

POSTER PRESENTATIONS

THURSDAY, OCTOBER 16, 2014, 13.15–14.15 h

051

NARBENHERNIEN REPARATION NACH LEBERTRANSPLANTATION MIT BIOLOGISCHEM MESHGRAFT (STRATTICE[®]) BEI 3 PATIENTEN

Schaffellner Silvia¹, Sereinigg Michael¹, Wagner Doris², Jakoby Estrella¹,
Kniepeiss Daniela¹, Stiegler Philipp¹, Iberer Florian¹

¹Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Medizinische Universität
Graz, Chirurgie; ²Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, Medizinische
Universität Graz, Chirurgie

Hintergrund: Nach Lebertransplantation (LTX) treten Narbenhernien in ca. 30% der Fälle auf. Prädisponierende Faktoren bei Patienten mit Leberzirrhose sind das Ausmaß des Ascites mit der meist geringen abdominalen Muskelmasse, mit Kachexie als Folge der Malnutrition und der Immobilisation. Nach der Transplantation können die Nebenwirkungen der Immunsuppression und der Lebensstil zur Hernienbildung beitragen. Die laut Literatur empfohlene Standard Operationstechnik, auch bei kleinen Hernien, ist die Implantation eines Netzes. Gewählt wurde ein porcines non-cross linked biologisches Implantat, welches als weniger immunogen angesehen wird als synthetische und cross-linked Netze.

Methode und Patienten: 3 Patienten (1 Frau, 2 Männer) mit den LTX Indikationen Hepatitis C und kryptogener Zirrhose, das Durchschnittsalter war 53 Jahre (51–56). Das Auftreten der Hernie nach LTX war im Durchschnitt 10 Monate (6–18). Alle 3 Patienten wurden mit einem Biologicum versorgt. 2 dieser Patienten litten zusätzlich an Diabetes mellitus, und 2 an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Die Immunsuppression war Everolimus bei einem, Everolimus +MMF beim zweiten und Everolimus +Tacrolimus beim 3. Patienten, wobei alle (ohne Abstossung) mit niedrigen Spiegeln auskamen. Auf Grund der bestehenden Risikofaktoren wurde das biologische Netz (Strattice[®]) verwendet und in Sublaytechnik mit monofilen, nichtresorbierbaren Fäden implantiert. Die Netzgröße war bei allen 3 Patienten 10 × 16 cm. Wunddrainagen wurden eingelegt und eine präoperativ begonnene Antibiose bis zur Entfernung der Drains belassen.

Ergebnisse: Alle 3 Patienten erholten sich rasch und konnten nach 10d entlassen werden. Es zeigten sich weder Wundheilungsstörungen noch sonstige Zeichen einer postoperativen Infektion. Die Patienten sind nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2 a (3,5-0,5) bisher rezidivfrei.

Schlussfolgerung: Die Implantation von einem porcines non-cross linked biologischen Implantat scheint bei lebertransplantierten Patienten mit Immunsuppression eine gute Option zu sein. Bei diesem Patientengut, das im Vergleich deutlich mehr infektionsgefährdet ist, sind bei anderen Netzmaterialien Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen beobachtet worden. Weitere Untersuchungen sind notwendig um die Überlegenheit des Biologics zu beweisen.

052

AZELLULÄRE SCHWEINEDERMIS ALS EFFEKTIVER ANSATZ FÜR EINEN SPANNUNGSFREIEN BAUCHDECKENVERSCHLUSS NACH PÄDIATRISCHER LEBERTRANSPLANTATION

Lukas Unger^{1,2}, Safak Guel¹, Andreas Pascher¹, Johann Pratschke¹, Gero Puhl¹

¹Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Charité
Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ²Abteilung für Transplantation,
Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Diverse Erkrankungen der Leber, des Gallengangs systems sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen führen dazu, dass eine Lebertransplantation bei (Klein-)kindern notwendig wird. Die häufigste Indikation für Lebertransplantationen im Kindesalter ist die extrahepatische biliäre Atresie, welche meistens eine sehr frühe Operation (sogenannte Kasai Portoenterostomie), am besten in den ersten 45 Lebenstagen, notwendig macht. Trotzdem benötigen 80% dieser Patienten eine nachfolgende Lebertransplantation, welche durch zusätzliche Verwachsungen aufgrund der Voroperation und generelle Platzprobleme im kindlichen Abdomen schwierig ist. In der Vergangenheit gab es viele verschiedene Ansätze, um dieses Problem zu

lösen, welche jedoch gleichzeitig spezifische Probleme mit sich bringen. Aus diesem Grund wurde an der chirurgischen Klinik der Charité Berlin azelluläre Schweinedermis (Permacol[™]) verwendet sowie ein mehrzeitlicher Bauchdeckenverschluss als Alternative gewählt und exzellente Ergebnisse erzielt.

Methoden: Retrospektiv wurden alle Kinder, welche aufgrund (1) einer extrahepatischen biliären Atresie eine Portoenterostomie erhielten, (2) nachfolgend zwischen 01.01.2011 und 31.12.2013 lebertransplantiert wurden, (3) azelluläre Schweinedermis für den Bauchdeckenverschluss erhielten und (4) zum Zeitpunkt der Transplantation ≤ 2 Jahre alt waren, analysiert.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum wurden 18 Kinder lebertransplantiert, wovon 14 als Grunderkrankung an extrahepatischer biliärer Atresie litten und 8/14 voroperiert (Kasai Portoenterostomie) waren. 7 davon erhielten aufgrund eines komplizierten Bauchdeckenverschlusses azelluläre Schweinedermis als definitiven Bauchdeckenverschluss um erhöhten intraabdominellen Druck zu vermeiden. Das durchschnittliche Gewicht betrug 6.6 ± 1.1 kg. Keines der Kinder entwickelte ein intraabdominelles Kompartmentsyndrom, arterielle oder portalvenöse Thrombosen, keines benötigte eine Retransplantation und keines der Kinder verstarb. 1/7 benötigte eine nachfolgende Operation aufgrund einer Infektion der azellulären Schweinedermis.

Schlussfolgerung: Durch technische Neuerungen und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der biokompatiblen Implantate vermehren sich die Möglichkeiten für schwierige Bauchdeckenverschlüsse. In dieser Fallserie wurde gezeigt, dass azelluläre Schweinedermis einen sicheren und biokompatiblen Bauchdeckenverschluss bei besonders vulnerablen pädiatrischen Lebertransplantationspatienten mit einer sehr geringen Komplikationsrate und exzellentem Ergebnis ermöglicht.

053

... UND DER RADIOLOGE HAT DOCH RECHT!

Daniela Kniepeiss¹, Roland Weinke², Estrella Jakoby¹, Helmut Müller¹,
Silvia Schaffellner¹, Florian Iberer¹

¹Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für
Chirurgie Graz; ²Universitätsklinik für Radiologie, Graz

Hintergrund: Der transabdominelle Ultraschall ist das am wenigsten kostenaufwendige, sicherste und sensitivste Verfahren zur Darstellung des Gallengangssystems, vor allem der Gallenblase. Wenn man aber davon ausgeht, dass die Gallenblase nicht mehr vorhanden sein dürfte, nimmt man entsprechende Befunde nicht wirklich ernst – zumindest vorerst.

Fallbericht: In unserem Zentrum wurde ein 70-jähriger Patient mit kryptogener Leberzirrhose zur Lebertransplantationsevaluierung vorgestellt. Anamnestisch gab es ein Nebennierenkarzinom rechts vor 7 Jahren, welches rezidivfrei geblieben ist. Für die Adrenalectomie wurde ein transperitonealer Zugang rechts gewählt, die Mobilisation der Gallenblase sowie die Ausdehnung des Tumors bis zur Leberpforte wurden beschrieben, ebenso die Anwendung von unterstützenden Maßnahmen zur Blutstillung und Gewebeklebung. Im Arztbrief des Patienten stand unter anderem die Diagnose "Zustand nach Cholezystektomie". Da der Patient keine Kontraindikationen für eine Lebertransplantation hatte, wurde er für eine Lebertransplantation gelistet und im Juni 2013 transplantiert. Hier zeigten sich intraoperativ starke Verwachsungen und Verklebungen, das Gallenblasenbett war leer. Die Lebertransplantation wurde komplikationslos durchgeführt und auch der postoperative Verlauf war unauffällig. Nach ca. 6 Monaten wurde der Patient mit rezidivierenden Beschwerden im rechten Oberbauch vorstellig. Im Ultraschall wurde eine Struktur mit Konkrementen vereinbar mit einer Gallenblase dargestellt. Da diese eigentlich nicht mehr in situ sein sollte, wurden andere mögliche Erklärungen für diese "Struktur" gesucht. Nach Persistieren der Beschwerden des Patienten sowie interdisziplinären Besprechungen mit den entsprechenden Radiologen, die an der These "verbliebene Gallenblase" festhielten, wurde eine Relaparotomie durchgeführt. Nach umfangreicher Präparation fand sich unter einer Narbenplatte in der Nähe des oberen rechten Nierenpols eine Struktur, die sich letztendlich als Gallenblase darstellte. Nach Resektion derselben war der weitere Verlauf des Patienten komplikationslos.

Schlussfolgerung: Man sollte immer daran denken, dass auch das scheinbar Unmögliche möglich sein könnte.

054 LYMOPHOMA IN AN HIV INFECTED LIVER RECIPIENT: HIV ASSOCIATED LPD OR PTLD?

Hugo Bonatti^{1,2}, Muna Jama¹, Sugoto Mukherjee¹, Helen Cathro¹, Robert Sawyer¹, Brian Wispelway¹, Klaus Hagspiel¹, Amy Roman¹, Timothy Pruett³, Costi D. Sifri¹

¹University of Virginia, Charlottesville, VA, USA; ²University of Maryland, Memorial Hospital at Easton, Easton, MD, USA; ³University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

Background: Post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a subset of lymphoproliferative disorders (LPD) in solid organ and stem cell transplants recipient. Similar pathologies are found in HIV infected individuals and patients with other immunodeficiency such as exposure to disease modifiers.

Case report: An HIV positive male with primary sclerosing cholangitis was maintained on HAART with stable CD4 count, undetectable viral load and no evidence of opportunistic infections for a decade. When his liver disease progressed he underwent living related liver transplantation (LT) in 2000. Due to drug interactions with HAART agents his early post LT TAC levels were frequently elevated. An acute rejection episode after one year was successfully reversed with bolused steroids. Three years later he developed idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to steroids and IVIG and underwent splenectomy. In 2005, he developed cervical lymphadenopathy and histology showed CD 20 and EBV negative PTLD with plasmacytoid differentiation. High dose dexamethasone was started, lymphadenopathy temporarily improved and platelet count increased; however, CD4 count dropped. Subsequently, retroperitoneal lymphadenopathy developed, multiple opportunistic infections occurred and therefore dexamethasone was withheld; repeat lymph node biopsy revealed PTLD and cells stained variably positive for CD 20. Rituximab and low dose dexamethasone was given, which was well tolerated and the lymphadenopathy improved. The patient remained free from recurrence for three years with stable CD 4 count and negative viral load but had recurrent opportunistic infections. Three years later, lymphadenopathy relapsed, CD4 count dropped to <200 and HIV was detected. Dexamethasone and rituximab were stopped and viral load became negative and CD4 count increased to almost 1000. He was doing well for another two years before his next PTLD recurrence. Rituximab controlled PTLD for 6 months. The patient died from gastrointestinal hemorrhage >20 years after diagnosis of HIV infection, >10 years post LT having survived PTLD/LPD for >5 years.

Conclusions: Transplanting HIV positive individuals has remained a challenge. This is the first case of an HIV infected liver recipients who developed lymphoma. It remains unclear if this was PTLD or HIV associated LPD or if both conditions synergistically triggered the disorder.

055 PORTAL PERFUSION THROUGH THE SPLENIC VEIN IN DONATION AFTER CARDIAC AND BRAIN DEATH

Hugo J.R. Bonatti^{1,2}, Robert G. Sawyer¹

¹Department of Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ²Department of Surgery, University of Maryland, Memorial Hospital at Easton, Easton, MD, USA

Background: Extended criteria donors (ECD) are increasingly utilized to overcome organ shortage. Livers procured from donation after cardiac death (DCD) have produced good long term survival rates. Some centers only use aortic perfusion whereas others perform liver perfusion both through the aorta and the portal system.

Patients and methods: We herein report a case series of organ procurements, which were performed with cannulation of the splenic vein in the splenic hilum for portal perfusion instead of traditional access through the inferior mesenteric vein (IMV). Technical aspects of this easy to perform procedure and outcomes of the procured liver allografts are presented.

Results: There were four DCD and two brain dead donors. Following declaration of death, donors were brought to the OR, prepped and draped and after opening the chest and abdomen through a midline incision, the aorta was cannulated, the atrium or inferior vena cava were opened and aortic perfusion with University of Wisconsin solution (UW) was started. Next the spleen was mobilized, the splenic vein dissected out and cannulated and liver perfusion was performed with 2 liters of UW solution. Five liver allografts were transplanted, three at our center and two were accepted at outside centers. One DCD liver from a morbidly obese donor was declined due to >50% steatosis and stage 2 fibrosis on liver biopsy. All five transplanted grafts showed good initial function and none was lost due to PNF or vascular thrombosis; furthermore no recipient developed biliary complications.

Conclusion: For DCD, cannulation of the splenic vein was found to be easier than IMV access; in brain dead donors with intraabdominal adhesions or a small IMV, this technique is also suitable. Graft outcome in this small series was excellent.

056 KINDER-LEBERTRANSPLANTATION AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT INNSBRUCK – EINE OUTCOME-ANALYSE NACH 30 JAHREN

Annemarie Weißenbacher, Rupert Oberhuber, Benno Cardini, Johanna Grahmmer, Manuel Maglione, Christian Margreiter, Claudia Bösmüller, Stefan Schneeberger

Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Das Ziel unserer Studie war es, die perioperativen Aspekte und die prädiktiven Faktoren für das Patienten- und Organüberleben nach Kinder-Lebertransplantation (KLT) in einem 30-Jahreszeitraum, zu analysieren.

Patienten und Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie zur Analyse von 106 konsekutiv durchgeführten KLT, welche zwischen 1984 und 2014 an der Medizinischen Universität Innsbruck durchgeführt worden sind, initiiert. Kaplan-Meier und log-rank Analysen wurden erstellt, um das 5- und 10-Jahres-Patienten und -Organüberleben zu untersuchen. Ein Cox-Modell wurde angewandt um prädiktive, das Gesamtüberleben nach KLT beeinflussende, Faktoren zu ermitteln.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 54 KLT hirntoter Spender, 15 Split-KLT hirntoter Spender, 34 Lebendspende-KLT und 3 KLT im Rahmen von Multiviszeraltransplantationen bei Kindern im Alter zwischen 3 und 17 Jahren durchgeführt. Das mediane Follow-up war 8.21 Jahre. Dreizehn KLT waren Retransplantationen. Das mediane Empfängeralter betrug 3.25 (0.31-16.93) Jahre; das mediane Spenderalter war 22.5 (0-59) Jahre. Die anhepatische Phase war 55.2 ± 20.6 min und die kalte Ischämiezeit (KIZ) betrug 6.25 ± 4.05 Stunden. Das 5-Jahres-Patienten- und Organüberleben war 84.3% und 79.4%; das 10-Jahres-Patienten und -Organüberleben lag bei 79.9% und 74.8%. Weder Organ-/Spender- und Lebergrunderkrankung noch Spender- oder Empfängeralter hatten einen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Patienten- ($P = 0.439$) und Organüberleben ($P = 0.354$) stratifiziert nach einer anhepatischen Phase unter bzw. über 45 min ergab keinen signifikanten Unterschied. Eine Stratifizierung nach der KIZ resultierte in einem signifikant schlechteren Patienten- ($P = 0.007$) und Organüberleben (0.019) nach KLT, wenn deren Dauer über 6 Stunden betragen hat. In der Gruppe der Empfänger hirntoter Organe zeigte sich, dass Kinder unter 6 Jahren ein signifikant schlechteres 10-Jahres-Outcome hatten als die Vergleichsgruppe älter als 6 Jahre (Patientenüberleben 61.8% vs. 84.1%, $P = 0.038$; Organüberleben 55.2% vs. 81.2%, $P = 0.024$).

Schlussfolgerung: Es kann ein exzellentes Langzeitüberleben nach Kinderlebertransplantation erzielt werden. Eine limitierte kalte Ischämiezeit, detaillierte Planung der Transplantation sowie ein gutes, interdisziplinäres Nachsorgeprogramm sind von besonderer Wichtigkeit für ein zufriedenstellendes Langzeit-Outcome.

057 LISTUNG ZUR LEBERTRANSPLANTATION: KEIN EINFLUSS AUF DIE LEBENSQUALITÄT

Angela Horvath¹, Bettina Leber², Sandra Lemesch¹, Olga Suppan¹, Özlem Yüksel¹, Khalida Sherzay¹, Gabriele Zettel², Monika Tawdrous¹, Walter Spindelboeck¹, Franziska Durchschein¹, Elisabeth Krones¹, Philipp Douschan¹, Gernot Zollner¹, Peter Fickert¹, Rudolf Stauber¹, Philipp Stiegler², Vanessa Stadlbauer²

¹Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz;

²Abteilung für Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Graz

Hintergrund: Leberzirrhose ist mit vielen Krankenhausaufenthalten, schlechtem Allgemeinzustand und anderen Beeinträchtigungen verbunden. Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, müssen noch erheblich mehr Untersuchungen über sich ergehen lassen und zusätzlich noch mit dem psychischen Druck der Warteliste umgehen können. Ob diese Zusatzbelastung sich in der Lebensqualität niederschlägt ist bis dato noch nicht bekannt.

Methode: Wir haben 94 zirrhotische Patienten mittels SF36-Fragebogen über ihre Lebensqualität befragt und ihren Ernährungszustand durch das Subjective Global Assessment (SGA) bestimmt. Zusätzlich füllten die Patienten einen Fragebogen über ihr Ernährungsverhalten aus. 14 der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung auf der Lebertransplantationsliste, 28 dienten als gematchte, nicht gelistete Kontrollgruppe mit ähnlichen Leberfunktionswerten (Child-Pugh, MELD), Alter, Ätiologie- und Geschlechtsverteilung. Für allgemeine Vergleiche wurden zusätzlich 52 kompensierte Zirrhotiker analysiert.

Ergebnisse: Gelistete Patienten unterscheiden sich von nicht-gelisteten Patienten mit vergleichbarer Leberfunktion (Child-Pugh, MELD) kaum in ihrer Lebensqualität. Abgesehen von der Warteliste spielen aber auch andere Faktoren eine Rolle. Kompensierte Zirrhotiker sind vitaler als dekomensierte, Hepatitis C infizierte Patienten haben eine leicht verminderte Lebensqualität verglichen zu anderen Ätiologien, besonders in Hinblick auf ihre körperliche Rollenfunktion. Männer haben ein stärkeres Schmerzempfinden als Frauen

und fühlen sich dadurch stärker beeinträchtigt. Am Stärksten ist die Lebensqualität der Leberzirrhotiker aber vom Ernährungszustand abhängig. Gut ernährte Patienten haben eine höhere Lebensqualität im Vergleich zu mäßig mangelernährten Patienten. Der Ernährungsstatus hat allerdings keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden oder den allgemeinen Gesundheitszustand. Erwartungsgemäß nehmen mangelernährte Personen weniger Fisch, Fleisch, fettreiche Wurst und Streichfette, wie z.B. Butter, zu sich. Patienten auf der Warteliste sind ähnlich häufig mangelernährt wie nicht gelistete Patienten. Das Alter spielt bei der Lebensqualität von Zirrhotikern keine signifikante Rolle.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Aufrechterhalten eines guten Ernährungszustandes wichtig für die Lebensqualität der Patienten ist. Ob die veränderte Ernährung kausal mit dem schlechten Ernährungsstatus verbunden ist, oder ob diese als Folge von Appetitlosigkeit auf Grund des Fortschreitens der Leberzirrhose zu sehen ist, kann hier nicht beantwortet werden. Ob Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation sind oder nicht, beeinflusst die Lebensqualität nicht.

058

ERFOLGREICHE MULTIPLE PANKREAS-RETRANSPLANTATION IN KOMBINATION MIT NIEREN-RETRANSPLANTATION: EIN ZENTRUMSBERICHT

C. Bösmüller, T. Dziodzio, M. Maglione, C. Margreiter, M. Biebl, S. Schneeberger, R. Öllinger, J. Pratschke

Abteilung für Transplantationschirurgie, University-Klinik Innsbruck

Hintergrund: Wir analysierten retrospektiv die Langzeit-Ergebnisse betreffend Patienten- und Transplantat-Überleben, Transplantatfunktion und signifikanten Komplikationen bei zwei Patienten nach kombinierter Pankreas-4.-Nieren-3.-Transplantation bzw. Pankreas-3.-Nierenre-Transplantation am eigenen Zentrum.

Methoden: Patient 1: Eine 47-jährige Typ I-Diabetikerin wurde einer kombinierten Pankreas-4.-Nieren-3.-Transplantation unterzogen nach insgesamt zwei immunologischen Nieren- und Pankreas-Transplantatverlusten bzw. einem vaskulären Pankreas-Verlust (Z.n. Explantation der zwei vorausgegangenen Nieren- und Pankreas-Transplantate). Die gesamte kalte Ischämiezeit betrug 12 h 56 min. bei der Nieren-, und 15 h 14 min. bei der Pankreas-Transplantation.

Patient 2: Ein 51-jähriger Typ I-Diabetiker wurde einer kombinierten Pankreas-3.-Nierenre-Transplantation unterzogen nach je immunologischem Nieren- und Pankreasverlust (Z.n. Explantation des Nierentransplantates), mit einer gesamten kalten Ischämiezeit von 09 h 43 min. bei der Nieren-, und 11 h 30 min. bei der Pankreas-Transplantation.

Die multiplen Retransplantationen wurden entsprechend operativer Standardtechnik durchgeführt. Die Induktionstherapie umfaßte Alemtuzumab, die Erhaltungstherapie Cortison, CellCept und Tacrolimus (Zielspiegel um 6 ng/ml) bis zum aktuell 31. bzw. 35. postoperativen Monat. Beide Patienten sind permanent antikoaguliert.

Ergebnis: Abgesehen von einer reversiblen akuten Abstoßungsreaktion im 1. p.o. Monat trat keine immunologische Komplikation auf. Beide Patienten sind aktuell in gutem Allgemeinzustand mit stabiler Nieren- und Pankreas-Funktion mit einem mittleren Wert von Serumkreatinin von 1,4 mg% und Glukose 80 mg %. Als signifikante Komplikationen sind Leukopenie, Thrombopenie, bakterielle Sepsis, Hüftkopfnekrose und chronische Hepatitis-C zu erwähnen, die beherrschbar waren.

Schlussfolgerung: Bei multipler Pankreas-Retransplantation in Kombination mit einer simultanen Nierentransplantation können gute Ergebnisse erzielt werden. Die Explantation vorausgegangener funktionsloser Transplantate scheint vorteilhaft zu sein. Eine exakte Immunsuppression und ein präzises Monitoring im Langzeitverlauf bei exzellenter Patienten-Kooperation tragen zu guten Langzeitergebnissen bei.

059

TRYPTOPHAN HYDROXYLASE 1 IS NOT REQUIRED FOR SKIN GRAFT TOLERANCE IN A NON-CYTOXIC MODEL OF MIXED HEMATOPOIETIC CHIMERISM

Andreas M. Farkas¹, Nina Pilat¹, Benedikt Mahr¹, Karin Hock¹, Ulrike Baranyi¹, Ivan Kristo¹, Sophie Mayrhofer¹, Fritz Wrba², Thomas Wekerle¹

¹Division of Transplantation, Department of Surgery, Vienna General Hospital/ Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Institute of Clinical Pathology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Introduction: Overcoming immunosuppressive therapies in clinical organ transplantation is still an unmet goal. One way to obviate immunosuppressive therapies is the induction of donor-specific tolerance. Recently we showed that the use of regulatory T cells (Tregs) in combination with α CD154, CTLA4Ig and rapamycin enables the engraftment of donor bone marrow (BM) under very mild conditioning. This approach led to stable and donor-specific tolerance (skin and heart). Since tolerized skin-grafts showed a high frequency of graft infiltrating mast cells which was recently linked to tolerance maintenance in another murine skin-graft tolerance model. In this model tolerance maintenance was dependent on tryptophan-hydroxylase1 (Tph1) activity. Therefore we want to assess if Tph1 activity is also required for tolerance in our model.

Methods: B6 recipients received anti-CD154 and CTLA4Ig and rapamycin. Subsequently mice received 2×10^7 unseparated BM cells harvested from

Balb/c donors combined with 1×10^6 polyclonal B6 Tregs ($n = 8$). To assess chimerism levels H-2D^d (Balb/c MHC-I) expression of PBMCs in different leukocyte-lineages was measured. 4-6 weeks after BM transplantation mice received full-thickness tail skin from Balb/c and C3H mice. To assess the role of Tph1 in skin graft tolerance we used an inhibitor of Tph1 para-Chlorophenylalanine (PCPA), 4 mice received 0.5 mg i.p. daily starting one day prior to skin grafting. Subsequently skin graft survival was monitored regularly followed by histological analysis. *In-vitro* allo-responsiveness was assessed with MLRs and donor-specific antibody (DSA) production was assessed via flow-cytometry.

Results: After transplantation chimerism was detectable in all recipient mice and remained stable for the whole follow-up despite PCPA administration. Skin grafts were monitored for 50 days and Balb/c grafts were not rejected in both groups while 3rd party grafts were promptly rejected (median survival of PCPA vs. no PCPA mice: 9.5 vs 12.5 days). No histological differences in grafts of PCPA treated and untreated chimeras could be observed, additionally mast cells frequency in Balb/c grafts was comparable in both groups. Furthermore donor-specific unresponsiveness was seen in MLRs and no DSA were detectable, independently of PCPA treatment.

Conclusions: Despite we observed elevated mast cell frequency in tolerized grafts with our Treg-based chimerism model, tolerance appears to be independent of Tph1.

060

FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS IGG PREPARATIONS

Matthias Germer¹, Jörg Schüttrumpf²

¹Senior Director Preclinical Research, Biotest AG, Dreieich, Deutschland;

²Head of Global Research, Biotest AG, Dreieich, Deutschland

Background: After solid organ transplantation cytomegalovirus (CMV) is the most common viral infection despite the improvement of infection monitoring and antiviral treatments. CMV potentially leads to considerable morbidity, prolonged hospitalization, and increased affiliated costs due to CMV disease, graft dysfunction and rejection and opportunistic superinfections. Human polyvalent preparations with high antibody titers against CMV (CMVIG) are used for passive immunoprophylaxis in solid organ transplantation and provide significant overall protection from severe disease.

Methods: Antibodies and avidity against CMV antibody titers were determined by binding assays. Antibody specificity was assessed in an immunoblot assay using recombinant antigens. Virus neutralization was determined in a cell based assay system.

Results: Commercial CMVIG preparations CytotecTM and CytogamTM contain comparable amounts of high avidity IgG antibodies. Similar potency was observed despite of the lack of standardisation of commercial immunoassays. The immunoblot assay demonstrated consistent high activity against neutralizing epitopes of glycoproteins of CMV. The biologically particularly relevant neutralizing antibodies were present consistently and at a level significantly higher than in standard IVIG preparations.

Conclusions: CMV binding activity determines product potency as it correlates with CMV antibody function determined by virus neutralization. The higher functional neutralization titers of CMVIG preparations suggest that these products are a superior choice for prophylaxis against the clinical manifestation of CMV infections in immunosuppressed patients, especially in transplant recipients.

061

ZUSÄTZLICHE UNMITTELBAR PRÄ-ISCHÄMISCHE GABE DES FIBRINSPALTPRODUKTES B β ₁₅₋₄₂ IST EINER ALLEINIGEN GABE ZUR REPERFUSION IM RENALEN ISCHÄMIE-UND REPERFUSIONSSCHADEN NICHT ÜBERLEGEN

Anja Urbschat¹, Katrin Rupprecht², Kai Zacharowski², Rainer Hofmann³, Patrick Paulus²

¹Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; ²Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, J.W. Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Deutschland; ³Klinik für Urologie und Kinderurologie, Philipps-Universität Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die Störung der endothelialen Integrität ist ein entscheidender Schritt für die Entwicklung der vaskulären Leckage und des Ischämie-Reperfusionsschadens (IR-Schaden) in der Folge. Eine eingeschränkte Nierenperfusion führt zur Aktivierung des Endothels und Hochregulation proinflammatorischer Mechanismen. Die molekulare Zell-Zell-Interaktion betrachtend, verhindert das Fibrinopeptid B β ₁₅₋₄₂ eine Gefäßleckage, indem es die inter-endothelialen Verbindungen durch Assoziation mit dem vaskulären endothelialen-Cadherin stabilisiert. In einer früheren Arbeit konnten wir zeigen, daß durch eine intravenöse Gabe von B β ₁₅₋₄₂ zum Zeitpunkt der Reperfusion ein renoprotektiver Effekt im frühen Ischämie-Reperfusionsschaden erzielbar ist.

Methoden: Erwachsene männliche C57/BL6-Mäuse wurden einer 30 min. bilateralen renalen Ischämie mit nachfolgender Reperfusion unterzogen. Die

Tiere wurden in 6 Gruppen ($n = 6$) randomisiert: zwei Kontroll-Gruppen mit i.v. Gabe von NaCl zur Reperfusion für 0,5 h (NaCl 1 h) und 2,5 h (NaCl 3 h) und zwei behandelte Gruppen mit i.v. Gabe des Fibrinfragmentes $\beta\beta_{15-42}$ zur Reperfusion für 0,5 h ($\beta\beta$ 1 h) und 2,5 h ($\beta\beta$ 3 h) sowie zwei Gruppen mit Gabe von $\beta\beta_{15-42}$ unmittelbar prä-ischämisch (vor selektiver Abklemmung der Nierenarterie) sowie zur Reperfusion für 0,5 h ($\beta\beta_{pp}$ 1 h) und 2,5 h ($\beta\beta_{pp}$ 3 h). Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und Bonferroni's Multiple Comparison Test.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, daß die unmittelbar prä-ischämische mit post-ischämischer Gabe von $\beta\beta_{15-42}$ den frühen renalen IR Schaden im Vergleich zu NaCl behandelten Mäusen bereits 1 h und 3 h nach IR reduzierte. Es zeigte sich allerdings keine weitere Reduzierung des IR Schadens im Vergleich zu Mäusen, die mit $\beta\beta_{15-42}$ nur zum Zeitpunkt der Reperfusion behandelt wurden. Insgesamt zeigte sich bei allen mit $\beta\beta_{15-42}$ behandelten Mäusen eine signifikant reduzierte endotheliale Aktivierung (ICAM-1; $P < 0,001$) (P-Selektin; $P < 0,001$) mit geringerer Gewebe-Infiltration von Neutrophilen ($P < 0,5$) und niedrigeren Gewebewerten des Neutrophil Gelatinase-assoziierten Lipocalins (NGAL) ($P < 0,01$) im Vergleich zu mit NaCl behandelten Mäusen.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen einen renoprotektiven Effekt von $\beta\beta_{15-42}$ in der frühen therapeutischen Behandlung des akuten Nierenversagens infolge Ischämie und Reperfusion. Eine prä- und postschämische Gabe von $\beta\beta_{15-42}$ scheint gegenüber einer Gabe zur Reperfusion keinen weiteren Benefit zu erbringen.

062

EXOGENOUS LIPOCALIN-2 RESCUES KIDNEY ALLOGRAFT FROM ACUTE INJURY IN A MURINE MODEL OF RENAL TRANSPLANTATION

Muhammad Imtiaz Ashraf¹, Herbert Maier¹, Stefan Schneeberger¹, Hubert Schwelberger¹, Katja Kotsch¹, Heinz Regele², Johann Pratschke¹, Felix Aigner¹

¹Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery; ²Institute of Pathology, Innsbruck Medical University (IMU), Innsbruck, Austria

Background: Organ transplantation is invariably linked to the development of ischemia/reperfusion injury (IRI) which is known to negatively influence allograft function in terms of allograft rejection. Lipocalin-2 (Lcn2/NGAL), rapidly produced by injured nephron epithelia, is one of the most promising new markers of renal damage and delayed graft function. Discrepancy exists about the role of Lcn2 in ameliorating or deteriorating IRI, whereas its role in the renal allograft rejection has not been demonstrated so far. Determination of Lcn2 function during IRI and acute allograft rejection could provide new therapeutic options for both application of recombinant Lcn2 and its blockade.

Methods: Murine kidney transplantation was employed to understand the role of Lcn2 in renal IRI and allograft rejection. In syngenic settings male inbred C57Bl/6 wild-type (wt) and Lcn2^{-/-} mice were used, whereas in allogenic settings BALB/c kidney allografts were transplanted into C57Bl/6 (wt and Lcn2^{-/-}) recipients. Tissue sections were stained with HE and PAS stains and evaluated according to the Banff classification. To estimate kidney function serum creatinine and urea were measured and serum NGAL concentrations were determined by ELISA. Expression of Lcn2 and cytokines was measured by RT-qPCR and IHC analysis. Cell death was assessed by immunostaining the graft tissues with cleaved Caspase-3 antibody and TUNEL staining.

Results: The expression of lcn2 strongly correlated with the extent of renal allograft rejection and the loss of graft function confirming its role as a promising indicator of allograft injury. At post-transplant day-7 histomorphology showed moderate to severe tubulitis, interstitial infiltrate and periarterial lymphocytic aggregates, associated with a substantial increase in serum levels of creatinine, urea and NGAL in the recipients. Perioperative administration of recombinant Lcn2 (rLcn2):siderophore:Fe complex (250 mg) to the recipient resulted in functional and morphological amelioration of the allograft. However, no significant differences between C57Bl/6 wt and Lcn2^{-/-} recipients were observed. Daily immunosuppression with CsA (10 mg/kg BW) prevented histomorphologically proven severe acute allograft rejection and rescued the allograft function. Histochemical analyses of the allograft showed reduced caspase-3 activation and less number of TUNEL positive cells in the recipients treated with rLcn2 or CsA.

Conclusion: These results demonstrate that Lcn2 plays an important role in preventing kidney allograft injury, suggesting its therapeutic potential in transplantation medicine.

063

NACHWEIS DER LOKALEN SYNTHESE DER KOMPLEMENTKOMPONENTE C4 MIT HILFE EINES HUMANEN LUNGENTRANSPLANTATMODELLS

Markus Wahrmann¹, Lena Marinova¹, Sümeyra Mumcuoglu¹, Axel Scheed², Helmuth Haslacher³, Nicolas Kozakowski⁴, Silvana Geleff⁴, Peter Jaksch², Georg A. Böhmig¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse;

²Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie;

³Klinisches Institut für Labormedizin; ⁴Klinisches Institut für Pathologie, der Medizinischen Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Humane Leukozyten Antigene (HLA) sind die wichtigsten immunologischen Targets bei Antikörper-vermittelter Abstoßung (AMR). Jedoch rücken in den letzten Jahren auch vermehrt Non-HLA-Antigene in den Fokus der Forschung. Zwei wesentliche Grundvoraussetzungen für ein Genprodukt, sich als immunologisches Target im Rahmen einer Allo-Reaktion zu qualifizieren, sind ein phänotypisch ausgeprägter Grad an Polymorphismus und eine erkennbare Expression im transplantierten Organ. Wir gehen in der vorliegenden Arbeit der Frage nach, ob die hochpolymorphe Komplementkomponente C4, die wie die meisten Komplementproteine hauptsächlich in der Leber produziert wird, auch zu einem kleinen Anteil von (transplantiertem) Lungengewebe gebildet wird und somit als non-HLA-Antigen im Rahmen einer AMR eine potentielle Rolle spielen könnte.

Methoden: Wir haben für diese Fragestellung die genomische DNA von 99 LuTx-Patienten mit Hilfe von RT-PCR untersucht und die Gendosen der beiden Isomorphen C4A und C4B bestimmt. Für Patienten, die für eine der beiden Gen-Varianten defizient sind, ist der Serumprotein-Nachweis der zuvor noch fehlenden isomorphen Variante mit Hilfe von Western Blot-Technik in der post-transplant Phase ein Hinweis auf eine Synthese in der transplantierten Lunge.

Ergebnisse: Wir konnten mittels RT-PCR zwei Patienten identifizieren, die über kein C4B Gen verfügen. Alle untersuchten LuTx-Empfänger waren jedoch genotypisch positiv für zumindest ein C4A Gen. Von diesen beiden initial C4B-defizienten Patienten wurden Seren vor und nach der Transplantation mit Hilfe eines Antikörpers gegen die Isotype C4B untersucht. Nach der Transplantation traten bei allen post-Transplant-Seren moderate C4B-Konzentrationen von <5% des Gesamt-C4-Serumpools auf, bei einem Patienten 6 Monate nach Transplantation sogar ein deutlich höherer Wert, der jedoch nicht mit der klinischen Präsentation des Patienten korrelierbar war.

Schlussfolgerung: Nach der Transplantation ließ sich ein gewisser Grad an Isotypen-Konversion des C4 nachweisen, dies lässt den Schluss zu, dass dieses neu detektierbare C4B von der transplantierten Lunge produziert wurde. Weiters darf daher spekuliert werden, dass auch in Gesunden das Lungenparenchym zu einem geringen Grad zum Gesamt-C4-Plasmapool beiträgt. Die vorliegenden Ergebnisse berechtigen zur Annahme, dass die Komplementkomponente C4 ein potentielles Target in einem AMR-Szenario darstellen könnte und bilden die Grundlage für ein zukünftiges Projekt, in dem nach Allo-Antikörpern gegen C4 (entsprechen anti-Chido und anti-Rodgers Blutgruppen-Antikörpern) in transplantierten Patienten gesucht werden wird.

064

3-JAHRES-ERGEBNISSE VON ZWEI RANDOMISIERTEN STUDIEN (BENEFIT UND BENEFIT EXT) MIT EBV-POSITIVEN EMPFÄNGERN VON NIERENTRANSPLANTATEN VERSTORBENER SPENDER, IN DENEN BELATACEPT MIT CYCLOSPORIN VERGLEICHEN WIRD

F. Muehlbacher¹, A. Durrbach², S. Florman³, J. Medina Pestana⁴, M.B. Harler⁵, C. Larsen⁶

¹Transplantationszentrum Wien, Österreich; ²Bicetre Hospital, Frankreich;

³Mount Sinai Medical Center, USA; ⁴Hospital do Rim e Hipertensao, Brasilien;

⁵Bristol-Myers Squibb, USA; ⁶Emory University, USA

Hintergrund: Die weniger intensive (less intensive, LI) Behandlung mit Belatacept (Bela) wurde zur Anwendung bei EBV-positiven Empfängern von Nierentransplantaten zugelassen. Wir präsentieren hier Post-hoc-Analysen von Ergebnissen nach 3 Jahren bei EBV-positiven Patienten in der gepoolten Population der BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie, die Nierentransplantate verstorbener Spender erhielten.

Methoden: In der BENEFIT-Studie erhielten die Patienten Nierentransplantate von einem lebenden Spender ($n = 385$) oder SCD-Nieren ($n = 281$), und in der BENEFIT-EXT-Studie ($N = 543$) erhielten die Patienten ECD-Nieren (definiert nach UNOS-Kriterien, kalte Ischämiezeit ≥ 24 Stunden oder Spende nach Herztod). In beiden Studien wurden die Patienten zu einer intensiveren (more intensive, MI) Behandlung oder einer LI-Behandlung mit Bela oder CsA randomisiert. In dieser Analyse wurden bei der gepoolten Kohorte Patienten- und Transplantat-Überleben, cGFR, akute Abstoßungsreaktionen (AR) und ein zusammengesetzter Endpunkt (EP) (Tod, Transplantatverlust oder GFR < 30) ermittelt.

Ergebnisse: In dieser Kohorte waren 250 MI-, 247 LI- und 249 CsA-Patienten zur Zeit der Transplantation EBV-positiv und erhielten eine Niere eines verstorbenen Spenders. Patienten- und Transplantatüberleben in Monat (M) 36 war mit Bela LI numerisch höher als in den beiden anderen Armen: 211 (84%) MI, 217 (88%) LI und 205 (82%) CsA. Die AR-Raten bei M36 betragen 22% MI, 17% LI, 14% CsA. Die mittlere (SA) MDRD-cGFR in M36 betrug 50,5 (30) MI, 51,6 (27) LI, 35,0 (23) ml/min/1,73 m² CsA. Den zusammengesetzten EP erreichten weniger mit Bela behandelte Patienten als mit CsA behandelte Patienten (Abbildung). Die Ergebnisse zur Sicherheit in der Gesamtpopulation der EBV-positiven Patienten waren dieselben wie diejenigen bei der ITT-Population. Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den verschiedenen Behandlungsarmen der hier präsentierten Kohorten unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse zeigt für EBV-positive Patienten, die in der BENEFIT- und der BENEFIT-EXT-Studie ein Nierentransplantat eines verstorbenen Empfängers erhielten. Folgendes: Ähnliches Patienten-/Transplantatüberleben mit Bela versus CsA, bessere

Nierenfunktion bei Anwendung beider Bela-Behandlungen versus CsA und ähnliche AR bei Bela versus CsA (nur das zugelassene LI Regime). In beiden Bela-Armen war die Rate des zusammengesetzten EP niedriger als im CsA-Arm. Die positiven Ergebnisse in der Untergruppe der EBV-positiven Patienten unterschieden sich nicht von den Ergebnissen, die mit Bela in der Gesamtpopulation der BENEFIT- und der BENEFIT-EXT-Studie beobachtet wurden.

065

3-JAHRES-ERGEBNISSE EINER RANDOMISIERTEN STUDIE (BENEFIT-EXT) MIT EBV-POSITIVEN EMPFÄNGERN VON NACH UNOS-KRITERIEN DEFINIERTEN ECD-NIERENTRANSPANTATEN, IN DER BELATACEPT MIT CYCLOSPORIN VERGLEICHEN WIRD

F. Muehlbacher¹, A. Durrbach², S. Florman³, J. Medina Pestana⁴, C. Jones-Burton⁵, B. Charpentier²

¹Transplantationszentrum Wien, Österreich; ²Bicetre Hospital, Frankreich;

³Mount Sinai Medical Center, USA; ⁴Hospital do Rim e Hipertensão, Brasilien;

⁵Bristol-Myers Squibb, USA

Hintergrund: Die weniger intensive (less intensive, LI) Behandlung mit Belatacept (Bela) ist derzeit zur Anwendung bei EBV-positiven Empfängern von Nierentransplantaten zugelassen. Wir präsentieren hier Post-hoc-Analysen von Ergebnissen nach 3 Jahren bei EBV-positiven Patienten in der BENEFIT-EXT-Studie, die nach UNOS-Kriterien definierte ECD-Nierentransplantate verstorbener Spender erhielten.

Methoden: In der BENEFIT-EXT-Studie erhielten 543 Patienten ECD-Nieren (definiert nach UNOS-Kriterien, geplante CIT >24 Std. oder Spende nach Herztod). Spender nach UNOS-Kriterien wurden wie folgt definiert: Alter ≥60 Jahre oder Alter 50–59 Jahre mit ≥2 anderen Risikofaktoren (zerebraler Insult, Hypertonie oder Serumkreatinin >1,5 mg/dl). Die Patienten wurden zu CsA, einer intensiveren (more intensive, MI) oder einer weniger intensiven (less intensive, LI) Behandlung mit Bela randomisiert. In dieser Post-hoc-Analyse wurden bei der UNOS-ECD-Kohorte Patienten- und Transplantatüberleben, cGFR, akute Abstoßungsreaktionen (AR) und ein zusammengesetzter Endpunkt (EP) (Zeitintervall bis Tod, Transplantatverlust oder GFR <30 ml/min/1,73 m²) ermittelt.

Ergebnisse: In der BENEFIT-EXT-Studie waren 119 MI-, 110 LI- und 123-CsA-Patienten EBV-positiv und erhielten nach UNOS-Kriterien definierte ECD-Nierentransplantate. Überleben mit guter Transplantatfunktion in Monat (M) 36 war ähnlich in den drei Behandlungsrmen: 95 (80%) MI, 90 (82%) LI und 94 (76%) CsA. Die mittlere (SA) MDRD-cGFR in M36 betrug 40,0 (26) MI, 39,7 (24) LI und 26,3 (21) ml/min/1,73 m² CsA. Die Anzahl AR bis M36 betrug 24 (20%) MI, 22 (20%) LI und 18 (15%) CsA. Den zusammengesetzten EP erreichten weniger mit Bela behandelte Patienten als mit CsA behandelte Patienten (Abbildung). Die Ergebnisse für Sicherheit in der Gesamtpopulation der EBV-positiven Patienten waren dieselben wie diejenigen bei der ITT-Population. Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den Behandlungsrmen der hier präsentierten Kohorten unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse EBV-positiver Empfänger mit UNOS-Kriterien definierten ECD-Nierentransplantaten in der BENEFIT-EXT-Studie zeigt ähnliche Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben bei beiden Bela-Behandlungen und CsA. Die Nierenfunktion war besser mit Bela MI und LI trotz numerisch höherer AR-Raten. Die Rate der zusammengesetzten EP war niedriger mit MI und LI als mit CsA. Die positiven Ergebnisse in dieser Untergruppe EBV-positiver Patienten unterschieden sich nicht von den Ergebnissen, die mit Bela in der Gesamtpopulation der BENEFIT-EXT-Studie beobachtet wurden.

066

ABSCHLIEßENDE ERGEBNISSE DER LANGZEIT-PHASE-2-EXTENSIONSTUDIE (LTE) MIT BELATACEPT NACH NIERENTRANSPANTATION

F. Mühlbacher¹, C. Larsen², J. Grinyo³, B. Charpentier⁴, G. Blancho⁵, G. Grannas⁶, C. Jones-Burton⁷, F. Vincenti⁸

¹Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Emory University, USA;

³Universitätskrankenhaus Bellvitge, Spanien; ⁴Universitätskrankenhaus

Nantes, Frankreich; ⁵Universitätskrankenhaus Bicêtre, France; ⁶Medizinische

Hochschule Hannover, Deutschland; ⁷Bristol-Myers Squibb, USA; ⁸UCSF,

USA

Hintergrund: 5 Jahre nach der Transplantation zeigten die Daten der Phase-2-IM103-100-LTE-Studie mit Belatacept nach Nierentransplantation ein gutes Sicherheitsprofil und eine bessere Nierenfunktion im Vergleich mit Cyclosporin (CsA) (Vincenti F et al, JASN 2010;21(9):1587–96). Hier wird die Sicherheit und Wirkung von Belatacept bis zum Abschluss der Studie (Nachuntersuchungen 9–11 Jahre) berichtet.

Methoden: 218 Patienten wurden zu einer intensiveren oder weniger intensiven Behandlung mit Bela ($n = 145$) oder CsA ($n = 73$) randomisiert, wobei die Bela-Patienten die Behandlung alle 4 oder 8 Wochen erhielten (5 mg/kg nach 6 Monaten). Wir berichten hier über die Ergebnisse bei 44 Bela-Patienten, die bis zum Studienende in der LTE-Kohorte blieben. Ein Vergleich mit CsA-Patienten ist nicht möglich, da nicht genügend Patienten dieser Gruppe ($n = 9$) bis zum Ende in der Studie blieben.

Ergebnisse: Die am Studienende verbliebenen 44 Patienten in der Bela-Gruppe wurden durchschnittlich 9,7 Jahre lang behandelt. Von der Randomisierung bis zum Studienende erhielten 25% der Patienten alle geplanten Infusionen und 21% versäumten nur eine Infusion. In der Kohorte waren keine Todesfälle oder Transplantatverluste. Von der Randomisierung bis zum Studienende hatten 84% der Bela-Patienten schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, 36% hatten schwere Infektionen und bei 23% wurden maligne Erkrankungen diagnostiziert. In dieser Kohorte trat keine PTLD auf. In der gepoolten Bela-Kohorte betrug die mittlere (SA) MDRD-cGFR 70 (21) ml/min/1,73 m² in Monat 3 und 72 (17) ml/min/1,73 m² am Studienende (Abbildung). Zwischen Randomisierung und Studienende kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion (Banff IIA) im Jahr 9 bei einem Patienten in der Gruppe mit dem 8-Wochen-Verabreichungsintervall.

Schlussfolgerungen: In der 10 Jahre langen Nachuntersuchungsperiode der in dieser Phase-2-Studie mit Belatacept behandelten Patienten, die in der LTE bis zum Studienende verblieben, konnte eine stabile Nierenfunktion und eine hohe Behandlungcompliance gezeigt werden, wobei keine neuen Sicherheitsgesichtspunkte auftraten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Belatacept-Profil ca. 10 Behandlungsjahre aufrecht gehalten werden kann. Die Stichprobengrößen sind allerdings in dieser selbstwählenden Kohorte beschränkt, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

067

OUTPATIENT MANAGEMENT OF HEARTWARE® VENTRICULAR ASSIST DEVICE SYSTEM IN CHILDREN: A MULTI-CENTER EXPERIENCE

Martin Schweiger¹, Christina Vanderpluyum², Amir Jeewa³, Traci Boscher⁴, Paul Jansz⁵, Patrick E. Parrino⁶, Oliver Miera⁷, Jan Schmitto⁸, Mary Mehegan⁵, Iki Adachi⁹, Michael Hübler¹, Daniel Zimpfer⁹

¹Zurich Children's Hospital, Department of Congenital Pediatric Surgery,

Switzerland; ²Boston Children's Hospital, MA, USA; ³Texas Children's

Hospital, USA; ⁴St. Louis Children's Hospital, USA; ⁵St Vincent's Hospital,

Sydney, Australia; ⁶Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA; ⁷German

Heart Institute Berlin, Germany; ⁸Hannover Medical School, Department of

Cardio-, Thoracic-, Transplantation-, and Vascular Surgery, Germany; ⁹Medical

University Vienna, Department for Cardiac Surgery, Austria

Background: There is growing experience with the use of the HeartWare® (Framingham, MA) continuous flow ventricular assist device (VAD) in children. Little is known about the outcomes of children supported on this device, and the feasibility of outpatient management. We sought to describe the strategies to achieve outpatient management and outcomes for children discharged with the HeartWare® VAD (HVAD).

Methods: All centres with paediatric patients discharged from the hospital on the device were identified using HeartWare® Inc. database. A total of 14 centers were contacted, with 9 centers (4 USA, 1 Australia, 4 Europe), contributing data retrospectively. Only children ≤ 18 years at time of implantation and who had been discharged were included in the analysis.

Results: From 2011–2013, 12 pediatric patients (7 females), mean aged 11.9 ± 2.3 years (range 8–15), mean weight 43 ± 19 kg (range 18–81), mean body surface area 1.3 ± 0.3 m² (range 0.76–1.96) were identified. Diagnosis included: dilated cardiomyopathy (CMP) ($n = 5$), non-compaction CMP ($n = 4$), toxic CMP ($n = 2$) and viral CMP ($n = 1$). Indications for support were permanent support ($n = 1$), bridge to recovery ($n = 1$) and bridge to transplantation ($n = 10$). Prior to HVAD implantation, all patients received intravenous inotropes and 2 patients were on temporary mechanical support. Overall mortality was 0%. Mean duration of inpatient and outpatient support were 56 (range: 19–95 days) and 290 days (range: 42–790), respectively. Training prior to patient discharge included emergency medical system (EMS) training in 4, school staff and family doctors training in 5 centers. Mean readmission rate was 2.1 (range 0–12). No adverse events involving EMS or emergency department occurred. Eight children resumed local schooling.

Discussion: Home discharge of children supported by HVAD is feasible and safe. School integration can be achieved. There is wide centre variability to discharge practice for children on HVAD system.

068

BIVENTRICULAR FAILURE IN D-TGA CORRECTED WITH THE MUSTARD PROCEDURE: VAD SUPPORT OF THE SYSTEMIC VENTRICLE IS ENOUGH

Martin Schweiger¹, Volkmar Falk¹, Michael Hübler¹, Mirko Biry³, Markus J. Wilhelm²

¹Department of Congenital Cardiovascular Surgery, University Children's

Hospital Zurich, Switzerland; ²Clinic for Cardiovascular Surgery, University

Hospital Zurich, Switzerland; ³Institute for Anesthesiology, Cardiovascular

Anesthesia, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Miniaturization and surgical progress in the field of ventricular assist device (VAD) therapy will lead to an increasing use in grown up patients with

congenital heart disease (GUCh). VAD implantation in such patients, especially biventricular VAD (BVAD) placement, can be very challenging, potentially associated with high morbidity and mortality. We report about a 47-year-old male patient in terminal biventricular failure with pulmonary hypertension forty years after Mustard procedure. The patient was successfully provided with a HVAD (HeartWare[®], HeartWare Inc., Framingham, MA, USA) into the systemic ventricle (SV) as bridge to transplant (BTT), with the pulmonary ventricle leaving unsupported. We present our institutional strategy for VAD selection in these patients and highlight intracorporeal VAD implantation technique.

069

REHOSPITALISIERUNG NACH HERZTRANSPLANTATION: EINE EUROPÄISCHE PERSPEKTIVE

Katharina Deitzer¹, Daniela Dunkler², Thomas Haber³,
Andreas Zuckermann³

¹Abteilung für Innere Medizin, SMZ Floridsdorf, Wien, Österreich; ²Institut für Klinische Biometrie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ³Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Das ISHLT registry berichtet regelmäßig über Rehospitalisierungsraten von Herztransplantations-Patienten. Jedoch basieren diese Zahlen größtenteils auf US-Daten. Außerdem leidet die heutige Transplant-Population an mehr Co-Morbiditäten als frühere Kohorten. Ziel dieser Studie war es, Rehospitalisierungen in den ersten fünf Jahren nach einer Herztransplantation im Allgemeinen Krankenhaus Wien zu erheben.

Methoden: Alle erwachsenen Patienten, die den ersten Monat nach der Herztransplantation zwischen 1998 und 2009 überlebten, wurden in die Analyse inkludiert. Die Beobachtungszeit wurde in sieben Zeiträume unterteilt (2-3, 4-6, 7-12, 13-24, 25-36, 37-48 und 49-60 Monate). Die Rehospitalisierungsgründe wurden definiert als: Infektion, Abstoßung, Transplantatvaskulopathie, Tumor und andere.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 842 Rehospitalisierungen untersucht. Zu den meisten Rehospitalisierungen kam es zwischen den Monaten 12-24 ($n = 185$), gefolgt von den Monaten 25-36 ($n = 136$), 7-12 ($n = 135$), 37-48 ($n = 121$), 49-60 ($n = 112$), 4-6 ($n = 80$), und 2-3 ($n = 73$). Rehospitalisierungen pro Patiententag waren jedoch zwischen den Monaten 2-3 (0,00295) am häufigsten, und nahmen danach über die Zeit kontinuierlich ab (48-60: 0,00083). Die mediane Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung betrug 15,5 Monate. Über alle Beobachtungszeiträume waren Infektionen (24,35%) der führende Rehospitalisierungsgrund, gefolgt von Abstoßungsreaktionen (13,06%), Tumoren (5,46%) und Transplantatvaskulopathien (0,59%). Jedoch waren 48,33% der Rehospitalisierungen auf verschiedene andere Gründe zurückzuführen. Die Verteilung der einzelnen Rehospitalisierungsgründe war in allen Zeiträumen ähnlich. Die mediane Spitalsaufenthaltsdauer betrug sechs Tage und zeigte keine Unterschiede in alle Zeiträumen (5-8 Tage). In 85% der Rehospitalisierungen konnten die Patienten in einem guten Allgemeinzustand entlassen werden.

Schlussfolgerung: In den ersten fünf Jahren nach einer Herztransplantation werden Patienten häufig rehospitalisiert, jedoch nehmen Rehospitalisierungen mit der Zeit ab. Die meisten Patienten konnten in gutem Zustand wieder entlassen werden. Wiener Rehospitalisierungsdaten scheinen jenen vom ISHLT registry zu ähneln.

070

HÄUFIGKEIT UND CHARAKTERISIERUNG VON LUNGENKREBS NACH HERZTRANSPLANTATION

Martin Andreas¹, Franziska Janina Gollowitsch¹, Dominik Wiedemann¹,
Mir Ali Reza Hoda², Andreas Zuckermann¹

¹Division of Cardiac Surgery, Department of Surgery; ²Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery

Hintergrund: Eine der häufigsten Langzeitkomplikationen nach Herztransplantation ist eine Tumorentwicklung. Neben den Hauttumoren zeigen Lungenkarzinome die zweithäufigste Inzidenz. Es gibt einige bekannte Risikofaktoren die Lungenkarzinome begünstigen, das Rauchen ist der bekannteste. Sowohl die Rauchprävention, wie auch die frühzeitige Erkennung von pulmonalen Veränderungen können einen positiven Effekt auf das Langzeitüberleben haben.

Ziel dieser Studie war, die Inzidenz von Lungenkrebs nach Herztransplantation zu beschreiben und Risikofaktoren zwischen erkrankten und nicht erkrankten herztransplantierten Patienten zu vergleichen.

Methodik: Die Kontrollgruppe wurde der Fallgruppe bezüglich Alter und Geschlecht im Verhältnis 1:2 angepasst. Eine logistische Regression wurde für die Risikofaktoren Rauchen, Alkoholkonsum und BMI angefertigt. Des Weiteren wurde die Zeit von der Transplantation bis zur Diagnose des Lungenkrebs errechnet. Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, wurde zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern mit Hilfe eines Chi-Quadrat Tests errechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant angesehen. Für diese Analyse wurde die neueste Version von SPSS verwendet.

Ergebnisse: Die Inzidenz von Lungenkrebs nach Herztransplantation in Wien in der Zeit von 1986 bis 2008 ist 2,1%. Die durchschnittliche Zeit von der Transplantation bis zur Diagnose des Lungenkrebs ist 67 ± 56 Monate. Der

Medianwert ergab 46 Monate, Die kürzeste Zeit betrug 7 Monate und die längste 224 Monate (18,7 Jahre).

Die Berechnung der logistischen Regression ergab für die Variablen BMI, Adipositas, Rauchen und Alkoholkonsum keine signifikanten Ergebnisse ($P = 0,218$). Im Vergleich zwischen Fallgruppe und Kontrollgruppe ergab sich bei dem Risikofaktor Rauchen ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($P = 0,058$).

Diskussion: Lungenkrebs stellt einen der wichtigsten Faktoren dar, die das Langzeitüberleben nach einer Herztransplantation einschränken. Die Risikominimierung durch Raucher – Präventionsprogramme spielt sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei den transplantierten Patienten eine große Rolle.

071

ERSTE ERFOLGREICHE EX-VIVO LUNGENPERFUSION UND TRANSPLANTATION EINER SPENDERLUNGE NACH UNKONTROLLIERTEM HERZTOD IN ÖSTERREICH

Alexis Slama, Lukas Schillab, Maximilian Barta, György Lang, Stephanie Wallner, Jose Matilla, Sharokh Taghavi, Walter Klepetko, Clemens Aigner
Abteilung für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Obwohl die Ex-vivo-Lungenperfusion (EVLP) ursprünglich zur Qualitätseinschätzung von Spenderlungen nach unkontrolliertem Herztod (DCD Maastricht I/II) entwickelt wurde, wird sie mittlerweile derzeit fast ausschließlich zur Rekonditionierung und Re-evaluierung von grenzwertigen Spenderlungen eingesetzt. Da die klinische Erfahrung zur EVLP mit herztoten Spendern sehr begrenzt ist, berichten wir hiermit von der ersten österreichischen Anwendung einer EVLP nach DCD II.

Patienten und Methoden: Im Februar 2014 wurde eine 15-jährige intubiert beatmete weibliche Patientin unter laufender Reanimation mit der Rettung in die Traumaeinheit des AKH Wien transportiert. Sie erlitt nach Kollision mit einem Zug ein offenes Schädel-Hirn-Trauma und multiple Frakturen an den Extremitäten. Nach 54 Minuten erfolgloser Reanimationsversuche wurde das Österreichische Widerspruchsregister zur Organtransplantation eingesehen und die Entscheidung zur Organspende getroffen. 34 Minuten später wurde die Lunge kalt perfundiert und entnommen um sie in weiterer Folge mittels normothermer EVLP nach unserem Routineprotokoll zu evaluieren. Aufgrund ausreichend guter Organfunktion und dem Ausschluss einer viralen Infektion der Spenderin, konnte die Spenderlunge in weiterer Folge einer 44-jährigen weiblichen Patientin mit idiopathischer Lungenfibrose implantiert werden.

Ergebnisse: Während EVLP zeigten sich in allen erhobenen Parametern stabile Werte. Diese waren: PVR: $417 \pm 63,7$; Peak AWP: $8 \pm 0,3$ cmH₂O; Mean AWP: 6 ± 0 cmH₂O; compliance: $104 \pm 9,8$; PvPO₂: $508 \pm 12,6$ mmHg; Δ PO₂: $410 \pm 13,1$ mmHg. Die Entscheidung zur Transplantation wurde nach 2 Stunden EVLP gefällt, aber die Gesamtperdurationsdauer lag bei 5,5 Stunden, da die Empfängerin noch ins Krankenhaus transportiert werden musste.

Die Doppellungen transplantation wurde unter intraoperativer ECMO-Unterstützung durchgeführt. Die Gesamtdauer von Beendigung der Reanimation zur Reperfusion des zweiten Lungenflügels betrug 12 Stunden. Nach Transplantation zeigte sich bei der Empfängerin eine gute initiale Oxygenierung (PGD: 0; Pao₂/Fio₂ after 24 h: 360 mmHg). Sie wurde am zweiten postoperativen tag extubiert und am fünften postoperativen Tag auf die Normalstation transferiert. Die Empfängerin konnte nach 20 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden und ist derzeit ohne nennenswerte Vorkomnisse am Leben (80 tage).

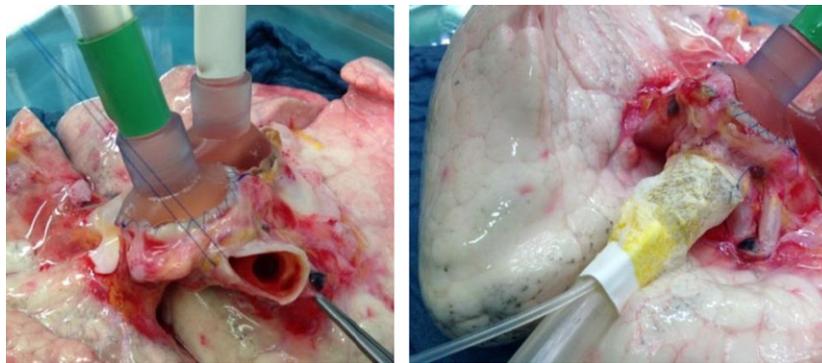
072

EX-VIVO EVALUATION UND TRANSPLANTATION EINER SPENDERLUNGE MIT RECHTSEITIGEM TRACHEALBRONCHUS

Alexis Slama, Maximilian Barta, Lukas Schillab, György Lang,
Stanislaus Argeny, Anna Natmessnig, Walter Klepetko, Clemens Aigner
Abteilung für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Die Ex-vivo-Lungenperfusion (EVLP) hat sich in den letzten Jahren als neuartiges Verfahren zur Evaluierung und Rekonditionierung von funktionell grenzwertigen Spenderlungen durchgesetzt. Sie bietet des Weiteren die Möglichkeit Spenderlungen nach unkontrolliertem Herztod (DCD I/II) zu evaluieren und die Transplantation je nach Bedarf zeitlich aufzuschieben.

Methodik: Im März 2014 wurde unserem Zentrum die Lunge eines 29-jährigen (an Meningitis verstorbenen) Spenders alloziert. Trotz radiologisch beschriebener beidseitigen basalen Infiltrate wies diese keine Beeinträchtigungen auf (PaO₂: 518 mmHg; PaCO₂: 42,2). Aufgrund eines Flugzeugdefektes unseres Entnahmeteam wurde eine Fremdentnahme durch die sich vor Ort befindlichen Herzchirurgen und eine anschließende EVLP an unserem Zentrum vereinbart. Da die Spenderlunge einen rechtsseitigen Trachealbronchus aufwies und die verbliebene Trachea eine unzureichende Länge zu Intubation bot wurde eine Trichterförmige XVIVO Vorhofskanüle mit fortlaufender Naht an den Trachealstumpf anastomosiert und mit peritrachealem



Gewebe und einem Kollagenschwamm gedeckt. Während EVLP wies die Spenderlunge ausreichend gute Parameter auf und zur LuTX freigegeben. Empfängerin war eine 37 jährige Frau mit Bronchiektasien welche bilateral mit zentraler VA-ECMO Unterstützung transplantiert wurde. Die unmittelbare Nähe des Trachealbronchus zur Carina machte es möglich den rechten Oberlappen- und Hauptbronchus als gemeinsame Manschette an den Hauptbronchus der Empfängerin zu anastomosieren.

Ergebnisse: Die EVLP Dauer lag bei 5 Stunden. Die Gesamtzeit von Aortenklammer im Spender zur Reperfusion der zweiten implantierten Lunge betrug 14 Stunden.

Nach zwei Stunden EVLP (Pulm.Ven. Po2: 483 mmHG; DeltaPo2: 369 mmHg) wurde die Spenderlunge zur LuTX freigegeben.

Folgende Werte wurden während EVLP erhoben (Mittelwert ±SD): PAP: 4.4 ± 1.1 mmHg; PVR: 156 ± 53; PeakAWP: 11.7 ± 0.5 cmH₂O; Compliance: 61 ± 3.6; PVPo2: 463 ± 24 mmHg; DeltaPo2: 353 ± 22.7 mmHg.

Postoperativ zeigte sich ein komplikationsfreier Verlauf (PGD = 0; P/F bei T0: 425 mmHg; bei T12: 380 mmHg). Sie konnte nach 16 Stunden erfolgreich extubiert, am 6. postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt und am 17. Postoperativen Tag aus dem Krankenhaus entlassen werden. Sie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne nennenswerten Ereignisse am Leben (67 Tage).

Schlussfolgerung: Die EVLP ist eine sichere Methode nach Fremdentnahme oder im Falle von unklarer Organqualität eine Spenderlunge in ihrer Funktion und ihrer Größe zu re-evaluieren und einer LuTX zuzuführen.

Patienten und Methodik: Von 27 EVLP evaluierten und erfolgreich transplantierten grenzwertigen Spenderlungen an unserem Zentrum konnten postoperativ bei 3 (11%) weiblichen Patientinnen (A/B/C) ischämische Veränderung der Spenderbronchien beobachtet werden.

Ergebnisse: Alle drei Spenderlungen wurden vor Entnahme als grenzwertig eingestuft (Lungenödem und PaO₂ (FiO₂ = 1): 299/218/271 mmHG) und aus diesem Grund anhand EVLP re-evaluert. Während EVLP (Dauer: 6.5/5/6.5 Stunden) zeigten sie ausreichend gute funktionelle Parameter wodurch diese zur LuTX freigegeben wurden.

Die Transplantationen wurden in klinischer Routine bilateral-sequentiell mit intraoperativer VA-ECMO-Unterstützung durchgeführt wobei alle Anastomosen anhand fortlaufender Naht angelegt wurden.

Größenunterschiede führten in allen drei Fällen zu einer Lobar-LuTX (A: bi-lobar; B/C: tri-lobar).

Postoperativ verblieben alle Patientinnen an der ECMO und mussten mehrfach revidiert werden (5x Hämatomausräumungen, 2x andere Eingriffe, 1x Pneumektomie). Patientin A wurde nach 203 Tagen erfolgreich extubiert, nach 233 Tagen entlassen und ist derzeit noch am Leben (695 Tage). Patientin B und C verstarben auf der Intensivstation nach Multiorganversagen (26/85 Tage).

Alle drei Patientinnen zeigten nekrotische Auflagerungen an der Bronchialschleimhaut distal der Anastomosen wobei es bei Patientin C zu einer Dehiszenz kam welche nicht chirurgisch revidiert werden musste.

Schlussfolgerungen: Aufgrund des äußerst kritischen prä- und post-operativen Zustandes aller drei Patientinnen ist es nicht möglich das Auftreten dieser Bronchialkomplikationen von einem spezifischen Faktor abhängig zu machen. Nichtsdestotrotz sollte unserer Meinung nach eine Kombination folgender Risikofaktoren vermieden werden.

Empfänger: Kachexie, hoher LAS, pre-OP ECMO, pulmonale Hypertension.
Spender: Alter, grenzwertige Qualität, Lobar-LuTX, lange EVLP Dauer.

073

BRONCHOSKOPISCH BEOBACHTETE VERÄNDERUNGEN DER BRONCHIALSCHLEIMHAUT NACH EX-VIVO LUNGENPERFUSION (EVLP) UND DARAUFGFOLGENDER LUNGENTRANSPLANTATION

Alexis Slama, Stanislaus Argeny, Peter Jaksch, Gabriela Muraközi, Christoph Lambers, György Lang, Jose Matilla, Walter Klepetko, Clemens Aigner
Abteilung für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Es konnte gezeigt werden, dass nach ex-vivo Perfusion (EVLP) und darauffolgender Lungentransplantation (LuTX) von grenzwertigen Spenderlungen, die postoperativen Ergebnisse vergleichbar zu herkömmlichen LuTX sind. Interventionspflichtige Bronchialkomplikationen nach EVLP+LuTX wurden bisher in einer multizentrische Analyse (n = 103) in 6% der Empfänger beobachtet, wobei die Inzidenz stark zwischen verschiedenen Zentren abweicht. Nach LuTX ohne vorangegangener EVLP werden Inzidenzen zwischen 0% und 18% berichtet wobei diese an unserem Zentrum 1% betrug.

074

THE SWEETNESS OF TRANSPLANTATION. DOES BLOOD GLUCOSE LEVELS HAVE IMPACT ON POSTOPERATIVE MANGEMENT AND OUTCOME AFTER LUNG TRANSPLANTATION?

Patrick von Samson-Himmelstjerna
University Klinik Freiburg, Deutschland

No abstract submitted

Empfänger	Geschlecht	Erkrankung	BMI	Alter	LAS	Pre-OP ICU	Pre-OP ECMO	Spender Alter	Spender Intubations-dauer
A	F	CF	19.3	30	87	yes	yes	45	1
B	F	CF	14.8	26	91	yes	yes	48	3
C	F	IPH	19.4	44	60	yes	no	56	15