

ABSTRACTS

29. TAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR
TRANSPLANTATION, TRANSFUSION UND GENETIK –
AUSTROTRANSPLANT 2015
KITZBUEHEL, AUSTRIA • 21. BIS 24. OKTOBER 2015

ORAL PRESENTATIONS

THURSDAY, OCTOBER 22, 2015/10:15–11:45 HOURS
SITZUNG: PARALLELSITZUNG 1 (NIERE I)

001

ERFOLGREICHE RETRANSPLANTATION EINES ALLOTRANSPLANTATES NACH REKURRENZ DER FOKAL SEGMENTALEN GLOMERULOSKLEROSE IM ERSTEMPFAINGER

K. Kienzl-Wagner^{1,2}, S. Waldegger^{1,2}, R. Oberhuber^{1,2}, C. Bösmüller^{1,2},
D. Öfner-Velano^{1,2}, S. Schneeberger^{1,2}

¹Universitätsklinik für Visceral, Transplantations- und Thoraxchirurgie,
²Medizinische Universität Innsbruck; ²Universitätsklinik für Pädiatrie,
Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund: Die primäre fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) rekurriert in bis zu 55% im Transplantat nach Nierentransplantation und kann zum frühen Transplantatverlust führen. Ein zirkulierender Permeabilitätsfaktor, der die Podozytenfunktion alteriert und in weiterer Folge zur glomerulären Dysfunktion und Proteinurie führt, wird für die Entwicklung und Rekurrenz der FSGS verantwortlich gemacht, der genaue Pathomechanismus ist jedoch nach wie vor unklar. Wir beschreiben hier die erfolgreiche "Weitertransplantation" eines Allotransplantates, das im ersten Empfänger aufgrund einer frühen Rekurrenz der FSGS versagte.

Fallbericht: Ein 5-jähriger Patient mit der Grunderkrankung einer primären FSGS erhielt ein Nierentransplantat von einem 31-jährigen Kadaverspender, im Zuge der Transplantation wurde aufgrund der ausgeprägten Proteinurie eine bilaterale Eigennierennephrektomie durchgeführt. Trotz initial guter Transplantatfunktion entwickelte der Patient bereits am 2. Postoperativen Tag eine ausgeprägte Proteinurie (Protein/Creatinin 32 500 mg/g) und Anurie im Sinne einer Frührekurrenz der FSGS. Aufgrund der Proteinurie und nach Ausschluss eines morphologischen Gewebeschadens wurde am 27. Postoperativen Tag die Transplantatnephrektomie beim Erstempfänger durchgeführt und das Transplantat einer zweiten, 52-jährigen Empfängerin auf der Nierenwarteliste mit der Grunderkrankung einer vaskulären Nephropathie implantiert. Unmittelbar nach Retransplantation nahm das Allotransplantat seine Funktion auf und erreichte bereits am 3. Postoperativen Tag Harnmengen von 2800 ml/24 h, die Patientin benötigte keine postoperative Dialyse, das Kreatinin sank sukzessive auf 1,1 mg/dl bei Entlassung, die Proteinurie war mild mit maximal 5500 mg/g Protein/Creatinin und ging zurück auf 220 mg/g bei Entlassung. In der Transplantatbiopsie vom 14. Tag nach Retransplantation zeigten sich keine FSGS-typischen Veränderungen. Die Zweitempfängerin hat 3 Monate nach Transplantation eine hervorragende Transplantatfunktion mit einem Serumkreatinin von 0,86 mg/dl.

Schlussfolgerung: Die neuerliche Transplantation eines Allotransplantates von einem Kadaverspender, das im ersten Empfänger aufgrund einer Rekurrenz der fokalen segmentalen Glomerulosklerose versagte, in einen zweiten Empfänger war erfolgreich mit exzellenter Transplantatfunktion und einem Serumkreatinin von 0,86 mg/dl 3 Monate post transplantationem. Die rapide Erholung des Allotransplantates untermauert die Theorie eines zirkulierenden Faktors als Ursache für die Entstehung und Rekurrenz der primären FSGS.

002

PRIMÄRE URETERO-URETERALE ANASTOMOSE BEI DER NIERENTRANSPLANTATION

R. Langer, T. Schwierz, R. Függer
Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Hintergrund: In fast allen Nierentransplantationszentren der Welt wird bei der Rekonstruktion der Harnwege eine primäre Uretero-Neozystostomie mit oder ohne Stent genäht. Sie geht jedoch mit einer für diese Patienten doch unangenehme Komplikationsrate einher. Außer der Leakage ist die Infektionsrate in manchen Zentren relativ hoch, manche Patienten werden von Pollakisurie gequält und die Splintentfernung bedeutet einen zusätzlichen Eingriff.

Methoden: In Linz haben wir von Oktober 2014 bis dato eine Serie von 10 Patienten mit einer primären uretero-ureteralen Anastomose behandelt. 9 Primärtransplantierte, 1 Dritttransplantation, davon 6 Lebendspenden, 4 Leichenspenden, 4 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter: 53,4 J (36–68). Patienten mit einem vesicoureteralen Reflux oder Voroperationen an den Harnwegen wurden prinzipiell ausgeschlossen. Nach den konventionellen End-zu-Seit Gefäßanastomosen, wo die Niere schon reperfundiert ist, wird der ipsilaterale Eigenureter aufgesucht und nach einer kleinen Ureterotomie wird

eine dünne Kanüle Richtung Blase eingeführt und mit der Hilfe von Methyleneblau die Durchgängigkeit des Ureters bewiesen (die Harnblase wird dementsprechend vorerst nicht aufgefüllt). Dann wird die Ureterotomie auf einer Länge von etwa 5 cm verlängert und es erfolgt eine fortlaufende Nahtreihe mit 6–0 Maxon doppelarmierten Fäden. Prinzipiell vermeiden wir die Stenteinlage, jedoch in einem Fall, wo der Durchmesser vom Empfänger <3 mm betrug, legten wir einen Doppel-J-Katheter um die potentielle ödemverursachte Stauung vorzubeugen.

Ergebnisse: Wir konnten in unserer Serie keine Komplikation verzeichnen, abgesehen von einer temporären, ödembedingten, leichten Stauung ohne die Notwendigkeit einer Intervention in einem Fall.

Schlussfolgerung: Die oben dargestellte Technik ist für Chirurgen und Patienten eine bequeme, rasche und elegante Lösung der Harndrainage laut unserer Erfahrung. Die sorgfältige Indikationstellung erlaubt eine extrem niedrige Komplikationsrate, auffallend ist das Fehlen der sonst fast obligatorischen Harnwegsinfektion und Pollakisurie.

003

EN-BLOC NIERENTRANSPLANTATION INFANTILER SPENDERORGANE AN ADULTE EMPFÄNGER: 2 FALLBERICHTE

B. Cardini, R. Oberhuber, A. Weißenbacher, T. Resch, C. Margreiter,
C. Bösmüller, D. Öfner, S. Schneeberger, M. Maglione
Department Operative Medizin, Medizinische Universität Innsbruck,
Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie

Hintergrund: Die En-bloc Transplantation infantiler Nieren (<3 Jahre) himrtoter pädiatrischer Spender an adulte Empfänger ist eine etablierte Strategie für die Erweiterung des Spenderpools. Sie stellt jedoch eine besondere chirurgische Herausforderung dar. Hier berichten wir über 2 Fälle in denen infantile Organe pädiatrischer Spender (<3 Jahre) an adulte Empfänger transplantiert wurden.

Methoden: Bei einem 8 Monate alten, sowie einem 2 Jahre alten himrtoten Spender wurden die Nieren En-bloc entnommen und respektive En-bloc an einen 38 jährigen Empfänger (Fall1), sowie an eine 47 jährige Empfängerin (Fall2) in die rechte Fossa iliaca transplantiert. Eine Antikoagulation mit Heparin wurde bereits am Tag der Operation begonnen, ein Thrombozyte-naggregationshemmer ab dem zweiten postoperativen Tag. Die Immunosuppression bestand aus Induktion mittels Basiliximab, sowie Erhaltung mittels Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cortison in Reduktionsschritten.

Ergebnisse: In Fall 1 zeigte sich eine initial verzögerte Transplantatfunktion bei dopplersonografisch unauffälliger Perfusion. Nach insgesamt 4 Dialysen innerhalb der ersten 10 postoperativen Tag kam es zu einer kontinuierlichen Besserung der Organfunktion und der Patient konnte am 13. postoperativen Tag dialysefrei und mit einem Serum-Kreatinin von 2,7 mg% nach Hause entlassen werden. In Fall 2 gestaltete sich der Verlauf komplikationsfrei mit von Beginn an sehr guter Organfunktion. Die Entlassung erfolgte am 10. postoperativen Tag bei einem Serum-Kreatinin von 0,7 mg%. In beiden Fällen traten während des stationären Aufenthaltes keine infektiologische, immunologische oder chirurgische Komplikationen auf.

Schlussfolgerung: Nieren infantiler Spender stellen eine valide Erweiterung des Spenderpools dar. Angesichts der Organknappheit und der zunehmenden Wartezeit der Patienten auf den Wartelisten, sollte bei infantilen Spendern eine En-bloc Nierentransplantation für adulte Empfänger immer in Betracht gezogen werden.

004

SURGICAL COMPLICATIONS IN ABOI KIDNEY TRANSPLANTATION

C. Rösch, T. Schwierz, A. Krause, W. Enkner, R. Langer, R. Oberbauer,
R. Függer
Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Background: ABOi kidney transplantation is an increasingly applied strategy to increase donor pools in living donation. However, data on perioperative surgical complications are rare and suggest an increased complication rate.

Methods: Nineteen consecutive ABOi kidney transplantations were performed between November 2009 and November 2014. Eighteen recipients were male

and one female. Median age was 52 years (min 18 to max 71), median number of mismatches was 4 (min 0 to max 6). Immunosuppressive therapy consisted of preoperative immunoadsorption and rituximab, basiliximab induction and maintenance with prednisolone, tacrolimus and mycophenolat-mofetil. Patients were analyzed for perioperative complications (according to the Dindo-Clavien classification), unplanned reoperations and reinterventions in a 30-day-period.

Results: Overall perioperative morbidity was 74% (14 of 19 patients). According to Dindo-Clavien, 10 (52%) patients had minor complications (Grade 1 and 2) and 4 (21%) major complications ($n = 4$ Grade 3, none Grade 4 and 5). There were 4 unplanned reoperations (postoperative haemorrhage $n = 2$, epidural haematoma $n = 1$, graft loss $n = 1$) and two percutaneous reinterventions (puncture of a seroma, percutaneous angioplasty) in a total of 4 (21%) patients. There were no revisions due to surgical site infections, lymphocele or wound related complications.

Conclusion: The incidence of surgical complications following ABOi kidney transplantation does not seem to be remarkably elevated. Especially wound related complications are not increased.

005

INTRARENALE ANGIOTENSIN PATHWAYS: VERGLEICH MAUS GEGEN MENSCH

C.C. Kaltenecker¹, O. Domenig¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, M. Poglitsch², A. Manzel³, R. Linker³, R. Kain⁴, M.D. Säemann¹, J.J. Kovarik¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien; ²Attoquant Diagnostics GmbH, Wien, Österreich; ³Klinisches Institut für Neurologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁴Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Hintergrund: Der Physiologie des Renin-Angiotensin Systems (RAS) wurde größtenteils in Tierstudien erforscht, jedoch gibt es Indizien dafür, dass im Vergleich zum Menschen, die Regulation des RAS im Nierengewebe Spezies-spezifischen Unterschieden unterliegt. Wie sich die intrarenale RAS-Physiologie des Menschen im Vergleich zur – viel studierten – Maus verhält und die zentralen RAS-Effektoren, Angiotensin (Ang) II und 1–7, beeinflusst, ist bis dato undefiniert und wird in dieser Studie erforscht. Desweiteren wird der Einfluss von pharmakologischen Interventionen mit RAS-Enzyminhibitoren (ACEi) bzw. Rezeptor-Antagonisten (ARB) auf das RAS in gesunden Nieren analysiert.

Methode: Nierenbiopsien von Nieren-Lebend Spendern ohne RAS Blockade, unter ACEi oder ARB Therapie wurden rekrutiert. Parallel wurden Nieren von 12-Wochen alten C57BL/6 Mäusen entnommen. Aktivität und Lokalisation von RAS Enzymen [Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), ACE2, Chymase, neutraler Endopeptidase (NEP), prolyl Endopeptidase (PEP) und prolyl Carboxypeptidase (PCP)] wurde mittels Massenspektrometrie (Attoquant Diagnostics GmbH) bzw. immunhistochemischer Färbung bestimmt. Die Anteile dieser Enzyme an der Formierung von Ang II und 1–7 waren die Hauptzielgrößen.

Ergebnisse: In Mäusen wird Ang II exklusiv durch ACE gebildet, im Vergleich dazu wird in gesunden Menschennieren – je nach RAS Blocker Therapie – bis zu einem Drittel des Ang II von Chymase gebildet. Der physiologische Antagonist von Ang II, Ang 1–7 wird zu zwei Dritteln durch NEP und ca. 20% über PEP gebildet, diesbezüglich gibt es keine signifikanten Spezies-spezifischen Unterschiede. Interessanterweise werden nur ca. 10% des Ang 1–7 aus Ang II gebildet, das dominante Enzym für diese Umwandlung ist PCP in Mäusen bzw. ACE2 in Menschen.

Schlussfolgerung: Hier zeigen wir in gesunden menschlichen Nieren die Präsenz von ACE-unabhängigen – und damit ACEi Therapie-resistente – Mechanismen der Ang II Formierung. Als hauptverantwortliches Enzym der Ang 1–7 Formierung hat sich NEP in beiden Spezies herausgestellt. Weiters spielt ACE2 in Mäusen eine untergeordnete Rolle in der Ang 1–7 Formierung. Diese Ergebnisse unterstreichen die Spezies-spezifischen Unterschiede der RAS-Regulation in der gesunden Niere und legen die Basis für weitere Studien der intrarenalen RAS-Physiologie in Nierenerkrankungen.

006

CHYMASE UND NEPRILYSIN SIND SCHLÜSSELENZYME DES RAS NACH NIERENTRANSPANTATION: IMPLIKATIONEN FÜR ACE-HEMMER THERAPIE

J.J. Kovarik¹, C.C. Kaltenecker¹, O. Domenig¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, M. Poglitsch², R. Kain³, M. Hecking¹, J. Werzowa¹, F. Eskandary¹, G.A. Böhmig¹, M.D. Säemann¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse; ²Attoquant Diagnostics GmbH; ³Medizinische Universität Wien, Klinisches Institut für Pathologie, Wien, Österreich

Hintergrund: RAS Blockade mittels ACE-Hemmern hat einen zentralen Stellenwert in der Therapie von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, jedoch sind die beschriebenen Effekte bei nierentransplantierten Patienten widersprüchlich. Neben Faktoren wie der Qualität des Transplantats, die

Transplantdauer *per se* und zahlreichen Donor-spezifischen Antikörpern (DSAs) könnte die Rolle des intrarenalen RAS von entscheidender Bedeutung sein. Im Rahmen dieser Studie haben wir den lokalen Angiotensin (Ang) Metabolismus gesunder Lebendspender und nierentransplantierten Patienten analysiert, um transplantatspezifische Veränderungen des "klassischen" und "alternativen" RAS zu vergleichen.

Methoden: In dieser explorativen monozentrischen Querschnittsstudie wurde in 30 Nierenbiopsien von DSA-positiven (BORTEJECT Studie) und 30 DSA-negativen Nierenempfängern (mit ACE-Hemmern und ohne RAS Blockade) sowie von Lebend Spendern ($n = 5$) die intrarenale RAS Enzym-Aktivität mittels Massenspektrometrie analysiert. Durch *ex vivo* Inkubationen der Biopsathomogenate in Gegenwart selektiver Enzymhemmer wurde nach Angiotensin I Spiking die ACE und Chymase medierte Ang II Formation gemessen. Entsprechend wurde die Neprilysin (NEP) und Prolyl endopeptidase (PEP)-medierte Ang 1–7 Formation aus Ang I sowie die ACE2 und Prolylcarboxypeptidase (PCP)-medierte Ang 1–7 Synthese nach Ang II Spiking analysiert. Parallel wurden die jeweiligen Enzyme in den Biopsaten immunohistochemisch gefärbt.

Ergebnisse: Unabhängig von einer Therapie mit ACE-Hemmern nach Nierentransplantation (Median 4 Jahre [IQR 1–13]) fanden wir einen zeitabhängigen Anstieg von Ang II proportional zu Ang 1–7. Im Gegensatz zu Lebend Spendern zeigt sich bei Nierentransplantierten ein hoher Anteil von Chymase verglichen zu ACE verantwortlich für die Ang II Formierung. Mit zunehmender Zeit post Transplantation nimmt die Chymaseaktivität stetig zu. Unabhängig vom Transplantalter war NEP, aber nicht ACE2 oder PCP, das entscheidende Ang 1–7 bildende Enzym in transplantierten Nieren.

Schlussfolgerung: Nach Nierentransplantation kommt es zu einem zeitabhängigen Chymase-medierten Ang II Anstieg. Dadurch könnte möglicherweise die Sensitivität gegenüber ACE-Hemmern mit der Zeit abnehmen. NEP ist das Schlüsselenzym für die lokale Ang 1–7 Formierung in Transplantatnieren.

ORAL PRESENTATIONS

THURSDAY, OCTOBER 22, 2015/10:15–11:45 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG 1 (HERZ)

007

30 JAHRE HERZTRANSPLANTATION IN WIEN: RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG ÜBER 1300 PATIENTEN

A. Aliabadi, J. Gökler, O. Salameh, K. Uyanik-Ünal, G. Laufer, A. Zuckermann
Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Die Herztransplantation ist die beste Therapie für Langzeitüberleben bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium. An der Abt. f. Herzchirurgie wird diese Therapieoption seit über 30 Jahren angeboten. Das Ziel der Analyse ist ein Überblick über die Entwicklung des größten österreichischen Herztransplantationszentrum zu bringen.

Methoden: Alle Herztransplantationen von 3/84–7/15 wurden inkludiert. Gesamtüberleben und Überleben in einzelnen Patientengruppen (Pädiatrisch, Re-TX, VAD) wurden mittels Kaplan-Meier Analysen berechnet und mit log-rank Test verglichen. Es wurden Kurz- wie Langzeitüberleben analysiert. Weiteres wurden Abstossungsraten, Inzidenz der primären Graftdysfunktion, Tumor- sowie Graftvaskulopathieraten berechnet und verglichen.

Ergebnisse: 5- und 10-Jahresüberleben war 60% und 47% in der Periode 1984–1991, 70% und 58% 1992–2000, 70% und 58% 2001–2005 und 80% (5a) in der Periode 2005–2013. 20- und 30-Jahresüberleben war 25% und 19% in der Gesamtpopulation. Die Inzidenz an primärer Graftdysfunktion und die 30 Tagesmortalität war unterschiedlich in den einzelnen Perioden: 84–91: 8% und 14%, 92–00: 18% und 14%, 01–05: 23% und 12% und 06–15: 12% und 5%. Die akute Abstossungsrate sank von 50% (1984–1991) auf 15% (2006–2015). Freiheit von Graftvaskulopathie war 84% und 73% nach 5 und 10 Jahren. Die Tumorinzidenz lag bei 8% nach 10 Jahren.

Schlussfolgerung: Die Herztransplantation erreicht nach 30 Jahren exzellente Kurz- wie Langzeitüberlebensraten. Die Komplikationen haben sich über die Jahre reduziert. Die Herztransplantation stellt die beste Langzeittherapie für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz dar.

008

WIE SICHER SIND HERZCHIRURGISCHE EINGRIFFE NACH EINER HERZTRANSPLANTATION – EINE DESKRIPTIVE ANALYSE

J. Gökler, A. Aliabadi, O. Salameh, T. Haberl, K. Uyanik-Ünal, G. Laufer, A. Zuckermann

Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Verbessertes Überleben nach einer Herztransplantation (HTX), aber auch die zunehmende Notwendigkeit der Transplantation marginaler Spenderorgane bei internationalem Organmangel machen eine herzchirurgische Intervention im Langzeitverlauf immer häufiger notwendig. Ziel dieser

Arbeit ist die Aufarbeitung der Morbidität sowie Mortalität von PatientInnen mit herzchirurgischen Operationen nach einer HTX an unserem Zentrum.

Methoden: Von Juli 1996 bis April 2014 wurden an der Herzchirurgie im AKH Wien insgesamt 12 PatientInnen einer herzchirurgischen Intervention nach einer Herztransplantation unterzogen. Die PatientInnendaten wurden retrospektiv aufgearbeitet und analysiert.

Ergebnisse: Die Indikation zur herzchirurgischen Intervention war bei 3 Pat (25%) eine Graft-Vaskulopathie, bei 7 Pat (58%) ein Klappenvitium, bei 1 Pat (8%) ein Aortenaneurysma und bei 1 Pat (8%) eine Infektion. 83% waren männlich, 17% weiblich. Die mediane Zeit zwischen der Transplantation und dem Re-Eingriff war 10,5 (3–12) Jahre. Der Krankenhausaufenthalt war 31 (18–47) Tage. 2 Pat (17%) mussten perioperativ revidiert werden (Hämatom am Tag 2/10), ein Pat (8%) wurde 9 Monate nach einem 2x CABG retransplantiert. Das mediane Überleben war 480 (56–1080) Tage, die 30 und 90 Tages-Mortalität war 8% und 25%. Die perioperative Mortalität nach Akutoperationen war 50%, nach geplanten Eingriffen 17%.

Schlussfolgerung: Geplante herzchirurgische Eingriffe nach einer Herztransplantation sind mit niedriger perioperativer Mortalität und Morbidität assoziiert. Akute Interventionen haben eine hohe Mortalität.

009

COTININ-UNTERSUCHUNG ZEIGT EINEN DOSIS-ABHÄNGIGEN EFFEKT DER RAUCHEXPOSITION AUF DAS LANGZEITÜBERLEBEN NACH HERZTRANSPLANTATION

K. Uyanik-Ünal, A. Aliabadi, S. Wallner, D. Joldic, M. Bolliger, J. Gökler, O. Salameh, G. Laufer, A. Zuckermann

Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Rauchen ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Herztransplantation ist Rauchen ebenfalls ein Risikofaktor für das Überleben. Ziel der Analyse war es, zu untersuchen, ob der Biomarker Cotinin dazu verwendet werden kann, einen dosisabhängigen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Herztransplantation zu erkennen.

Methoden: 292 Herztransplantierte Patienten, die mindestens 1 Jahr überlebt haben wurden in einer Querschnittsanalyse auf Cotinin im Harn getestet. Patienten wurden in folgende Kategorien eingeteilt: <10 ng/ml (Nicht-Raucher), 10–50 ng/ml (Passiv-Raucher), 50–100 ng/ml (leichter Raucher), 100–500 (mittelstarker Raucher) und >500 ng/ml (starker Raucher). Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt und mit dem Log-Rang-Test verglichen. Tod durch Tumor oder Graftvaskulopathie wurde in jeder Gruppe untersucht und mittels Chi²-Test verglichen.

Ergebnisse: 406 Cotinin-Testungen wurden in 292 Patienten durchgeführt. 14,3% der Patienten wurden mehrmals getestet und zeigten immer gleiche Ergebnisse wie bei der ersten Testung. Mediane Zeit bis zur Testung waren 8,7 Jahre (0,25–0,75%: 4,0–13,0 Jahre). Medianes Alter war 61,7 Jahre (25–75%: 53,3–68,1) und 82,2% waren männlich. Insgesamt 110 (38,7%) Patienten waren aktive Raucher. Von den Nicht-Rauchern (NR) wurden 39,6% (n = 72) als Passiv-Raucher (PR) definiert. Bei den aktiven Rauchern wurden 40,9% (n = 45) als leichte (LR), 11,2% (n = 13) als mittelschwere (MR) und 47,3% (n = 52) als schwere Raucher (SR) definiert. Das 15 und 25 Jahres-Überleben zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern war mit 78,0% vs. 87,3% und 35,9% vs. 57,4% knapp nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,051). Nicht-Raucher und Passiv-Raucher hatten ein ähnliches Langzeitüberleben (15a: NR: 87,0% PR: 87,9%, 25a: NR: 58,8% PR: 53,9%, p = 0,680). Im Gegensatz dazu war das Langzeitüberleben bei den aktiven Rauchern signifikant unterschiedlich (15a: LR: 87,5%, MR: 72,5%, SR: 70,1%, 25a: LR: 45,3%, MR: 0%, SR: 0%; p = 0,027). Tod durch Tumor oder Graftvaskulopathie war zwischen Nicht-Rauchern und Rauchern signifikant unterschiedlich (NR 13/33: 39,4% vs. Raucher 22/31: 70,9%; p = 0,011).

Schlussfolgerung: Cotinin-Testungen können eine gute Information über die Rauchexposition von transplantierten Patienten geben. Rauchen ist mit einem schlechterem Langzeitüberleben assoziiert, wobei eine Cotinin-abhängige Verschlechterung erkennbar ist. Aktive Raucher sterben häufiger an Tumoren und Graftvaskulopathie nach Herztransplantation.

010

SUCCESSFUL BRIDGE TO RECOVERY FROM LONG-TERM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

D. Julia¹, H. Daniel¹, P. Gerhard², D. Jakob², K. Marc³, E. Stephan³, G. Michael¹, A. Herwig¹

¹Universitätsklinik für Herzchirurgie, Innsbruck, Österreich; ²Universitätsklinik für Innere Medizin III, Innsbruck, Österreich; ³Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Innsbruck, Österreich

Purpose: Mechanical assist devices are most commonly used as bridge to transplant or destination therapy. In a very exclusive group of patients weaning from device is possible. Aim of this study was to evaluate clinical outcome and long-term results of patients being successfully weaned from long-term mechanical circulatory support (MCS).

Methods and procedures: Between March 2001 and December 2013, 98 patients received a mechanical assist device. Out of these, 10 patients (10,2%,

mean age 28,7 ± 20,3 years) were bridged to recovery and underwent explantation of the device. Surgical data were retrospectively analyzed. Outcome analysis and follow-up evaluation was performed during regular clinical visits.

Results: Indication for MCS was myocarditis in eight patients and postcardiomy pump failure in two patients. Seven patients were initially bridged and stabilized by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Mean ECMO duration was 162,2 ± 97 h (range 39–345 h). Eight patients received a left ventricular assist device (3 Berlin Heart, 2 PVAD Thoratec, 2 Heartmate II Thoratec, 1 Heartware) and two patients underwent biventricular support (PVAD Thoratec). All patients underwent uneventful surgical explantation of the devices after mean 101,4 ± 68,5 days and were discharged home. During a mean follow up period of 79,9 ± 51,6 months, overall survival was 90%. One patient died from non-cardiac death and another patient underwent cardiac transplantation seven years after being weaned from MCS. All but one survivors (88,9%) are in good clinical condition (NYHA I).

Conclusion: Optimal medical treatment and careful clinical evaluation is needed to identify patients, who can be weaned from long-term mechanical circulatory support. Long-term results suggest a stable outcome after successful recovery and surgical explantation of the device.

011

BIVENTRICULAR INTRA-CORPOREAL VENTRICULAR ASSIST DEVICE IN A 10 YEAR OLD CHILD

M. Schweiger¹, A. Cavigelli-Brunner², B. Krüger³, M. Hübler¹

¹Department of Congenital Cardiovascular Surgery; ²Department of Pediatric Cardiology; ³Department of Anesthesiology, University Children's Hospital, Zurich

Objective: Whereas in adult patients number of BVAD implantations is declining incidence of biventricular failure among children remains high ranging from 29 to 43%. To date, the Berlin Heart EXCOR[®] has been mainstay of long term VAD support for children but it is far from perfect due its unacceptably high risk of thromboembolic events, paracorporeal design that limits mobilization and precludes discharge from hospital. The pediatric population has benefited greatly by the evolution of VADs leading to miniaturization. Device design like the HeartWare[®] VAD allows for implantation in smaller patients or even as implantable biventricular assist device.

Methods: A 10 year old female patient (body surface area 1,02 m², 27 kg) waiting since 7 months for heart transplantation was admitted to the intensive care unit due to terminal heart failure. She already had been treated due to heart failure triggered by pneumonia three times within the last 4 weeks and treatment included Levosimendan all three times. Transthoracic echocardiography revealed heart failure with an estimated ejection fraction of 15%, dilated left ventricle, moderate tricuspid and mitral regurgitation. Despite maximal medical therapy (including milrinone and one course of Levosimendan intravenous), condition further worsened and mechanical circulatory support was indicated.

Results: After implantation of one HeartWare HVAD[®] device as an LVAD using the left ventricular apex, a second pump was implanted as a right VAD (RVAD). The sewing ring of the HVAD was attached to the lateral wall of the right atrium. The device was implanted so that the axis of the inflow cannula was pointing towards the tricuspid valve. The outflow graft was anastomosed to the pulmonary artery truncus; the outflow graft diameter was not narrowed. Drive line exit site were the right (RVAD) and left (LVAD) lower quadrant of the abdominal wall about four fingers above the spina iliaca anterior superior. The chest was primary closed. Anticoagulation with i.v. heparin was started 8 h postoperatively with a target anti-factor Xa level of 0,3–0,6 IU/ml. No inotropic support was necessary, echocardiography revealed small ventricles and a good position of the right sided inflow cannula. The patient was extubated after 26 h and fully mobilized. BVAD setting were: 2300 revolutions per minute, calculated flow: 3,2 l/min and 2,7 W for the left side and 2080 revolutions per minute, calculated flow: 3,3 l/min and 2,1 W for the right side.

Conclusions: This case report demonstrate the successful implantation of two HVAD Heartware pumps for biventricular support in a ten year old child. To our knowledge and according to the company this is the youngest and smallest child so far supported with two HVAD pumps.

ORAL PRESENTATIONS

THURSDAY, OCTOBER 22, 2015/14:15–15:45 HOURS

SITZUNG: YOUNG INVESTIGATOR AWARDS

012

EINFLUSS VON HOCHDOSIS-VITAMIN D3 THERAPIE AUF DIE KNOCHENDICHTE IM ERSTEN JAHR NACH NIERENTRANSPANTATION: ERGEBNISSE EINER RANDOMISIERTEN, KONTROLLIERTEN STUDIE

U. Thiem¹, A. Kaider², U. Schwantzer-Gössler³, T. Perkmann⁴, R. Klauer-Braun⁵, M. Wiesholzer⁶, S. Winkler⁷, R. Marculescu⁴, F. Kainberger⁸, A. Gessl⁹, T. Wekerle¹⁰, E. Kallay¹¹, J. Kovarik¹², M. Wolzt¹³, G. Berlakovich¹⁰, R. Oberbauer¹, K. Borchardt¹⁴

¹Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien; ²Institut für Klinische Biometrie, Medizinische Universität Wien;

³Anstaltsapotheke Allgemeines Krankenhaus Wien; ⁴Klinische Abteilung für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien; ⁵3. Medizinische Abteilung, Donauespital, Wien, Österreich; ⁶1. Medizinische Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Universität, St. Pölten, Österreich; ⁷Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien; ⁸Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien; ⁹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien; ¹⁰Klinische Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien; ¹¹Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien; ¹²6. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital; ¹³Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁴Dialyse Institut Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich

Hintergrund: Bislang wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, die den Nutzen einer Therapie mit hochdosiertem Vitamin D₃ in Bezug auf die Knochendichte nach Nierentransplantation untersucht haben.

Methode: Primäres Ziel dieser randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie war es zu evaluieren, ob die Therapie eines Vitamin D Mangels mit hochdosiertem Vitamin D₃ Einfluss auf das Outcome nach Nierentransplantation hat gemessen an der Häufigkeit von akuten Abstoßungsreaktionen und Infektionen und der Nierenfunktion. Als sekundäres Ziel untersuchten wir, ob Vitamin D₃ Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte im ersten Jahr nach Transplantation hat. Dafür wurden Knochendichtemessungen mittels DEXA am Beginn der Studie sowie nach 5 und 12 Monaten nach Transplantation durchgeführt. Insgesamt wurden 203 Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation einen Vitamin D Mangel aufwiesen (25-Hydroxyvitamin D <50 nmol/l) randomisiert und erhielten entweder orales Vitamin D₃ (6800 Internationale Einheiten pro Tag) oder Plazebo. Die Behandlung begann am fünften Tag nach Transplantation und wurde über ein Jahr fortgesetzt.

Ergebnisse: Nach 6 und 12 Monaten erreichte die Mehrzahl der Patienten unter Vitamin D₃ Therapie 25-Hydroxyvitamin D Spiegel über 50 nmol/l ($p < 0.0001$ zu beiden Zeitpunkten); dennoch konnte keine Verbesserung in der Knochendichte beobachtet werden. Während die absolute Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule in beiden Gruppen über die Zeit stabil blieb, nahm sie im Bereich des Schenkelhalses ab. Das Ausmaß dieses Abfalls war sowohl nach 5 als auch nach 12 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt haben fünf Patienten in der Vitamin D₃ Gruppe und drei Patienten in der Plazebo Gruppe eine Fraktur erlitten ($p = 0.72$).

Schlussfolgerung: Insgesamt konnte im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten Studie kein Nutzen in Bezug auf die Knochendichte durch die Therapie eines Vitamin D Mangels im ersten Jahr nach Nierentransplantation nachgewiesen werden.

013

NORMOTHERME LUNGENPERFUSION (EVLP) VON "STANDARD" SPENDERLUNGEN UND IHR EINFLUSS AUF DIE INITIALE ORGANFUNKTION NACH LUTX

A. Slama, L. Schillab, M. Barta, A. Mitterbauer, K. Hoetzenecker, S. Schwarz, S. Taghavi, G. Lang, J. Matilla, W. Klepetko, C. Aigner
Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Nachdem der Nutzen und die sichere Anwendung der Ex-vivo Lungenperfusion (EVLP) von marginalen Spenderlungen bereits nachgewiesen werden konnte zielt folgende Studie darauf ab den Einsatz der EVLP bei bereits akzeptierten "Standard" Lungen zu untersuchen.

Methodik: Folgende Studie wurde in prospektiver und randomisierter Vorgehensweise durchgeführt. Verglichen wurden die post-operativen Ergebnisse von Patienten nach Transplantation einer mittels EVLP evaluierten Standardlung (Gruppe 1) mit denen einer Kontrollgruppe, welche eine Standardlung mit alleiniger kalter Präservierung erhielten (Gruppe 2). Einschlusskriterien der Empfänger waren: primäre LuTX, Alter >18a, Ausschluss einer primären pulmonalen Hypertension, keine präoperative Intubation oder mechanische

Ventilation. Spenderkriterien waren: Hirntod, Alter >18a, PaO₂/FiO₂ >300 mmHG.

Von Oktober 2013 bis Mai 2015 wurden 80 Patienten und die an sie allozierten Spenderlungen in 2 Gruppen randomisiert. In Gruppe 1 wurden 39 Lungen mittels 4 stündiger EVLP nochmals präoperativ evaluiert, während die 41 Organe der Gruppe 2 unmittelbar transplantiert wurden.

In Gruppe 1 wurde in 4 Fällen die Akzeptanz zur LuTX des Spenderorgans während der EVLP aufgrund von mangelnder Organqualität ($n = 2$), Gefäßanomalien ($n = 1$) sowie iatrogener Schädigung der Lunge ($n = 1$) zurückgezogen. Somit erfolgten Gruppe 1 schlussendlich 35 Transplantationen.

Ergebnisse: Statistisch waren beide Patientengruppen hinsichtlich des Alters (53 vs. 54 Jahre, $p = 0.62$), der Wartezeit (77 vs. 91 Tage; $p = 0.48$), des Geschlechts (51% vs. 49% weibl.; $p = 0.81$) und der Diagnosen ($p = 0.52$) vergleichbar. Die Organspender waren bezüglich des Alters (45 vs. 44 Jahre; $p = 0.53$) und der Intubationsdauer (3,5 vs. 2,7 Tage; $p = 0.4$) ebenfalls vergleichbar.

Postoperativ waren mediane Intubationszeit (1,4 vs. 1,6 Tage; $p = 0.67$), Intensivaufenthaltsdauer (6 vs. 6,4 Tage; $p = 0.76$) und Entlassungszeitpunkt (21,5 vs. 19 Tage; $p = 0.55$), ECMO-Einsatz (6,3% vs. 13,9%; $p = 0.3$) sowie 30-Tage-Überleben in beiden Gruppen vergleichbar. Weder die Oxygenierung (PaO₂ bei FiO₂ = 1,0) noch das Auftreten einer primären Graftdysfunktion (PGD > 1) zeigte signifikante Unterschiede beider Gruppen (T24: 516 vs. 506 mmHG; $p = 0.73$ /T72: 403 vs. 452 mmHG; $p = 0.74$ /3,1% vs. 2,8% PGD; $p = 0.29$).

Conclusio: Das kurzfristige Outcome von Patienten nach LuTX einer ex-vivo perfundierten Standardspenderlung ist mit jenen nach Konservierung in kalter Perfusionslösung vergleichbar.

Durch EVLP bietet sich zudem die Möglichkeit, etwaige zuvor unentdeckte Schädigungen des Spenderorgans zu detektieren. Darüber hinaus ermöglicht sie eine signifikante und sichere Verlängerung der Präservationszeit.

014

NICHTALKOHOLINDUZIERTE STEATOHEPATITIS ALS PRIMÄRE INDIKATION ZUR LEBERTRANSPLANTATION IN EUROPA: KLINISCHE ANALYSE VON ÜBER 37.000 PATIENTINNEN.

B. Kern¹, P. Newsome², G. Berlakovich³, V. Karam⁴, R. Adam⁴, B. Feurstein¹, J. Fritz⁵, W. Popp¹, A. Pascher⁶, P. Muiesan⁷, D. Öfner-Velano¹, S. Schneeberger¹

¹Abteilung für Visceral-, Transplantations-, Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ²Centre for Liver Research, Queen Elisabeth Hospital, University of Birmingham, United Kingdom; ³Abteilung für Transplantationschirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴Hepatobiliary Center, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France; ⁵Abteilung für Statistik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ⁶Abteilung für Allgemein-, Visceral-, und Transplantationschirurgie, Charité, Berlin, Deutschland; ⁷Liver Transplantation and HPB Surgery, Queen Elisabeth Hospital, University of Birmingham, United Kingdom

Hintergrund: Nichtalkoholinduzierte Fettlebererkrankung (NAFLD) ist derzeit die häufigste Ursache für die Entwicklung chronischer Lebererkrankungen in der westlichen Welt und meist Vorstufe der nichtalkoholinduzierten Steatohepatitis (NASH), die mitunter bereits die drithäufigste Zuweisung zur Lebertransplantation in den USA darstellt. Die Tendenz ist auch in Europa steigend.

Methoden: Ziel der Studie war es alle erwachsenen Patienten mit NASH als Grunderkrankung, die zwischen 2002 und 2012 im Eurotransplantraum einer Lebertransplantation unterzogen wurden, hinsichtlich ihres klinischen Outcomes zu untersuchen. Mehr als 37.000 Patienten sind demnach in Kollaboration mit dem European Liver Transplant Registry (ELTR, Paris – Frankreich) analysiert worden.

Ergebnisse: Zwischen 2002 und 2012 wurde 37.612 erwachsenen Patienten in Europa bei terminaler Lebererkrankung ein Spenderorgan implantiert. Der Anteil der männlichen Patienten war 73.7% (27 727/37 612), der der weiblichen Patientinnen nur 26.1% (9855/37 612). In 0.1% der Fälle war kein Geschlecht dokumentiert. Die alkoholinduzierte Fettleberzirrhose stellte die häufigste Indikation zur Lebertransplantation mit 39,8% (14 956/37 612) dar, während die Inzidenz von NASH 0,9% (337/37 612) betrug. Die NASH Gruppe zeigte keinen signifikanten Nachteil im Gesamtüberleben der PatientInnen verglichen mit den anderen Indikationsstellungen ($p = 0.681$; siehe Fig. 1). Empfänger BMI über 40 hatte keinen Einfluss auf das Outcome in der NASH Gruppe, stellte jedoch einen erheblichen Risikofaktor in der nonNASH PatientInnengruppe dar. Spendersteatose, klassifiziert als mild, moderat oder schwer, hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das PatientInnenüberleben in der NASH Gruppe, während der Einfluss in der nonNASH Gruppe signifikant war ($p = 0.011$, siehe Fig. 2).

Conclusio: PatientInnen, die aufgrund von NASH einer Lebertransplantation unterzogen wurden, zeigten keine schlechteren Überlebenskurven verglichen mit anderen Indikationen. Schwere Spendersteatose scheint keinen Einfluss auf das Überleben in der NASH Gruppe zu haben. Sollten wir demnach diesem PatientInnenklientel jene Spenderorgane, ohne Rücksicht auf deren Steatosegrad, zuweisen, um so der Organknappheit entgegen zu wirken?

015

BEURTEILUNG VON ISOLIERTEN MARGINALEN SPENDERLUNGEN ANHAND DES GLUKOSEMETABOLISMUS UNTER EX-VIVO LUNGENPERFUSION (EVLP)

A. Slama, M. Barta, L. Schillab, A. Mitterbauer, S. Schwarz, P. Jaksch, K. Hoetzenecker, W. Klepetko, C. Aigner
Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Die ex-vivo Lungenperfusion (EVLP) zählt mittlerweile zu einer verbreiteten Methode zur Evaluierung von marginalen Spenderlungen. Dennoch mangelt es nach wie vor an Evidenz hinsichtlich der Beurteilung der Organqualität mittels einzelnen funktionellen Parametern. Zu diesem Zweck könnte die Quantifizierung der anaeroben Stoffwechsellaenge der isolierten Spenderlunge in Frage kommen.

Methodik: Es handelt sich hierbei um eine Analyse unserer prospektiven EVLP-Datenbank. Seit 2010 wurden 43 EVLPs bei initial abgelehnten, marginalen Spenderlungen durchgeführt. 28 (65%) dieser Lungen wurden schlussendlich nach EVLP akzeptiert und mit vergleichbaren Ergebnissen zu Standardspenderorganen erfolgreich transplantiert.

Es wurde die Glukose- sowie Laktatkonzentration des Perfusates gemessen. In weitere Folge wurden die so erhobenen Werte hinsichtlich des stündlichen Perfusataustausches und der zusätzlichen Glukosegabe rechnerisch korrigiert. Es wurden nach EVLP akzeptierte (Gruppe A; n = 28) und nach EVLP abgelehnte Lungen (Gruppe B; n = 15) miteinander statistisch verglichen (Gruppe A vs. B).

Ergebnisse: Mittlere Dauer der EVLP war 275 ± 87 min (297 vs. 238 min; p = 0,039). Nachfolgend akzeptierte Lungen zeigten einen signifikant niedrigeren Glukoseverbrauch (T2h: -1625 vs. -2293 mg; p = 0,058/T3h: 2432 vs. -3380 mg; p = 0,015/T4h: -2812 vs. -4771 mg; p < 0,001) sowie eine niedrigere Laktatproduktion (T2h: 15 vs. 19,6 mmol; p = 0,09/T3h: 22,3 vs. 29 mmol; p = 0,02/T4h: 27 vs. 42,7 mmol; p < 0,001).

In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Glukose- und Laktatanstiegs (Glukose: -2,03 ± 1,03 vs. -3,06 ± 1,41 mg/min/LTLCp; p = 0,021/Laktat: 0,019 ± 0,008 vs. 0,028 ± 0,013 mmol/min/LTLCp; p = 0,038). Darüber hinaus fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Glukose- und Laktatanstieg (r = -0,798; p < 0,001).

Conclusio: Die Laktatproduktion sowie der Glukoseverbrauch während EVLP sind linear und hochsignifikant korreliert. Diese sind in inakzeptablen Spenderlungen signifikant erhöht wodurch sie als wichtige Parameter zur Entscheidungsfindung währen EVLP herangezogen werden sollten.

016

TORQUE TENO VIRUS LOAD REFLECTS SUBCLINICAL ALLORESPONSE IN KIDNEY TRANSPLANTATION

G. Bond, M. Schiemann, P. Kohlbeck, A. Heilos, F. Eskandary, L. Marinova, A. Kainz, M. Wahmann, Ž. Kikić, N. Kozakowski, H. Regele, H. Haslacher, T. Perkmann, S. Rasoul-Rockenschau, R. Oberbauer, E. Puchhammer-Stöckl, G.A. Böhmig

Clinical problem and hypothesis: Chronic antibody mediated rejection (ABMR) is assumed to be the major cause of graft loss after kidney transplantation. Timely identification of such rejection process could provide a useful basis for the early implementation of therapeutic interventions preventing the occurrence of refractory rejection. However non-invasive screening tools for the detection of sub clinical alloresponse have not yet been defined. A promising candidate for such immunologic monitoring is the apathogenic Torque Teno virus (TTV) which has been shown to reflect the level of immunosuppression after solid organ transplantation.

Methods: To test this hypothesis 738 adult patients (age >18 years) having a functioning kidney allograft >6 months post-transplantation (eGFR according to the Mayo equation >20 mL/min/1.73 m²) were subjected to TTV quantification via RT-PCR and Luminex-single antigen based (SAB) screening for donor specific anti HLA antibodies (DSA). DSA positive patients were subjected to protocol kidney transplant biopsy.

Results: The median screening was 6.4 years (IQR 2.6–12.7) after transplantation. A total of 109 recipients were DSA positive (15%). Eight-four of them were subjected to a protocol biopsy. Every second recipient (n = 42, 50%) was diagnosed with ABMR. TTV (2 > log₁₀ copies/ml) was detected in 676 of the 738 patients (92%) with a median of 1.25 × 10⁵ copies/ml (IQR 8.2 × 10³–9.7 × 10⁵). TTV load was highest in the first year after transplantation with a median of 1.6 × 10⁶ copies/ml (IQR 6.3 × 10⁴–6.9 × 10⁷; p < 0.0001 compared to any later time point).

TTV load was four times lower in patients presenting with ABMR (5.5 × 10⁴ copies/ml, IQR 3.2 × 10³–3.0 × 10⁵) compared to patients without ABMR (2.3 × 10⁵ copies/ml, IQR 2.8 × 10⁴–7.4 × 10⁵; p = 0.023). Likewise patient presenting with complement deposition (C4d) or light microscopy signs of ABMR (glomerulitis, transplant glomerulopathy, peritubular capillaritis, capillary microthrombi, intimal arteritis and peritubular capillaritis multilayering respectively) showed lower TTV load (p = 0.034 and p = 0.007, respectively). There was no difference in TTV load in DSA positive vs. negative patients (p > 0.05).

Conclusion and outlook: TTV load after kidney transplantation is low in patients with ABMR, presumably due to a less suppressed, active immune

system. Monitoring of TTV load could be a useful tool for tailored immunosuppression after kidney transplantation preventing rejection due to under-immunosuppression.

017

OXIDATIVE STRESS DURING ORGAN RETRIEVAL IMPACTS TRANSPLANT VASCULOPATHY DEVELOPMENT

O. Rupert¹, R. Gregor¹, C. Benno¹, B. David², M. Barbara², W. Katrin³, S. Christina⁴, B. Gerald⁵, Ö. Dietmar¹, W. Ernst R³, M. Manuel¹

¹Center of Operative Medicine, Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery, Innsbruck Medical University; ²Cardiac Surgery Research Laboratory, Department of Surgery, Vienna Medical University; ³Division of Biological Chemistry, Biocenter, Innsbruck Medical University; ⁴Institute of Pathology, Innsbruck Medical University, Austria; ⁵Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Transplant vasculopathy represents a major obstacle to long-term graft survival. Treatment strategies aiming at preventing it are still lacking. Herein we present that transplant vasculopathy crucially depends on oxidative stress formation during organ retrieval.

A fully MHC-mismatched (BALB/c to C57BL/6) mouse aortic transplantation model was used. Before organ recovery animals received either saline (group I–IV) or 50 mg/kg b.w. tetrahydrobiopterin i.m. (group V–VIII). Aortic grafts were analysed at four different time-points: (a) immediately following recovery (group I + V), (b) following 24 h cold ischemia time (CIT; group II + VI), (c) following 24 h CIT (group III + VII), (d) following 4 weeks graft reperfusion (group IV + VIII). Aortic tetrahydrobiopterin levels were analysed by HPLC, oxidised proteins were measured by the Oxyblot procedure. Transplant vasculopathy was assessed by histopathology and immunohistochemistry. 24 h CIT and 45 min anastomosis time resulted in strong neointima formation and α-smooth muscle actin expression, which could be prevented by donor pre-treatment with tetrahydrobiopterin (p = 0.008 and p = 0.01, respectively). Similarly, endothelial expression of P-selectin was significantly decreased in the pre-treatment group (p = 0.01). Interestingly, grafts from pre-treated donor mice showed significantly less oxidised proteins than non-treated grafts already at the time of organ retrieval and following 24 h CIT, but not at later time points (p = 0.003, p = 0.02 and p = ns, respectively).

These data indicate an important role of oxidative stress already during organ recovery, initiating chronic inflammation, which then leads to chronic rejection. Analysing the protective mechanism of tetrahydrobiopterin might unravel strategies to minimise transplant vasculopathy in solid organ transplantation.

018

CD8 T CELLS MEDIATE COSTIMULATION BLOCKADE-RESISTANT SKINGRAFT REJECTION IN A MURINE MIXED CHIMERISM PROTOCOL IN THE ABSENCE OF CD40 BLOCKADE

P. Sabler¹, C. Klaus¹, B. Mahr¹, L. Unger¹, A. Farkas¹, N. Granofszky¹, C. Schwarz¹, K. Hock¹, H. Regele², T. Wekerle¹, N. Pilat¹

¹Section of Transplantation Immunology, Department of Surgery, Medical University of Vienna; ²Institute of clinical Pathology, Medical University of Vienna

Background: Bone marrow (BM) transplantation in combination with blockade of CD40/CD28 costimulation reliably induces mixed chimerism and donor-specific tolerance in experimental models. Translation into the clinic is hindered by thromboembolic side-effects of antibodies directed against CD40L. Blockade of the LFA-1/ICAM-1 pathway is a promising alternative and has been shown to promote BM engraftment and skinraft tolerance across MHC barriers. However delayed graft loss of skin – but not cardiac – allografts was observed. In the study presented herein, we wanted to assess whether depletion of donor-reactive CD8 cells at the time of transplantation induces longterm tolerance. Furthermore the role of minor antigens in rejection was assessed.

Materials and methods: Recipient mice (C57BL/6) were conditioned with non-myeloablative TBI (3Gy, d-1), fully mismatched BM cells (Balb/c, 15–20 × 10⁶ cells, d0), costimulation blockade with anti-LFA-1 (0.5 mg, d-1/d2) and CTLA4Ig (0.5 mg d2/d4) and rapamycin (0.1 mg d-1/0/2). Indicated groups received CD8-depleting antibodies at the time of skinrafting. Multilineage chimerism was followed by flow-cytometric analysis, tolerance was assessed by full-thickness skinrafts from Balb/c (MHC + minor-mismatch) or B10.D2 (MHC mismatch only) donors and analysis of DSA. Mechanisms of tolerance were investigated by analysis of donor-reactive T cells and MLRs.

Results: The combination of anti-LFA-1 with CTLA4Ig/rapamycin enables the induction of stable multilineage chimerism (25/26 anti-LFA-1/Rapa/CTLA4Ig vs. 13/14 anti-CD40L/CTLA4Ig, p = n.s.), however, longterm tolerance towards fully mismatched skinrafts could not be achieved. Additional depletion of CD8-cells at the time of skin transplantation allowed donor-specific tolerance to be established (6/6 antiCD8 vs. 0/6 control, p = 0.002), while CD8 depletion

at the time of BMT failed to induce chimerism and tolerance. Deletion of donor-reactive T cells is less pronounced compared to protocols employing CD40 blockade, with statistical significance among CD8 population. Preliminary data suggest that the absence of minor-antigen-mismatch improves skin graft survival. Mice presented with donor-specific hyporesponsiveness and the absence of DSA ensured humoral tolerance.

Conclusion: We could show that split-tolerance in the absence of CD40 blockade is caused by donor-reactive CD8 T cells. Moreover, preliminary data imply a fundamental role for minor antigens in skin graft rejection. We think that the results presented herein provide important mechanistic insights into split-tolerance mechanisms in mixed chimerism models.

019

TREGS INDUCE MIXED CHIMERISM AND TOLERANCE BY SUPPRESSING COSTIMULATION BLOCKADE RESISTANT NK CELLS

B. Mahr, N. Pilat, K. Hock, C. Schwarz, L. Unger, A.M. Farkas, T. Wekerle
Section of Transplantation Immunology, Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Background: *In vitro* activated regulatory T cells (Tregs) inhibit the rejection of fully MHC mismatched bone marrow when infused under costimulation blockade and rapamycin into otherwise naive mice. The underlying mechanisms of Treg therapy in this model are largely unknown. We hypothesized that it includes the suppression of costimulation blockade-resistant NK cells. To test this hypothesis we replaced Treg therapy by NK cell depleting antibodies or used CB6F1 mice (offspring of a cross between Balb/c females and C57BL/6 males) as bone marrow donors as their cells do not provoke NK cell mediated rejection.

Methods: C57BL/6 recipients received 20×10^6 unseparated Balb/c or CB6F1 bone marrow cells under costimulation blockade (anti-CD154mAb, CTLA4-Ig) and a short course of rapamycin (without recipient irradiation). Mice transplanted with Balb/c bone marrow were additionally treated with NK cell depleting antibodies (anti-NK1.1) or co-injected with 1×10^6 *in vitro* activated Tregs. All BMT recipients received donor and 3rd party skin grafts and selected recipients also cardiac grafts. To investigate the role of NK cells in chronic rejection C57BL/6 received a total body irradiation of 3Gy together with costimulation blockade (anti-CD154mAb, CTLA4-Ig) and unseparated Balb/c or CB6F1 bone marrow cells before being transplanted with hearts from the corresponding donor.

Results: NK cell depletion at the time of BMT efficiently replaced Treg therapy as all mice developed persistent mixed chimerism (7/7). Nevertheless, more than half of NK cell-depleted recipients chronically rejected donor skin (4/7; MST = 112.1). In contrast, mice grafted with CB6F1 bone marrow developed stable mixed chimerism and retained their allografts indefinitely without histological signs of rejection (5/5) probably due to the unresponsiveness of recipient NK cells to donor antigens. Similarly, the absence of NK cell reactivity (CB6F1 donors) prevented cardiac graft attrition in an established model of chronic rejection where mixed chimerism is induced in C57BL/6 recipients through costimulation blockade and non-myeloablative total body irradiation. In turn, the absence of chronic rejection in Treg treated mice correlated with the adaptation of recipient NK cell receptors to donor antigens.

Conclusion: Therefore we conclude that adoptively transferred Tregs avert bone marrow rejection by suppressing costimulation blockade-resistant NK cells and promote their adaption of NK cells to donor cells.

020

VORDERLAUFTRANSPLANTATION IN DER RATTE: EIN NEUES, MIKROCHIRURGISCHES TIERMODELL ZUR OPTIMIERUNG DER FUNKTIONELLEN BEURTEILUNG NACH REKONSTRUKTIVER TRANSPLANTATION

B. Kern^{1,2}, J. Budihardjo², C. Cadm², S. Tuffaha², B. Oh², M. Khusheim², G. Furtmüller², J. Park², A. Hoke², S. Schneeberger¹, W.P.A. Lee², D. Öfner-Velano¹, G. Brandacher²

¹Klinik für Visceral-, Transplantations-, Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ²Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MD, USA

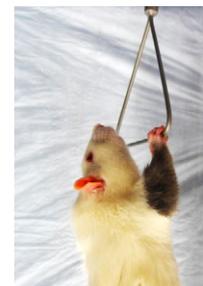
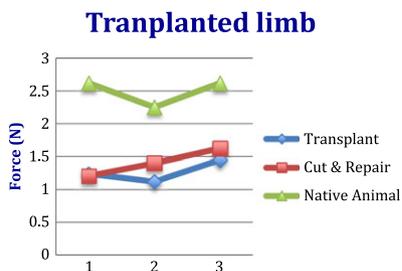
Hintergrund: Das funktionelle Ergebnis nach rekonstruktiver Transplantation ist vielversprechend, jedoch weitgehend optimierungsbedürftig. Studien, die Strategien zur funktionellen Verbesserung untersuchen, fehlt eine Testmethode, an der diese angewendet werden können. Das Rattenhinterläufermodell ist gut einsetzbar für histologische und elektrophysiologische Testreihen, lässt jedoch keine zuverlässigen Aussagen bezüglich Funktionalität zu. Ziel dieser Entwicklung war es, ein Tiermodell zu schaffen, an dem die Rückgewinnung der Funktionalität mittels Greif-, und Verhaltenstest optimal beurteilt und dargestellt werden kann.

Methoden: Der Vorderlauf der Ratte wird orthotop auf mittlerer Höhe des Humerus in einer syngenen Stammkombination (Lewis auf Lewis) transplantiert. Sowohl die arterielle als auch die venöse Gefäßanastomose erfolgt mittels nahtloser Cufftechnik. Die Kontinuität von Nervus radialis, ulnaris und medianus wird wiederhergestellt um die Innervation der extrinsischen Flexor- und Extensorengruppe zu gewährleisten. In der Kontrollgruppe bleibt die

Koaptation aus. Funktionstests, inklusive Greiftest, Verhaltenstest anhand IBB Skala und Catwalk Videoanalyse, werden ab der 5. postoperativen Woche durchgeführt. Endpunkt der Studie ist nach 12 Wochen erreicht.

Ergebnisse: Nach einer initialen Lernkurve, kann die Transplantation mit einer konstanten Überlebensrate (>95%) durchgeführt werden. Die Operationsdauer beträgt 180–200 Minuten. Die postoperativ aufgetretene Schwellung ist binnen einer Woche fast vollständig resorbiert (Abb. 1), der Greiftest nach 12 Wochen zeigt vergleichbare Ergebnisse mit der Cut & Repair Kontrollgruppe ($p = 0,479$), während man bei der nativen Kontrollgruppe doch einen signifikanten Unterschied sieht. ($p = 0,0004$, Abb. 2). Beim Verhaltenstest nach IBB wird der Unterschied nach 12 Wochen zwischen der Gruppe mit Nervenkoaptation und ohne deutlich bezüglich Ellbogen und Vorderpotenposition, Handgelenkbewegung, Futteradjustierung sowie palmaren und nicht-palmare Unterstützung (Abb. 3).

Conclusio: Die Vorderlauftransplantation der Ratte stellt das erste funktionelle Tiermodell vor, mit dem die Wiederherstellung der motorischen Funktion nach rekonstruktiver Transplantation verlässlich und reproduzierbar untersucht werden kann. Mit dieser Methodik ist es nun erstmals möglich, Strategien zur Verbesserung der Funktionalität schon im Kleintiermodell zu testen und mittels Funktionstest auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.



ORAL PRESENTATIONS

FRIDAY, OCTOBER 23, 2015/10:30–12:00 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG (LEBER)

021

IMPACT OF MELD ON WAITLIST MORTALITY AND SURVIVAL AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CHOLESTATIC LIVER DISEASE

K. Staufer, S. Rasoul-Rockenschaub, T. Soliman, G. Berlakovich
 Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien

Background: Liver transplantation (LT) for cholestatic liver disease has shown favourable outcome. The impact of MELD introduction (MELDi), however, remains to be elucidated. We analysed waitlist mortality and post transplant patient survival in primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) prior to and after MELDi in Vienna.

Methods: All adult patients (pts) listed for LT for PSC or PBC between 1983 and 2014 were included. After MELDi in 2007, pts with PBC were listed according to labMELD, and PSC pts according to the highest MELD during active cholangitis. In addition, all pts received 1 waiting point per month.

Results: In total, 168 pts were analysed, 98 pts with PBC (88% female; median age: 55a, range: 27–69) and 70 pts with PSC (47% female; median age: 46a, range: 20–73). Waitlist mortality in all pts was 11%. Waitlist mortality in PBC until 2007 was 13% and 25% thereafter ($p = 0.261$), and 3% vs. 9% ($p = 0.325$) in PSC. Overall 1y-pt survival after LT was 81.2%, 5y-pt survival was 72.2%. Pts listed after MELDi showed an increased 1y- (78.8% vs. 88.2%; $p = 0.219$) as well as 5y-survival (68.7 vs. 82.4%; $p = 0.213$) independent of the indication for LT. Regarding PBC and PSC pts separately showed similar 1y-survival (80.8% vs. 81.8%), but superior 5y-survival for PSC (67.9% vs. 78.2%). Both 1y- and 5y-survival improved after MELDi in PBC and PSC by up to 22%. One year after LT 100% of PBC, and 83.3% of PSC pts listed after MELDi were still alive compared to 77.9% ($p = 0.114$) and 80.6% ($p = 0.781$) of pts listed before. Five years after LT 80% of PBC pts, and 83.3% of PSC pts were alive compared to 66.2% ($p = 0.475$) and 74.2% ($p = 0.501$) listed before MELDi.

Conclusion: PSC pts show superior short- and long-term survival compared to PBC. Overall 1y- and 5y-patient survival increased by up to 22% after MELDi. Introduction of MELD in combination with waiting points as used in Vienna did not impair outcome after LT for cholestatic liver disease.

022

FRIEND OR FOE? – T-TUBES DECREASING BILIARY COMPLICATIONS AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION! AN ANALYSIS OF 1463 CONSECUTIVE PATIENTS UNDERGOING ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

S. Gül, A. Lederer, F. Klein, M. Bahra, J. Pratschke, R. Öllinger, D. Seehofer, R. Sucher

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie; Charité – Universitätsmedizin Berlin

Introduction: The application of T-Tubes for biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplantation (OLT) still remains controversial. The aim of this study was to evaluate the impact of T-Tube placement during biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplants on postoperative biliary complications (e.g. stenosis and leakage) and overall outcome.

Methods: A retrospective analysis of 1463 consecutive adult liver transplants with side-to-side choledocho-choledochostomy was performed using specific statistical regression tests on donor and recipient data obtained from a prospectively collected database.

Results: Biliary tract reconstruction with a T-Tube was performed in 89.6% ($n = 1311$) of all patients. Overall biliary complication rate was 16.6% [stenosis: 13%, ($n = 190$); leakage: 3.6%, ($n = 52$)]. The incidence for both stenosis and leakage were significantly higher in patients without T-tubes ($p < 0.001$). Multivariate regression analysis revealed presence of T-Tube, donor age and preservation solution (UW) as significant independent prognostic factors/predictors for development of both biliary stenosis and leakage (all $p < 0.001$).

Conclusion: Our data demonstrate favorable outcomes for the use of T-Tubes for biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplantation. A standardized utilization of T-Tubes should therefore be considered to further decrease the incidence of postoperative biliary complications.

023

LEBERTRANSPLANTATION IN EINEM ALTER VON ÜBER 65 JAHREN – LANGZEITANALYSE DES KLINISCHEN OUTCOMES

D. Kollmann¹, S. Maschke¹, S. Rasoul-Rockenschaub^{1,2}, T. Soliman¹, G.A. Berlakovich¹

¹Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Zentrum für medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Die mangelnde Verfügbarkeit von Organen und die damit verbundene hohe Sterblichkeit auf der Warteliste erfordert eine sorgfältige Selektion im Hinblick auf den Outcome nach Lebertransplantation (LT). Die LT in PatientInnen von über 65 Jahren wird daher in der Literatur kontrovers diskutiert. Ziel der Studie war es eine vergleichende Zentrumsanalyse des Langzeit-Outcomes von PatientInnen >65a nach LT durchzuführen.

Methoden: Langzeitergebnisse von PatientInnen über 65-Jahren, welche zwischen 01/1989 und 01/2015 zur LT gelistet wurden, wurden in Hinblick auf das PatientInnenüberleben evaluiert und mit den Ergebnissen von jüngeren PatientInnen mit LT verglichen.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum wurden 108 PatientInnen zur LT gelistet. 23 PatientInnen (21.3%) sind auf der Warteliste verstorben und 20 (18.5%) wurden wieder von der Liste genommen (Tumorprogression $n = 7$, schlechter Allgemeinzustand $n = 3$, klinische Verbesserung $n = 10$). 65 PatientInnen (60.2%) mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren wurden tatsächlich transplantiert (41 Männer und 24 Frauen). Das mediane Follow-up nach der LT liegt bei 31.8 Monaten (0–193 Monate) und der durchschnittliche MELD-score bei der Transplantation bei 17 (± 6.3). Die primären Indikationen für die Transplantation waren: Tumor $n = 23$, viral $n = 15$, Alkohol $n = 12$, biliär $n = 6$, Autoimmunhepatitis $n = 3$, akutes Leberversagen $n = 2$ und andere Ursachen $n = 4$. Das PatientInnenüberleben lag nach 1-, 3-, und 5 Jahren jeweils bei 73%, 58% und 48%. PatientInnen mit einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren, zeigten ein signifikant besseres Überleben (log-rank 0.011; $n = 1173$). In der Subgruppe der LT-PatientInnen zwischen 61 und 65 Jahren waren die Ergebnisse vergleichbar zur Studiengruppe der >65-jährigen (log-rank 0.683; $n = 175$). Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum 38 PatientInnen nach LT verstorben (Infektion $n = 12$, Tumor $n = 12$ (*de novo* $n = 6$, Rezidiv $n = 6$), Transplantatdysfunktion $n = 4$, viral $n = 3$, cardio-cerebrovasculär $n = 3$, andere $n = 4$).

Schlussfolgerung: Unsere Analyse zeigt, dass PatientInnen mit LT in einem Alter von über 65 Jahren ein kritisches Langzeitüberleben haben. Tumorzidive/*de novo* Tumore und post-LT Infektionen nach LT sind die Haupttodesursachen in dieser Kohorte. Eine Reevaluierung der Abklärung zur LT und eine altersangepasste Adaptation des post-LT PatientInnenmanagements könnte das Langzeitüberleben weiter erhöhen.

024

EXCELLENT GRAFT AND PATIENT SURVIVAL WITH LIVERS FROM SEPTUAGENARIAN DONORS

B. Mutschlechner¹, B. Cardini¹, R. Oberhuber¹, R. Öllinger², C. Margreiter¹, C. Bösmüller¹, D. Öfner¹, S. Schneeberger¹, M. Maglione¹

¹Centre of Operative Medicine, Department of Visceral-, Transplant- and Thoracic Surgery, Innsbruck Medical University, Innsbruck; ²Department for General, Visceral and Transplantation Surgery, Campus Virchow, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Background: The shortage of donors represents a general problem in solid organ transplantation. Expanding the donor pool by older donors is a well-accepted strategy. Herein, we review our experience with livers from septuagenarian donors.

Methods: We performed a retrospective analysis of all consecutive adult orthotopic liver transplantations (OLT) performed at our centre between January 1st, 2007 and December 31st, 2013. Recipients were stratified into three groups according to their donor age (<60 years, 60–69 years, ≥ 70 years), and their patient and graft survival were analysed.

Results: A total of 402 patients were included, 275 receiving livers from donors <60 years, 82 with donor livers 60–69 years, and 45 with livers ≥ 70 years. Regarding demographics, there were no differences between the groups in terms of primary indication for OLT, recipient BMI, donor BMI, bilirubin and γ GT. However, livers ≥ 70 years had significantly lower transaminases ($p > 0.05$) and were allocated to significantly older recipients ($p < 0.01$). No differences were seen in cold ischemia time, operative time, anhepatic phase and hospital stay. Similarly, primary non function, acute rejection episodes, relaparotomies and post-OLT need for dialysis did not differ between the three groups. Interestingly, incidence of bile duct strictures were significantly higher in livers ≥ 70 years. There was no difference across groups in terms of graft survival. Survival at 1 and 5 years was 86% and 80% for livers <60 years, 84% and 73% for livers 60–69 years, and 91% and 80% for livers ≥ 70 years. Similarly, patient survival did not differ between groups and at 1 and 5 years it was 91% and 83% for livers <60 years, 89% and 77% for livers 60–69 years, and 95% and 80% for livers ≥ 70 years.

Conclusion: Based on our experience, excellent results can be achieved with septuagenarian livers; however, the observed significantly higher incidence of

bile duct strictures highlights their susceptibility to ischemic damage. Significantly lower donor transaminases seen in these grafts point at stringent donor selection necessary to provide favourable results.

025 LONG TERM QUALITY OF LIFE AFTER LIVING RELATED LIVER DONATION – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

S. Güll¹, K. Grüttner¹, C. Papachristou², J. Pratschke¹, D. Seehofer¹, R. Sucher¹, V. Schmitz¹

¹Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie; Charité – Universitätsmedizin Berlin; ²Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik; Charité – Universitätsmedizin Berlin

Background: Increased donor organ shortage is inevitably paralleled by a compensatory rise in living liver donation and transplantation. Despite growing demand of living donors, only few long-term postoperative health related quality of life (HRQOL) studies exist. We therefore aimed to investigate the long-term quality of life after living related liver donation.

Patients and methods: Between 1999 and 2013, HRQOL was assessed at different time-points after donation by means of short form-36 (SF-36) analysis that comprises a physical (PCS) and mental component summary (MCS). Data were subsequently compared to a representative cross section ($n = 2892$) of the German population.

Results: Of the 105 donors enrolled in this study 41 (39%) had SF-36 data. Mean age at evaluation was 43.3 years (range: 19–70 years), 59% were female, and 60% were married. Donor survival was 100%, however one (0.95%) donor had to be transplanted 6 years after donation due to development of secondary biliary cirrhosis. 6.7% ($n = 7$) of donors required reoperation due to bleeding (1.4%, $n = 2$), partial venous thrombosis (0%), bilioma (7%, $n = 10$ postoperative course, 0.7%, $n = 1$ follow-up) and wound dehiscence (5%, $n = 7$). In the long term MSC and PSC scores of liver living donors were equal or higher when compared to the German population. However 8.5% ($n = 4$) would not repeat a living donation again.

Discussion: Liver living donation does not negatively affect HRQOL. Long-term results of living related liver donors demonstrate equal to superior HRQOL scores when compared to the German population.

026 ANALYSE DES LANGZEITÜBERLEBENS NACH LEBERTRANSPLANTATION UND PFORTADERTHROMBOSE

D. Kollmann¹, R. Fasser¹, S. Maschke¹, S. Rasoul-Rockenschau^{1,2}, T. Soliman¹, G.A. Berlakovich¹

¹Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Zentrum für medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: PatientInnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose entwickeln nicht selten eine Pfortaderthrombose (PVT). Im Hinblick auf eine Lebertransplantation (LT) stellt dies aufgrund der technischen intraoperativen Herausforderungen eine relative Kontraindikation dar. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer PVT auf das Langzeitüberleben nach LT zu evaluieren.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektive Analyse wurden prospektiv gesammelte Daten von PatientInnen mit LT zwischen 1994 und 2014 und einer prä- oder intraoperativ dokumentierten PVT ausgearbeitet. Für die statistische Auswertung wurde SPSS verwendet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden im Zeitraum von 1994 bis 2014 53 PatientInnen mit prä- oder intraoperativ dokumentierter PVT transplantiert. Bei 3 davon wurde aufgrund einer post-LT PVT eine Re-LT durchgeführt. Diese sind in die Langzeitauswertung inkludiert. Von den 53 transplantierten waren 40 männlich und 13 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren (± 10). Die primären Indikationen zur LT waren: Tumor $n = 10$ (18.9%), viral $n = 11$ (20.8%), Alkohol $n = 20$ (37.7%), biliär $n = 5$ (9.4%), autoimmun $n = 2$ (3.8%), akutes Leberversagen $n = 2$ (3.8%) und andere $n = 3$ (5.7%). Die PVT wurde zu gleichen Teilen prä- bzw. intraoperativ diagnostiziert (49% vs. 51%). Als chirurgische Therapie wurde bei 79,2% ($n = 42$) eine Thrombektomie durchgeführt, bei 9,4% ($n = 5$) wurde ein Interponat als Pfortaderersatz verwendet, bei 3,8% ($n = 2$) wurde ein anderes Anschlussgefäß anstelle der Pfortader verwendet. Bei 5,7% ($n = 3$) wurde der wandständige Thrombus nach kaverneröser Transformation der Pfortader in die Anastomose inkludiert und bei 1,9% ($n = 1$) war intra-OP keine PVT mehr nachweisbar. Das mediane Follow-up beträgt 63 Monate (0 bis 237 Monate). Das Patientenüberleben nach 1-, 3- und 5-Jahren liegt bei 82.7%, 75.8% und 73.3%.

Schlussfolgerung: Trotz routinemäßiger Abklärung mittels Ultraschall und CT wurden in diesem Kollektiv nur 49.1% der PVT präoperativ diagnostiziert. Eine Evaluierung der radiologischen Untersuchungen im Hinblick auf Methode und Häufigkeit für PatientInnen auf der LT-Warteliste, könnte eine mögliche Verbesserung der Diagnoserate bringen. Dennoch konnte nach LT in der Risikogruppe der PatientInnen mit PVT ein sehr gutes Langzeitergebnis gezeigt werden. Der Großteil der PVT wurde mittels intraoperativer Thrombektomie erfolgreich behoben.

027 SCHÄDIGUNG DER ENDOTHELIALEN GLYKOKALYX BEI PATIENTEN MIT TERMINALER LEBERINSUFFIZIENZ VOR UND WÄHREND EINER LEBERTRANSPLANTATION

S. Judith, J. Stefaniak, G. Berlakovich, A. Bacher, J. Mühlbacher, P. Faybik
Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Hintergrund: Die endotheliale Glykokalyx spielt eine zentrale Rolle hinsichtlich der vaskulären Barriere. Eine Störung der Glykokalyxintegrität führt zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität, Ödembildung, sowie zu einer erhöhten Leukozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation.

Ein Glykokalyxschaden kann durch Ischämie, Reperfusion, Infektion, Sepsis, Arteriosklerose, Tumorerkrankungen, sowie durch endogen freigesetzten Entzündungsmediatoren, wie TNF α verursacht werden. Ziel unserer prospektiven Pilotstudie war es, Syndecan-1 als Hauptbestandteil der Glykokalyx, bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz im Plasma zu untersuchen, sowie die Dynamik im Verlauf einer orthotopen Lebertransplantation (LTX) zu evaluieren.

Patienten und methoden: Dreißig Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz auf der Warteliste für LTX wurden prospektiv inkludiert. Zu 5 definierten Zeitpunkten (TP) - (TP0: Einleitung der Anästhesie, TP1: Klemme der Vena cava, TP2: Reperfusion, TP3: OP-Ende, TP4: 24 Stunden postoperativ) wurden EDTA-Blute gewonnen und mittels ELISA analysiert. Zehn freiwillige Probanden dienten als Kontrollgruppe.

Ergebnisse: In der Patientengruppe mit terminaler Leberinsuffizienz war die Plasma-Konzentration von Syndecan-1 signifikant höher als in der Kontrollgruppe (74.3 ± 59.9 vs. 10.7 ± 9.4 ng/ml; $p < 0.05$); ein weiterer signifikanter Anstieg konnte während der Reperusionsphase während der OLT nachgewiesen werden (74.3 ± 59.9 vs. 312.6 ± 114.8 ng/ml; $p < 0.05$).

Schlussfolgerung: Die, im Vergleich zur gesunden Population, erhöhte Syndecan-1 Konzentration bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz vor der OLT deutet auf einen Glykokalyxschaden, der sich bereits im Rahmen der fortschreitenden Leberinsuffizienz entwickelt. Außerdem kommt es im Rahmen der LTX in der Reperusionsphase zu einer weiteren Endothelaktivierung mit Aggravierung des Glykokalyxschadens. Diese Pilotstudie soll eine Basis für weitere Interventionsstudien bilden, sowie die Erhaltung der endothelialen Glykokalyx als wichtige präventive und therapeutische Maßnahme der Zukunft in den Vordergrund stellen.

028 NOVO DSA FORMATION – A POSSIBLE TRIGGER FOR ITBL IN LIVER ALLOGRAFTS

S. Güll¹, T. Dziodzio¹, A. Lederer¹, C. Schönemann², N. Lachmann², J. Pratschke¹, R. Öllinger¹, D. Seehofer¹, R. Sucher¹

¹Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie; Charité – Universitätsmedizin Berlin; ²Funktionsbereich Gewebetypisierung und Stammzellen – Gewebetypisierung (HLA-Labor)

Introduction: In time of an actual lack of grafts and the wider use of marginal organs, we have to meet the challenge of performing a liver transplantation by going of without a hitch. We have to consider long-term problems a how we could avoid them. Biliary complications still remain a severe clinical problem not only in the early postoperative course, but also in clinical follow-up. In particular the development of ITBL with a high morbidity and mortality rates requires complex therapeutic concepts.

Patients and methods: We performed a retrospective analysis with collected consecutive database from 2008 to 2012 in 395 patients. The solid-phase Luminex[®] assay was used. We performed an examination of recipient blood at special time points.

Results: We made an analysis of patients after OLT, which developed allograft complications due to a ITBL. We picked out patients in this population for de novo DSA, which were detected by standardized Luminex[®] assays at several time points after transplantation. We revealed 15 patients with ITBL out of the population group of 395 patients. Here 47% of 15 patients with ITBL provably developed de novo DSAs. We made matched pair analysis of these patients to patients, who developed no ITBL specific problems. The 15 patients with ITBL revealed a significant ($p = 0.03$) higher amount of de novo donor-specific Anti-HLA antibodies after OLT. In regard of the postoperative course concerning the endoscopic interventions after OLT there were high significant differences in the ITBL vs. the control group: ERC ($p = 0.000$) and stenting (0.001).

Conclusion: This study demonstrates that an early de novo formation of donor-specific Anti-HLA antibodies after orthotopic liver transplantation results in increased development of ITBL. A founding prospective study for pre- and postoperative screening methods should be one of the new challenges in avoiding this complications in future patients.

ORAL PRESENTATIONS

FRIDAY, OCTOBER 23, 2015/10:30–12:00 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG (LUNGE)

029

TORQUE TENO VIRUS KINETICS AFTER LUNG TRANSPLANTATION AND ITS ASSOCIATION TO IMMUNOSUPPRESSION SCHEMES AND TO CLINICAL COMPLICATIONS

P. Jaksch¹, I. Görzer², G. Muraközy¹, T. Seitz², W. Klepetko¹, E. Puchhammer-Stöckl²

¹Universitätsklinik für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien; ²Dept für Virologie, Medizinische Universität Wien

Background: We have shown previously that the plasma DNA level of human Torque Teno virus (TTV), a virus which is widespread in the population and causes persistent DNAemia in the absence of any defined disease, is associated with immunosuppression in lung transplant recipients (LTRs). We now investigated the correlation of TTV DNA with different immunosuppressive schemes, and with the occurrence of clinical complications.

Methods: Plasma TTV-DNA loads were analyzed at defined intervals within one year post transplantation by quantitative real-time PCR in 44 LTRs, receiving induction therapy with either Alemtuzumab (Campath) ($n = 26$) or with ATG ($n = 12$) or received no induction therapy ($n = 6$). The TTV load was further compared to clinical data.

Results: The TTV-DNA load significantly increased in all cases post transplantation within the first 60–90 days and remained at high levels thereafter. The TTV-DNA load reached significantly higher levels in patients receiving induction therapy with Campath ($p < 0.001$). In 25 patients episodes of microbial infections occurred within the first year after transplantation. The patients' mean TTV DNA load prior to these episodes was significantly higher than that in 19 control patients without infections at the same time period ($p = 0.002$).

Conclusions: Induction therapy with Campath seems to result in higher immunosuppression, reflected by TTV-DNA load post transplantation. Furthermore, it was confirmed that high plasma TTV-DNA load is related to the development of microbial infections.

030

LONG-TIME SURVIVAL AND CLINICAL COURSE AFTER SINGLE LUNG TRANSPLANTATION FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE

C. Haider, P. Jaksch, G. Muraközy, H. Prosch, Y. Waseda, C. Aigner, G. Lang, J. Matilla, W. Klepetko, C. Lambers

Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie, AKH Wien, Österreich

Introduction: Interstitial lung disease (ILD) is one of the leading causes for lung transplantation (LuTX). Both, Single (SLuTX) and Double (D) LuTX are well-established surgical procedures but new data indicate a tendency to favour the latter. Due to a lack of long-time follow-up data, the aim of our study was to evaluate the clinical course in SLuTX for ILD using our single-center data base.

Methods: The study was planned as a single-centre, retrospective analysis of 25 patients with histological confirmed UIP (15) or interstitial fibrotic disorders of other reasons (10), who received single-lung transplantation in our centre between 2003 and 2012. The complications were analysed using patient charts. High-resolution computed tomography (HRCT) scans pre and post transplant were compared and correlated with lung function parameters over the follow-up period. Statistics were performed using SPSS V 22.0.0.0

Results: The mean survival of patients after single-lung transplantation was 79.87 ± 8.29 months. Acute rejection ($>A2$) occurred in 9 of 22 patients (38.5%) who survived more than 1 year after transplantation and lymphocytic bronchiolitis ($>B2$) in seven patients (31.82%). Severe infections ($n = 9$; 40.91%) were associated with either pneumectomy ($n = 4$; 2 aspergilloma), re-transplantation ($n = 1$) or death ($n = 4$). Malignant diseases were diagnosed in a total of six patients (27.27%), three patients suffered from squamous cell carcinoma (SCC) of the lung, resulting in a mean survival of 68.74 ± 10.96 months after LuTX, which was statistically significant lower than the survival of patient without malignoma ($p = 0.025$).

Conclusion: The data provided here suggest that SLuTX might be an appropriate surgical strategy in selected patients suffering from interstitial lung disease.

031

BRONCHOPLASTISCHE OPERATIONEN NACH LUNGENTRANSPLANTATION

C. Krapf¹, H. Hangler¹, D. Höfer¹, E. Ruttmann¹, M. Grimm¹, B. Bucher², L. Müller¹

¹Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria; ²Abteilung für Pneumologie, LKH Natters, Natters, Austria

Hintergrund: Stenosen der großen Luftwege im Langzeitverlauf nach Lungentransplantationen bedingt durch perioperative Minderperfusion der transplantierten Bronchien gehören zu den seltenen aber typischen Komplikationen. Sie können durch Stentimplantation oder – bei Versagen – durch parenchymsparende Resektion behandelt werden. In dieser Studie untersuchen wir die Ergebnisse der operativen Behandlung seit Beginn des Lungentransplantations-Programmes an der Univ. Klinik Innsbruck.

Methoden: Der Verlauf aller von 1993 bis Ende 2014 lungentransplantierten Patienten wurde auf das Auftreten von operationsbedürftigen Bronchialstenosen untersucht. Die erhobenen Fälle wurden nach Lokalisation, Ausmaß, Art der Pathologie, operativem Vorgehen, kurz- sowie langfristigen Verlauf, Morbidität und Mortalität, sowie auf das Auftreten von BOS analysiert.

Ergebnisse: Im Untersuchungszeitraum wurden in Innsbruck 227 Lungentransplantationen durchgeführt. Im Langzeitverlauf mussten bei 7 Patienten (3%), davon 5 nach bilateraler und 2 nach unilateraler LuTX bronchoplastische Operationen durchgeführt werden. Die Operationsnotwendigkeit trat im Median 5 Monate (3 bis 14) nach der Transplantation auf und betraf in 4 Fällen die rechte und in 3 Fällen die linke Seite. Rechts war bei allen Patienten hauptsächlich der Bronchus intermedius betroffen, sowie je einmal zusätzlich Ober-, Mittel- oder Unterlappenbronchus; links fand sich 3 mal die Stenose an der Bronchusanastomose jeweils mit Ober- und Unterlappenbeteiligung. Bei keinem Patienten konnte die Stenosierung durch Stentimplantation dauerhaft erfolgreich behandelt werden. In allen Fällen wurde eine bronchoplastische Operation mit Resektion der stenosierten Bronchien durchgeführt, in 4 Fällen in Form einer Manschetten- oder umgekehrten Manschettenlobektomie, in 3 Fällen jedoch ohne Parenchymresektion. In 2 Fällen erfolgte eine zusätzliche A. Pulmonalis Manschettenresektionen. Die 30 Tage und Krankenhaus Mortalität betrug 0%. Bei drei Patienten musste wegen prolongierter Ventilation ein temporäres Tracheostoma angelegt werden. Anastomosenendheiszenen oder neuerliche Stenosen traten nicht auf. Das mittlere Überleben nach der bronchoplastischen Operation beträgt 76,5 Monate (SE $\pm 26,93$). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von BOS nach Bronchoplastie liegt bei 78,4 Monaten (SE $\pm 33,59$).

Schlussfolgerung: Bronchoplastische Operationen nach Lungentransplantation sind selten, können aber bei Versagen einer Stent Behandlung mit hoher Sicherheit, geringer Komplikationsrate und exzellentem Langzeitergebnis durchgeführt werden.

032

STERNZEICHEN ALS PREDIKTOR FÜR DAS ÜBERLEBEN NACH LUNGENTRANSPLANTATION: EINE STATISTISCHE SPIELEREI?

P. Jaksch

Thoraxchirurgie, MUW, Wien

Background: Haben Sternzeichen einen Einfluss auf den Verlauf von Erkrankungen oder auf die Ergebnisse von Operationen? In einigen wissenschaftlichen Publikationen konnten statische Signifikanzen nachgewiesen werden.

Methods: Um diesen Zusammenhang zu untersuchen analysierten wir alle Pat ($n = 1267$), die zwischen den Jahren 2000 und 2014 an unserer Abteilung lungentransplantiert wurden. Es wurden die Sternzeichen jedes Pat identifiziert und der Einfluss der Sternzeichen auf das Überleben nach LuTX, auf die Häufigkeit von akuten zellulären Abstoßungen und die Entwicklung einer chronischen Abstoßung statistisch berechnet.

Results: Die Verteilung der Sternzeichen unter allen untersuchten Patienten war relativ homogen und zeigte keinen statistischen Unterschied (siehe Grafik). Auch das Überleben im Vergleich aller Zodiak-Zeichen untereinander war ohne statistischen Unterschied.

Nach Gruppierung der Patienten in Gruppen entsprechend Feuer, Wasser, Erde und Luftzeichen konnte allerdings doch ein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Danach hatten Luftzeichen ein signifikant besseres Überleben ($p = 0.05$) im Vergleich zu den 3 anderen Gruppen, auch bei den akuten Abstoßungsreaktionen schnitten Luftzeichen statistisch deutlich besser ab ($p = 0.03$). Der Einfluss der Sternzeichen auf die Entwicklung einer chronischen Abstoßung ergab leider keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Conclusion: Bei unserer Analyse des Einflusses von Sternzeichen auf die Ergebnisse nach LuTX konnten wir nach entsprechender Daten Analyse und Umgruppierung der Patienten einen statistisch signifikanten Einfluss gewisser Sternzeichengruppen auf das Überleben und die Abstoßungsreaktionen nachweisen. Dies zeigt wie einfach es ist, nach entsprechend "richtiger" Datenmanipulation, einen statistischen Unterschied bei sinnlosen Parametern zu erzielen.

ORAL PRESENTATIONS

FRIDAY, OCTOBER 23, 2015/13:00–14:15 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG (NIERE II)

033

LONG-TERM SURVIVAL OUTCOMES IN BELATACEPT-TREATED VS. CYCLOSPORINE-TREATED PATIENTS: FINAL RESULTS FROM BENEFIT-EXT

A. Durrbach¹, R. Bray², H. Gebe³, S. Florman³, D. Kuypers⁴, C.P. Larsen⁵, J.M. Pestana⁵, M. del Carmen Rial⁶, L. Rostaing⁷, T. Wekerle⁸, U. Meier-Kriesche⁹, M. Polinsky⁹, R. Townsend⁹, J. Grinyo¹⁰

¹University Hôpital de Bicêtre, Villejuif, France; ²Emory University, Atlanta, GA, USA; ³Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA; ⁴University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Hospital do Rim, Sao Paulo, Brazil; ⁶Instituto de Neurología, Buenos Aires, Argentina; ⁷University Hospital, Toulouse, France; ⁸Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁹Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ, USA; ¹⁰University Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain

Background: At 3 and 5 years post-transplant in BENEFIT-EXT, renal function benefits and similar patient/graft survival were seen for belatacept-treated vs. cyclosporine-treated kidney transplant recipients. We report the final 7-year results from BENEFIT-EXT.

Methods: Recipients of extended criteria donor kidneys received more (MI) or less intensive (LI) belatacept-based or cyclosporine-based immunosuppressive regimens. Assessments included all randomized and transplanted patients through 7 years. In this prospective analysis, time to death or death-censored graft loss was compared between treatment arms using Cox regression. The presence of donor-specific antibodies (DSAs) was established centrally by solid phase flow cytometry (FlowPRA[®]). Kaplan-Meier estimates for the cumulative rate of development of *de novo* (DN) DSAs from randomization to study end were derived.

Results: In total, 128/184 belatacept MI-treated, 138/175 belatacept LI-treated, and 108/184 cyclosporine-treated patients were evaluable for this analysis. Hazard ratios comparing the time to death/graft loss were 0.915 for belatacept MI vs. cyclosporine ($p = 0.65$) and 0.927 for belatacept LI vs. cyclosporine ($p = 0.70$). Mean MDRD calculated GFR (cGFR) as observed at month 84 for belatacept MI, belatacept LI, and cyclosporine was 57.6, 59.1, and 44.6 mL/min/1.73 m², respectively. Hazard ratios comparing rates of freedom from death, graft loss, or cGFR <30 mL/min/1.73 m² were 0.589 for belatacept MI vs. cyclosporine ($p = 0.0003$) and 0.585 for belatacept LI vs. cyclosporine ($p = 0.0002$). The cumulative event rates of DN DSAs at years 3, 5, and 7 for belatacept MI were 2.32, 6.21, and 6.21, respectively. The corresponding values for belatacept LI were 1.52, 2.39, and 4.48, and the corresponding values for cyclosporine were 11.25, 17.07, and 22.87. Serious AEs occurred in 87% of patients treated with belatacept MI, 89% with belatacept LI, and 84% with cyclosporine. The incidences per 100 person-years of serious infections, viral infections, fungal infections, and malignancies were similar across treatment arms. Nine post-transplant lymphoproliferative disorder cases were observed prior to month 84 (belatacept MI, $n = 2$; belatacept LI, $n = 6$; cyclosporine, $n = 1$).

Conclusions: At 7 years post-transplant, belatacept was associated with similar death/graft loss, improved renal function, and a reduced incidence of DN DSAs vs. cyclosporine. The belatacept safety profile was consistent with previous reports.

034

BELATACEPT-TREATED PATIENTS HAD SUPERIOR ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) VS. CYCLOSPORINE-TREATED PATIENTS: RESULTS FROM A MIXED EFFECTS MODELING ANALYSIS OF BENEFIT

J. Grinyo¹, L. Rostaing², B. Bresnahan³, K. Rice⁴, F. Vincenti⁵, S. Munier⁶, M. Polinsky⁶, U. Meier-Kriesche⁶, R. Reyes-Acevedo⁷, J.M. Pestana⁸

¹University Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain; ²University Hospital and INSERM U563, IFR-BMT, Toulouse, France; ³Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ⁴Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA; ⁵University of California, San Francisco, Kidney Transplant Service, San Francisco, CA, USA; ⁶Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ⁷Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Aguascalientes, Mexico; ⁸Hospital do Rim, Sao Paulo, Brazil

Background: Prior analyses of BENEFIT showed significantly higher mean calculated GFR (cGFR) with belatacept vs. cyclosporine at 3 years in the intent-to-treat (ITT) population and at 5 years in the long-term extension cohort. Here we report cGFR values derived from a longitudinal modeling analysis of BENEFIT on the ITT population for the 7-year period. This model accounts for between-subject variability and intrasubject correlation of cGFR measurements across all time points and assumes that missing data are missing at random.

Methods: Recipients of living or standard criteria donor kidneys received belatacept-based more (MI) or less (LI) intensive or cyclosporine-based immunosuppressive regimens. Mean cGFR and 95% confidence intervals

(CIs) were estimated from months 1–84 for all randomized and transplanted patients using a repeated-measures model with an unstructured covariance matrix. The difference in cGFR between treatment arms at each time point was also estimated. This model included treatment, time, and a time × treatment interaction, with no further adjustment; time was regarded as a categorical variable (intervals of 3 months up to month 36 and intervals of 6 months thereafter). A random slope longitudinal model was also performed using time as a continuous variable and assuming linearity. There was no imputation for death or graft loss.

Results: Mean cGFR increased slightly over 7 years for both belatacept treatment arms but declined for cyclosporine. The differences in mean cGFR between belatacept MI and cyclosporine at years 1, 3, 5, and 7 were 14.5, 20.3, 23.3, and 25.6 mL/min/1.73 m², respectively. The differences in mean cGFR between belatacept LI and cyclosporine at years 1, 3, 5, and 7 were 13.5, 20.4, 23.4, and 27.3 mL/min/1.73 m², respectively. The differences in cGFR were statistically significantly in favor of each belatacept regimen vs. cyclosporine at all time points ($p < 0.0001$). Slope estimates from year 1 to 7 were 1.30 (95% CI: 0.83–1.77) for belatacept MI, 1.39 (95% CI: 0.93–1.84) for belatacept LI, and –1.04 (95% CI: –1.53 to –0.54) for cyclosporine.

Conclusions: The significant improvement in renal function seen with belatacept vs. cyclosporine is sustained over 7 years, with increasing divergence between treatment arms over time.

035

BELATACEPT PATIENTS HAD SUPERIOR GRAFT SURVIVAL COMPARED WITH CYCLOSPORINE PATIENTS: FINAL RESULTS FROM BENEFIT

F. Vincenti¹, R. Bray², H. Gebe³, J. Grinyo³, M.-C. Moal⁴, K. Rice⁵, L. Rostaing⁶, S. Steinberg⁷, U. Meier-Kriesche⁸, M. Polinsky⁸, R. Townsend⁸, C.P. Larsen⁹

¹University of California, San Francisco, CA, USA; ²Emory University, Atlanta, GA, USA; ³University Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain; ⁴Hôpital de La Cavale Blanche, Brest, France; ⁵Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA; ⁶University Hospital, and INSERM U563, IFR-BMT, Toulouse, France; ⁷Sharp Memorial Hospital, San Diego, CA, USA; ⁸Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ, USA

Background: No prospective, phase 3, randomized studies of immunosuppressive regimens have shown a survival advantage over cyclosporine-containing regimens. At 3 years post-transplant in BENEFIT, renal function was improved in belatacept-treated vs. cyclosporine-treated kidney transplant recipients. We report the final 7-year results from BENEFIT.

Methods: Patients were randomized to more (MI) or less intensive (LI) belatacept-based or cyclosporine-based immunosuppressive regimens. Outcomes were assessed for all randomized and transplanted patients at year 7. In a prospective analysis, time to death or death-censored graft loss was compared between treatment arms using Cox regression. The presence of donor-specific antibodies (DSAs) was established centrally by solid phase flow cytometry (FlowPRA[®]). Kaplan-Meier estimates for the cumulative rate of development of *de novo* (DN) DSA from randomization to study end were derived.

Results: In total, 153/219 belatacept MI-treated, 163/226 belatacept LI-treated, and 131/221 cyclosporine-treated patients were evaluable for this analysis. Hazard ratios comparing the time to death/graft loss were 0.573 for belatacept MI vs. cyclosporine ($p = 0.02$) and 0.570 for belatacept LI vs. cyclosporine ($p = 0.02$), corresponding to a 43% risk reduction in death/graft loss for belatacept (MI or LI) vs. cyclosporine. Mean MDRD calculated GFR as observed at month 84 for belatacept MI, belatacept LI, and cyclosporine was 74, 78, and 51 mL/min/1.73 m², respectively. The cumulative event rates of DN DSA at years 3, 5, and 7 for belatacept MI were 1.18, 1.86, and 1.86, respectively. The corresponding values for belatacept LI were 3.40, 4.64, and 4.64, and for cyclosporine were 8.72, 16.19, and 17.81, respectively. Serious AE rate was similar across treatment arms (71%, belatacept MI; 69%, belatacept LI; 76%, cyclosporine). Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) occurred in 3 belatacept MI-treated, 2 belatacept LI-treated, and 2 cyclosporine-treated patients. All PTLD cases in belatacept-treated patients occurred before month 24.

Conclusions: In this analysis of 7-year results from BENEFIT, belatacept conferred statistically better graft survival and renal function vs. cyclosporine. There was also a reduced incidence of DN DSAs with belatacept (MI or LI) vs. cyclosporine across 7 years of treatment. The belatacept safety profile was consistent with previous reports.

036

INTERFERONFREIE ANTI-HCV THERAPIE NACH ORGANTRANSPLANTATION

R. Stauber¹, V. Stadlbauer¹, W. Spindelboeck¹, F. Rainer¹, A. Posch¹, A. Streit¹, E. Jakob², D. Kniepeiss², H. Müller²

¹Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund: Ein HCV-Rezidiv tritt nach Lebertransplantation (LTX) wegen HCV-assoziiierter Zirrhose regelhaft auf und kann bei schwerem Verlauf zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Während HCV-Infektionen bei Dialysepatienten relativ mild verlaufen, kommt es nach NTX oft zu einem beträchtlichen flare. Interferonbasierte Therapien zeigen nach Lebertransplantation nur geringe Effektivität bei teils gravierenden Nebenwirkungen und sind nach Nierentransplantation wegen Abstoßungsgefahr kontraindiziert. Seit 2014 stehen mehrere interferonfreie anti-HCV Therapien mit verschiedenen Kombinationen von direct acting antivirals (DAAs) zur Verfügung, welche sich durch hohe antivirale Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei weitgehend fehlenden Arzneimittel-Interaktionen auszeichnen. Wir berichten unsere bisherigen Erfahrungen mit DAA-basierten anti-HCV Therapien nach LTX, NTX bzw. LNTX.

Methoden: Im Zeitraum März 2014 bis Mai 2015 wurde bei 15 Patienten mit HCV-Infektion nach Organtransplantation eine DAA-basierte anti-HCV Therapie eingeleitet. Folgende antivirale Therapieschemata wurden je nach Verfügbarkeit verwendet: Sofosbuvir 400 mg/day plus Ribavirin 24 Wochen, Sofosbuvir 400 mg/day plus Simeprevir 150 mg/day 12–16 Wochen, Sofosbuvir 400 mg/day plus Daclatasvir 60 mg/day 24 Wochen oder Sofosbuvir 400 mg/day plus Ledipasvir 90 mg/day 12–24 Wochen.

Ergebnisse: Das Kollektiv umfasste 15 Patienten nach Organtransplantation (11× LTX, 2× NTX, 2× LNTX) in verschiedenen Krankheitsstadien (fibrocholeostatische Hepatitis: 2; F2: 2; F3: 5; F4: 6). 14 Patienten waren mit HCV Genotyp 1 (1a: 2; 1b: 11) und 1 Patient mit HCV Genotyp 3 infiziert. 3 Patienten erhielten Sofosbuvir/Ribavirin, 3 Sofosbuvir/Simeprevir, 7 Sofosbuvir/Daclatasvir und 2 Sofosbuvir/Ledipasvir. Zum Zeitpunkt der Abstract-Einreichung hatten 12/15 Patienten eine dauerhafte Ausheilung der HCV-Infektion (SVR-12) erreicht, während 2/15 Patienten noch unter Therapie standen. Die Verträglichkeit war bei 14/15 Patienten ausgezeichnet und es wurden keine relevanten Interaktionen mit der immunsuppressiven Begleitmedikation beobachtet. Ein Patient verstarb nach 5-wöchiger Sofosbuvir/Ledipasvir Therapie im Zuge eines interkurrenten paralytischen Ileus.

Schlussfolgerung: Interferonfreie DAA-basierte anti-HCV Therapien sind nach Organtransplantation auch im "Real World" Setting hocheffektiv und gut verträglich. Die ausgezeichneten Ergebnisse rechtfertigen ein Zuwarten mit der anti-HCV Therapie bis nach der Transplantation.

037

LONGTERM OUTCOME IN PANCREAS GRAFTS AFTER POLYOMAVIRUS INFECTION IN COMBINED KIDNEY-PANCREAS TRANSPLANTS: A SINGLE CENTER REPORT

C. Bösmüller¹, C. Margreiter¹, M. Rudnick², R. Öllinger³, S. Schneeberger¹, M. Maglione¹

¹Department of Transplant Surgery, Medical University of Innsbruck, Austria;

²Department of Nephrology, Medical University of Innsbruck, Austria;

³Department of General Surgery, Charité Virchow Hospital, Berlin, Germany

Background: We retrospectively analyzed the longterm survival and function in pancreas grafts after reduction of immunosuppression due to polyomavirus infection in simultaneous pancreas kidney transplants (SPK) performed at our center.

Methods: In totally six SPK recipients (among them one renal retransplant within a functioning pancreas) a polyomavirus infection was diagnosed by serum PCR in all cases (additionally biopsy proven in three patients) at mean 9.6 (1–30) months post transplant. The preceding immunosuppression consisted of tacrolimus (TAC, $n = 5$) or cyclosporine A (CyA, $n = 1$) combined to MMF and steroids after an induction therapy with thymoglobuline ($n = 5$) or alemtuzumab ($n = 1$). The therapeutic regimens in the polyomavirus infection consisted of a dose reduction of TAC/CyA in all patients, conversion from TAC to CyA ($n = 2$), permanent discontinuation of MMF ($n = 1$) and application of Leflunomide ($n = 3$). The mean observation time was 35.3 (9–92) months.

Results: 5/6 (=83.3%) pancreas grafts remained at stable function within normoglycaemia without requirement of exogenous insulin and normal values of c-peptide. One pancreas was lost due to chronic rejection at month 21. Two kidneys were lost at month 11 and 13, respectively. The mean serum creatinine in the remaining renal grafts was 1.9 (1.0–2.6) mg/dL. The polyomavirus serum PCR turned completely negative in two patients at mean month 4.5 (2–7) after diagnosis and significantly decreased in four patients at mean month 12.0 (8–18).

Conclusion: A stable function in pancreas grafts can be kept if the immunosuppression is cautiously reduced in polyomavirus infected SPK patients. An early and regular post transplant screening of polyomavirus serum PCR is recommended.

038

ADPORT HARTKAPSELN ZUR PROPHYLAXE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG BEI PATIENTEN NACH NIERENTRANSPLANTATION

D. Diarra, A. Schmidt, G. Sunder-Plassmann

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Aus Kostenerwägungen werden nun immer mehr organtransplantierte Patienten mit generischer Immunsuppression behandelt. In dieser prospektiven nicht-interventionellen Studie (NIS) wurden seit dem Jahr 2011 klinische Daten zum Einsatz von Tacrolimus (TAC) Sandoz/Adport bei nierentransplantierten Patienten in Österreich erhoben.

Methoden: Die Einschlusskriterien waren Alter ≥ 18 Jahre, Posttransplantationszeit ≥ 6 Monate, stabile Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $< 3,0$ mg/dl, Variation $< 0,5$ mg/dl bei 2 Bestimmungen mit einem Mindestabstand von 6 Tagen), stabile TAC Dosis über ≥ 2 Wochen. Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion innerhalb der letzten 3 Monate oder einer Antikörper-Therapie gegen eine Abstoßung innerhalb der letzten 6 Monate wurden nicht in die NIS eingeschlossen. Die Beobachtungsdauer betrug 6 Monate. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde das Serum-Kreatinin bestimmt. Weiters wurden TAC Dosis und -Talspiegel erfasst. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Ergebnisse: Es wurden 100 Patienten in die NIS inkludiert (mittleres Alter: 55 Jahre, 44 Frauen). Aktuell haben 49 Patienten die NIS beendet. Bei letzteren lag das Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Umstellung bei $1,59 (\pm 0,49)$ mg/dl, die TAC Tagesdosis bei $3,5 (\pm 1,8)$ mg und der TAC Talspiegel bei $6,7 (\pm 1,8)$ ng/ml. Am Ende der Studie lag das Serum-Kreatinin bei $1,65 (\pm 0,68)$ mg/dl, die TAC Tagesdosis bei $3,2 (\pm 1,6)$ mg und der TAC Talspiegel bei $6,0 (\pm 1,7)$ ng/ml. Es wurden keine Abstoßungsreaktionen beobachtet.

Schlussfolgerung: Nach Umstellung von Originator TAC auf generisches TAC zeigen sich nach 6 Monaten stabile Serum-Kreatinin-, TAC-Spiegel- und TAC-Dosis Werte, sodass diese unproblematisch durchgeführt werden kann.

039

DIE LAPAROSKOPISCHE SLEEVE GASTRECTOMY PRÄ TRANSPLANTATIONEM ALS THERAPIESTRATEGIE BEIM MORBID ADIPOSEN NIERENTRANSPLANTATIONSKANDIDATEN

K. Kienzl-Wagner, A. Weissenbacher, P. Gehwolf, D. Ötner-Velano, H. Wykypiel, S. Schneeberger

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

Hintergrund: Die morbid Adipositas bei Kandidaten für eine Nierentransplantation stellt eine Herausforderung für die Transplantationsmedizin dar. Es ist unbestritten, dass morbid adipöse Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz von einer Nierentransplantation in Bezug auf Mortalität und kardiovaskuläres Risiko profitieren. Allerdings ist die Adipositas mit einer höheren Rate an Transplantatverlusten, delayed graft function sowie Wundinfektionen assoziiert, der Krankenhausaufenthalt ist prolongiert.

Methodik: Wir berichten über unseren Two-Step-Approach beim morbid adipösen Nierentransplantationskandidaten. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz und einem BMI ≥ 35 kg/m² unterziehen sich zunächst einer laparoskopischen Sleeve Gastrectomy. Nach suffizientem Gewichtsverlust und einem BMI < 35 kg/m² werden die Patienten für die Nierentransplantation gelistet.

Ergebnisse: Eine laparoskopische Sleeve Gastrectomy wurde bei 7 morbid adipösen Nierentransplantationskandidaten mit einem mittleren BMI von $38,6$ kg/m² durchgeführt. Innerhalb von im Mittel 3 Monaten erreichten die Patienten den Ziel-BMI von < 35 kg/m². Der excess body mass index loss (EBMIL) betrug 1 Jahr nach bariatrischem Eingriff 67,6%. Innerhalb von durchschnittlich 17 Monaten nach der Sleeve Resektion konnten 6 Patienten erfolgreich transplantiert werden, das Serum Kreatinin bei Entlassung lag bei $2,0 \pm 0,8$ mg/dl. Ein Patient kann für die Transplantation gelistet werden.

Schlussfolgerung: Die laparoskopische Sleeve Gastrectomy prä transplantationem stellt eine sichere und effektive Methode für eine rasche Gewichtsreduktion beim morbid adipösen Nierentransplantationskandidaten dar. Der Gewichtsverlust ermöglicht eine rasche Listung der Patienten zur Transplantation und reduziert möglicherweise die Morbidität nach Nierentransplantation.

ORAL PRESENTATIONS

FRIDAY, OCTOBER 23, 2015/13:00–14:15 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG (BASIC SCIENCE)

040

NEUE DESENSIBILISIERUNGSSTRATEGIE IN EINEM NIERENTRANSPANTATIONSMODELL MIT RHESUSAFFEN

C.K. Burghuber^{1,2}, J. Kwun^{1,3}, E.J. Kim¹, F.V. Leopardi³, A.C. Gibby¹, N.N. Iwakoshi¹, S.J. Knechtle^{1,3}¹Emory University, Atlanta, GA, USA; ²Medizinische Universität Wien, Österreich; ³Duke University, Durham, NC, USA

Hintergrund: Sensibilisierung ist ein beträchtliches Problem auf der Warteliste für Nierentransplantation. Allo-Antikörper können das Transplantationsergebnis deutlich verschlechtern. Aktuelle Desensibilisierungstherapien sind zeitaufwendig, teuer und eingeschränkt effektiv. In vorausgehenden internen Daten verringerte eine Kombination aus Bortezomib, einem Proteasom-inhibitor, und Costimulationsblockade mit Belatacept und einem anti-CD40 monoklonalen Antikörper die spender-spezifischen Antikörper und antikörperproduzierende Zellen im Knochenmark in sensibilisierten Rhesusauffen. Nun wurde die Effektivität dieser Therapie vor Nierentransplantation in sensibilisierten Affen unter Verwendung möglichst klinisch vergleichbarer Immunsuppression getestet.

Methoden: Rhesusauffen erhielten Hauttransplantate von Tieren mit maximalem MHC I- und II-Antigen-Mismatch. Immunologische Reaktionen wurden durch T- und B-Zell Crossmatches mittels Flowzytometrie monitort. Fünf Tiere erhielten zwei Mal pro Woche 4 Wochen lang eine Desensibilisierungstherapie mit Bortezomib (1.33 mg/m²), Belatacept (20 mg/kg) und rekombinatem anti-CD40 monoklonalem Antikörper (2c10; 20 mg/kg). Sechs Kontrolltiere erhielten keine Desensibilisierung. Nach beidseitiger Nephrektomie wurde eine Niere des früheren Hautspenders transplantiert. Als Immunsuppression wurde mit monoklonalen anti-rhesus CD4 und CD8 induziert und Tacrolimus, Mycophenolat mofetil und Steroide gegeben. Wir monitorten Laborparameter, Flowzytometrie für Lymphozyten und spender-spezifische Antikörper, Urinausscheidung und klinische Parameter. Nach Erreichen des Endpunkts wurden Nierentransplantate mittels H&E, PAS und immunhistochemischer C4d-Färbung aufgearbeitet und verbindet von einem Nierenpathologen befundet. Nach Banff-Kriterien wurde ein Score für die antikörper-medierte Abstoßung nach der Formel $g + ptc + C4d$ errechnet (maximal 9 Punkte).

Ergebnisse: Die Überlebensdaten wiesen eine deutliche Tendenz zur Überlegenheit der desensibilisierten Gruppe auf (log-rank Test $p = 0.073$). 6/6 der Kontrolltiere mussten wegen Transplantatversagens geopfert werden. Eines der Tiere erlitt eine hyperakute Abstoßung, weitere 4 zeigten hauptsächlich antikörper-medierte Abstoßungsmuster, ein Tier erlitt eine gemischte Abstoßung bei retrospektiv suboptimaler T-Zell-Depletion. In der Desensibilisierungsgruppe fand sich nur eine Abstoßung unter 5 Tieren. Drei Tiere mussten wegen nierenenunabhängiger Probleme an den postoperativen Tagen 16, 21 und 41 geopfert werden, ein Tier überlebte die Studiendauer (>120 Tage). Der Abstoßungsscore war im Median 6 (interquartile range [IQR], 5.75–6.25), in Kontroll- gegenüber 2 (IQR, 1.0–5.0), in desensibilisierten Tieren (Mann-Whitney Test $p = 0.02$).

Schlussfolgerungen: Kombination von Bortezomib und Costimulationsblockade könnte frühe antikörper-medierte Abstoßung verhindern, aber die Toxizität ist hoch und eine weitere Verfeinerung der Therapie ist notwendig.

041

TNT003, EIN MONOKLONALER ANTIKÖRPER GEGEN DIE KOMPLEMENTKOMPONENTE C1s, INHIBIERT *IN VITRO* EFFIZIENT ALLOANTIKÖRPER-INDUZIERTE KLASSISCHE KOMPLEMENTAKTIVIERUNGJ. Mühlbacher^{1,2}, L. Marinova¹, N. Huttary³, H. Regele³, F. Eskandary¹, J. Gilbert⁴, S. Panicker⁴, G.A. Böhmig¹, M. Wahrmann¹¹VIETAC Labor, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; ³Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁴True North Therapeutics, Inc., San Francisco, CA, USA

Hintergrund: Antikörper-vermittelte Abstoßung (ABMR) ist eine Hauptursache für Transplantatdysfunktion oder -verlust. Angesichts der Schlüsselrolle von Komplement als Auslöser von Inflammation und Transplantatschaden könnte eine gezielte therapeutische Komplementhemmung eine attraktive Strategie bei der Vorbeugung oder Behandlung der ABMR bilden. In dieser vorklinischen Studie haben wir in verschiedenen Testsystemen *in vitro* die Wirksamkeit von TNT003, einem monoklonalen Antikörper gegen C1s, bei der Blockade des durch anti-HLA Antikörper ausgelösten klassischen Komplementaktivierungsweges untersucht.

Methoden: Der Einfluss von TNT003 auf Alloantikörper-medierte Komplementbindung und -aktivierung wurde auf mit HLA-immobilisierten Single-Antigen-Kügelchen in einem Luminex 100 gemessen. Diese HLA-Partikelchen wurden zu 75 Vol% mit dem Serum eines hochsensibilisierten Dialysepatienten und zu 25 Vol% mit PBS oder steigenden Konzentrationen von TNT003

inkubiert. Das Ausmaß der Komplementablagerung wurde mit Biotin-markierten Detektionsantikörpern gegen C1q, C1r, C1s, C4d und C3d und mit Phycoerythrin (PE)-gekoppeltem Streptavidin gemessen. In parallel durchgeführten Durchflußzytometrie-Experimenten wurde der Effekt von TNT003 auf die Ablagerung von Komplementspaltprodukten auf peripheren mononukleären Zellen (MNC) ermittelt. Die IC50-Berechnung erfolgte mittels GraphPad Prism 6.

Ergebnisse: Die Analyse ergab, dass die Detektion von C3-Spaltprodukten (anti-C3d.Biotin + Streptavidin.PE) die beste Methode zur Messung der klassischen Komplementaktivierung und ihrer Hemmung ist. TNT003 konnte effektiv durch anti-HLA Antikörper ausgelöste Komplementaktivierung inhibieren. Das Ausmaß der Komplementablagerung auf jedem Kügelchen war stark von der Avidität des jeweiligen anti-HLA Antikörpers abhängig, welcher entsprechende Mengen an aktiviertem C1s hervorbringt. Die Menge an aktiviertem C1s hat direkten Einfluss auf den IC50-Wert des jeweiligen Partikels, was an der linearen Abhängigkeit des IC50-Wertes vom C3d-Ausgangswertes abgelesen werden kann. Für TNT003 lagen die errechneten IC50-Werte im Bereich zwischen 0.08 und 83 µg/ml. Wir haben denselben Verdünnungsbereich von TNT003 (0.8–250 µg/ml) auch in C4d- und C3d-Flow-Crossmatches eingesetzt und konnten eine ähnliche Konzentrationsabhängigkeit des hemmenden Effektes beobachten, wobei mit 100–250 µg/ml TNT003 die C3d- und C4d-Ablagerung auf MNC bereits gut unter Kontrolle gehalten werden konnte.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der monoklonale anti-C1s Antikörper TNT003 großes Potential hat, durch anti-HLA Antikörper aktiviertes Komplement effizient zu blockieren. Ein humanisiertes Derivat dieses murinen Antikörpers, das bereits in Phase I Studien getestet wird, könnte ein wertvolles Therapeutikum für die Prävention oder Behandlung von Alloantikörper-medierter Komplementschädigung in hochsensibilisierten Transplantatempfängern darstellen.

042

ANTI-CD40L INDUKTIONSTHERAPIE IN KOMBINATION MIT CTLA4IG FÜHRT IM MURINEN HERZTRANSPANTATIONSMODELL ZU SIGNIFIKANT BESSEREM ORGANÜBERLEBEN ALS DIE JEWEILIGEN MONOTHERAPIEN

L. Unger¹, B. Mahr¹, C. Schwarz¹, N. Pilat¹, H. Regele², T. Wekerle¹¹Section of Transplant Immunology, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ²Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Hintergrund: Da bereits nachgewiesen wurde, dass CTLA4Ig in niedriger Dosierung (low-dose; LD) zu chronischem Transplantatverlust im murinen Herztransplantationsmodell führt und Induktionstherapien mit anti-CD40L mAb bereits in anderen Modellen erfolgversprechende Resultate lieferten ist eine Kombinationstherapie von großem klinischen und wissenschaftlichen Interesse. Insbesondere im Herztransplantationsmodell ist die Datenlage zur alleinigen Kostimulationsblockade ohne zusätzliche Verabreichung von z.B. spenderspezifischen Transfusionen unzureichend und es bedarf zusätzlicher Untersuchungen, ob mit einer Kombination aus anti-CD40L Induktionstherapie und chronischer LD CTLA4Ig Gabe Langzeitorganüberleben erreicht werden kann.

Methoden: Balb/c Spenderherzen wurden heterotop zervikal in 10–12 Wochen alte C57BL/6 Empfängerermäuse transplantiert. Je nach Therapiegruppe erhielten die Empfänger keine Therapie ($n = 4$), anti-CD40L low dose (LD) (0,2 mg MR1 am d0, d4; $n = 6$), CTLA4Ig LD (0,25 mg d0, 4, 14, 28, 56, 84; $n = 5$), anti-CD40L + CTLA4Ig (0,2 mg MR1 d0,d4 + 0,25 mg CTLA4Ig d0, 4, 14, 28, 56, 84, $n = 5$) oder anti-CD40L high dose (HD) (0,5 mg MR1 d0,d4; $n = 3$). Am 9. postoperativen Tag erfolgte die flowzytometrische Bestimmung regulatorischer T-Zellen (Tregs) im peripheren Blut, zum Zeitpunkt der Abstoßung oder am 100. postoperativen Tag erfolgte die Explantation des Spenderherzens und die histologische Untersuchung derselben.

Ergebnisse: Während die Monotherapie mit anti-CD40L LD zu einem mittleren Organüberleben von 15 Tagen führte, verlängerte CTLA4Ig LD das Organüberleben im Mittel auf 18 Tage, während naive Kontrollen ihr Spenderherz bereits nach 8 Tagen abgestoßen haben. Die Therapie mit anti-CD40L HD und die Kombination aus anti-CD40L LD mit CTLA4Ig führten zu chronischer Transplantatabstoßung mit mittlerem Organüberleben von 53 Tagen (LD MR1 + CTLA4Ig LD) bzw. 67 Tagen (HD MR1). In der flowzytometrischen Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Quantität von Tregs.

Schlussfolgerung: Niedrigdosierte Anti-CD40L Induktionstherapie alleine sowie chronische CTLA4Ig Gabe führen zu keinem Langzeit-Transplantatüberleben. Eine Kombination aus beiden Therapien sowie eine hochdosierte Induktionstherapie mit anti-CD40L alleine führen zu signifikant längerem Transplantatüberleben und in etwa 1/3 der Fälle zu Langzeitüberleben (>100 Tage). Weitere Untersuchungen der zugrundeliegenden Mechanismen sowie Dosisesskalationsuntersuchungen sind jedoch notwendig, um optimale Kombinationsmöglichkeiten zu finden und reproduzierbares Langzeittransplantatüberleben zu erreichen.

043

NK CELLS PROMOTE KIDNEY GRAFT REJECTION INDEPENDENT OF CYCLOSPORINE A THERAPY

T. Resch¹, M. Ashraf¹, C. Fabritius¹, S. Ebner¹, P. Ritschl¹, V. Mellitzer¹, J. Günther¹, F. Aigner², D. Öfner¹, K. Kotsch¹

¹Department of Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria;

²Department of Surgery, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Background: NK cells have recently been recognized as key players in chronic allograft failure. Consequently, comprehensive studies are required to address whether NK cells can escape conventional immunosuppressive regimens.

Methods: We characterized the effects of cyclosporine A (CsA) *in vitro* and *ex vivo* on human and murine NK cells and further assessed its functional influence on NK cells after murine KTX *in vivo*.

Results: *In vitro*, human NK cells treated with CsA concentrations (5–1000 ng/ml over 1–3 days) were insensitive concerning viability, expression of activation markers (CD16, NKp30, NKp44, NKp46), pattern of differentiation (CD65^{dim}/CD56^{bright}) and IFN γ production. Concordantly, *ex vivo*, CD3⁺NKp46⁺ NK cells isolated from CsA treated C57BL/6 mice (10 mg/kg for 7 days) revealed normal function regarding degranulation and IFN γ production, whereas CD8⁺ T cells were functionally impaired. *In vivo*, application of CsA to C57BL/6 recipients of fully allogeneic Balb/C kidneys resulted in a significant reduction of creatinine levels at day 7 (KTX: 35.6 \pm 4 vs. KTX + CsA: 19.8 \pm 4 mmol/L; $p < 0.05$). Flow cytometric analysis revealed a CsA mediated reduction of intragraft CD4⁺ and CD8⁺ T cells by half, whereas intragraft NK cell frequencies significantly increased (KTX: 10 \pm 0.4 vs. 17.5 \pm 1.5; $p < 0.01$) and remained unaffected within the spleen or liver. Importantly, the additional depletion of NK cells (anti-NK1.1 Ab) resulted in a further improvement of kidney function (12 \pm 0.5 mmol/l; $p < 0.01$) associated with reduced intragraft and splenic IFN γ expression levels ($p < 0.05$, respectively).

Conclusion: CsA insufficiently targets human and murine NK cell function *ex vivo* and fails to affect NK cells *in vivo*. We show for the first time that NK cell depletion combined with CsA synergistically improves graft function in an acute transplantation setting, suggesting that selective NK cell targeting might constitute a novel approach to ameliorate outcomes after KTX in the long-term.

044

VERÄNDERUNG DER SERUMKONZENTRATION DES PROINFLAMMATORISCHEN ZYKOKINS MIF IN PATIENTEN WÄHREND EINER ORTHOTOPHEN LEBERTRANSPLANTATION

J. Stefaniak, J. Schiefer, P. Faybik

Universitätsklinik für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin, Wien

Hintergrund: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches an der Pathogenese von ARDS, SIRS und Sepsis beteiligt ist. Die Freisetzung von MIF aus Lungen, Herz oder Nierenzellen wird durch Exotoxine, Zytokine, Hypoxie oder Ischämie/Reperfusion (I/R) gesteigert. Die Sekretion von MIF aus Leberzellen während experimenteller I/R wurde beschrieben und mit erhöhter TNF- α und IL1- β Sekretion assoziiert. Es gibt Hinweise, dass MIF als sogenanntes „upstream“ Molekül das inflammatorische Geschehen während und nach Lebertransplantationen mitinitiiert und anschließend verstärkt. Aufgrund mangelnder humaner Daten evaluierten wir die Veränderung der MIF Serumkonzentration bei Patienten während einer orthotopen Lebertransplantation (OLT).

Methoden: Von 30 konsekutiven Patienten wurden jeweils 5 Serumproben in der perioperativen Phase der OLT abgenommen. Die Zeitpunkte der Blutnahmen waren wie folgt: Zeitpunkt (ZP) 0 (Ausgangswert): sofort nach Einleitung der Narkose, vor dem chirurgischen Hautschnitt; ZP1: nach klemmen der Vena cava inferior; ZP2: 10 Minuten nach Reperfusion des Organs; ZP3: am Ende der Operation; ZP4: 24 h nach Reperfusion. Aus den Serumproben wurde mittels ELISA die Konzentration des MIF gemessen.

Ergebnisse: Vor Beginn der Operation (ZP0) betrug die MIF Serumkonzentration 33 \pm 17 ng/ml und war unabhängig von der zur Zirrhose führenden Erkrankung. Im Vergleich zum Ausgangswert stieg die MIF Serumkonzentration nach klemmen der Vena cava inferior (ZP1) auf 103 \pm 55 ng/ml ($p < 0.01$), und weiter auf 397 \pm 125 ng/ml in ZP2 ($p < 0.01$). Nach Reperfusion des Organs (ZP3) blieb die MIF Serumkonzentration auf Niveau von ZP2 (387 \pm 116 ng/ml; $p = 0.7$) und fiel 24 h nach der Reperfusion (ZP4) auf 174 \pm 129 ng/ml. Trotz des Abfallens in ZP4 war die MIF Serumkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (ZP0) signifikant erhöht ($p < 0.01$).

Schlussfolgerung: In dieser Studie evaluierten wir zu ersten Mal die Veränderung der Serumkonzentration des Zytokins MIF bei Patienten während einer OLT. Wir zeigen einen frühen Anstieg der MIF Serumkonzentration bereits nach klemmen der Vena cava inferior, sowie 24 h nach Reperfusion weiterhin erhöhte Werte im Vergleich zum Ausgangswert. Aufgrund der proinflammatorischen Eigenschaft von MIF könnte erhöhte Serumkonzentration die postoperative Dysfunktion des Spenderorgans als auch weiterer Organe wie Niere oder Lunge begünstigen, sowie den postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation verlängern.

ORAL PRESENTATIONS

FRIDAY, OCTOBER 23, 2015/13:00–14:15 HOURS

SITZUNG: PARALLELSITZUNG (KMT)

045

IMMUNREKONSTITUTION NACH ALLOGENER HAMATOPOIETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN-EIN VERGLEICH VERSCHIEDENER MANIPULATIONSMETHODEN

T. Perwein¹, A. Raicht¹, G. Schwantzer², D. Sperl¹, H. Lackner¹, W. Schwinger¹, C. Urban¹

¹Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Österreich;

²Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund: Eine rasche und effektive Immunrekonstitution (IR) ist entscheidend für eine niedrige transplantatassoziierte Morbiditäts- und Mortalitätsrate (TRM) nach hämatopoietischer Stammzelltransplantation (SZT), kann jedoch durch diverse Faktoren beeinträchtigt werden. Neben Knochenmarkstransplantationen (KMT) wurden an unserer Abteilung im Rahmen der peripheren Stammzelltransplantation (PSZT) verschiedene Methoden der T-Zell-Depletion (TCD) angewandt, um das Auftreten der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) zu vermeiden.

Methoden: Die klinischen Verläufe von 69 allogenen SZT zwischen 1.1.2004 und 30.9.2013 bei 59 pädiatrischen PatientInnen wurden retrospektiv bezüglich IR und TRM analysiert und wie folgt gruppiert: unmanipulierte KMT/PSZT (Gruppe I, $n = 27$), CD34⁺ selektionierte PSZT (Gruppe II, $n = 8$), CD3/19 depletierte PSZT (Gruppe III, $n = 25$) und TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletierte PSZT (Gruppe IV, $n = 9$).

Ergebnisse: Gruppen III und IV zeigten ein signifikant schnelleres Engraftment als Gruppe I und II (Tag 9 und 9,5 vs. 14 und 13; $p < 0,001$). Ein Transplantatversagen zeigte sich häufiger in Gruppe IV und II als in Gruppe I und III (33% und 25% vs. je 4%, $p < 0,018$). Bezüglich der Häufigkeit von Rezidiv, Tod, Infektionen oder GvHD gab es keine wesentlichen Unterschiede, trotz der signifikanten Häufung von HLA-identen Geschwisterspendern in Gruppe I und von haploidenten Spendern und Donorlymphozyten-Infusionen sowie kürzerer GvHD-Prophylaxe in Gruppe IV. Infektionen oder GvHD waren keine Todesursache in Gruppe IV. Gruppe I zeigte eine frühe Rekonstitution von CD8⁺ Zellen (Tag 120). Unter den TCD Gruppen zeigte Gruppe IV die schnellste IR, mit hoher Präsenz von NK-Zellen, Monozyten, zytotoxischen T-Zellen und TCR $\gamma\delta$ Zellen von Beginn an. Auch CD3⁺ und CD4⁺ Zellen (Tag 270) sowie B-Zellen (Tag 240) normalisierten sich zuerst in Gruppe IV. Eine stabile und hohe TREC-Persistenz wurde als erstes in Gruppe IV nach 4 Monaten erreicht, was für eine frühe Wiederherstellung der Thymusfunktion spricht. Spectratyping zeigte ein breites TCR-Repertoire in Gruppe I bereits innerhalb der ersten beiden Monate, während die Diversität nach TCD zunächst eingeschränkt war, sich jedoch nach 4 Monaten in allen Gruppen besserte.

Schlussfolgerung: Während die HLA-idente KMT eine Standardtherapie darstellt, zeigen unsere Ergebnisse, dass die neue Methode der TCR $\alpha\beta$ /CD19-Depletion, in Kombination mit weniger toxischer Konditionierung und CD34⁺ Megadosen, im Rahmen der haploidenten PSZT eine gute und schnelle IR mit früher Thymusregeneration bietet, trotz effektiver Depletion von GvHD-auslösenden T-Zellen.

046

OUTCOME UND IMMUNREKONSTITUTION NACH HLA-IDENTER CD3/19 TCR- $\alpha\beta$ DEPLETIERTER HAMATOPOIETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN

D. Sperl¹, R. Wilfing¹, W. Schwinger¹, C. Urban¹, P. Lang², T. Feuchtinger², V. Strenger¹, M. Benesch¹, H. Lackner¹, P. Sovinz¹, M.G. Seidel¹, R. Handgretinger²

¹Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Klinik für

Kinder- und Jugendmedizin - Department für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Elimination von CD3⁺/CD19⁺ Zellen im Stammzelltransplantat vor allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation (HSCT) konnte in der Vergangenheit das Risiko für GvHD und für EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung vermindert werden. Aktuell wird untersucht, ob eine weiterführende spezifische Negativselektion von TCR $\alpha\beta$ + T-Zellen die transplantationsassoziierte Mortalität weiter senken kann und die Immunrekonstitution weiter verbessern kann. TCR $\alpha\beta$ + T-Zellen, die hauptverantwortlich für die GvHD sind, werden dabei mit den CD19⁺ B-Zellen aus dem peripheren Stammzelltransplantat entfernt, die für Immunrekonstitution und Abwehr wichtigen TCR $\gamma\delta$ + T-Zellen und natürlichen Killerzellen bleiben im Graft erhalten.

Patienten und methoden: Dreiundzwanzig Kinder, zehn mit nicht-maligner und dreizehn mit maligner Grunderkrankung erhielten eine HLA-idente

hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSCT) nach *ex vivo* Elimination der TCR α/β CD3+ Zellen und CD19+ B-Zellen. Die mediane infundierte Zahl der CD34+, TCR α/β CD3+ und CD19+ B-Zellen war $12.94 \times 10^5/\text{kg}$, $16.8 \times 10^3/\text{kg}$ und $89.2 \times 10^3/\text{kg}$ Körpergewicht. 17/23 Patienten erhielten eine medikamentöse Graft-versus-Host Disease (GvHD) Prophylaxe nach Transplantation.

Ergebnisse: Bis auf einen Patienten zeigten alle Patienten ein zeitgerechtes Engraftment, acht der Patienten präsentierten eine akute GvHD Grad I-II, ein Patient entwickelte eine letztendlich letale viszerale chronische GvHD, die refraktär auf die durchgeführte multimodale immunsuppressive Therapie war. Die kumulative Inzidenz der auf die Transplantation bezogenen Mortalität war 4.3% (1/23). Die Gesamtmortalität bezogen auf die Grunderkrankung war 17.3% (4/23). Nach einem medianen Follow-up von 9 Monaten (Spannbreite 1–50), sind 17/23 Kinder am Leben ohne Erkrankungszeichen, eine der überlebenden Patienten zeigte nach Transplantation eine weitere neurologische Verschlechterung im Rahmen ihrer zugrundeliegenden Grunderkrankung (juvenile metachromatische Leukodystrophie). Die Recovery der $\gamma\delta$ T-Zellen erfolgte rasch, während sich die TCR α/β CD3+ Zellen über einen längeren Zeitraum etablierten. Schlußfolgerung

Unsere Daten zeigen, dass diese Art der Stammzellmanipulation eine relativ risikoarme und effektive Methode darstellt und besonders in einem HLA-identen SCTX-Setting erfolgreich durchführbar ist.

447 ALLOGENE MSD-KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION BEI EINEM KLEINEN SÄUGLING MIT GLOBOIDZELL-LEUKODYSTROPHIE (MORBUS KRABBE)

C. Salvador, R. Crazzolaro, B. Meister, G. Kropshofer
Paediatric Dept. I, Hematology and Oncology, Medical University Innsbruck, Austria

Hintergrund: Die Globoidzell-Leukodystrophie (Morbus Krabbe) ist eine genetisch vererbte lysosomale Speicherkrankheiten, die sich im Säuglings- bis Kleinkindesalter manifestiert. Sie verläuft in der Regel schnell progredient und ist gekennzeichnet durch einen Mangel an Galactocerebrosidase, welcher zur Akkumulation von zytotoxischen Lipiden in Oligodendrozyten und Schwann-Zellen führt und diese zerstört. Dies führt zu einer Demyelinisierung des zentralen und peripheren Nervensystems. Eine mögliche Therapieoption für diese Erkrankung stellt laut Literatur die Knochenmarkstransplantation mit Nabelschnurblut vor Auftreten von Symptomen dar. Diese Therapie scheint jedoch nicht kurativ zu sein, da sie in einigen Patienten nur zu einer Verzögerung des Krankheitsausbruchs geführt hat.

Methoden: Wir beschreiben hier ein aktuell 6 Monate altes Mädchen, das die Diagnose einer Globoidzell-Leukodystrophie im Alter von 3 Wochen erhalten hat. Diese sehr frühe Diagnosestellung verdankt sie einem Indexfall in der Familie: Ihre ältere Schwester verstarb Jahre zuvor an dieser Erkrankung im Alter von 8 Monaten. Unsere Patientin hatte einen HLA-identen Geschwister-spendler zur Verfügung. Wir starteten die Konditionierung mit Fludarabin, Treosulfan und Thiotepa bereits im Alter von 4 Wochen. Am Tag –1 zeigte die Patientin zerebrale Krampfanfälle, die durch herkömmliche Medikation nicht durchbrochen werden konnten. Sie mußte an unsere Pädiatrische Intensivstation verlegt werden, wurde intubiert und schließlich konnte der Status epilepticus ca. 72 h nach Beginn durchbrochen werden. Im Gehirn zeigten sich kernspintomographisch ein ausgeprägtes Ödem und Läsionen der Basalganglien. Wir transfundierten das Knochenmark trotzdem am Tag 0. Die GvHD Prophylaxe wurde mit Methotrexat, ATG und Cyclosporin durchgeführt.

Ergebnisse: Die Patientin wurde 5 Tage nach Beginn des Status epilepticus extubiert. Komplikationen nach der Transplantation waren eine ausgeprägte orale Mukositis und Hauttoxizität aufgrund des Konditionierungsschemas, außerdem zeigte sie eine GvHD der Haut Grad I-II. Die neurologische Situation präsentierte sich initial nach Extubation mit Ophisthotonus und schrillen Schreien, verbesserte sich jedoch zusehends nach Start einer Therapie mit oralem Baclofen. Knochenmark-Engraftment wurde am Tag +23 erreicht. Die Patientin zeigte einen vollen Donor-Chimärismus. Unter einer Therapie mit Levitiracetam zeigte sie keine weiteren zerebralen Anfälle. Kernspintomographisch läßt sich jedoch eine ausgeprägte Atrophie des zentralen Nervensystems nachweisen. Das Kind entwickelte sich bisher jedoch erfreulich.

Schlußfolgerung: Wir beschreiben hier einen kleinen Säugling mit Globoidzell-Leukodystrophie, der mit einer MSD-Knochenmarkstransplantation im Alter von nur 4 Wochen therapiert wurde. Einen Tag vor der Knochenmarkstransfusion trat ein therapieresistenter Status epilepticus auf, der erst auf der Intensivstation nach ca. 72 h durchbrochen werden konnte. Es blieb bisher unklar, ob der Status aufgrund der Toxizität der Konditionierung auftrat oder doch erstes Symptom der zugrundeliegenden Erkrankung war.

POSTER PRESENTATIONS THURSDAY, OCTOBER 22, 2014/13.00–14.00 HOURS

048 EFFICACY AND SAFETY OF ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS IN THE CLINICAL PRACTICE: RESULTS FROM AN OBSERVATIONAL, NON-INTERVENTIONAL, MULTICENTRE STUDY (MYCONTROL)

G. Mayer¹, S. Schneeberger¹, G. Sengölge², A. Schmid², J. Kletzmayer³, E. Pohanka⁴, K. Lhotta⁵, G. Wirnsberger⁶, G. Lingenhel⁷, W. Korak⁸, R. Wenzel⁹
¹Universitätsklinik Innsbruck, Austria; ²Universitätsklinik Wien, Austria; ³Sozialmedizinisches Zentrum Ost -Donauspital Wien, Austria; ⁴Allgemeines Krankenhaus Linz, Austria; ⁵Landeskrankenhaus Feldkirch, Austria; ⁶Universitätsklinik Graz, Austria; ⁷Krankenhaus Spittal an der Drau, Austria; ⁸Klinikum Klagenfurt, Austria; ⁹Krankenhaus Zell am See, Austria

Background: In a transplant setting, reduced dose of mycophenolic acid is associated with poor outcomes. A 720 mg b.i.d (1440 mg/day) enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) dose is recommended as an optimal mycophenolate dosing. However, in clinical practice, doses of EC-MPS may vary due to various reasons. This observational study (MyControl) aims to evaluate EC-MPS dosing in the clinical practice and gather additional information related to the efficacy, safety and tolerability of EC-MPS in kidney transplant patients.

Methods: This non-interventional, observational, 12-month study included 146 kidney transplant patients treated with EC-MPS across 9 centres in Austria. Patients were followed for 12 months to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of EC-MPS. Key study variables included: demographics, vital signs, laboratory tests, immunosuppressive therapy, acute rejection, graft loss, biopsy-proven rejection, and adverse events (AEs).

Results: Of 146 patients, 88 were male, 58 were female, and the mean age was 54.0 ± 14.1 years. The most common primary disease requiring transplantation was glomerulonephritis (25.3%). Median time between transplantation and baseline visit was 6.9 months (range 0.0–315.7). Along with EC-MPS, major immunosuppressive therapy at baseline consisted of tacrolimus (74.7% patients; median dose 6.0 mg/day (range 0.5–22.0)), mean CO 8.9 ng/ml, ciclosporin (14.4% patients; median dose 150 mg/day (range 50–300)), mean CO 212.7 ng/ml, and steroids (72.6% patients). Median dose at inclusion of EC-MPS was 720 mg/day (range 180–1440). Median duration of observation was 365 days (range 7–485). Mean serum creatinine level decreased from baseline to month 12 (from 2.5 to 1.7 mg/dl). During the 12-month study period, graft loss, acute rejection, and biopsy-proven rejection were reported for 2, 3, and 5 patients, respectively. Reduction in EC-MPS dose was reported for 42 patients, whereas 15 patients discontinued the study drug. Overall, 53 patients (36.3%) experienced 78 AEs, including 14 serious AEs. Thirty-six AEs were suspected to be related to EC-MPS, the most common being leucopenia (10 events).

Conclusion: These findings suggest that low-dose (720 mg/day) EC-MPS was associated with low rejection rate, improved renal function and was well tolerated in the clinical practice of kidney transplant patients in Austrian population.

049 DONOR-SPECIFIC HLA ANTIBODIES AND GRAFT FUNCTION IN KIDNEY TRANSPLANTED CHILDREN – THE VIENNA COHORT

K. Rusaï¹, J. Dworak¹, A. Potemkina¹, G. Fischer², D. Csicsich¹, K. Arbeiter¹, C. Aufricht¹, T. Müller-Sacherer¹
¹Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Vienna, Austria; ²University Clinic for Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University Vienna, Austria

Background: The significance of donor-specific HLA antibodies (DSA) has extensively been studied in adult transplanted patients. In the paediatric population, much less is known, in particular, on de novo DSA development, its impact on graft function and association with suboptimal immunosuppression.

Methods: The aim of the study was to assess the prevalence of de novo DSA in the Vienna cohort of 40 renal transplanted children and adolescents and to prospectively follow its association with clinical parameters, graft function and proteinuria for 1 year.

Results: At the cross-sectional analysis (median post-transplant time of 5 years), 17% of the patients had developed de novo DSA. All HLA-Ab were anti-HLA class II antibodies and persisted in 85% of the cases until the follow-up screening performed within one year. Basic clinical and laboratory parameters (age, gender, type of donation, HLA mismatch, post-transplant follow-up time and graft function) did not differ between DSA-negative and positive patients at the time of HLA-Ab screening. Suboptimal immunosuppression due to reduced medication or non-adherence could not be proven in DSA-positive patients. The changes of estimated glomerular filtration rate did not differ during the prospective study period, but there was a significantly higher increase in proteinuria in the DSA-positive patients during follow-up.

Conclusions: Our data demonstrate an overall prevalence of 17% of de novo DSA in a paediatric renal transplant cohort. During 12 months of prospective follow-up time, we could demonstrate a significant impact of de novo DSA presence on proteinuria. The clinical relevance of this finding must be confirmed in larger future studies.

050

DIE LEBENSQUALITÄT VON NIERENLEBENDSPENDERINNEN AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ EIN JAHR NACH DER LEBENDSPENDE

M.-H. Schwane¹, S. Zitta¹, A. Kirsch¹, K. Artinger¹, M. Pulko¹, J. Wagner-Skacek², C. Fazekas², A.R. Rosenkranz¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie; ²Klinische Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Universität Graz

Einleitung: Für viele Menschen, die an terminaler Niereninsuffizienz leiden, ist die Organtransplantation die beste Therapie und Möglichkeit, um die Lebensqualität deutlich zu verbessern. Viele Studien beschäftigen sich mit der Lebensqualität der OrganempfängerInnen, wie sieht es jedoch mit der Lebensqualität der NierenlebendspenderInnen aus?

Methoden: In einer prospektiven Erhebung wurden im Zeitraum von Dezember 2013 bis Dezember 2014 an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz 18 NierenlebendspenderInnen ca. ein Jahr (10–15 Monate) nach der Spende zu ihrer Lebensqualität, ihrer Gesundheit und ihrem Wohlbefinden sowie zu ihrem sozialen Status befragt. Als Fragebögen wurden der "SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand", der Fragebogen "Gesundheit und Wohlbefinden nach der Lebendspende" der Gesundheit Österreich GmbH und der Fragebogen "Sozialer Status nach der Lebendspende" der Gesundheit Österreich GmbH verwendet.

Resultate: Von den SpenderInnen waren 83,3% Frauen, 16,7% waren Männer. Der Gesundheitszustand der LebendspenderInnen wird 1 Jahr nach der Spende im Vergleich zu vor der Spende von allen als gut oder besser beschrieben. Im Vergleich zu anderen Personen in ihrem Umfeld beschreiben 72% ihren Gesundheitszustand als genauso gut. Die meisten SpenderInnen (89%) haben keine Einschränkung im Alltag durch Schmerzen. Das psychische Wohlbefinden der SpenderInnen ist allgemein gut. Über die Hälfte der SpenderInnen (61%) fühlte sich in den vergangenen 4 Wochen meistens bis immer glücklich. Für keine(n) der SpenderInnen besteht eine bleibende Arbeitsunfähigkeit oder Teilunfähigkeit durch die Spende. Nach der Organspende hat sich die Beziehung zum/zur OrganempfängerIn bei allen verbessert bzw. nicht verändert. Alle SpenderInnen würden sich erneut für die Nierenlebendspende entscheiden.

Schlussfolgerung: Die überwiegende Zahl der SpenderInnen zeigt keine Einschränkung in ihrer Lebensqualität durch die Organspende und alle würden erneut spenden. In Anbetracht des weltweit herrschenden Organmangels stellt die Nierenlebendspende eine gute Option dar, um den PatientInnen mit chronischem Nierenversagen ein Leben mit mehr Lebensqualität zu bieten. Das Befinden der hier untersuchten Kohorte bestätigt die positiven Ergebnisse anderer Studien.

051

CALCIFICATION SCORE EVALUATION IN NTX LISTED PATIENTS

J. Kahn¹, L. Ram¹, B. Obermayer-Pietsch², K. Eberhard³, A. Groselj-Strele³, H. Müller¹

¹Division of Transplant Surgery, Department of Surgery; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine; ³Office for Biostatistics, Center for Medical Research, Medical University of Graz

Introduction: Vascular calcification is a predictor of overall, especially of cardiovascular mortality, and is very common among longterm hemodialysis patients. There are two types of vascular calcification in these patients: atherosclerosis and Mönckeberg's sclerosis. Careful surgical evaluation prior to renal transplantation has to be performed, in order to ensure adequate quality of the iliac vessels for anastomosis with the renal graft. There is no supporting evidence in currently available guidelines. Aim of the study was to evaluate severity and distribution pattern of iliac vascular calcification using a new score.

Patients and methods: Surgical evaluation was performed prior to listing for renal transplantation in 205 patients with chronic kidney disease from 2008 to 2012. This consisted of medical history, clinical examination and native CT scan of the pelvis region. The iliac arterial segments were reported separately (5 different positions – distal segment of the aorta, right and left common iliac artery, and right and left external iliac artery) using a standardized calcification graduation protocol with steps of 0.5 from 0 – without any radiologically visible calcification to 3 = circumferent calcification. Preoperative surgical evaluations were analyzed retrospectively.

Results: Vascular calcification showed a decline from proximally to distally. The difference between the degrees of calcification using the standardized score in the common iliac artery and the external iliac artery was significant ($p \leq 0.001$). Multivariate analysis yielded age to be the most relevant risk factor for calcification in all patients, and also diabetes, and length of dialysis to be a significant risk factor ($p \leq 0.01$) in patients evaluated for their first kidney

transplantation. There was a significant difference in total iliac vascular calcification ($p \leq 0.01$), and external iliac arterial calcification ($p \leq 0.001$) between men and women, not corrected for age. BMI and origin of underlying disease had no significant influence in our patient cohort. In 3,4% renal transplantation was refused, in 26,3% one side was recommended. 51,7% of the patients had already been transplanted.

Conclusion: Since use of the standardized surgical evaluation protocol in the workup of all patients waiting for renal transplantation no transplantation had to be broke off, and no vascular surgical intervention was necessary.

052

SHUNT-BANDING FÜR HIGH FLOW HÄMODIALYSE-SHUNTS MIT ANEURYSMABILDUNG SOWIE FÜR DIALYSE-ASSOZIIERTES SHUNT-STEAL SYNDROM

J. Göckler, W.-H. Eilenberg, D. Kollmann, M. Hofmann, G. Silberhumer,

L. Unger, C. Sandurkov, A. Hacker, T. Soliman, G. Berlakovich

Klinische Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Das Dialyse-assoziierte Shunt-Steal-Syndrom (DASS) sowie hohe Volumensraten (>2 L/min) mit konsekutiver kardiovaskulärer Belastung und Aneurysmabildung sind mit jeweils 2–4% relativ häufige Komplikationen nach autogenen arteriovenösen Hämodialyse-Shuntanlagen. In symptomatischen Fällen ist ein Shuntbanding die Therapie der Wahl, um den funktionierenden Shunt erhalten zu können. Ziel dieser Arbeit ist die Vorstellung der operativen Methode und der Ergebnisse des Shuntbandings mittels direkter intraoperativer Volumenmessung der Shuntvene und Bard PTFE felt.

Methode: Von Oktober 2014 bis Mai 2015 wurden im AKH Wien insgesamt 15 Patienten einem Shuntbanding unterzogen. Retrospektiv wurden die Patientendaten aufgearbeitet und analysiert. Die prä- und unmittelbar postoperative wurden gemessen und im Verlauf von 12 Monaten nachverfolgt. Für die intraoperative Shuntvolumenmessung wurde das Brady medistim AS verwendet, ein Bard PTFE felt 2,5 cm Breite wurde 2–3 cm distal der Anastomose um die Shuntvene gelegt und das Lumen eingengt bis das gewünschte Flussvolumen von ca. 800 ml/min erreicht wurde.

Ergebnisse: Bei den Dialyseshunts handelte es sich in 8 Fällen (53%) um einen Basilicatransfer und in 7 Fällen (47%) um einen Brückenshunt. Zwischen Shuntanlage und Auftreten eines interventionspflichtigen DASS bzw. Aneurysma lagen 30 ± 10 Monate. Die präoperativen Messungen ergaben Shuntvolumina von 3 ± 0.7 l/min. Die Indikation zum Shuntbanding war bei 11 Pts. (73%) eine Kardiomyopathie. Bei 4 Pts. (27%) wurde die Operationsindikation wegen rupturgefährdetem Shuntaneurysma gestellt. Intraoperativ konnte bei allen 15 Patienten mittels kontrolliertem banding das Shuntvolumen erfolgreich auf 834 ± 53 ml/min reduziert werden. Trotz Implantation von nicht-biologischem Gefäßersatzmaterial, kam es bei keinem Pat. zum Auftreten von postoperativen Infektionen oder Wundheilungsstörungen. Es fand sich auch über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum kein Hinweis auf eine Funktionseinschränkung der Shunts bzw. ein Wiederauftreten von erhöhten Shuntvolumina.

Schlussfolgerung: Shuntbanding mit einer breiten PTFE-Manschette und intraoperativer Volumenkontrolle eignet sich sehr gut zur komplikationslosen und langfristig erfolgreichen Behandlung von high flow Shunts und Steal Syndrom bei gleichzeitig uneingeschränkter Shuntfunktion.

053

LANGZEITIMMUNSUPPRESSION MIT EVEROLIMUS NACH LEBERTRANSPLANTATION (LTX), IMPLEMENTIERUNG IN DER 4. WOCHEN NACH LTX: BEOBACHTUNG ÜBER 6 JAHRE

S. Schaffellner¹, S. Zitta², E. Jakoby¹, D. Kniepeiss¹, A. Rosenkranz²

¹Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für

Transplantationschirurgie; ²Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Nephrologie

Hintergrund: Seit der Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI's) hat sich das Überleben nach solider Organtransplantation deutlich verbessert. Das Langzeitüberleben ist auf Grund der Nebenwirkungen der Immunsuppressiva nach wie vor nicht zufriedenstellend. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die wichtigste Langzeitkomplikation der CNI's. Sie tritt üblicherweise in den ersten 6–12 Monaten nach der Transplantation auf und erhöht das Mortalitätsrisiko um mehr als das Vierfache. Die Implementation eines Proliferationsignalhemmers ins Langzeitmanagement nach LTX, der weniger nephrotoxisch ist als CNI's und sowohl immunsuppressive als auch antiproliferative Eigenschaften hat, könnte eine Option sein.

Methode/Patient: Ein 1947 geborener Patient, mit toxischer Leberzirrhose, Ascites und Typ II Diabetes mellitus, mit diabetischer Nephropathie wurde für eine LTX evaluiert. Die Nierenparameter präsentierten sich mit einer eGFR (estimated glomerular filtration rate) von 68 ml/min und einer milden Proteinurie (PU) von 289 mg/gCr. Die LTX wurde im März 2009 komplikationslos durchgeführt. Eine Induktionstherapie mit ATG für 3 Tage und die zentrumsübliche Standard Immunsuppression mit Tacrolimus (Tac) und Mycophenolat Mofetil (MMF) wurden eingeleitet. 3 Wochen nach LTX fiel die eGFR auf unter 60 ml/min ab und Everolimus wurde in das immunsuppressive Protokoll implementiert. Tac wurde ein Jahr nach LTX bei einer eGFR von 41 ml/min und

einer PU von 263 mg/gCr ganz abgesetzt. Everolimus als Monotherapie mit Talspiegeln von um die 5 ng/ml ist die Therapie seither.

Ergebnisse: Das früh nach der LTX in der 4. Woche in das immunsuppressive Regime implementierte Everolimus wurde gut vertragen und es zeigten sich keine klinischen Zeichen einer Abstoßungsreaktion. Der Patient entwickelte eine diabetische Nephropathie II. Die Nierenfunktion nach 6 Jahren Beobachtungszeit zeigt sich mit einer GFR von 64 ml/min und einem Kreatinin von 0,92 mgmg/dl. Die Hypertonie und die Hyperlipidämie wurden medikamentös behandelt.

Schlussfolgerung: Die Immunsuppression mit Everolimus war effizient. Die Nierenfunktion konnte anhaltend stabilisiert werden obwohl der IDDM und auch die Hypertension weiter zur Nierenschädigung beitrugen. Dem Patienten konnten CNI assoziierte Nebenwirkungen erspart bleiben. Weitere Beobachtungen werden notwendig sein, um die Überlegenheit und Sicherheit von Everolimus basierten Regimen nach LTX zu zeigen.

054

IMPLEMENTIERUNG EINER TRANSPLANT-APP FÜR LEBERTRANSPLANTATIONSPATIENTINNEN

D. Kniepeiss¹, W. Renner², E. Jakoby¹, R. Grgic¹, A. Strugger¹, H. Müller¹, S. Schaffellner¹, K.P. Pfeiffer³

¹Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Graz; ²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Laboratoriumsdiagnostik, Graz; ³FH Joanneum Graz, University of Applied Sciences

Einführung: Die Nachsorge von PatientInnen nach Lebertransplantation ist sehr komplex und entscheidend für den Langzeitverlauf. Es ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie indiziert, damit das Organ nicht abgestoßen wird. Zahlreiche Medikamente müssen pünktlich eingenommen werden. Nicht-Adhärenz der Therapie kann Konsequenzen für die Langzeitergebnisse haben.

eHealth und mHealth ermöglichen eine kontinuierliche Betreuung und Überwachung von PatientInnen. Bei PatientInnen nach Transplantation gibt es bisher sehr wenige Studien und Ansätze für die Anwendung von eHealth und/oder mHealth, obwohl gerade diese PatientInnen sorgfältige Überwachung brauchen.

Forschungsfrage und ziele: Seit dem Frühjahr 2014 ist eine Transplant-App ("my organ") verfügbar. Über die Implementierung und die Akzeptanz bei den Anwendern gibt es derzeit noch keine Daten. Ziel der vorliegenden Studie ist die Implementierung der neu entwickelten Transplant-App "my organ" für PatientInnen nach Lebertransplantation. Es soll evaluiert werden, ob die Implementierung möglich ist und welche Vorteile sie für die PatientInnen bringen kann.

Methoden: Im Rahmen der Studie wurden bei 135 PatientInnen nach Lebertransplantation Befragungen durchgeführt. Mit der ersten Patientenbefragung sollte das Verhalten der PatientInnen hinsichtlich Medikamenteneinnahme und Monitoring der Vitalparameter sowie die Einstellung der PatientInnen zu mHealth und der Transplant-App ermittelt werden. Anschließend wurde die Transplant-App implementiert. In einer zweiten Patientenbefragung wurden die Anwendungshäufigkeit sowie die Patientenzufriedenheit evaluiert.

Ergebnisse: Bei 24 PatientInnen (17,7%) war es möglich, die App im Rahmen dieser Studie zu implementieren. Allgemein war das Wissen über mHealth vor allem bei den jüngeren PatientInnen vorhanden. Die Einstellung der befragten PatientInnen zu Gesundheits-Apps und der Transplant-App im Speziellen war positiv. Der Großteil der PatientInnen sah Vorteile in der Anwendung dieser App. Bedenken hinsichtlich Datenschutzes gab es zu einem geringen Prozentsatz.

Diskussion: Durch Informationsverbreitung und Schulung der App könnten mehr PatientInnen nach Transplantation Zugang zu mHealth finden. Von der vermehrten Anwendung von mHealth könnte das gesamte Gesundheitssystem profitieren.

055

HIGH PREVALENCE OF HEPATIC ARTERIAL STENOSIS OR THROMBOSIS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH LATE BILIARY COMPLICATIONS

A. Viveiros¹, E. Vettor², A. Finkenstedt¹, L. Dorn¹, S. Scheeberger³, H. Zoller¹, M. Freund²

¹Department of Medicine, Medical University and University Hospital of Innsbruck, Anichstrasse 35 A-6020 Innsbruck, Austria; ²Department of Radiology, Medical University and University Hospital of Innsbruck, Anichstrasse 35 A-6020 Innsbruck, Austria; ³Department of Visceral-, Transplant. and Thoracic Surgery, Medical University and University Hospital of Innsbruck, Anichstrasse 35 A-6020 Innsbruck, Austria

Background: Biliary complications after liver transplantation are frequently associated with poor outcome after liver transplantation. Ischemic-type biliary lesions (ITBL) are ill-defined biliary complications after liver transplantation considered to be a specific complication of reduced hepatic arterial blood

supply. The aim of the present study was to determine the prevalence, clinical and radiological presentation as well as the prognosis of bile duct stenosis with and without hepatic arterial pathologies after liver transplantation.

Methods: From a cohort of 82 patients with biliary pathology and CT angiography or conventional angiography of the hepatic artery a clinical, demographic and biochemical patient data in addition to donor and graft data were collected by retrospective review.

Results: In this group the prevalence of a pathological hepatic arteriogram with stenosis or thrombosis was 37.8%. When patients with and without hepatic arterial pathologies were compared, no differences in demographic, clinical or radiological (intra or extrahepatic localization of strictures) were found. In addition, overall survival was not different between both groups.

Conclusion: ITBL after liver transplantation defined as biliary pathology and either hepatic artery stenosis or thrombosis is neither associated with a distinct clinical phenotype nor with adverse outcome when compared to patients with graft cholangiopathy and normal hepatic arteriogram.

056

DARSTELLUNG DES ARTERIELLEN PANKREATISCHEN PLEXUS IM RAHMEN EINER PANKREASTRANSPLANTATION MITTELS BACK-TABLE ANGIOGRAPHIE – EIN CASE REPORT

J. Gökler, G. Silberhumer, M. Hofmann, L. Unger, C. Sandurkov, D. Kollmann, A. Salat, T. Soliman, G. Bertakovich

Klinische Abteilung für Transplantation, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Variationen der arteriellen Blutversorgung des Pankreas, vor allem des pankreatischen Plexus, sind häufig und von klinischer Relevanz: Im Rahmen einer Pankreastreansplantation ist das Vorhandensein einer gut ausgebildeten Arkade zwischen dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior (AMS) Voraussetzung für eine ausreichende Durchblutung des Transplantats. Ist diese Verbindung nicht ausgebildet oder wird sie im Rahmen der Organentnahme beschädigt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Minderdurchblutung des Pankreaskopfes und Duodenalstumpfes mit konsekutiv auftretenden Komplikationen bis hin zu Transplantatverlust.

Methoden: Wir berichten über die erste Erfahrung zur back-table Angiographie während der Organpräparation zur genauen Diagnostik des intrapancreatischen Gefäßplexus im Rahmen einer geplanten kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation.

Ergebnisse: Im Rahmen der Organpräparation konnte am vorliegenden Graft beim Spülen über die A. mes. sup. kein Rückfluss zum Truncus coeliacus erreicht werden und vice versa. Makroskopisch fanden sich keine Hinweise auf anatomische Normvarianten und kein Hinweis auf einen technischen Entnahmefehler. Die daraufhin durchgeführte Angiographie mit Jopamiro 300 mg/ml bestätigte, dass keine Anastomose zwischen der A. pancreaticoduodenalis sup. der A. gastroduodenalis mit der A. pancreaticoduodenalis inf. der A. mesenterica superior (via Rr. anteriores et posteriores) vorhanden war. Eine alternative Anastomose über die A. pancreatica dorsalis der A. lienalis, A. hepatica communis oder AMS konnte ebenfalls nicht identifiziert werden. Die Organtransplantation wurde daraufhin nicht durchgeführt.

Schlussfolgerung: Die Angiographie eignet sich auch in der ex-vivo Anwendung zur genaueren Evaluierung der intrapancreatischen Gefäßsituation. Ein klinisch nicht eindeutiger Befund kann mit dieser Methode morphologisch exakt verifiziert werden. Die Bildgebung ist technisch einfach und risikofrei im Rahmen der Organpräparation durchführbar. Ein potentielles Transplantatversagen auf Grund von Minderperfusion kann so schon vor der Transplantation erkannt und die Verwendung eines letztlich nicht transplantablen Organs verhindert werden.

057

MECHANISMS OF CHRONIC CTLA4G LG THERAPY IN MURINE CARDIAC TRANSPLANTATION

C. Schwarz¹, L. Unger¹, B. Mahr¹, K. Aumayr², N. Pilat¹, K. Hock¹, A. Farkas¹, T. Wekerle¹

¹Dept. of Surgery, Medical University of Vienna; ²Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna

Background: B7.1/2-CD28 costimulation blockade (CTLA4 Ig) has become a valuable treatment option for immunosuppression after transplantation. However the interaction of CTLA4 Ig and regulatory T cells (Tregs) has been a matter of debate. In this study we investigated the effect of costimulation blockade on Tregs and explored the role of Tregs under a clinically relevant model of chronic immunosuppression with CTLA4 Ig.

Methods: Murine cervical HTX (Balb/C into B6) was performed with the following dosing regimens of CTLA4Ig which was injected on days 0, 4, 14, 28, 56, 84, 112: low dose (LD): 0.25 mg; high dose (HD): 1.25 mg; very high dose (VHD): 6.25 mg. Anti-CD25 (PC61) was administered 0.25 mg on days -6 and -1 (early Treg depletion) or d31 and d36 (late Treg depletion) in selected groups of mice. Grafts were graded according to the ISHLT rejection score. Donor specific antibodies were assessed by flow cytometry.

Results: Chronic CTLA4 Ig administration resulted in a dose-dependent effect, showing rather immunosuppressive capacities than tolerogenic effects (median survival time [MST] untreated: 8 days (d); LD: 60 d, HD >100 d VHD:

>100 d; $p < 0.001$). Cessation of CTLA4lg therapy after 100 days in HD treated mice led to prompt rejection of all grafts (mean survival of 56.3 days from the last CTLA4lg dose), whereas mice with continuous therapy showed preserved graft function and low histology scores at 200 days ($p = 0.025$; median ISHLT score 4 vs. 2, $p < 0.001$). Treg depletion with antiCD25 led to significantly reduced allograft survival when combined with CTLA4lg LD therapy ($n = 6$, MST: 21.5 days; $p = 0.012$ vs LD without depletion). However, neither early ($n = 8$) nor late Treg depletion ($n = 6$) under CTLA4lg HD therapy impacted on graft survival (MST >100 days; $p = n.s.$). Histological analysis further revealed a similar score of rejection of allografts harvested at day 100 (median ISHLT score: HD: 1, HD + early PC61: 2; HD + late PC61: 1.5; $p = n.s.$)

Conclusion: This study confirms the close relationship between costimulation blockade and Tregs. The negative impact of early Treg depletion under chronic CTLA4 lg therapy can be overcome in dose-dependent manner.

058

MONITORING THE CYTOMEGALOVIRUS-SPECIFIC CELLULAR IMMUNITY IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO ASSAY SYSTEMS

H. Striebing¹, N. Kneidinger², S. Barabas³, K. Böck³, C. Neurohr², H. Nitschko¹, G. Jäger¹

¹Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany; ²Department of Internal Medicine V, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany; ³Lophius Biosciences GmbH, Josef-Engert-Straße 13, Regensburg, Germany

Background: Monitoring the cellular immunity for Cytomegalovirus (CMV) in lung transplant recipients is a promising tool to support prevention strategies for posttransplant CMV infection or reactivation. Commercially available *in vitro* test systems differ substantially in their capacity to stimulate subpopulations of T-lymphocytes. We compared two assays for CMV immune monitoring in respect of their clinical practicability and significance.

Methods: Blood samples of 30 lung transplant recipients (LuTRs) were examined before transplantation and over a period of six months afterwards with T-Track[®] CMV (Lophius Biosciences GmbH, Regensburg) and QuantiFERON[®]-CMV (Cellestis GmbH, Darmstadt). The T-Track[®] CMV is based on ELISpot-technology, allowing quantification of interferon-gamma (IFN- γ) secreting CD4⁺ and CD8⁺ T-cells after specific stimulation. Contrarily, the QuantiFERON[®]-CMV assay is restricted to detection of IFN γ secreted by CD8⁺ T-lymphocytes with ELISA. The data are evaluated in the context of transplant outcome and determination of viral load in plasma by qPCR.

Results: Both approaches provide similar results while exhibiting certain advantages and limitations. Early during immune suppressive therapy, QuantiFERON[®]-CMV generates often indeterminate results as depletion of T-cells is not taken into account. Although a comparatively large volume of blood is required, T-Track[®] CMV circumvents this drawback. In addition, T-Track[®] CMV reaches a higher sensitivity prior to LuTx and shortly after onset of immunosuppression.

Conclusion: Individual patient data suggest that CMV-specific cellular immunity could serve as indicator for safe removal of antiviral prophylaxis in high risk patients or to determine the time-point of safe withdrawal of antiviral therapy in intermediate-risk patients.

059

THE ROLE AND MECHANISM OF CD40/CD40L EXPRESSION ON DIFFERENT T-CELL SUBSETS

N. Granofszky, K. Hock, B. Mahr, N. Pilat-Michalek, T. Wekerle

Section of Transplantation Immunology, Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Background: Several T-cell costimulatory pathways (i.e. CD28:B7 and CD40:CD40L) have been identified to play a critical role in promoting transplant rejection, but their function on distinct T cell subsets remains incompletely defined. Therefore the goal of our research is to investigate *in vitro* the mechanistic role of CD40 and CD40L in specific T cell subsets, in particular in conventional T cells vs. regulatory T cells.

Methods: The expression of CD40 and CD40L was analyzed on T-cell subsets *in vitro*. Therefore B6 splenocytes were cultured under different experimental conditions, with α CD3/ α CD28, PMA/Ionomycin being used as stimulators. The expression of surface CD40L and preformed CD40L within lysosomes was analyzed with a mobilization assay by capturing and stabilizing the protein that has been delivered to the cell surface during 2–48 h of incubation. CD40^{-/-} and CD40L^{-/-} T cells were further analyzed by FACS for their different expression behavior of selected markers.

Results: Preliminary protein kinetic studies demonstrate that CD40L is transiently and inducible expressed in both CD3⁺ CD4⁺ (85%) and CD8⁺ (29%) subsets with maximum expression after 6 hours of PMA/I activation. Additionally we found that Ionomycin alone strongly triggers CD40L expression in CD3⁺ CD4⁺ (85%), whereas less so in CD8⁺ (3%) cells. Notably, 40–50% of CD3⁺ CD4⁺ Foxp3⁺ cells expressed CD40L after 6 h anti-CD3/anti-CD28 or PMA/I activation. While Helios and CD62L were expressed more frequently within Foxp3⁺ CD40L negative cells (Helios CD40L⁻ 72%, CD40L⁺ 44.6%;

CD62L CD40L⁻ 22%, CD40L⁺ 10.6%), ICOS expression was higher on CD40L⁺ (36.4%) than CD40L⁻ (28%). Only a small subset of CD4 and CD8 T-cells (~1%) expressed CD40 and within those around 12–13% were single positive for CCR6, a chemokine receptor important for T-cell trafficking and Th17 characterization.

Conclusion: This preliminary *in vitro* study reveals a time and stimulus-dependent induction of CD40L on distinct T-cell subsets, including FoxP3 Tregs. CD40 is low and transient expressed on T-cells, however CD40⁺ population exhibit a stronger capability for migration to inflammatory sites during immunological processes like graft rejection due to CCR6 upregulation.

060

VALIDATION OF THE SUITABILITY OF A NOVEL ELISPOT ASSAY TO ASSESS THE FUNCTIONALITY OF CELL-MEDIATED IMMUNITY (CMI) IN HEMODIALYSIS PATIENTS

B. Banas¹, C. Böger¹, G. Lückhoff², B. Krüger³, K. Böck⁴, J. Batzilla⁴, H. Bendfeldt⁴, M. Schemmerer⁴, J. Köstler⁵, S. Barabas⁴, R. Wagner^{4,5}, L. Deml⁴, J. Leich⁶, B.K. Krämer³

¹Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg;

²Dialysis Center Landshut; ³5th Department of Medicine, University Medical Center Mannheim;

⁴Lophius Biosciences Regensburg; ⁵Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University Regensburg;

⁶Dialysis Center Schwandorf,

Objective: Inadequate impairment of cytomegalovirus (CMV)- specific cell-mediated immunity (CMI) by immunosuppressive therapy is a major cause for CMV reactivations and associated complications in solid organ transplantation. Thus, assessing the function of CMV- specific CMI may help to predict the onset of complications and to individually adjust immunosuppressive as well as antiviral therapy. The novel diagnostic tool T-Track[®] CMV allows the simultaneous detection of CMV- reactive T-helper- and cytotoxic T-cells as well as NK- and NKT-cells using *activated* pp65 and IE-1 proteins for *in-vitro* restimulation of PBMC and a highly standardized IFN-g ELISpot assay. The aim of this cross sectional multicenter study was to evaluate the suitability of the novel tool T-Track[®] CMV for assessing the functionality of CMV-specific CMI in a clinically relevant pre-transplant patient population.

Methods: Test sensitivity and specificity for T-Track[®] CMV were examined in a cohort of 124 hemodialysis patients of whom 67 (54%) revealed a CMV positive serostatus. Moreover the results of T-Track[®] CMV were compared with Quantiferon[®]-CMV and a cocktail of 6 preselected CMV tetramers as reference tests.

Results: Herein, positive T-Track[®] CMV results were obtained in 60/67 (sensivity 89.6%) of CMV- seropositive hemodialysis patients. Low, however significant numbers of IE-1- but not pp65- reactive cells were observed in 12 of 57 CMV- seronegative dialysis patients confirming data from other groups showing IE-1 specific T-cell responses in seronegative individuals.

For comparison, the reference tests Quantiferon[®]-CMV and CMV tetramer cocktail revealed sensitivities of 72.6% (45/62) and 76.9% (40/52), respectively.

Conclusion: T-Track[®] CMV can be used in a broad population of hemodialysis patients independent of their HLA-type. Thus, T-Track[®] CMV assay may also represent a valuable tool to assess functionality of CMV-specific CMI in transplant recipients and help to guide personalized antiviral and immunosuppressive therapy.

061

AN OPTIMIZED ELISPOT ASSAY TO DETERMINE CMV PROTEIN-REACTIVE CELLS OF CELL-MEDIATED IMMUNITY

S. Barabas^{1,2}, T. Spindler², C. Tona², T. Widmann², J. Batzilla², K. Böck², L. Deml^{1,2}

¹Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg,

Germany; ²Lophius Biosciences GmbH Regensburg, Germany

Background: In healthy individuals, Cytomegalovirus (CMV) infections are efficiently controlled by CMV-specific cell-mediated immunity (CMI). However, functional impairment of the CMI in immunocompromised individuals can lead to uncontrolled CMV-replication and severe clinical complications. Thus a reliable, standardized monitoring of the CMV-specific CMI is highly relevant for the prognosis of CMV-associated clinical complications and individual therapeutic decisions. Objective of this study was the optimization and standardization of a robust IFN- γ ELISpot assay protocol to determine CMV-specific effector cells both quantitatively and functionally.

Method: Optimized immunodominant CMV-proteins IE-1 and pp65 have been used as stimulatory antigens that allow the simultaneous detection of CMV-responsive T helper (Th) cells, cytotoxic T cells (CTL) as well as Natural Killer (NK) and Natural Killer-like T (NKT) cells. All basic assay parameters and reagents were tested and optimized to establish a user-friendly protocol and maximize the signal-to-noise ratio of the ELISpot-assay.

Results: Applying the optimized CMV ELISpot protocol, 100% of the CMV-seropositive healthy individuals tested showed a positive test result irrespective of their HLA composition. The assay performance is highly reproducible with coefficients of variation of less than 22%. Spot forming colonies are direct

proportional to deployed PBMC counts in the range of 6×10^4 and 2×10^5 PBMC per well. In addition, a linear correlation between the amount of CMV protein-reactive cells and total PBMC counts was observed (F^2 for stimulation with pp65 and IE-1 was 0.99 and 0.97, respectively).

Conclusion: The optimized ELISpot assay represents a highly standardized, valuable tool to monitor the functionality of CMV-specific CMI in immunocompromised patients.

062

ERGEBNISSE VON GELENKERSATZ BEI PATIENTINNEN NACH SOLIDER ORGANTRANSPLANTATION IM VERGLEICH ZU NICHT TRANSPLANTIERTEN PATIENTINNEN

R. Grgic-Mustafic¹, W. Materna², A. Leithner², M. Pietsch², L. Holzer², H. Müller¹, D. Kniepeiss¹

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

Hintergrund: Durch langandauernde immunsuppressive Therapie steigt das Risiko zur Entstehung von Knochennekrosen im Knie- und Hüftgelenk. Diese können zur Indikation für einen Gelenkersatz werden. Ziel dieser Studie ist es, das Komplikationsrisiko bei PatientInnen nach Organtransplantation im Vergleich zu nicht transplantierten PatientInnen zu evaluieren.

Methoden: In dieser Kohorten-Studie wurden 2 Gruppen (Studiengruppe mit PatientInnen nach solider Organtransplantation und Kontrollgruppe mit PatientInnen ohne vorangegangene Organtransplantation) bezüglich der operativen Ergebnisse nach Totalendoprothesen an Hüfte und Knie verglichen. Die Hauptzielgröße war das Gelenkimplantatversagen. Nebenzielgrößen

waren aseptische Prothesenlockerung, Prothesenkomplikationen, Protheseninfekt, BMI, Alter bei Operation/Transplantation, Operationsindikation und Art der Immunsuppression. Der Harris Hip Score und der Knee Society Score wurden erhoben, um die Ergebnisse beurteilen zu können.

Ergebnisse: In die Studiengruppe (15) wurden PatientInnen nach solider Organtransplantation und darauffolgendem Gelenkersatz von Hüfte (8) oder Knie (7) inkludiert. Die Kontrollgruppe (15) setzte sich aus nicht transplantierten PatientInnen zusammen, die eine Totalendoprothese von Hüfte (8) oder Knie (7) bekommen hatten und nach Geschlecht, Alter, Operationsjahr und Gelenk gemacht wurden. Das mittlere Alter der PatientInnen in der Studiengruppe lag bei 65,7 Jahre und 66,9 Jahre in der Kontrollgruppe. Das mittlere Alter der PatientInnen der Studiengruppe zum Zeitpunkt der orthopädischen Operation war 58,9 Jahre, in der Kontrollgruppe 59,7 Jahre.

Die durchschnittliche follow-up Zeit war in der Studiengruppe 58,6 Monate und 63,7 Monate in der Kontrollgruppe.

Bei insgesamt 10% (3/30) kam es zu einem Implantatversagen (Hüfte 2, Knie 1), zwei davon in der Studiengruppe, eines in der Kontrollgruppe. Wundheilungsstörungen traten in beiden Gruppen zu gleichen Teilen auf (2/2), Hämatome gab es nur in der Studiengruppe (2/0). Die Ergebnisse der Operationen wurden mit den erhobenen Scores bewertet und zeigten in der Studiengruppe gleich gute Ergebnisse wie in der Kontrollgruppe (Harris Hip Score 95/98,5, Knee Society Score 95,8/84,9).

Schlussfolgerung: Die Erwartungen, dass die Ergebnisse in der Studiengruppe wegen der Immunsuppression und des höheren Operationsrisikos schlechter ausfallen würden, wurden nicht bestätigt. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass die Komplikationsraten und Ergebnisse von Gelenkersatz von Hüfte und Knie bei transplantierten PatientInnen vergleichbar sind mit denen von nicht transplantierten PatientInnen. Falls indiziert sollte daher die orthopädische Operation in Betracht gezogen werden.