orthotopic liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011 Mar;54(3):591-2. ■

Ergebnisse der Pankreas-Transplantation durch neue Technik deutlich verbessert

Dr. med. Jun Li, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen

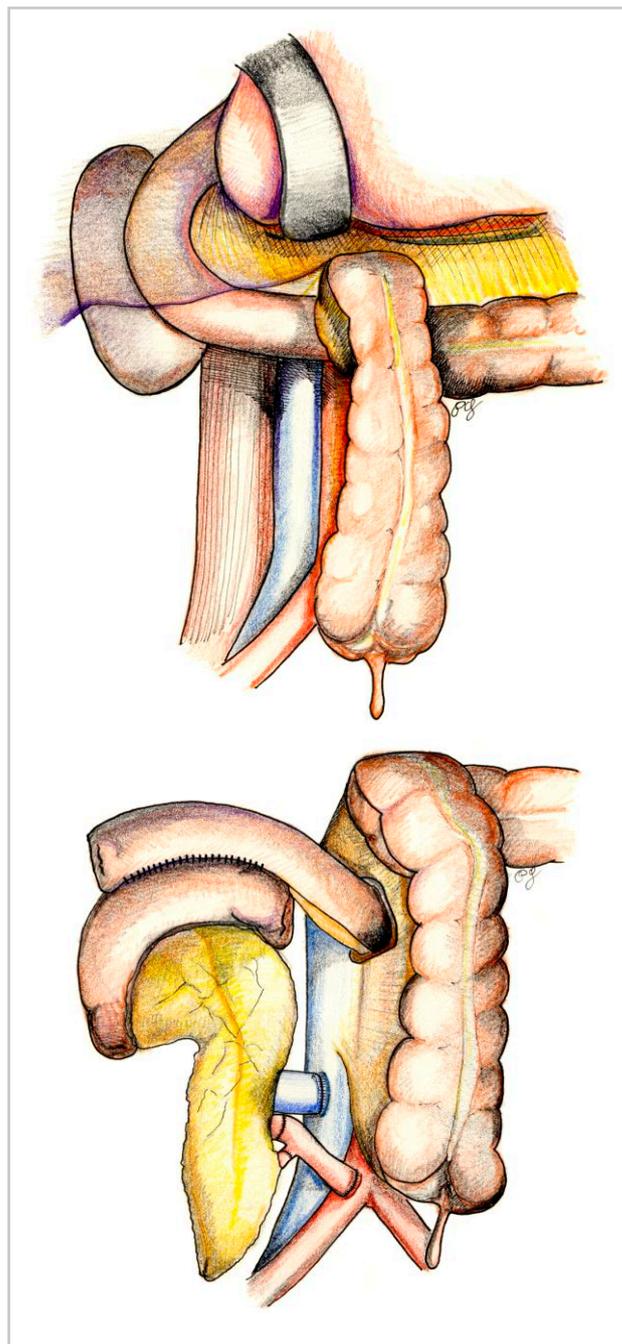


Die erste Pankreastransplantation beim Menschen zur Behandlung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus wurde 1966 durchgeführt. Durch die Optimierung der Operation, der Immunsuppression und des gesamten Transplantationsmanagements konnten die Ergebnisse der Pankreastransplantation kontinuierlich verbessert werden, so dass heute Transplantatfunktionsraten von bis zu 90% möglich sind.

Die häufigste Indikation zur Pankreastransplantation ist bei Diabetespatienten mit fortgeschrittener diabetischer Nephropathie gegeben, denn gerade Diabetiker, die ein Nierenersatzverfahren benötigen, haben ein hohes Risiko weitere lebensbedrohliche Komplikationen zu erleiden. Ebenso ist eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Stabilisierung der Stoffwechsellage zu erwarten.

Das Pankreas wird neuerdings rechts retroperitoneal nach der von U. Boggi beschriebenen Technik implantiert und an die großen Beckengefäße bzw. der Vena cava revascularisiert, die Drainage der Verdauungssäfte erfolgt in den Dünndarm. Nach entsprechender Induktionstherapie mittels eines IL2r-Antikörpers erfolgt die prophylaktische Immunsuppression mit Tacrolimus, Steroiden und Mycophenolat. Dadurch konnte der immunologisch bedingte Transplantatverlust auf unter 5% gesenkt werden.

In Tübingen hat die Pankreastransplantation eine lange Tradition. Die erste kombinierte Pankreas-Nierentransplantation erfolgte bereits 1984. Auch die alleinige Inselzelltransplantation kann am UKT durchgeführt werden. Die Patienten werden grundsätzlich interdisziplinär mit den Diabetologen / Endokrinologen, Nephrologen und Transplantationschirurgen betreut und die Indikation zur Transplantation gestellt. Diese Betreuung umfasst neben der Vorbereitung auf die Transplantation die Auswahl des geeigneten Transplantationsverfahrens und die Nachsorge. Die Transplantatfunktionsraten nach 1 Jahr liegen am UKT nach sorgfältiger Selektion von Spender und Empfänger, Entnahmehirurgenteam und Umstellung der Operationstechnik zuletzt bei 100%. ■



Pankreastransplantationstechnik in Tübingen (modifizierte Boggi Technik): retroperitoneale Implantation mit endokriner systemischer Drainage in die Vena cava inferior und exokriner Drainage in eine nach Y-Roux isolierte Jejunum-Schlinge.

Leber- und Darmtransplantation im Kindesalter: Von der Immunsuppression zur spenderselektiven Toleranz

Dr. med. Ekkehard Sturm, Gastroenterologie und Hepatologie, Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Tübingen



Die Fortschritte in der Transplantationschirurgie und der Einsatz der heute bekannten Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems und Verhinderung einer Abstoßungsreaktion (Immunsuppressiva) haben wesentlich zum Erfolg der Leber- und Darmtransplantation im Kindesalter beigetragen. Zurzeit beträgt das Patienten- und Transplantatüberleben für die isolierte Lebertransplantation (n=47) und für die isolierte Darmtransplantation (n=2) im Kindesalter am UKT 100% (siehe Abbildung 1). Die zunehmende Zahl der Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen, macht deutlich, dass auch langfristig die unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva nicht unterschätzt werden dürfen.

Der Einsatz von Calcineurin Inhibitoren (CNI) zur Immunsuppression, zunächst durch den Wirkstoff Cyclosporin, ermöglichte die Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens nach Lebertransplantation. Die Einführung des Wirkstoffes Tacrolimus, der potenter in der Vorbeugung akuter Abstoßungen ist, ist in den meisten Zentren Europas inzwischen das Basisimmunsuppressivum sowohl bei Leber- wie auch bei darmtransplantierten Kin-

dern. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen insbesondere die Nephrotoxizität (in bis zu 50% der Patienten), Bluthochdruck, Störungen des Nervensystems, Entstehung von lymphomähnlichen Tumoren, Ekzem, Entstehung von Nahrungsmittelallergien und gesteigerter Haarwuchs sowie Zahnfleischwucherungen.

Patienten- und Transplantatüberleben bei isolierter Leber- und Dünndarmtransplantation im Kindesalter beträgt in Tübingen 100%

Zur Induktionstherapie bei Organtransplantation werden inzwischen häufig Antikörperpräparate eingesetzt. Basiliximab verhindert das Wachstum immunaktiver Zellen und hat ein niedriges NW-Profil und erlaubt eine geringere Dosierung der Basisimmunosuppression. Das Präparat ATG (Antithymozyten-Globulin) vermindert ebenfalls die Zahl der immunaktiven Zellen, wird aber wegen Nebenwirkun-

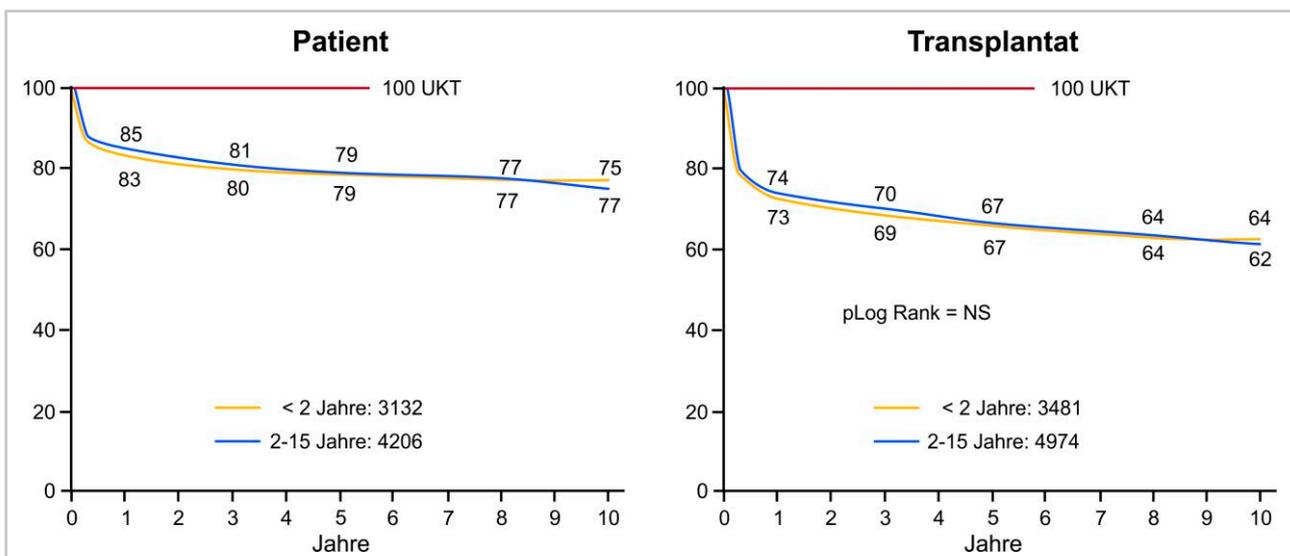


Abb 1: Die Überlebenskurve bezüglich Patienten- und Transplantat („Graft“) überleben nach Lebertransplantation im Kindesalter in allen europäischen Zentren (Mittelwert) im Vergleich zum UKT. Quelle der europäischen Daten: ELTR, www.eltr.org.

gen selektiver eingesetzt, z.B. i.R. einer Darmtransplantation bei Nachweis spezifischer Antikörper, die sich gegen Spendergewebe richten. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen der CNI, z. B. bei bereits bestehenden Nierenfunktionseinschränkungen oder Vorliegen einer Transplantations-assoziierten Lymphomkrankung, können davon profitieren, dass CNI durch die Präparate Mycophenolsäure, Sirolimus oder Everolimus ersetzt werden. Es gibt Hinweise auf günstige Effekte von Sirolimus / Everolimus betreffend der Wachstumshemmung von EBV-infizierten B-Zellen und epithelialer Tumoren.

Durch die Erweiterung des Spektrums der Immunsuppressiva sind die immunaktiven Lymphozyten in den meisten Fällen gut kontrollierbar. Dagegen ist der Beitrag antikörpervermittelter Schädigung der Spenderorgane derzeit nicht klar definiert. Spender-spezifische Antikörper sezerniert durch aktivierte

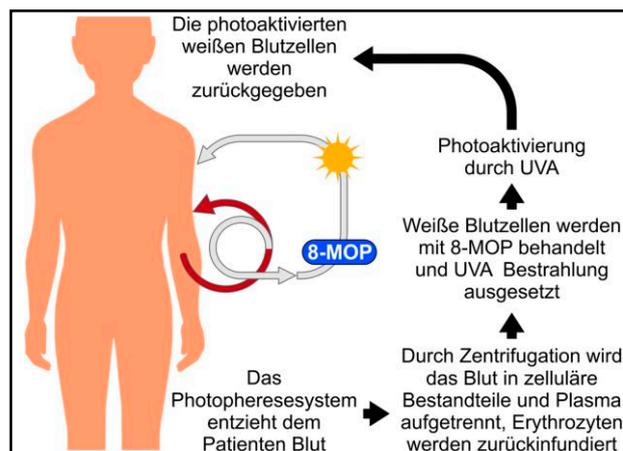


Abb. 2: Knobler et al. (2009) Extracorporeal photopheresis: Past, present and future. *Journal Am Acad Dermatology* 61(4): 653-665

Lymphozyten und Plasma Zellen können die Integrität eines Transplantates, vor allem von Darmgewebe, erheblich schädigen. Daher werden derzeit Präparate wie Rituximab geprüft, die die Zahl der antikörperproduzierenden Zellen vermindern können.

Durch den Einsatz der CNI ist die ausgeprägte akute Abstoßung bei Kindern nach Lebertransplantation selten geworden. Bei Patienten nach Darmtransplantation stellt die akute Abstoßung aber ein

bedrohliches Szenario mit möglichem Verlust des transplantierten Organs dar. Eine mögliche neue Methode bei medikamentenrefraktären Abstoßungsreaktionen stellt die extrakorporale Photopherese dar. Bei der extrakorporalen Photopherese (ECP) (siehe Abbildung 2) werden Leukozyten über eine Zentrifuge vom Vollblut getrennt und in Kombination mit der photosensibilisierenden Substanz 8-Methoxypsoralen (8-MOP) mit UVA-Licht bestrahlt. Im Anschluss werden die Zellen dem Patienten zurückinfundiert. Dadurch wird die Immunreaktion günstig verändert. Das resultiert in einer Regeneration der durch Immunreaktionen geschädigten Organe, z.B bei der Graft-versus-Host Erkrankung nach Stammzelltransplantation und bei therapieresistenten Abstoßungsreaktionen nach Darm- und Lebertransplantation. Weitere Studien müssen die Effektivität und Toleranz dieser am UKT etablierten Therapie untersuchen. Ein weiterer neuer Ansatz in der Immunmodulation nach Transplantation stellt die Zelltherapie durch mesenchymale Stammzellen (MSC) dar. MSC hemmen aktive Zellen der Immunabwehr und fördern Zelltypen, die zur Toleranz transplantierte Organe beitragen. MSC können aus dem Knochenmark von elterlichen Spendern ohne Risiko für den Spender entnommen werden. Der Einsatz der MSC bei Kindern mit GvH Erkrankung nach Stammzelltransplantation ist an der UKT Kinderklinik vielfach durchgeführt worden. Die Anwendung von MSC bei der Lebertransplantation durch Lebendspende im Rahmen einer Phase I Studie ist derzeit in Vorbereitung.

Das ultimative Ziel in der Therapie organtransplantierte Patienten ist das Erreichen einer immunologischen Toleranz des Spenderorgans. Feng und Kollegen aus mehreren amerikanischen Zentren konnten bei einer sehr genau selektierten Gruppe von Kindern nach Leberlebendtransplantation feststellen, dass 60% der Patienten langfristig auf eine Immunsuppression verzichten konnten. Weitere Untersuchungen müssen zuverlässige prädiktive Marker identifizieren, die die Entstehung von Toleranz anzeigen. Bis es gelingen wird, Toleranz zu induzieren, sollte ein individualisierter Ansatz bei der Auswahl geeigneter Immunsuppressiva gewählt werden, um einen ausreichenden Effekt zu erzielen, aber Kinder nach Organtransplantation nicht in Ihrer Entwicklung zu gefährden oder ihre Lebensqualität zu beeinträchtigen. ■

Nierenlebenspende - spielt die Blutgruppe noch eine Rolle?

Dr. med. Nils Heyne, Innere Medizin IV Universitätsklinikum Tübingen



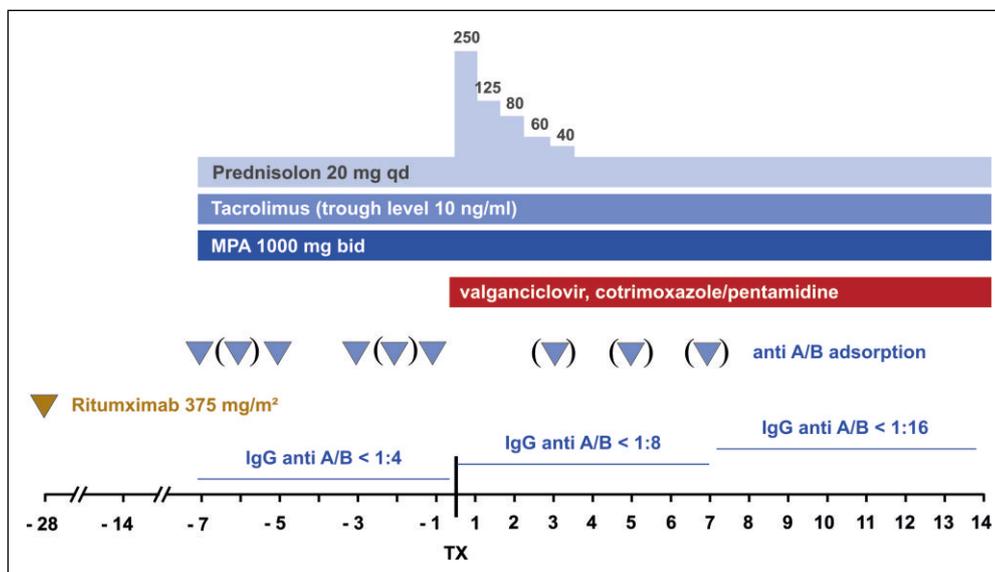
Vor dem Hintergrund des anhaltenden Organmangels und resultierender Wartezeiten ist die Nierenlebenspende für viele Patienten eine immer wichtigere Option. Sie bietet nicht nur die besten Langzeitergebnisse, sondern kann idealerweise bereits präemptiv, d.h. vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit durchgeführt werden.

Blutgruppenunverträglichkeit darf kein Grund mehr sein, eine Nierenlebenspende nicht in Betracht zu ziehen

In Deutschland etwa ist jede 5. transplantierte Niere eine Nierenlebenspende, dies entspricht einer Zunahme von etwa 30% über die vergangenen 10 Jahre. Entscheidenden Anteil daran hat die Möglichkeit, über Blutgruppengrenzen hinweg zu transplantieren. Liegt eine Blutgruppenunverträglichkeit (Inkompatibilität) vor, ist mit einer Vorbehandlung (Konditionierung) des Empfängers heute zumeist doch eine Nierenlebenspende möglich. Diese Konditionierung des Empfängers umfasst die einmaligen Gabe eines CD20-Antikörpers (Rituximab) sowie - in

den Tagen vor geplanter Transplantation - eine selektive Immunadsorption, durch die präformierte Antikörper (Isoagglutinine) gegen die Blutgruppenantigene entfernt werden. Intensität und Dauer der Vorbehandlung sind abhängig von Blutgruppenkonstellation und Isoagglutintiter.

Bei Erreichen des Grenztiters kann die Nierenlebenspende erfolgen. Nach Transplantation ist in den ersten 14 Tagen ein Monitoring der Isoagglutintiter erforderlich, danach führt ein Wiederanstiegen der Titer nicht mehr zu einer Isoagglutininvermittelten Reaktion. Diesen Vorgang bezeichnet man als Akkomodation. Nach den ersten zwei Wochen unterscheidet sich eine blutgruppenübergreifende Nierenlebenspende nicht mehr von einer blutgruppenkompatiblen Transplantation. Immunsuppression, Nachsorge und Langzeitergebnisse entsprechen denen einer Nierenlebenspende mit passender Blutgruppenkonstellation. Die ABO-inkompatible Nierenlebenspende ermöglicht es, die Zahl passender Spender- und Empfängerpaare um mehr als 20% zu erhöhen, und diesen Patienten eine Nierenlebenspende zu ermöglichen. Eine Blutgruppenunverträglichkeit darf heute kein Grund mehr sein, eine Nierenlebenspende nicht in Betracht zu ziehen. ■



Protokoll zur Empfängerkonditionierung vor blutgruppenübergreifender Nierentransplantation



Transplantations Zentrum Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Hotline 0 70 71 / 29-8 66 00

Chirurgie

Transplantationsbüro: Tel. 0 70 71 / 29-8 55 86
<http://www.med.uni-tuebingen.de/allgemeine-chirurgie/>

Ltd. OA PD Dr. S. Nadalin

silvio.nadalin@med.uni-tuebingen.de

Fr. PD Dr. M. Witte
Fr. Dr. R. Ladurner

Dr. I. Irkin
Dr. J. Li

Drs. Ch. u. K. Thiel
Dr. I. Königsrainer

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 66 00 oder 29-8 66 56

Neuvorstellung: Mittwoch

Nachsorge: Montag, Dienstag, Freitag

Notfälle: 24h

Innere Medizin I

Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 27 40

PD Dr. H. G. Lamprecht (Darm- u. Multiviszeraltransplantation)

georg.lamprecht@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. U. Lauer (Lebertransplantation)

ulrich.lauer@med.uni-tuebingen.de

Dr. C. Berg (Lebertransplantation)

chirstoph.berg@med.uni-tuebingen.de

Innere Medizin IV

Nephrologie und Diabetologie

Dr. N. Heyne

nils.heyne@med.uni-tuebingen.de

Prof. B. Gallwitz

baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de

Fr. Dr. M. Guthoff

martina.guthoff@med.uni-tuebingen.de

Kinder- u. Jugendmedizin

Leber-, Darm-Transplantation, Intstinales Rehabilitationsprogramm

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 27 40

Dr. E. Sturm (Lebertransplantation)

ekkehard.sturm@med.uni-tuebingen.de

Dr. A. Busch (Leber-, Darm-Transpl., Intstinales Reha-programm)

andreas.busch@med.uni-tuebingen.de

Nierentransplantation

Anmeldung Ambulanz: Tel. 0 70 71 / 29-8 13 82

Dr. O. Amon

oliver.amon@med.uni-tuebingen.de

Dr. M. Weitz

marcus.weitz@med.uni-tuebingen.de

Transplantationsbeauftragter UKT - Öffentlichkeitsarbeit

Dr. P. Petersen

peter.petersen@med.uni-tuebingen.de

