

30. TAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT
FÜR TRANSPLANTATION, TRANSFUSION UND GENETIK -
AUSTROTRANSPLANT 2016
SCHLADMING, AUSTRIA • OCTOBER 19–21, 2016

ORAL PRESENTATIONS

SESSION: PARALLEL SITZUNG I: GRENZBEREICHE NIERE
08.30–10.00 HRS

THURSDAY, OCTOBER 20, 2016

01

TREATMENT ALGORITHM FOR INSULIN-PUMP THERAPY IN HYPERGLYCEMIC PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

J. Werzowa^{1,2}, M. Säemann¹, C. Kaltenecker¹, W. Brozek², A. Thomas³, A. Mohl¹, M. Haidinger¹, M. Antlanger¹, J. Kovarik¹, C. Kopecky¹, M. Hecking¹
¹Department of Internal Medicine III, Clinical Division of Dialysis and Transplantation, Medical University of Vienna, Austria; ²Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, ³1st Medical Department, Hanusch Hospital; ³Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany

Correction of hyperglycemia immediately after kidney transplantation using exogenous insulin in previously non-diabetic patients prevented development of Posttransplantation Diabetes Mellitus (PTDM) in our previous proof-of-concept clinical trial. In an adequately powered multicentre study of insulin isophane vs. standard of care, we have added a third treatment arm at a single center to determine whether continuous subcutaneous short-acting insulin infusion (CSII) is safe and effective against early postoperative hyperglycemia. In developing an algorithm for CSII therapy, we hypothesized that administration of the maximal insulin dose during the afternoon in consequence of the morning glucocorticoid administration would flatten and decrease the daily glucose profiles in CSII patients, compared to our previous insulin isophane treatment and standard-of-care control groups. In the present study, CSII therapy was initiated in 24 patients after postoperative pre-supper blood glucose surpassed 140 mg/dl. The final insulin lispro dose after up-titration of each patient was 9.6 ± 6.0 IU daily on average \pm standard deviation, compared to 17.0 ± 11.4 IU overall in the previous insulin isophane group. Of the total amount of insulin, $0.4 \pm 0.3\%$ were administered from 10 pm–11 pm, $0.3 \pm 0.1\%$ from 11 pm–12 am, $12 \text{ am}–1 \text{ am}$, $1 \text{ am}–2 \text{ am}$ and $2 \text{ am}–3 \text{ am}$, $0.4 \pm 0.1\%$ from 3 am–4 am, $0.4 \pm 0.2\%$ from 4 am–5 am, $0.5 \pm 0.4\%$ from 5 am–6 am, $1.1 \pm 0.9\%$ from 6 am–7 am, $2.0 \pm 1.7\%$ from 7 am–8 am, $3.1 \pm 3.1\%$ from 8 am–9 am, $3.1 \pm 1.9\%$ from 9 am–10 am, $4.2 \pm 2.1\%$ from 10 am–11 am, $5.9 \pm 2.0\%$ from 11 am–12 pm, $8.2 \pm 2.3\%$ from 12 pm–1 pm, $9.3 \pm 2.4\%$ from 1 pm–2 pm, $11.7 \pm 2.9\%$ from 2 pm–3 pm, $12.1 \pm 2.2\%$ from 3 pm–4 pm, $11.6 \pm 2.8\%$ from 4 pm–5 pm, $9.5 \pm 2.9\%$ from 5 pm–6 pm, $7.1 \pm 3.4\%$ from 6 pm–7 pm, $4.5 \pm 2.5\%$ from 7 pm–8 pm, $2.5 \pm 1.8\%$ from 8 pm–9 pm, and $1.0 \pm 1.0\%$ from 9 pm–10 pm. Additional bolus injections were performed in 4 patients. Hypoglycemia was observed in 2 patients (1 episode of blood glucose between 52 and 60 mg/dl in each patient). Glucose profiles in CSII patients were overall lower than in the previous insulin isophane group; the greatest decrease occurred in the fasting measures. In summary, we were able to develop the first algorithm for CSII treatment in patients after kidney transplantation. This algorithm provided similar safety and superior effectivity regarding early hyperglycemia correction than previous insulin isophane treatment.

02

RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE ASSOZIATION VON DER PRETRANSPLANT DIALYSEDAUER MIT NIERENTRANSPLANTATVERLUST UND MORTALITÄT

M. Haller^{1,2,3}, A. Kainz⁴, H.J. Bae^{5,6}, R. Oberbauer^{2,4}
¹Institut für Klinische Biometrie, Medizinische Universität Wien; ²Abteilung für Innere Medizin, Nephrologie, Krankenhaus Elisabethinen Linz, Austria; ³Methods Support Team, European Renal Best Practice Ghent; ⁴Universitätsklinik für Nephrologie, Universität Wien; ⁵Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston; ⁶Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston

Hintergrund: In der Vergangenheit war die Dauer der Dialyse vor einer Nierentransplantation mit dem Transplantatverlust und der Mortalität nach der Transplantation assoziiert. Die Fortschritte bei der Nierenersatztherapie haben möglicherweise diesen negativen Zusammenhang aufgehoben oder zumindest verbessert.

Methoden: Für die Studie konnten wir Daten von 6979 Patienten, die das erste Mal zwischen 1990 und 2013 nierentransplantiert wurden, verwenden. Diese Daten stammten aus dem Österreichischen Dialyse und

Transplantationsregister. Die Assoziation mit funktionellem und aktuellem Transplantatverlust sowie der Mortalität wurde mit einem Cox-Modell berechnet. In dieser Auswertung wurde die Dauer der Dialyse vor der Transplantation in Terzilen eingeteilt. Die preemptiven Patienten repräsentierten dabei eine eigene Gruppe. Um Unterschiede in der Transplantationsära festzustellen, führten wir auch eine Subgruppenanalyse mit Patienten ab dem Jahr 2000 durch.

Ergebnisse: Die Gruppe der preemptiven Patienten zeigte eine geringere Hazardratio (HR) für Transplantatverlust im Vergleich zur ersten Terzile (HR 0.76, 95% Konfidenzintervall 0.59 bis 0.98, $p < 0.001$). In der Subgruppenanalyse ab dem Jahr 2000 ging dieser Vorteil verloren. Eine längere Wartezeit an der Dialyse zeigte auch keine Assoziation mit dem Transplantatverlust, jedoch die Mortalität war in Patienten mit einer mehr als 1.5 jährigen Wartezeit an der Dialyse erhöht (HR 1.62, 95% KI 1.43 bis 1.83, $p < 0.001$).

Schlußfolgerung: Diese Studie zeigt, daß die preemptive Transplantation das beste Transplantatüberleben mit sich bringt, auch wenn diese Assoziation bei Patienten, die nach dem Jahr 2000 transplantiert wurden geringer wird. Im Fall einer Dialyse ist jedoch die Dauer an der Dialyse vor der Nierentransplantation unerheblich für das Transplantatüberleben. Dies steht im Gegensatz zur Mortalität, die mit der Dauer der Dialyse ansteigt.

SESSION: PARALLEL SITZUNG II: GRENZBEREICHE NIERE
08.30–10.00 HRS

THURSDAY, OCTOBER 20, 2016

03

THE LYMPHATIC PHENOTYPE OF LUNG ALLOGRAFTS IN PATIENTS WITH BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME AND RESTRICTIVE ALLOGRAFT SYNDROME

D. Traxler^{1,2}, T. Schweiger^{1,2}, S. Schwarz¹, M.M. Schuster¹, P. Jaksch¹, G. Lang^{1,3}, P. Birner⁴, W. Klepetko¹, H.J. Ankersmit^{1,2}, K. Hoetzenecker¹
¹Department of Thoracic Surgery, Medical University of Vienna, Austria; ²Christian Doppler Laboratory for Cardiac and Thoracic Diagnosis and Regeneration, Medical University of Vienna, Austria; ³Department of Thoracic Surgery, Semmelweis University Budapest, Hungary; ⁴Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Background: Lung transplantation currently constitutes the only therapeutic option in end-stage lung diseases. The major limiting factor of long-term survival in lung transplantation is chronic lung allograft dysfunction (CLAD), presenting as bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) or restrictive allograft syndrome (RAS). Pathogenesis of both BOS and RAS is still obscure, however, persistent alloimmune injury and chronic airway inflammation are considered key factors in the development of CLAD. A major task of the lymphatic vessel system is promotion of immune cell trafficking. In previous studies formation of new lymphatic vessels (LVs) has been shown to trigger chronic allograft rejection in kidney transplants. We therefore sought to address the role of lymphangiogenesis in CLAD.

Methods: FFPE tissue samples of 22 patients receiving a lung re-transplantation due to BOS or RAS were analyzed. Lymphatic vessel density (LVD) was assessed by immunohistochemical staining for podoplanin. Lung tissue obtained from 13 non-CLAD (suffering from peripherally located lung cancer) patients served as control samples. The impact of LVD on graft survival was assessed.

Results: LVD was equal in CLAD patients and in control subjects (median number of LVs per bronchiole: 4.75 (BOS), 6.47 (RAS), 4.25 (control), $p = 0.97$). The number of LVs was not associated with regions of cellular infiltrates (median number of LVs per bronchiole: with infiltrates: 5.00 (BOS), 9.00 (RAS), 4.00 (control), $p = 0.62$, without infiltrates: 4.5 (BOS), 0.00 (RAS), 4.56 (control), $p = 0.74$). Moreover, LVD did not impact the time to development of BOS or RAS in lung transplantation (low vs. high LVD: 38.5 vs. 86.0 months, $p = 0.15$ (BOS); 60.5 vs. 69.5 months, $p = 0.80$ (RAS)).

Conclusions: To the best of our knowledge this is the first study in humans investigating lymphangiogenesis in CLAD. Even though recent findings indicate the involvement of lymphangiogenesis during chronic rejection in

kidney transplantation, its role in chronic rejection of lung grafts may be negligible. Our findings highlight the unique immunological processes leading to BOS and RAS in transplanted lungs.

**SESSION: PLENUM: AUSREIZEN DER GRENZEN ZUR LTX-INDIKATION
10.30–12.00 HRS
THURSDAY, OCTOBER 20, 2016**

04

PFORTADERTHROMBOSE UND LEBERTRANSPLANTATION – CHIRURGISCHE THERAPIE UND EINFLUSS AUF DAS LANGZEITÜBERLEBEN

R. Schindler¹, D. Kollmann¹, S. Maschke¹, S. Rasoul-Rockenschau^{1,2}, G. Györi¹, G. Silberhumer¹, T. Soliman¹, G.A. Berlakovich¹

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

Hintergrund: Die Diagnose einer Pfortaderthrombose (PVT) macht eine Lebertransplantation (LT) technisch schwieriger und gilt somit häufig als Kontraindikation. Doch bis zu 28% der PatientInnen mit Leberzirrhose im Endstadium entwickeln eine PVT. Die Aufarbeitung der chirurgischen Strategie bei prä- oder intraoperativ diagnostizierter PVT, sowie deren Auswirkung auf das Langzeitüberleben nach der LT, sind die Ziele dieser retrospektiven Studie. **Methoden:** PatientInnen >18 Jahre, die von 1994–2014 bei einer prä- oder intraoperativ dokumentierten PVT eine LT erhielten (ausgenommen Split-Liver), wurden eingeschlossen.

Ergebnisse: Zwischen 1994 und 2014 erhielten insgesamt 53 PatientInnen (m:w = 40:13, Durchschnittsalter 52 ± 10) mit prä- bzw. intraoperativ diagnostizierten PVT eine LT. Die Indikationen für die LT waren: alkoholische Leberzirrhose n = 20 (37.7%), virale Zirrhose n = 12 (22.6%), Tumor n = 11 (20.8%), biliäre Lebererkrankung n = 5 (9.4%), Autoimmun n = 2 (3.8%), akutes Leberversagen n = 1 (1.9%) und andere n = 2 (3.8%). Bei 60% (n = 32) wurde die PVT präoperativ diagnostiziert, bei 40% (n = 21) intraoperativ. Die präoperativ diagnostizierte PVT zeigt sich bei 19 (59,4%) PatientInnen als partielle PVT, bei 13 (40,6%) als kompletter Verschluss. Als chirurgische Intervention reichte in 83% (n = 44) eine Thrombektomie aus, bei 7% (n = 4) wurde ein Interponat verwendet und in 4% (n = 2) zog man ein anderes geeignetes Gefäß für die PV-Anastomose heran. Des Weiteren zeigte sich in 6% (n = 3) der Fälle ein neu gebildetes Lumen und ein mit der Endothelwand verwachsener Thrombus, sodass dieser belassen und mit-anastomosiert wurde. Die letzte präoperative Bildgebung fand durchschnittlich 6 Monate (±7) vor der LT statt. Die PatientInnen haben ein medianes postoperatives Follow-up von 63 Monaten (Bandbreite: 0 bis 237). Das PatientInnenüberleben nach 1, 3 und 10 Jahren beträgt jeweils 82,4%, 75,7% und 53%. Sowohl der Zeitpunkt der Diagnose (prä- vs. intraoperativ) als auch der Grad der präoperativ diagnostizierten PVT zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben.

Schlussfolgerung: Trotz standardisierter Verwendung von bildgebenden Untersuchungsmethoden wie Sonographie oder Computertomographie vor einer LT, wurden nur 60% der PVTs präoperativ diagnostiziert. Eine Re-Evaluierung der Methodik und dem zeitlichen Intervall der Bildgebungsdiagnostik für WartelistenpatientInnen könnte zu einer Verbesserung der präoperativen Diagnose einer PVT führen. Insgesamt konnte jedoch ein gutes Ergebnis für das Langzeitüberleben gezeigt werden und der Großteil der PVT-Fälle konnte erfolgreich mittels intraoperativer Thrombektomie gelöst werden.

05

LEBERTRANSPLANTATION BEI PATIENTINNEN >65 JAHREN – ANALYSE DES LANGZEITOUTCOMES

S. Maschke¹, D. Kollmann¹, S. Rasoul-Rockenschau^{1,2}, G. Silberhumer¹, G. Györi¹, T. Soliman¹, G.A. Berlakovich¹

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

Hintergrund: Die Lebertransplantation (LT) bei PatientInnen über 65 Jahren wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In Europa steigt die Zahl der älteren PatientInnen, die auf eine LT warten. Der Mangel an SpenderInnen erfordert eine sorgfältige Auswahl möglicher OrganempfängerInnen, weshalb die kritische Indikationsstellung zur Transplantation bei älteren PatientInnen ein wichtiges Thema ist. Es wurde daher das Langzeitoutcome von PatientInnen in unserem Zentrum analysiert, die zum Zeitpunkt ihrer LT älter als 65 Jahre waren.

Methoden: Zwischen 1996 und 2014 wurden 108 PatientInnen >65 Jahre in die Warteliste zur LT aufgenommen. 65 PatientInnen (60%) wurden transplantiert, 23 (21%) verstarben auf der Warteliste und 20 (19%) wurden von der Liste genommen (Tumorprogression n = 7, schlechter Allgemeinzustand n = 3, klinische Verbesserung n = 10). Bei den 65 transplantierten

PatientInnen (m:w = 41:24) betrug das mediane Follow-up 31,8 Monate (Bandbreite 0-193 Monate) und der mittlere MELD zum Zeitpunkt der LT 17,5 (±1,4).

Ergebnisse: Die Indikationen zur Transplantation waren maligne Erkrankung n = 23, virale n = 15, alkoholische Zirrhose n = 12, biliäre Erkrankung n = 6, Autoimmunerkrankung n = 3, akutes Leberversagen n = 2 und sonstige n = 4. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 73% (46/65 PatientInnen at risk), 3-Jahres-Überleben bei 59% (31/65 PatientInnen at risk) und das 10-Jahres-Überleben bei 36% (9/65 PatientInnen at risk). PatientInnen, die mit 18–60 Jahren transplantiert wurden, zeigten ein signifikant besseres Überleben (log-rank 0,014) im Vergleich zu PatientInnen >65 Jahre. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied verglichen mit 61- bis 65-jährigen (log-rank 0,633). Insgesamt verstarben 38 PatientInnen in der Observanzperiode. Als Todesursachen identifiziert wurden Infektion n = 12, maligne Erkrankung n = 12 (de novo n = 6, Tumor-Rezidiv n = 6), Graft-assoziiert n = 4, virales Rezidiv n = 3, zerebrovaskulär n = 3 und sonstige Ursachen n = 3. Weder das Vorhandensein einer KHK (n = 6, 9,2%), noch eines Diabetes mellitus (n = 14, 21,5%) prä-OP zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der LT. PatientInnen mit Kreatinin ≥2 mg/dl zum Zeitpunkt der LT zeigten ein tendenziell schlechteres post-LT-Überleben, dies war jedoch nicht signifikant. **Schlussfolgerung:** Diese retrospektive single center Analyse zeigt, dass mit der LT von PatientInnen >65 Jahren ein akzeptables, jedoch kritisches Langzeitüberleben erzielt werden kann. Als Todesursache konnten in einem vergleichsweise hohen Anteil Tumorrezidive oder de novo Malignome sowie Infektionen nach der LT identifiziert werden. Eine Re-evaluation und Adaption des post-LT PatientInnenmanagements von älteren EmpfängerInnen könnte das Langzeitüberleben möglicherweise weiter verbessern.

**SESSION: PRÄSENTATIONEN JUNGFORSCHER PREISE
14.30–16.00 HRS**

THURSDAY, OCTOBER 20, 2016

06

DIFFUSE EXTENT OF PERITUBULAR CAPILLARITIS IN LATE ANTIBODY MEDIATED REJECTION - ASSOCIATIONS WITH TRANSPLANT GLOMERULOPATHY AND MORE SEVERE CHRONIC ALLOGRAFT DAMAGE

N. Kozakowski¹, F. Eskandary², H. Herkner³, G. Bond², H. Regele¹, G.A. Böhmig², Z. Kikić²

¹Institute of Clinical Pathology, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ²Division of Nephrology and Dialysis, Department of Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ³Department of Emergency Medicine, Medical University Vienna, Vienna, Austria

Introduction: Peritubular capillaritis (ptc) is a widely accepted histologic criterion of antibody-mediated rejection (ABMR), and while the Banff ptc score is incorporated in current diagnostic recommendations, the utility of further subcharacterization of ptc is under debate. Recent publications have highlighted the clinical relevance of diffuse ptc extent (>50% of the cortical renal tissue) as an independent risk factor for inferior outcomes and chronic ABMR. **Methods:** This study assesses the clinical and diagnostic relevance of ptc subcharacterization (ptc score, extent and leukocytic subpopulation) in recipients with donor-specific antibody (DSA) and is a secondary analysis of a large prospective trial (BORTEJECT, NCT01873157). It included 85 out of 741 stable transplant recipients subjected to cross-sectional antibody screening (≥6 months post transplantation). Based on DSA detection [mean fluorescence intensity (MFI) threshold >1,000], patients underwent protocol biopsy (scoring according Banff 2013 scheme by one pathologist blinded for the outcome). The core aims of the study included a detailed immunological characterization of ptc categories and their impact on the presence of chronic allograft damage (transplant glomerulopathy (TG) and the chronic lesion score (CLS)).

Results: Ptc (n = 42) scores 1, 2, and 3 were present in 36%, 55% and 9% while focal and diffuse ptc were found in 36% vs. 64%. Monocytes were the most prevalent leukocytic subpopulation (76%). Recipients with diffuse ptc were more frequently pre-sensitized, and presented with significantly higher post-transplant DSA MFI sum (5172 (IQR: 3007-13783) vs. 2444 (IQR: 1355-7873), p = 0.019). TG and CLS scores were significantly higher in recipients with diffuse ptc extent (1.1 ± 1.1, p = 0.002 and 6.8 ± 2.2, p = 0.01, respectively) vs. no ptc (0.3 ± 0.6 and 5.2 ± 3.3). Ptc score 2 was only associated to TG (1.2 ± 1.0, p < 0.001) but not to CLS. In regression analysis adjusted for timing of biopsy, C4d and DSA MFI sum diffuse ptc remained an independent risk factor for TG (OR: 4.22 (95% CI: 1.47–12.14, p = 0.007) and higher CLS (regression coefficient: 1.63 (95% CI 0.19–3.07) p = 0.03) while ptc score 2 lost its significant association.

Conclusions: Our results suggest diagnostic and prognostic relevance of reporting diffuse ptc extent and further emphasize its role as a risk factor for chronic damage in kidney allografts.

07

DIE ROLLE DER TIPS IMPLANTATION IM MANAGEMENT VON PATIENTINNEN AUF DER LEBERTRANSPLANTATIONSWARTELISTE

L.W. Unger¹, T. Stork¹, S. Maschke¹, M. Pawloff¹, T. Bucsecs², S. Rasoul-Rockenschau¹, K. Stauer¹, M. Trauner², T. Reiberger², T. Soliman¹, G. Berlakovich¹

¹Klinische Abteilung für Transplantation, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; ²Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Interne Medizin III, Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Die Implantation von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) hat sich als effektive Therapie von refraktärem Ascites und rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen bei PatientInnen mit Leberzirrhose erwiesen. Zusätzlich wurde in einer rezenten UNOS Analyse ein positiver Effekt auf das Outcome bei PatientInnen auf der Lebertransplantationswarteliste erwiesen, der optimale Zeitpunkt der TIPS Implantation ist jedoch noch nicht klar.

Methoden: In unserer retrospektiven Studie haben wir das Outcome von PatientInnen mit TIPS Implantation vor der Listing zur Transplantation (Pre-Listing TIPS) oder nach der Listing (Post-Listing TIPS) an der Klein. Abteilung für Transplantation in Wien untersucht. Wir konnten 98 PatientInnen im Zeitraum zwischen 01/1993–12/2013 identifizieren. 73 PatientInnen (74.5%) erhielten einen Pre-Listing TIPS und 25 PatientInnen (25.5%) einen Post-Listing TIPS. 60 PatientInnen mit ähnlichen Baseline Characteristics zum Zeitpunkt der Transplantation wurden als Kontrollgruppe gematched.

Ergebnisse: Mehr PatientInnen mit Post-Listing TIPS (28.0%, 7/25) als Pre-Listing TIPS (8.2%, 6/73, $p = 0.0119$) zeigten eine klinische Verbesserung und konnten von der Lebertransplantationsliste entfernt werden. Ähnlich viele PatientInnen starben auf der Warteliste (Pre-Listing TIPS (19.2%, 14/73) vs. Post-Listing TIPS (20.0%, 5/25; $p = 0.9285$)). Die TIPS Implantation per se hatte keinen Effekt auf die OP-Zeit (348 ± 13) mit TIPS vs. 337 ± 10 Minuten ohne TIPS ($p = 0.05139$)). PatientInnen mit TIPS benötigten weniger Erythrozytenkonzentrate als die ohne TIPS (median: 3 vs. 5 RBCs, $p = 0.2014$). Das postoperative 1-Jahresüberleben war jedoch in allen Gruppen ähnlich (pre-listing TIPS: 76.2%, post-listing TIPS: 86.0%, kein TIPS: 91.2%, log-rank $p = 0.1506$).

Schlussfolgerung: Die TIPS Implantation stellt eine wichtige Therapieoption im Management von PatientInnen mit portaler Hypertension auf der Warteliste mit gutem Post-Transplant Überleben dar. Die TIPS Implantation sollte möglichst vor der Listing zur Lebertransplantation erfolgen (weniger De-Listing bei Pre-Listing TIPS) um die tatsächliche Notwendigkeit der Lebertransplantation abzuschätzen.

08

BAUHLAGERUNG UND INHALATIVES STICKSTOFFMONOXID VERBESSERN DIE OXYGENIERUNG UND REDUZIEREN DEN PULMONALARTERIELLEN DRUCK NACH DOPPELUNGSTRANSPLANTATION

A.-K. Stidronski¹, C. Lambers², W. Klepetko², A. Bacher¹, P. Jaksch², D. Baron¹

¹Universitätsklinik für Anästhesie, allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinische Abteilung für allgemeine Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Primäre Transplantatdysfunktion ist eine Hauptkomplikation nach Doppelungstransplantation. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass primäre Transplantatdysfunktion mit einer Reduktion der endogenen Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) assoziiert ist. Diese reduzierte NO-Synthese kann wiederum zu Hypoxie und pulmonalarterieller Hypertonie führen und die Transplantatdysfunktion verstärken. Klinische Studien haben einen positiven Effekt von Bauchlagerung und inhalativem NO auf Oxygenierung bei intensivmedizinischen PatientInnen gezeigt. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass Bauchlagerung und Inhalation von NO die Oxygenierung bei PatientInnen nach Doppelungstransplantation verbessern und den pulmonalarteriellen Druck reduzieren.

Methoden: Um den Einfluss von Bauchlagerung und inhalativem NO auf postoperative Oxygenierung und pulmonalarteriellen Vasotonus zu evaluieren, haben wir retrospektiv die Daten von 244 PatientInnen analysiert, welche sich zwischen April 2012 und März 2014 einer Doppelungstransplantation unterzogen haben. PatientInnen jünger als 18 Jahre, jene mit einer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation über 2 Wochen und mit chirurgischer Revision innerhalb der ersten Woche des Intensivaufenthaltes wurden von der Analyse ausgeschlossen. PatientInnen, welche unmittelbar postoperativ gleichzeitig mit inhalativem NO und Bauchlagerung (iNO+/BL+) behandelt worden sind, wurden nach Geschlecht, Alter, Gewicht, und Grunderkrankung mit PatientInnen abgeglichen, welche nur Bauchlagerung (iNO-/BL+) oder keine der beiden Therapien (iNO-/BL-) erhalten haben. Der Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) und mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP) zum Zeitpunkt der Aufnahme und am Morgen des ersten postoperativen Tages wurden miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und posthoc Bonferroni-Korrektur (GraphPad, Prism).

Ergebnisse: Die Gruppen haben sich weder bezüglich Alter ($p = 0.94$) und Gewicht ($p = 0.79$), noch bezüglich PEEP bei Aufnahme ($p = 0.87$) unterschieden. In der (iNO-/BL-)Gruppe ($n = 10$) gab es keine Änderung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0.07$) und PAP ($p = 0.24$), während hingegen der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in der (iNO-/BL+)Gruppe ($n = 10$) von 159 ± 16 auf 284 ± 24 anstieg ($p = 0.04$). Der PAP war in der (iNO-/BL+)Gruppe unverändert ($p = 0.74$). In der (iNO+/BL+)Gruppe ($n = 10$) kam es sowohl zu einem Anstieg des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (154 ± 19 vs. 355 ± 22 , $p < 0.001$) als auch zu einem Abfall des PAP (35 ± 2 vs. 25 ± 1 , $p = 0.002$).

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass Bauchlagerung und inhalatives NO mit einer Verbesserung der Oxygenierung und Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks bei Doppelungstransplantierten PatientInnen assoziiert sind. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Kombination dieser Therapien in Zukunft verwendet werden kann, um eine Verbesserung der postoperativen Transplantatfunktion zu bewirken.

09

ERGEBNISSE VON PATIENTEN NACH HERZTRANSPLANTATION, WELCHE MITTELS HVAD ALS ÜBERBRÜCKUNG ZUR TRANSPLANTATION VERSORGT WURDEN

R. Moayedifar¹, D. Zimpfer¹, J. Riebandt¹, D. Wiedemann¹, K. Dimitrov¹, T. Schlöglhofer², T. Haberl¹, A. Aliabadi¹, K. Freystaetter¹, E. Osorio¹, K. Uyanik-Uñal¹, G. Laufer¹, A. Zuckermann¹

¹Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien; ²Zentrum für medizinische Physik und biomedizinische Technik, Medizinische Universität Wien

Hintergrund: In den letzten Jahren ist die Zahl der Patienten, die zur Überbrückungstherapie bis Herztransplantation mittels Left Ventricular Assist Device (LVAD) unterstützt wurden auf bis zu 37% gestiegen (ISHLT Registry 2015). Diese steigende Tendenz der „Bridge-to-Transplantation“ Indikation steht jedoch im Widerspruch zu vorhandenen Daten, die eine niedrigere Überlebensrate dieses Patientenkollektivs nach Transplantation beschreiben. Während Studien publiziert wurden, die Unterschiede des Überlebens nach HTX zwischen pulsatilem und „continuous-flow“ Pumpen verdeutlichen und im Besonderen auf HeartMate II eingehen, gibt es keine Ergebnisse bezüglich der HeartWare HVAD Pumpe. Wir berichten über unsere Erfahrung mit dem HeartWare HVAD LVAD bei „Bridge-to-Transplantation“ Empfängern nach Herztransplantation.

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten von 50 Patienten nach Herztransplantation zwischen April 2007 und März 2016 des Herztransplantationszentrums in Wien erhoben, welchen zuvor ein HVAD LVAD implantiert wurde. Studienendpunkte waren Empfänger- sowie Spender-Charakteristika, postoperative Ergebnisse, Langzeit-Überleben und Inzidenz von Adverse Events, definiert als Abstoßung, Infektionen und Graftvaskulopathie.

Ergebnisse: Das mittlere Alter betrug 50 ± 14 Jahre, 38 waren männlich und die Grunderkrankung lag bei 62% der Empfänger dilatativen Ursprungs. 30% der Patienten waren dringlich als High-Urgency (HU) gelistet und die mediane Dauer am Device betrug 563 ± 392 Tage (Spanne 3-2279). Wir beobachteten neun (18%) therapiebedürftige Abstoßungsreaktionen, sieben (78%) von diesen fanden in den ersten sechs Monaten nach Transplantation statt und insgesamt drei (33%) hatten einen tödlichen Ausgang. Erhöhte „Panel Reactive Antibodies“ Aktivität wurde in nur zwei (4%) Patienten beobachtet (PRA 97% und 37%). Bei zwei (4%) Empfängern wurde eine Graftvaskulopathie, die eine perkutane Koronarintervention erforderte nach 539 bzw. 629 Tagen posttransplant diagnostiziert. Insgesamt wurden vier (8%) fatale Infektionen mit tödlichem Ausgang in einem Abstand von 58, 213, 222 und 613 Tagen nach Transplantation beobachtet. Die 30-Tage-Mortalität und In-hospital Mortalität wurden mit 0% bzw. 4% bemessen. Das Ein-Jahres-Überleben betrug 92%.

Schlussfolgerung: Wir berichten, als erstes Transplantationszentrum, über das Langzeit-Überleben von HTX-Patienten nach HeartWare HVAD Überbrückungstherapie bis Transplantation. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass HVAD eine zulässige und sichere Alternative zu anderen „continuous-flow“ Geräten bietet. Unsere Resultate zeigen zwar im Vergleich zu anderen Studien eine deutlich geringere post-Transplant Mortalitätsrate, allerdings ist eine Multicenter-Studie erstrebenswert um diese Ergebnisse zu befestigen.

10

TREG THERAPY INDUCES TRANSPLANTATION TOLERANCE BY SUPPRESSING COSTIMULATION BLOCKADE RESISTANT NK CELLS

S. Maschke, B. Mahr, N. Pilat, K. Hock, C. Schwarz, L. Unger, N. Granofszky, A.M. Farkas, T. Wekerle

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

Background: The adoptive transfer of *in vitro* activated regulatory T cells (Tregs) is exceptionally potent in achieving allogeneic (BALB/c) bone marrow (BM) engraftment in non-irradiated recipient mice (C57BL/6) receiving only costimulation blockade and rapamycin. The mode of action responsible for this effect is unknown, but presumably involves mechanisms that occur early after transplantation which cannot be controlled by costimulation blockade or

rapamycin. NK cells emerged as plausible candidates as they readily reject allogeneic BM cells lacking self-MHC molecules.

Methods: We deployed two models to assess the role of NK cells: NK cell depletion and the use of F1 bone marrow donors (as F1 BM is recognized by recipient T cells but not NK cells). C57BL/6 mice received either 20×10^5 unseparated BALB/c or CB6F1 (BALB/c \times C57BL/6) bone marrow cells under costimulation blockade (α -CD154mAb, CTLA4-Ig) and a short course of rapamycin. Recipients of BALB/c bone marrow were additionally treated with depleting antibodies (α -NK1.1, PK136) targeting NK and NKT cells or antibodies to exclusively block NKT cell activation (α -CD1d, 19G11). All BMT recipients received skin grafts, selected recipients received additional cardiac grafts.

Results: NK cell depletion at the time of BMT was sufficient to substitute the adoptive transfer of Tregs as all mice developed persistent levels of mixed chimerism (12/12, follow-up 24 weeks). Nevertheless, more than two thirds of NK cell depleted recipients progressively rejected donor skin (8/12, MST = 108). Preventing NKT cell activation was not sufficient to establish mixed chimerism (0/5-4 weeks post BMT) nor tolerance as all recipients entirely rejected donor skin grafts (MST = 30.5). In contrast, mice grafted with CB6F1 BM developed persistent levels of mixed chimerism and retained the donor grafts long-term without histological signs of rejection (10/10).

Conclusion: We conclude that adoptively transferred Tregs prevent acute BM rejection primarily by suppressing recipient NK cells rather than NKT cells. Furthermore we suggest that the steady absence of NK cell alloreactivity promotes the preservation of tolerance in mixed chimeras.

11

INDUCED PLURIPOTENT STEM CELL (IPS) DERIVED SCHWANN CELLS TO ENHANCE FUNCTIONAL RECOVERY FOLLOWING NERVE INJURY AND LIMB ALLOTRANSPLANTATION

B. Kern¹, K.A. Sarhan², B. Mukherjee-Clavin³, J. Budihardjo², Z. Ibrahim², C. Cashman³, K. Krick⁴, W.P. Andrew Lee², H.-Q. Mao⁴, G. Lee³, S. Schneeberger¹, G. Brandacher²

¹Department of Visceral-, Transplant- and Thoracic Surgery, Innsbruck Medical University; ²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Johns Hopkins University School of Medicine; ³Department of Neurology and Neuroscience, Institute for Cell Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine; ⁴Department of Materials Science and Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine

Background: Stem cell based therapies with the potential to enhance the pace and degree of nerve regeneration have provided new aspects for functional recovery after reconstructive transplantation. In this study, a novel cell-based approach utilizing human induced Pluripotent Stem Cell-derived Schwann Cells (iPSC-SCs) supported by the effect of various nerve growth factors was investigated to improve functional recovery in a rodent chronic denervation limb transplant model.

Materials and Methods: Experiments were first conducted in a chronic tibial denervation and later implemented into a hind limb transplant rat model. Cell therapies were injected directly into the site of nerve coaptation. Human iPSC-SCs were generated through dual SMAD inhibition and isolated by FACS. For Schwann cell differentiation, CD49d+ cells were isolated. Growth factor delivery systems were constructed using fibrin gel containing growth factor GDNF with or without chondroitinase. Endpoints for the growth factor delivery were 5 weeks (histomorphometry and retrograde labeling), and 12 weeks (functional analysis).

Results: Figure 1 shows successful derivation of Schwann Cells Precursors (SCPs); cells assume a typical SCs long fusiform bipolar morphology (1A), stain positive to S100 (1B), and were also successfully transfected with a green fluorescent protein (GFP) adenovector (1C). In growth factor delivery group, five weeks after repair, histomorphometry demonstrated a significant increase in the number of regenerating myelinated axons in the GDNF+ chondroitinase group as compared to GDNF, chondroitinase, and negative control groups. In cellular therapy group, animals treated with iPSC delivery demonstrated significantly greater axonal diameters and myelin thickness compared to control group. EMG functional testing did not show any significant difference, neither at 5 nor at 12 weeks, although there was a positive trend in the IPS group observed at 12 weeks. There were no statistically significant differences in functional outcome analysis (Catwalk) between experimental and control groups.

Conclusion: Schwann cell precursors can be successfully isolated from human iPSC cells. Growth factor delivery vehicles (fibrin and collagen hydrogels) and chondroitinase result in higher axonal counts. Human iPSC cells result in greater axonal diameters and myelin thickness. Further studies are needed to demonstrate functional benefits of cellular therapies for nerve regeneration.

12

LIFE CONFOCAL IMAGING OF MURINE LIVER BIOPSIES AS NOVEL TOOL TO ASSES GRAFT QUALITY PRIOR TO TRANSPLANTATION

M. Fodor¹, B. Cardini¹, V. Wieser², S. Schneeberger¹, J. Troppmaier¹, M. Maglione¹, M. Hermann³, R. Oberhuber¹

¹Center of Operative Medicine, Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck, Austria; ²Department of Gynaecology, University Hospital for Gynaecology and Obstetrics, Medical University Innsbruck, Austria; ³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Medical University Innsbruck, Austria

Prolonged ischemia time due to organ procurement and transport are main contributors to a decrease in organ quality, which is further enhanced during reperfusion. This so-called ischemia reperfusion injury is a main contributor to early graft dysfunction, which leads to costly and lengthy follow-up treatments or even organ loss in clinical liver transplantation.

Methods to monitor graft quality prior to transplantation are therefore highly desirable to optimize clinical outcome.

In an experimental liver ischemia reperfusion model we used life confocal microscopy to assess graft quality. Six to ten week-old male animals were subjected to a methionine-choline-deficient (MCD) diet causing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), or to the Lieber DeCarli diet producing alcohol-induced liver injury. Untreated animals served as control. In each group liver biopsies were analyzed after 45 min warm ischemia time (WIT), 24 h cold ischemia time (CIT) respectively. All clamped livers were reperused for 4 h. Graft quality assessment was performed by measurement of serum transaminases, standard histopathology on paraffin- and cryosections and live confocal microscopy.

After prolonged CIT and WIT liver grafts showed a significantly decrease in cell viability when compared to naïve animals ($p < 0,05$) as assessed using life confocal microscopy. Animals exposed to the MCD diet showed significantly lower cell viability within the liver biopsies after CIT as well as after WIT when compared to control animals ($p < 0,05$). Similar results were obtained from the analysis of cell viability of animals fed with the LDC diet. Results from the life confocal microscopy were then correlated with the results from detection of serum transaminases and evaluation of standard H&E staining. Revealing a strong correlation of cell viability, serum transaminases and tissue damage on H&E slides.

Our data demonstrate that live confocal microscopy requires minimal time for sample preparation and data acquisition and is well suitable to record organ damage prior to liver transplantation.

13

PREVALENCE OF ALPHA-1 ANTITRYPSIN RISK ALLELES IN AUSTRIAN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS AND DONORS

B. Schaefer, A. Finkenstedt, K. Lehner, S. Schneeberger, A. Viveiros, H. Zoller

Medizinische Universität Innsbruck, Abteilung für Innere Medizin II, Innsbruck

Homozygosity for the alpha-1 antitrypsin (A1AT) deficient protease inhibitor Z allele (Pi*ZZ) is a known risk factor for the development of liver cirrhosis in adults, but the risk conferred by heterozygosity for Z allele Pi*MZ is controversial. Although data from large epidemiological studies suggest that heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency (A1ATD) is not associated with an increased risk for the development of liver cirrhosis, but studies in patients with an additional risk factor for liver disease such as chronic hepatitis C infection show that Pi*Z allele carriers are more likely to present with decompensated cirrhosis. The other frequent A1ATD allele Pi*S is not an accepted risk factor for cirrhosis in adults but for obstructive lung disease.

To determine the risk for Pi*Z and to assess the burden of A1ATD, the risk alleles Pi*S and Pi*Z were genotyped in a cohort of Austrian liver transplant recipients and their respective donors. Genotyping was carried out using a validated TaqMan allelic discrimination assay.

A total of 236 recipients and 248 donors were genotyped for the A1ATD risk alleles Pi*Z and Pi*S. The cognate risk genotype Pi*ZZ was only found in 2 liver transplant recipients. One patient in the recipient cohort had the Pi*SZ genotype suggesting that A1ATD-alleles other than Pi*Z also confer a risk for decompensation of liver cirrhosis. The prevalence of the Pi*MZ allele was 8.9% (21/236) in the recipient group as compared to 2.8% (7/248) in the donor group. This difference was statistically significant (2-tailed Fisher exact test, $p = 0.006$). The prevalence of the Pi*MS genotype and did not differ between the donor and recipient group. Considering a published allele frequency of 21.3 and 9.8 per 1000 for the Pi*S and Pi*Z allele in Germany, the expected frequency of the Pi*MS and Pi*MZ genotype is 4.2% and 1.9% in the general population. The observed genotype frequencies for Z allele carriers among liver transplant recipients is 4-fold higher, whereas the prevalence of S-allele carriers is not significantly higher.

In conclusion, our data suggest that the Pi*Z A1ATD allele confers a significant risk for the development of decompensated liver cirrhosis requiring liver transplantation.

SESSION: PARALLEL SITZUNG I: GRENZBEREICHE EXPERIMENTELL
16.30-18.00 HRS
THURSDAY, OCTOBER 20, 2016

14 MECHANISMS OF IL2/ANTI-IL2 COMPLEX INDUCED TRANSPLANTATION TOLERANCE

N. Pilat^{1,2}, J. Warren¹, T. Corpuz¹, K. Webster¹, J. Sprent¹

¹Immunology Division, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia; ²Department of Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Background: Interleukin-2 (IL-2) complexed with a specific antibody against IL-2 (IL2-complexes) was shown to rapidly expand and activate Tregs *in vivo*. Moreover, treatment with IL2-complexes has shown potency in suppressing autoimmune diseases and inducing tolerance towards islet allografts. However, preliminary data show little effect in a fully mismatched model of skin allografts. Here we investigated the potency of IL2 complex based therapy to prolong skin allograft survival and the mechanisms of tolerance therein.

Methods: Recipient mice (C57BL/6) received fully mismatched skin grafts (Balb/C) and treatment with IL2-complexes (0.5 mg IL2/2.5 mg JES6-1; i.p. d-3/-2/-1) and rapamycin (1 mg/kg; i.p. d-1/0/1). Indicated groups received prolonged treatment with IL2-complexes and rapamycin (3x/week till d29) and additional short-term treatment with anti-IL6 (300 µg i.v. d-1/1/4/6). Mechanisms of tolerance were investigated by analysis of anti-donor-reactive antibodies, flow-cytometric analysis and MLRs. Groups of mice were challenged with a second skin graft to test for infectious tolerance and for memory responses.

Results: We could show that combination with rapamycin significantly prolongs survival of fully mismatched skin grafts (MST = 13.5d, p = 0.0079) which is even more pronounced with extended IL2-complex/rapamycin therapy (MST = 22d, p = 0.0046). Anti-inflammatory treatment with anti-IL6 at the time of skin grafting leads to prevention of acute rejection, even after complete stop of treatment at d29 (MST = 84.5d, p = 0.0010). Analysis of sera revealed complete absence of donor-specific antibodies even after short-term treatment (p = 0.01) and kinetics of rejection of a second graft (post primary-graft rejection) suggested additional absence of T cell memory response. Operational tolerant mice challenged with a second graft and MLRs suggest absence of systemic immunosuppression or donor-specific tolerance. Flow cytometric analysis of the graft indicates increased frequencies of intragraft Tregs and active regulatory mechanisms.

Conclusions: We could show that Treg expansion via IL2-complexes synergizes with low-dose rapamycin and anti-inflammatory treatment with anti-IL6, leading to significantly prolonged skin allograft survival and prevention of acute rejection even in the absence of ongoing treatment. Further experiments to find an optimal dosing regimen leading to indefinite survival and a deeper understanding of the underlying mechanisms are warranted. We think that these encouraging results will have significant impact on the development of new protocols for tolerance induction in transplantation.

15 NEPRILYSIN UND CHYMASE – SCHLÜSSELENZYME DES INTRARENALEN RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS (RAS) BEI DIABETISCHER NIERENERKRANKUNG

C.C. Kaltenecker¹, O. Domenig¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, M. Poglitsch², R. Kain³, M.D. Säemann¹, J.J. Kovarik¹

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

Hintergrund: Diabetes mellitus Typ II (DMII) ist eine der Hauptursachen von chronischer Niereninsuffizienz (CNI). Als derzeit beste Therapieoption haben sich Renin-Angiotensin-System (RAS) Blocker bewährt, welche den Krankheitsfortschritt verzögern, jedoch nicht aufhalten können. Ausschlaggebend hierfür könnten lokale pathologische Veränderungen des intrarenalen Angiotensin-Metabolismus sein. Hierbei entsteht eine Dysbalance der sich antagonisierenden Effektoren, Angiotensin (Ang) II und Ang-(1-7). In dieser Studie wird erstmals die lokale RAS Aktivität direkt im Nierengewebe von Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung untersucht.

Methode: DMII-Patienten (n = 13) mit kontinuierlich steigender Proteinausscheidung oder rapider Verschlechterung der Nierenfunktion sowie, als Referenz, Nierenlebendspender (n = 6) wurden nierenbiopsiert. Mittels hochselektiver Tandem-Massenspektrometrie wurde die Angiotensin-Formierung im Nierengewebe durch Angiotensin-converting enzyme (ACE), Chymase, ACE2, Neprilysin, Prolyl Endopeptidase (PEP) und Prolyl Carboxypeptidase (PCP) analysiert und zusätzlich die Enzymexpression durch Immunhistochemie lokalisiert.

Ergebnisse: In der Niere von DMII-Patienten wurde Ang II vorrangig ACE-unabhängig durch Chymase (91 ± 11% der gesamten Ang II Synthese) gebildet. Im Gegensatz dazu wurde in Nierenlebendspendern Ang II zu über 90% durch ACE generiert. In beiden Patientengruppen wurde Ang-(1-7) durch

direkte Umsetzung von Ang I via Neprilysin (61 ± 17% der gesamten Ang-(1-7) Synthese) gebildet. Als weitere Ang-(1-7) bildende Enzyme in DMII-Patienten sind 15% PEP sowie jeweils 10% ACE2 und PCP identifiziert worden. Die Balance von Ang II zu Ang-(1-7) in der Niere lag bei DMII-Patienten bei 55% Ang II und damit deutlich über dem von Nierenlebendspendern (35% Ang II).

Schlussfolgerung: Die intrarenale Ang II-Synthese ist in DMII-Patienten massiv verändert, sodass potentiell mehr Ang II gebildet wird als in gesunden Nierenlebendspendern. Da dies ACE-unabhängig geschieht, könnte hier eine ACE-Hemmer Therapie weniger effektiv sein. Protektives Ang-(1-7) wird primär durch Neprilysin gebildet und könnte durch therapeutische Neprilysin-Inhibition vermindert werden. Klinisch gesehen sind diese Schlüsselenzyme bereits (Neprilysin) oder in Zukunft (Chymase) Ziel von neuen Therapieansätzen. Wie jedoch das intrarenale RAS und die Nierenfunktion durch solche Interventionen beeinflusst werden, muss in dedizierten Studien untersucht werden.

SESSION: PARALLEL SITZUNG II: GRENZBEREICHE HERZ
08.30-10.00 HRS
FRIDAY, OCTOBER 21, 2016

16 HU HERZTRANSPLANTATION IN WIEN

E. Osorio Jaramillo, A. Aliabadi, R. Moayedifar, K. Freystätter, T. Haberl, K. Uyanik-Ünal, G. Laufer, A. Zuckermann

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

Hintergrund: Allokationsrichtlinien in der Herztransplantation werden weltweit kontrovers diskutiert. Die steigende Organknappheit, bei längeren Wartelisten, führt zur Verlängerung der Wartezeit. Das Priorisieren von kritisch-kranken Patienten und eine Überbrückung mittels VAD-Systemen hat Einfluss auf Wartezeit, Outcome auf der Warteliste (WL) und Überleben nach Transplantation.

Methoden: Es wurden retrospektiv alle Patienten analysiert, die zwischen 01/2006 und 06/2016 für eine erstmalige HTX gelistet wurden. Exkludiert wurden alle gelisteten oder gestrichlenen Patienten (Compliance-Probleme oder Erholung). Es wurde die mediane Wartezeit (in Tagen) von HU vs. non-HU Patienten (Status: T), die WL-Mortalität und das post-Transplant Outcome verglichen. Außerdem wurde das Outcome unterschiedlicher HU Untergruppen analysiert. Das Ein-Jahres-Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und log-rank Test analysiert.

Ergebnisse: Von insgesamt 431 Patienten wurden 395 (91,6%) transplantiert, 36 (8,4%) sind auf der WL verstorben (5 (14%) HU gelistet, 20 (56%) als T und 11 (30,5%) als nicht transplantabel). Die Wartezeit (WZ) war 85 Tage (25–75%: 13-259). Es gab keinen Unterschied in der WZ zwischen Transplantierten und auf der WL Verstorbenen: 84 (13-248) vs. 133,5 (17-283,8; p = 0,850). 150 (38%) Patienten wurden HU transplantiert und 245 (62%) als T. Die Sterblichkeit bei HU auf der WL war 3,2% vs. 7,5% bei T. Die WZ bei HU war 8 Tage (3-15,3). 100 Patienten (23,2%) hatten ein VAD-System und warteten signifikant länger: 199,5 (34,3-476,8) vs. 67 (11-194) Tage; p < 0,001). Es gab keinen Unterschied in der WZ zwischen HU VAD Patienten (n = 35) und HU non-VAD (n = 115): 9 (25–75%: 5-22) vs. 7 (25–75%: 3-15) Tage, p = 0,107. VAD vs. non-VAD Patienten zeigten ein ähnliches Überleben, unabhängig ob HU (91,8% vs. 86,2%; p = 0,124) oder T (91,4% vs. 88,7%; p = 0,595). Eine Subgruppenanalyse der HU Patienten zeigte einen signifikanten Unterschied im Ein-Jahres-Überleben abhängig vom Zeitraum zwischen Listung bis zur Erhöhung auf HU (T-HU: 0 Tage: 95,8%, T-HU: 1–7 Tage: 70%, T-HU: >7 Tage: 88,1%, nicht HU: 86,5%; p = 0,015).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen insgesamt kurze HU Wartezeiten in Wien und insgesamt längere Wartezeiten für VAD Patienten. Es gab keinen Unterschied im post-TX Überleben weder zwischen VAD und non-VAD Patienten, noch zwischen HU und T-Patienten. Eine Verzögerung von 1-7 Tagen zwischen T-Listung und HU war mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

**SESSION: PARALLEL SITZUNG I: TRANSFUSIONSMEDIZIN:
DER IMMUNISIERTE PATIENT
10.00–12.00 HRS
FRIDAY, OCTOBER 21, 2016**

17

**BLOCKADE OF HLA ANTIBODY-TRIGGERED CLASSICAL
COMPLEMENT ACTIVATION BY HIGH-AFFINITY HUMANIZED
MONOCLONAL ANTI-C1S ANTIBODY TNT009 – RESULTS OF
A PHASE 1 TRIAL**

J. Mühlbacher¹, B. Jilma², M. Wahrmann³, L. Marinova³, F. Eskandary³,
J.C. Gilbert⁴, S. Panicker⁴, G.A. Böhmig³

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

²Department of Clinical Pharmacology, Medical University Vienna, Vienna,

Austria; ³Department of Medicine III, Medical University Vienna, Vienna,

Austria; ⁴True North Therapeutics, Inc., South San Francisco, CA, USA

Study purpose: Classical complement may play a key role in ABMR. A promising therapeutic approach could be complement inhibition at the level of key component C1. In this single ascending dose part of a first-in-human phase 1 trial we evaluated the tolerability and activity of TNT009, a high-affinity humanized monoclonal antibody directed against serine protease C1s.

Methods: In a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 trial, Sixty-four healthy volunteers received either a single ($n = 48$; 3:1 randomization; 7 consecutive cohorts: 0.3–100 mg/kg) or four weekly infusions ($n = 16$; 3:1 randomization; 2 consecutive cohorts: 30 and 60 mg/kg per infusion) of TNT009. To determine the effect of TNT009 on *ex vivo* HLA antibody-triggered complement activation, serum samples from dosed subjects were added as a complement source in a modified solid phase assay. C3d deposition was detected on HLA haplotype-coated flow beads pre-incubated with pooled inactivated sera obtained from sensitized patients. Results were expressed as the mean of C3d MFI determined on 16 defined bead populations.

Results: Single doses of 3–100 mg/kg TNT009 led to a >85% inhibition of HLA antibody-triggered C3d bead deposition. At doses of 10, 30, 60 or 100 mg/kg this effect lasted for 2 to at least 14 days. Four weekly doses persistently blocked complement for 5–6 weeks. The CP was inhibited over a wide range of TNT009 serum concentrations above 10 µg/mL. C3d test results showed a tight dose-effect relationship without major inter-individual differences.

Conclusion: We demonstrate that TNT009 allows for prolonged and complete classical pathway inhibition *in vivo*. Infusions were tolerated well without serious adverse events. Future studies will clarify whether TNT009 is able to block antibody-mediated injury as a strategy to prevent or treat ABMR.

18

**PERIPHERE LYMPHOZYTENTYPISIERUNG BEI SPÄTER
ANTIKÖRPER-MEDIERTER ORGANABSTOßUNG NACH
NIERENTRANSPANTATION**

G. Bond¹, M. Schiemann¹, F. Eskandary¹, P. Kohlbeck¹, S. Rasoul-
Rockenschau², A. Heilos³, Ž. Kikić¹, N. Kozakowski⁴, H. Haslacher⁵,
I. Schwarzinger⁵, H. Herkner⁶, G.A. Böhmig¹

¹Division of Nephrology and Dialysis, Department of Medicine III, Medical

University of Vienna, Vienna, Austria; ²Division of Transplant Surgery,

Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria; ³Division of

Nephrology, Department of Pediatrics, Medical University of Vienna, Vienna,

Austria; ⁴Department of Clinical Pathology, Medical University of Vienna,

Austria; ⁵Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna,

Vienna, Austria; ⁶Department of Emergency Medicine, Medical University of

Vienna, Vienna, Austria

Hintergrund: Antikörper-medierte Transplantatabstoßung (ABMR) ist eine der Hauptgründe für Organverlust in der Spätphase nach Nierentransplantation (NTX), wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen noch nicht gänzlich geklärt sind. Als weitaus gesichert gilt eine Beteiligung des humoralen Immunsystems in Form einer Antikörperbindung an endotheliale Alloantigene mit konsekutiver Aktivierung des Komplementsystems. Zudem vermutet man eine pathophysiologische Rolle zellulärer Elemente, wie T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen oder Monozyten/Makrophagen. Unklar ist, inwieweit zelluläre Abstoßungsmechanismen bei aktiver ABMR Veränderungen von Lymphozytenpopulationen im peripheren Blut bedingen.

Methoden: Im Rahmen eines systematischen prospektiven Querschnitt-Screenings (im Rahmen einer prospektiven Interventionsstudie; BORTEJECT) wurden 741 Patienten mit stabiler Organfunktion >6 Monate nach NTX (eGFR > 20 mL/min/1.73 m², keine akute Funktionsverschlechterung bzw. rezente Abstoßung) auf das Vorhandensein von Donor-spezifischen HLA-Antikörpern (DSA) evaluiert (Luminex-basiertes Screening) und bei DSA-Positivität eine Protokoll Biopsie durchgeführt. Der Nachweis einer ABMR erfolgte nach den Kriterien der Banff 2013 Klassifikation. Bei 181 dieser Patienten führten wir zum Zeitpunkt des Screenings eine detaillierte durchflusszytometrische Typisierung peripherer Leukozytenpopulationen (T-Zell Subsets, NK-Zellen, B-Zell Subsets und Monozyten) durch.

Ergebnisse: Bei 45 der 181 Patienten wurde eine ABMR diagnostiziert, wobei ABMR+ Patienten häufiger vorangegangene Transplantationen hatten ($p = 0.016$) und gegen HLA Antigene sensibilisiert waren (DSA prä-NTX positiv, PRA > 10% und/oder Konversion eines CDC-Crossmatch mittels Immunapherese; $p < 0.001$, $p = 0.03$, $p = 0.003$). Zum Zeitpunkt des Screenings (median 5.5 Jahre post-NTX) war bei ABMR+ Patienten die eGFR niedriger ($p = 0.031$) und die Proteinurie höher ($p = 0.008$). In univariater Analyse fanden sich bei ABMR+ im Vergleich zu ABMR- Patienten im peripheren Blut mehr unreife B-Zellen (CD10⁺27⁻38⁺⁺⁺; % der gesamten B-Zellen $p = 0.032$, absolut $p = 0.046$), weniger Monozyten (% zirkulierender Lymphozyten: $p = 0.016$, absolute Zellzahl: $p = 0.001$) und weniger CD4⁺ T-Zellen (% T-Zellen und absolute Zellzahl $p = 0.002$). In einem multivariaten Modell (logistische Regression) zeigte sich eine unabhängige Assoziation der drei Lymphozyten Subsets mit ABMR (unreife B-Zellen: OR 1.40, CI 0.90–2.22; Monozyten: OR 0.87, CI 0.76–0.99; CD4⁺ T-Zellen: OR 0.19, CI 0.003–1.20). **Schlussfolgerung:** Diese Querschnittstudie beschreibt in einem großen gut charakterisierten Kollektiv nierentransplantierten Patienten eine unabhängige Assoziation von ABMR mit definierten Leukozytenpopulationen im peripheren Blut. Diese Daten weisen indirekt auf eine Beteiligung bestimmter zellulärer Subpopulationen bei ABMR hin und könnten als Basis weiterführender Studien zu einer detaillierten Charakterisierung der Rolle zellulärer Mechanismen bei humoralen Abstoßungsprozessen beitragen.

SESSION: PLENUM: GRENZBEREICHE ORGANSPENDE

13.15–14.15 HRS

FRIDAY, OCTOBER 21, 2016

19

**ENTWICKLUNG EINER APP ZUR ERLEICHTERUNG UND
VERBESSERUNG DES ORGANISATORISCHEN ABLAUFES BEI
ORGANSPENDE**

V. Stadlbauer^{1,2}, P. Fickert², M. Zink^{3,4}

¹Lokale Transplantationsbeauftragte ÖBIG; ²Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Meduni Graz;

³Transplantationsreferent Region Süd, ÖBIG; ⁴Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit und A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt

Hintergrund: Organtransplantationen stellen für viele Erkrankungen im Endstadium eine Standardtherapie dar. Diese Therapieform ist durch Mangel an Spenderorganen stark limitiert. Eine Abteilung des Österreichischen Bundesinstituts für Gesundheit (ÖBIG-Transplant) hat es sich zur Aufgabe gemacht, den Prozess der Organspende zu optimieren. Die Anzahl von Organspenden kann durch Verbesserung der Organisationsabläufe und Information erhöht werden. Um diesen Verbesserungsprozess in der Region Süd (Steiermark und Kärnten) zu unterstützen, entwickelten wir eine App für intensivmedizinisches Personal um OrganspenderInnen zu erkennen, optimal zu betreuen und eine Hilfestellung im organisatorischen Ablauf einer Organspende zu bieten. Diese App soll (i) als Leitfaden dienen, (ii) organisatorische, rechtliche, ethische und medizinische Aspekte abdecken und (iii) die Anzahl der Organspenden steigern.

Methoden: Entwicklung einer web-basierten App in Zusammenarbeit mit der Grazer Firma Bytepoets, die mit gängigen Desktop-Browsern auf Standcomputern und mit mobilen Browsern auf allen Smartphones verwendbar ist. Voraussetzung für die Verwendung ist eine funktionierende Internetverbindung. Diese App wird in der ersten Entwicklungsstufe für die Region Süd (Steiermark und Kärnten bei ÖBIG-Transplant) entwickelt. Die App dient zur Information und Verbesserung der Prozessqualität. Es werden keine Daten gespeichert.

Ergebnis: Die App wird in ihrer Funktionsweise präsentiert und steht den ZuhörerInnen auch sofort zur eigenen Verwendung zur Verfügung. Der Prozess einer Organspende soll durch intuitive Navigationselemente und beste User Experience in der App verbessert werden. ÄrztInnen, Pflegepersonal und TX-Koordinatoren bietet die App schnell und übersichtlich essentielle Informationen. Ziel ist es mit dieser Hilfe die Anzahl erfolgreicher Organtransplantationen zu steigern.

**SESSION: PARALLELE SITZUNG I: GRENZBEREICHE LEBENDSPENDE
14.30–16.00 HRS
FRIDAY, OCTOBER 21, 2016**

20

**DYNAMIK DER GEMESSENEN GLOMERULÄREN
FILTRATIONSRATE BEI NIERENLEBENDSPENDERN VOR
UND NACH DER SPENDE**

K. Artinger¹, C. Krizacek¹, A. Hess², A. Meinitzer², R. Zigeuner³, H. Müller⁴, D. Kniepeiss⁴, A. Mauric¹, K. Filipic¹, A.R. Rosenkranz¹, S. Zitta¹
¹Klinische Abteilung für Nephrologie; ²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik; ³Universitätsklinik für Urologie; ⁴Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund: Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz ist stetig steigend und zeigt sich im Endstadium mit erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Da derzeit die Nierentransplantation die beste Therapieoption für diese Patienten darstellt, steigt die Nachfrage an geeigneten Spenderorganen. Vermehrt werden deshalb Nierenlebenspenden durchgeführt, bei welchen ein Organ eines geeigneten, gesunden Spenders entnommen wird. Ziel dieser Studie war, die gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR) von Nierenlebenspendern vor der Spende mit dem Verlauf bis drei Jahre nach der Spende zu vergleichen. Weiters wurde erstmals die Anwendbarkeit der errechneten Formeln zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei status post unilateraler Nephrektomie evaluiert.

Methoden: In dieser prospektiven Studie wurden 50 Nierenlebenspenden eingeschlossen. Die mGFR wurde vor der Spende, sowie drei und zwölf Monate nach der Spende mittels Inulin-Clearance (INUTest[®]) evaluiert. Routinemäßig wurde als Nierenfunktionsparameter zu allen Zeitpunkten Creatinin im Plasma bestimmt und für die Berechnung der eGFR herangezogen.

Ergebnisse: Die gemessene Inulin-Clearance lag vor der Nierenpende im Mittel bei 96,73 ml/min/1.73 m² ±16,5. Drei Monate nach der Spende findet sich im Mittel eine Inulin-Clearance von 73,57 ml/min/1.73m² ±13,74, zwölf Monate nach der Spende beträgt die Inulin-Clearance 70,49 ml/min/1.73m² ±14,35. Lineare Regressionskurven dieser mGFR mit den eGFR Werten basierend auf Creatinin-abhängigen Formeln (MDRD und CKD-EPI) erbrachten folgende Ergebnisse: MDRD vor Transplantation R² = 0,2, drei Monate nach der Transplantation R² = 0,2 und zwölf Monate nach der Transplantation R² = 0,682. Die Linearen Regressionskurven der mGFR mit CKD-EPI erbrachten folgende Werte: R² = 0,0043 vor der Transplantation, sowie R² = 0,187 drei Monate nach der Transplantation und R² = 0,807 zwölf Monate nach der Transplantation.

Schlussfolgerung: Die Inulin-Clearance zeigt einen Abfall der mGFR von weniger als 50% vom präoperativen Wert bis ein Jahr nach der Nierenpende, wodurch sich eine ausreichend erhaltene Nierenfunktion nach Nierenlebenspende bestätigt. Zusätzlich findet sich die beste Korrelation der mGFR mit der CKD-EPI Formel zwölf Monate nach der Spende, welche somit zur Abschätzung der Nierenfunktion nach unilateraler Nephrektomie herangezogen werden kann.

**SESSION: PARALLELE SITZUNG II: GRENZBEREICHE COMPOSITE
TISSUE
14.30–16.00 HRS
FRIDAY, OCTOBER 21, 2016**

21

**FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH BELATACEPT IN 4 HAND
TRANSPLANTED PATIENTS**

J. Grahammer¹, B. Zelger², B. Zelger³, M. Ninkovic, A. Mühlbacher⁴, D. Öfner-Velano¹, S. Schneeberger¹, A. Weissenbacher⁵
¹Universitätsklinik für Visceral-, Thorax- und Transplantationschirurgie, Innsbruck; ²Institut für Pathologie, Innsbruck; ³Universitätsklinik für Dermatologie, Innsbruck; ⁴Zentralinstitut für Bluttransfusion und Immunologie, Innsbruck; ⁵Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford

Study purpose: Belatacept (CTLA4Ig) is an emerging treatment in solid organ transplantation. Effects on the development of donor specific antibodies (DSA) as well as its clinical safety in challenging immunological settings have yet to be explored.

Methods: Between 2014 and 2016, four of our hand transplanted patients have been converted to a Belatacept-based immunosuppressive regimen at 4 months, 6 years, 9 years and 13 years after unilateral or bilateral hand and forearm transplantation. Patients have received 5 mg/kg Belatacept every 2 weeks, the dosing interval was then extended to 4 weeks after 5 applications. All 4 patients were kept on their baseline immunosuppressive medication, consisting of a CNI (all patients) or mTOR inhibitor (Patients A and B) plus steroids (Patients A and B) and CellCept (Patient B and D).

Results: No adverse effects of Belatacept have been noted so far. Patient C, who received Belatacept 4 months after transplantation, can successfully be kept on Tacrolimus monotherapy with a low trough level of ~5 ng/ml. This patient has never developed donor-specific antibodies. Patient A, who had previously developed DSA but was in a stable immunological state at the time of conversion, is now successfully tapered from baseline immunosuppression without evidence of rejection. Patient B, who had DSA at the time of conversion, showed an increase of DSA and worsening graft appearance despite stable levels of his baseline immunosuppression.

Discussion: The addition of Belatacept to an immunosuppressive regimen can be beneficial in hand transplantation. However, our patients showed variable results depending on the immunological state at the time of conversion. The application of Belatacept as a "rescue" medication has to be discussed critically.

POSTER PRESENTATIONS

POSTER WALK

13.15–14.15 HRS
THURSDAY, OCTOBER 20, 2016

22

**DIE DOSIS MACHT DAS GIFT: AKUTES LEBERVERSAGEN
NACH VITAMIN B3 ÜBERDOSIERUNG**

S. Schaffellner¹, R. Stauber², M. Sereinigg¹, H. Müller¹, P. Fickert², C. Högenauer², J. Krumnikl⁴, C. Lackner³, V. Stadlbauer², D. Kniepeiss¹

¹Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie; ²Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie; ³Medizinische Universität Graz, Institut für Pathologie; ⁴Medizinische Universität Graz, Anästhesiologie und Intensivmedizin

Hintergrund: Vitamin B3, Niacinamid: wird im menschlichen Körper zur Bildung von Coenzymen gebraucht und kann aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan selbst synthetisiert werden. Die täglich empfohlene Dosis liegt bei ca. 15 mg. Extremsportler verstärken mit Dosen von 300–400 mg vor dem Sport ihre Trainingsenergie. In höherer Dosierung, 100 bis 5000 mg wird es zur „Reinigung des Körpers“ verwendet. Laut Bundesinstitut für Risikobewertung kommt es ab 3000 mg/d, längere Zeit verabreicht, zur Leberschädigung mit Ikterus und Transaminasen-Erhöhung. Bei weiterer Dosiserhöhung, 6000 mg/d entwickelt sich eine toxische Hepatitis mit Störung der Gerinnungsparameter. Gemäß der Livertox- Database kommt es nach Verabreichung hoher Vitamin B3 Dosen zur Leberschädigungen. Bisher gibt es keinen Bericht über eine akut erforderliche Lebertransplantation nach Niacinamid-Intoxikation in Reinform.

Patient: Eine 22-jährige, körperlich gesunde Extremsportlerin mit Essstörungenvergangenheit ingestiert nach Internet- Recherche 20.000 mg Niacinamid an einem Tag zur Verbesserung ihrer Trainingsergebnisse und Obstipations-Behandlung. Mit Bauchschmerzen wird sie klinisch auffällig. Erhobene Befunde sind initial unauffällig. Innerhalb von 3 Tagen entwickelt sie ein akutes Leberversagen. Die plasmatische Gerinnung zeigt einen INR von >8.9 und der Faktor V ist <5%. Die Transaminasen erreichen Werte von 12–14.000 U/L. Hepatitis-Marker und Leber-Immunologie sind negativ. Die Patientin erfüllt die King's College Kriterien und wird auf die HU-Lebertransplantationsliste gesetzt. Nach 12h wird eine passende Spenderleber von einer 63-jährigen Donatorin alloziert. Die 6-stündige Operation, unter anästhesiologischer Gerinnungsoptimierung, einem Thrombo- und einem Ery-Konzentrat verläuft komplikationslos. Die Patientin wird 2h danach extubiert. Postoperativ sind die Transaminasen im Bereich von 2500–3500 U/L mit täglich rückläufiger Tendenz. Die Leberfunktion ist sofort zufriedenstellend. Immunsuppression: Induktionstherapie über 3 Tage mit ATG 5 mg/kgKG und einen Kortisontaper 4 × 70 mg über 7d. Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Talspiegel 7 ng/ml und 2 × 1000 mg MMF. Kortison wird innerhalb der ersten 3 Monate ausgeschlichen. Die Psychiatrisch/psychologische Betreuung ist obligat. Nach 19 Tagen verlässt die Patientin die Klinik. Die Histologie der Explant-Leber zeigt eine subtotale Leberzellekrose.

Konklusion: Eine Vitamin B3 Überdosierung, mit der Konsequenz eines akuten toxischen Leberzerfalls und der Notwendigkeit zur Lebertransplantation, wurde für die retardierte galenische Form bereits beschrieben. Dasselbe zeigt sich auch für die Reinform. Durch das gute interdisziplinäre Management kann der letale Ausgang abgewendet werden. Spätestens seit Paracelsus, 15Jh wissen wir: die Dosis macht das Gift.

23

EVALUIERUNG DES SPENDER- UND EMPFÄNGER-PNPLA3 (RS738409) -POLYMORPHISMUS BEI LEBERTRANSPLANTATION

N. Tobias¹, C.V. Martin², W. Renner¹, U. Posch³, S. Schaffellner², R. Stauber⁴, H. Müller², D. Kniepeiss²

¹Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University Graz; ²Department of Surgery, Division of Transplantation, Medical University Graz, Graz; ³Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University Graz, Graz; ⁴Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University Graz

Einleitung: Der rs738409 G>C Einzel-Nukleotid-Polymorphismus im Pata-tin-Phospholipase 3 Gen (PNPLA3 I148M) wurde als neuer genetische Marker für ein höheres Risiko von ungünstigen Veränderungen in der Leber identifiziert. Die meisten bisherigen Studien evaluierten den Zusammenhang der PNPLA3 M-Variante mit verschiedenen Grunderkrankungen der Leber. Derzeit gibt es kaum Erfahrungen damit im Bereich der Lebertransplantation.

Methoden: In die Studie wurden PatientInnen inkludiert, welche sich an unserem Zentrum einer Lebertransplantation unterzogen. Sowohl bei den EmpfängerInnen als auch – wenn möglich – bei den dazugehörenden SpenderInnen wurden PNPLA3-Genotypisierungen durchgeführt. Die Genotypisierungen erfolgten mittels der 5'-Exonuclease Methode ("TaqMan") aus Blutproben. Die statistische Auswertung wurde mit dem chi²-Test durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden bei 147 PatientInnen nach Lebertransplantation und bei 93 SpenderInnen die Genotypbestimmungen durchgeführt. Die Verteilung der Genotypen war bei den EmpfängerInnen wie folgt: II: 36,7%, IM: 43,2%, MM: 20,1%. Die Verteilung bei den SpenderInnen war II: 59,1%, IM: 34,4% und MM: 6,5%. Der Unterschied der PNPLA3-Genotyp-Frequenzen zwischen EmpfängerInnen und SpenderInnen war hoch signifikant (chi²-Test; p < 0,001). Die Genotypen von SpenderInnen und EmpfängerInnen wurden, wenn möglich, gematcht und der Einfluss des Spendergenotyps auf den klinischen Verlauf ausgewertet. Maßnahmen zur Risikoverminderung für PatientInnen mit schlechtem Genotyp werden evaluiert.

Zusammenfassung: Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der PNPLA3 Genotypfrequenzen zwischen SpenderInnen und EmpfängerInnen. Das heißt, PatientInnen, die eine Lebertransplantation benötigen, haben einen ungünstigeren Genotyp als die organ-gesunde Vergleichspopulation. Der Einfluss des Spendergenotyps auf das Langzeitüberleben und das Auftreten von Fibrose und Steatose nach Lebertransplantation wird ausgewertet. Das Wissen über den Spendergenotyp und ein höheres Risiko für eine raschere Entwicklung von Steatose und Fibrose ermöglicht bei diesen PatientInnen prophylaktische Maßnahmen und gezielte Risikoreduzierung und damit möglicherweise eine positive Beeinflussung des Verlaufs nach Lebertransplantation. Es kann damit ein weiterer Schritt in Richtung personalisierte Medizin gemacht werden.

24

KLINISCHE STUDIE ZUR SIMULATION, PLANUNG UND KONTROLLE DER BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MALIGNEN LEBERTUMOREN (CLINICIMPPACT)

M. Eibisberger¹, B. Schmerböck², H. Portugaller¹, H. Deutschmann¹, B. Leber², M. Moche³, J. Futterer⁴, P. Mariapan⁵, M. Pollari⁶, M. Kolesnik⁷, P. Vogelreiter⁸, P. Stiegler²

¹Universitätsklinik für Radiologie Graz; ²Universitätsklinik für Chirurgie Graz, Österreich; ³Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Leipzig, Deutschland; ⁴Radboud Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin Nijmegen, Niederlande; ⁵NUMA Engineering Services Ltd. Dundalk, Irland; ⁶Aalto Universität, Finnland; ⁷Fraunhofer Institut für intelligente Analyse und Informationssysteme St. Augustin, Deutschland; ⁸Technische Universität Graz, Österreich.

Hintergrund: Als Alternative zur Resektion oder Lebertransplantation von primären oder sekundären Lebertumoren haben sich im letzten Jahrzehnt sowohl im palliativen also auch im kurativen Setting minimalinvasive Tumortherapieverfahren etabliert. Die Radiofrequenzablation (RFA) fokaler Leberläsionen stellt dabei derzeit die verbreitetste Methode dar. Trotz zunehmender Expertise besteht oft ein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter und realer Ablationsnarbe. Gründe dafür sind individuelle Faktoren wie die Beschaffenheit des Lebergewebes, Leberperfusion, Tumortyp und –perfusion als auch die Nahbeziehung zu größeren Lebergefäßen und der Leberoberfläche, welche in herstellereispezifischen Protokollen nicht berücksichtigt und vom Operateur schwer abzuschätzen sind. Überbehandlungen mit erhöhtem Komplikationsrisiko (bis zu 9%) und eine Untertherapie mit erhöhtem Risiko für Lokalrezidive (bis zu 40%) sind die Folge. In einem Vorläufer-Projekt (IMPPACT) wurde anhand von RFA-Behandlungen bei Schweinelebern und ausgewählter klinischer CT-Datensätze ein Simulationsalgorithmus sowie Workflow entwickelt um die Planung, Durchführung und Validation der Eingriffe zu erleichtern. Ziel von ClinicIMPPACT ist die prospektive Evaluation des vorhandenen Simulationsalgorithmus und generiertem Workflows im klinischen Setting.

Methoden: Von Februar 2016 bis März 2017 sollen ca. 60 Patienten, für welche in einem lokalen Tumor-Board die Indikation zur RFA der Leber gestellt wurde, in die Studie eingeschlossen werden. Als Grundlage für das im Vorfeld der RFA generierte Lebermodell dienen ein Perfusions-CT sowie ein 3-phasisches CT des Abdomens. Alle RF-Ablationen erfolgen CT-gezielt. Das weitere Follow-Up erfolgt mittels 3-phasischer CT-Untersuchungen nach standardisierten Zeitintervallen (nach 1, 3, 6, 12 Monaten). Unter Verwendung quantitativer und semiquantitativer Parameter (Volumina, Dice-Score, Average absolut Error, RMS-Error und Volume-Overlap) erfolgt als primäres Outcome der Vergleich der simulierten Ablationsnarbe mit der realen Ablationsnarbe in der CT-Kontrolle nach einem Monat.

Ergebnisse: Erste Ergebnisse zeigen eine gute Prädiktion der Ablationsnarbe hinsichtlich Größe und Morphologie. Schwierigkeiten bezüglich der Registrierung prä-, peri- und postinterventioneller CT-Datensätze mit einem konsekutiven Offset zwischen simulierter und realer Ablationsnarbe konnten bei der Ablation in Seitenlagerung beobachtet werden. Phänomene wie sekundäre Leberinfarkte, die im derzeitigen Simulationsmodell nicht vorhergesagt werden können, sind weitere Fehlerquellen. (Tabelle 1; Abbildungen 1-3)

Schlussfolgerung: Erste Ergebnisse können bis September 2017 erwartet werden und werden eine detailliertere Betrachtung des vorhandenen Simulationsalgorithmus, der klinischen Umsetzbarkeit einer parallel zur Intervention durchgeführten Simulation, sowie möglicher Auswirkungen selbiger auf den Interventionsprozess erlauben.

25

LEBERTRANSPLANTATION IM HIGH-URGENCY KONTEXT – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

E. Braunwarth, H. Esser, B. Mutschlechner, R. Oberhuber, C. Margreiter, D. Öfner, S. Schneeberger, M. Maglione
Univ. Klinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie Innsbruck

Hintergrund: Die Lebertransplantation gilt als lebensrettende Behandlungsoption bei Patienten im ET high-urgency Status. Ziel dieser Arbeit ist es, aus den gewonnenen Erfahrungen mögliche Risikofaktoren bzw. beeinflussende Faktoren in Bezug auf das Langzeitüberleben, va. im dringlichen Setting zu analysieren.

Methoden: Retrospektive Analyse aller high-urgency Lebertransplantationen, die von 1992 bis 2015 an der Univ. Klinik für Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie durchgeführt wurden.

Ergebnisse: Es wurden 87 high-urgency Lebertransplantationen durchgeführt, davon waren 67,8% Ersttransplantationen (ET) und 32,1% Retransplantationen (Re-Tx). Das Patientenkollektiv umfasste 56,3% Männer und 43,7% Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 39,75 Jahren, einem Empfänger-BMI bei 22,6 und einem MELD-Score von 30. Die häufigsten Indikationen waren Fettleberzirrhose (13,8%), Virushepatitis (17,2%), Mb. Wilson (11,5%), Gallengangsstricture (8,0%) oder auch Retransplantationen infolge frühen Organversagens innerhalb von 30 Tagen nach elektiver Transplantation (2,3%). Das Spenderkollektiv umfasste Kadaverspender (97,7%) und Lebendspender (2,3%). Das durchschnittliche Spenderalter lag bei 44 Jahren, der Spender-BMI bei 23,75. Das 3-Jahres Patientenüberleben lag bei 66,7% bei Ersttransplantationen und bei 78,6% bei Retransplantationen (n.s.); das graft survival bei 70,8% bzw. 74,8%. (n.s.) In der Univariateanalyse zeigte sich kein signifikanter Risikofaktoren (piggy back Technik, Kalte Ischämiezeit, Gefäßkomplikationen, Art der Gallengangsnaht, Abstoßungsreaktion) bzgl. Patienten- bzw. graft survival. Hinsichtlich der Immunsuppression konnte ein signifikant längeres Patientenüberleben bei der Verwendung von FK gegenüber CyA (p = 0,000) und MMF gegenüber Azathioprin (p = 0,004) dokumentiert werden. Ebenso zeigte sich ein besseres Langzeitüberleben bei Verwendung von HTK gegenüber UW (n.s.).

Schlussfolgerung: Mit den angeführten Daten konnten keine wesentlichen chirurgischen Risikofaktoren bei der HU Lebertransplantation eruiert werden, jedoch konnten beeinflussende Faktoren wie die Wahl der Preservationslösung oder der Immunsuppression gezeigt werden.

26

THE ALBICC MODEL: A NEW PROGNOSTIC TOOL FOR PREDICTION OF SHORT-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH END-STAGE LIVER DISEASE

R. Stauber¹, J. Haas², D. Wagner³, D. Kniepeiss³, V. Stadlbauer¹, A. Ferlitsch⁴, K. Roedl⁵, V. Fuhrmann^{4,5}

¹Department of Internal Medicine; ²Department of Gynecology & Obstetrics; ³Department of Surgery, Medical University of Graz, Graz; ⁴Department of Internal Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Department of Intensive Care, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Background: The model for end-stage liver disease (MELD) was created as a prognostic tool comprising bilirubin, INR and creatinine for short term survival prediction of cirrhotic patients undergoing TIPS. More recently, inflammation markers such as leukocyte count or C-reactive protein (CRP) were identified as prognostic variables in the CANONIC cohort, a large cohort of cirrhotic patients with acute decompensation including acute-on chronic liver failure. The aim of

this study was to create a new prognostic tool for decompensated cirrhosis based on laboratory parameters linked to liver failure as well as inflammation markers.

Methods: We included 446 consecutive cirrhotic patients admitted with acute decompensation to the Medical University of Graz and Vienna between 2002 and 2008. Routine laboratory parameters including bilirubin, INR, creatinine, sodium, leukocyte count and CRP were obtained on admission. Transplant-free survival at day 90 was assessed. Patients with advanced hepatocellular carcinoma (beyond Milan criteria) were excluded from further analysis. Logistic regression analysis with backward elimination of variables was used to create a new prognostic model. The diagnostic accuracies of this model and of MELD score (UNOS modification) were assessed by ROC analysis.

Results: Multivariate analysis identified age, bilirubin, INR, creatinine, leukocyte count and CRP, but not sodium, as independent predictors of 90-day survival. The resulting prognostic model, i.e. the age-leukocyte-bilirubin-INR-creatinine-CRP (ALBICC) model, showed superior diagnostic accuracy for prediction of 90-day survival compared to MELD (AUROC [95% CI] ALBICC: 0.90 [0.87–0.93]; MELD: 0.87 [0.83–0.90]).

Conclusion: The ALBICC model is a new prognostic tool based on readily available laboratory parameters including inflammation markers that shows superior diagnostic accuracy for prediction of short-term survival as compared to MELD in patients with end-stage liver disease. External validation in large cohorts of cirrhotic patients is ongoing.

27

DER POSTOPERATIVE VERLAUF VON PATIENTINNEN NACH LEBERTRANSPLANTATION AUFGRUND VON NASH ODER KRYPTOGENER ZIRRHOSE

L.W. Unger¹, M. Herac², K. Stauer¹, A. Salat¹, G. Silberhumer¹, M. Hofmann¹, M. Trauner³, S. Rasoul-Rockenschaub¹, T. Soliman¹, T. Reiberger³, G.A. Berlakovich¹

¹Klinische Abteilung für Transplantation, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; ²Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien; ³Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Interne Medizin III, Medizinische Universität Wien

Hintergrund: Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) repräsentiert die hepatale Manifestation des metabolischen Syndroms und kann zur Leberzirrhose führen. Durch die international stetig zunehmende Prävalenz des metabolischen Syndroms repräsentiert die NASH Zirrhose mittlerweile eine führende Indikation zur orthotopen Lebertransplantation (OLT). Die Rezurrenz der NASH im Transplantat kann jedoch in bestimmten Fällen beobachtet werden, nicht nur durch die Konstitution des Empfängers sondern auch durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie. Zusätzlich gibt es viele Fälle in der Vergangenheit, in denen NASH Zirrhosen als kryptogene Zirrhose (CC) missinterpretiert wurden. Durch das zunehmende Bewusstsein für die Erkrankung in den letzten Jahren ist das Ziel dieser Studie, die Explanthistologien und den klinischen Verlauf nach OLT bei CC sowie NASH PatientInnen zu evaluieren.

Methoden: Alle PatientInnen, die wegen einer CC oder NASH Zirrhose gelistet und zwischen 01.01.2004 und 30.09.2015 transplantiert wurden, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. Der histologische NAS score und der nichtinvasive NAFLD fibrosis score wurden berechnet. Laborparameter und der klinische Verlauf wurden für 2 Monate nach OLT untersucht.

Ergebnisse: 2/14 PatientInnen (14.3%) welche aufgrund einer CC gelistet wurden, wurden als NASH reklassifiziert. Schließlich wurden 15 PatientInnen wegen einer NASH und 12 PatientInnen wegen einer CC transplantiert. Die Zahl der OLTs wegen NASH nahmen stetig zu ($n = 2$ zwischen 2004–2007 zu $n = 9$ zwischen 2012–2015) während die Zahl an CC Zirrhosen abnahm ($n = 6$ zwischen 2004–2007 zu $n = 2$ zwischen 2012–2015). Baseline Charakteristika zum Zeitpunkt der OLT waren in beiden Gruppen ähnlich, abgesehen von einem signifikant höheren Alter sowie BMI in der NASH Gruppe (59.1 (± 2.2) vs. 51.8 (± 2.9) years, $p = 0.05$; 27.7 (± 1.2) kg/m² vs. 24.3 (± 0.8) kg/m², $p = 0.0347$). Obwohl die Inzidenz an de-novo arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie ähnlich zwischen den Gruppen waren zeigte der NAFLD fibrosis score eine Tendenz zu erhöhten Werten bereits 6 Monate nach der Transplantation wohingegen die NAFLD fibrosis score Werte in der CC Gruppe stetig abnahmen.

Schlussfolgerung: Gemäß des nichtinvasiven NAFLD fibrosis scores scheint sich Leberfibrose bereits nach 6 Monaten in einigen NASH Patienten zu entwickeln. Daher sollte den metabolischen Komplikationen in diesem PatientInnenkollektiv besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

28

PATIENTEN MIT HEPATITIS C-ASSOZIIERTER ZIRRHOSE HABEN EINE GESTÖRTE ANGEBORENE IMMUNABWEHR

B. Schmerböck¹, B. Leber¹, M. Tawdrous², P. Stiegler¹, V. Stadlbauer², A. Horvath²

¹Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantationschirurgie; ²Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund: Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus (HCV) Infektion leiden oft unter den Spätfolgen einer dekompensierten Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms, welche in weiterer Folge die Hauptursachen für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation sind. Patienten mit Leberzirrhose und HCV als Ätiologie haben ein fünfmal erhöhtes Risiko für Infektionen im Vergleich zu gesunden Probanden haben. Wir untersuchten die angeborene Immunabwehr sowie das Auftreten von Infektionen dieser Patientengruppe im Vergleich zu PatientInnen mit Leberzirrhose anderer Ätiologien und gesunden Kontrollen.

Methoden: 80 Leberzirrhotikern mit unterschiedlichen Ätiologien (13 HCV, 44 Alkoholiker, 23 andere Ursachen) und 40 gesunden Kontrollen wurden untersucht. Das humorale Killing von Bakterien wurde analysiert und zusätzlich die Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten mittels Durchflusszytometrie gemessen. Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtet und das Auftreten von Infektionen dokumentiert.

Resultate: Zirrhotiker mit HCV zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen und Zirrhotikern mit anderen Ätiologien signifikant schlechteres bakterielles Killing durch Serum (Median: Gesund 11.0; HCV 633; Alkoholiker 15.0, Andere Ätiologien 11.0; $p < 0.0001$). Zudem wies diese Gruppe auch eine signifikant verminderte Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten auf (Median: Gesund 103.3; HCV 57.5; Alkoholiker 124.0, Andere Ätiologien 160.5; $p < 0.0001$). Die Nachbeobachtung der Patienten zeigte, dass 4 von 10 schweren Infektionen sowie 24 von 60 milden Infektionen in der Gruppe der HCV Infizierten auftraten.

Schlussfolgerung: Bei PatientInnen mit HCV Zirrhose ist sowohl die humorale als auch zelluläre Immunfunktion beeinträchtigt. Das kann die Ursache für die erhöhte Infektionsrate dieser Patientengruppe darstellen. Es ist daher notwendig, diese PatientInnen regelmäßig und genau auf Infektionen zu screenen. Ob PatientInnen mit HCV Zirrhose nach einer Lebertransplantation ein höheres Infektionsrisiko haben, muss noch untersucht werden.

29

FGF21 AND ITS CONNECTION TO ALCOHOL CONSUMPTION

P. Grande¹, A. Horvath¹, M. Wagner¹, P. Stiegler², V. Stadlbauer¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Division of Internal Medicine, Medical University of Graz; ²Department of Transplantation Surgery, Division of Surgery, Medical University of Graz

Introduction: Alcohol consumption is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. Fibroblast growth factor (FGF) 21 is involved in the regulation of nutrition by modulating food preferences. FGF21 overexpression reduces the preference for alcohol in a mouse model. In the light of alcohol dependency and resulting cirrhosis we hypothesized that in patients with alcoholic cirrhosis this feedback mechanism is disturbed.

Methods: In order to relate FGF21 expression to alcohol consumption we measured serum FGF21 levels and urine levels of ethylglucuronid (ETG) of 15 alcoholic cirrhotics, 15 cirrhotics with hepatitis C (HCV) and 8 healthy controls. Food frequency questionnaires were used to monitor food preferences.

Results: FGF21 levels are significantly higher in alcoholic cirrhotics still drinking alcohol compared to abstinent patients (median: 404.53 pg/ml to 134.68 pg/ml; $p = 0.014$). These differences are less pronounced in other types of cirrhosis and healthy controls. Fructose/glucose consumption was not associated with altered FGF21 levels irrespective of additional alcohol consumption.

Conclusion: Alcoholic cirrhotics show significantly higher serum levels of FGF21 in response to alcohol than other types of cirrhosis and healthy controls. It may be speculated that the inability to stop drinking even when facing fatal disease is based on a disturbed FGF21 feedback mechanism. We could not confirm the influence of sugar on FGF21 expression in cirrhotics.

30

LIVER RETRANSPLANTATION – THE INNSBRUCK EXPERIENCE

H. Esser, B. Mutschlechner, B. Cardini, R. Oberhuber, C. Margreiter, D. Öfner, S. Schneeberger, M. Maglione

Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery, Center of Operative Medicine, Innsbruck Medical University

Background: In view of the current shortage of donor organs orthotopic liver retransplantation (OLrT) remains controversial due to inferior outcomes compared to primary orthotopic liver transplantation (OLT). However, OLrT is the only option for patients with irreversible graft failure. Herein, we describe our experience with OLrT in adult recipients.

Methods: We performed a retrospective analysis of all consecutive adult OLrT performed at our centre between January 1st, 2000 and April 1st, 2016.

Results: In total 77 patients were included, 73 (94.2%) requiring a first OLrT and 4 (5.2%) second OLrT. 57 (74%) were male and 20 (26%) female recipients. 16 (20.8%) patients underwent early OLrT, 61 (79.2%) late OLrT. Reasons for early relisting were mostly arterial complications or primary non function. HCV recurrence or biliary complications were the most common indications for late OLrT. In 6 cases (7.8%) OLrT was combined with a simultaneous kidney transplantation. Median recipient age was 54 years (range 19–71), median MELD score was 21 (range 7–40) and median BMI was 23.7 (range 17–42). There were 39 (50.6%) male and 37 (48.1%) female donors with a median age of 43 years (14–75) and a median BMI of 24.6 (range 13–33). Cerebrovascular accidents were the cause of death in 41 (53.2%) and trauma in 26 (33.8%) donors. Median cold ischemia time was 9 h (range 3–18). An arterial conduit was performed in 14 recipients (18.2%). 1- and 5-year patient and graft survival rates following OLrT were 71.6% and 61.7%, and 67.6% and 60.3%, respectively. There were no significant differences in graft and patient survival between early and late, and between first and second OLrT. Multivariate analysis identified female recipient gender ($p < 0.001$) and post-transplant kidney failure ($p = 0.005$) as risk factors for worse patient and graft survival, and HCV recurrence as indication for OLrT ($p = 0.006$) for worse patient survival.

Conclusion: Despite poorer outcomes compared to primary OLT, OLrT represents in our experience an effective treatment strategy associated with good long-term survival. Interestingly, female recipient gender correlated with worse outcomes.

31 TREATMENT OF ANTIBODY-MEDIATED REJECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION – A CASE SERIES

K. Stauer¹, M. Herac², P. Munda³, G.A. Böhmig⁴, T. Soliman¹, G. Fischer⁴, M. Trauner², G. Berlakovich¹

¹Division of Transplantation, Department of Surgery, Medical University of Vienna; ²Department of Pathology, Medical University of Vienna; ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ⁴Division of Nephrology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ⁵Department for Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Vienna

Background: Antibody-mediated rejection (ABMR) after liver transplantation (LT) is increasingly gaining attention. It is associated with the presence of preformed donor-specific antibodies (DSA) or development of *de novo* DSA and may cause acute or chronic rejection resulting in early acute or chronic allograft failure. Although diagnostic criteria for AMR after LT have been sharpened, homogeneous recommendations for treatment strategies are still lacking.

Methods: Patients visiting our outpatient liver transplant service since Jan 2014 with suspected ABMR were included in the analysis and followed until June 2016. ABMR was diagnosed upon the presence of elevated transaminases/cholelasis, detectable anti-HLA DSA (MFI ≥ 1000), and liver histology. Other causes of post LT dysfunction were ruled out. Clinical presentation, efficacy of applied treatment strategies, as well as graft survival and patient outcome is reported.

Results: Six patients fulfilled the criteria for ABMR (m:f = 4:2, median age 54, range:43–61). Five of six patients developed ABMR within the first year after LT, one thereafter. Indication for LT was chronic hepatitis C or alcoholic liver disease in either half of patients. All patients developed significantly increased transaminases and cholelasis. As a first step, all of them received steroid bolus therapy and mycophenolic acid/mycophenolate mofetil (MMF) was added. Maintenance immunosuppression was switched to tacrolimus in four of six patients. Three of six patients now show stable graft function. In the remaining three patients further treatment with ATG and/or immunoadsorption/plasmapheresis/IVIg was necessary. Despite this treatment, one patient had to be re-transplanted (no signs of rejection after re-LT for one year now). In the further two patients liver function and cholelasis significantly improved and both patients could be discharged, but died due to infections within the follow-up period.

Conclusion: ABMR in LT recipients, in contrast to T-cell mediated rejection is difficult to treat and may lead to acute or chronic rejection and graft loss. In case of response to steroids and MMF outcome is favourable. Since ABMR is rather rare, registers and multi-centre studies are needed to better understand and ultimately successfully treat AMR after LT.

32

PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER ARTERIELLEN KOLLATERALEN IN LEBERTRANSPLANTIERTEN MIT GALLENGANGSSTENOSEN

A. Viveiros¹, E. Vettor², A. Finkenstedt¹, M. Effenberger¹, B. Schäfer¹, L. Dorn¹, H. Tilg¹, S. Schneeberger³, B. Glodny², H. Zoller¹, M. Freund²

¹Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck, Österreich;

²Universitätsklinik für Radiologie, Innsbruck, Österreich; ³Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation sind häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert und können durch eine gestörte hepatische arterielle Perfusion verursacht werden. Ziel dieser Studie war, die Prävalenz von Stenosen der Arteria hepatica und die prognostische Bedeutung von arteriellen Kollateralen in Lebertransplantierten mit Gallengangstenosen zu bestimmen.

Patienten und Methoden: Von allen 732 Patienten, bei denen zwischen 2004 und 2015 eine Lebertransplantation in unserem Zentrum durchgeführt wurde, 105 hatten dokumentierte biliäre Strikturen. Eine hohe Bildqualität der Arteria hepatica durch eine kontrastverstärkte computertomographische Untersuchung oder Katheter-Angiographie war bei 66 Empfängern vorhanden. Die biliären Strikturen wurden nach Lokalisierung als Anastomosenstenosen (bAS) oder nicht-Anastomosenstenosen (bNAS) eingestuft, und die Stenosen der Arteria hepatica mit oder ohne Kollateralen wurden bei den angiographischen Untersuchungen bewertet. Die klinischen, demographischen und laborchemischen Spender- und Empfängerdaten wurden retrospektiv analysiert und mit den radiologischen Befunden korreliert.

Ergebnisse: Die Prävalenz von Stenosen der Arteria hepatica in Lebertransplantierten mit Gallengangstenosen war 68%. 76% der Patienten mit bNAS hatten eine Stenose der Arteria hepatica (37/49). Dies war signifikant höher als bei Patienten mit bAS, wobei 47% (8/17) der Patienten eine Stenose der Arteria hepatica hatten ($p = 0,039$). Obwohl die Patienten mit bNAS und die Patienten, bei denen eine Stenose der Arteria hepatica vorlag, eine schlechtere Prognose zeigten, dies war nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu, Patienten mit arteriellen Kollateralen hatten eine signifikant höhere Gesamt- und Transplantatüberlebensrate.

Schlussfolgerung: Eine verminderte hepatische arterielle Perfusion ist häufig mit bNAS assoziiert, und korreliert weniger mit bAS. Während biliäre Strikturen und hepatische arterielle Stenosen einen negativen Einfluss auf die Prognose nach Lebertransplantation haben, erscheinen arterielle Kollateralen eine schützende Wirkung zu haben.

33

INZIDENZ INVASIVER FUNGALER INFEKTIONEN NACH LEBERTRANSPLANTATION – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

R. Unterpertinger¹, J. Sieger¹, S. Schneeberger², C. Bösmüller², M. Aigner³, C. Lass-Flörl¹, S. Eschertzhuber¹

¹Department für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität

Innsbruck; ²Department für Visceral-, Transplant- und Thorax- Chirurgie,

Medizinische Universität Innsbruck; ³Department für Hygiene und

Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund: Infektionen nach Lebertransplantationen (LTx) erhöhen Morbidität und Mortalität der Organempfänger. Klinisches Interesse kommt hierbei den invasiven fungalen Infektion (IFI) zu, welche 5–20% der PatientInnen nach LTx entwickeln. Besonders gefährdet sind hierbei PatientInnen mit einem Risikofaktor wie Retransplantation, MELD Score >20 , oder einem stationären Krankenhausaufenthalt unmittelbar vor der Transplantation (Inzidenz der IFI 36–50%). Die Durchführung einer selektiven vs. einer universelle antimykotische Prophylaxe ist Gegenstand der Diskussion.

Methoden: Es wurden retrospektiv Daten von 386 erwachsenen PatientInnen, die in den Jahren 2006 bis 2013 am Transplantationszentrum Innsbruck transplantiert wurden erfasst. Ausgewertet wurden Therapiekurven, welche Daten über die antimykotische Prophylaxe/Therapie lieferten sowie alle innerhalb der ersten 21 postoperativen Tage erhobenen mikrobiologische Befunde. Die Analyse erfolgte mittels ANOVA (SPSS 13.2), das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Ergebnisse: 335 (86,8%) aller PatientInnen zeigten weder eine Kolonisation noch eine invasive Infektion durch Pilze. Die Gesamtinzidenz der IFIs innerhalb der 386 PatientInnen betrug 10,1% (39 PatientInnen). Lediglich 16 (4,14%) aller untersuchten PatientInnen entwickelten eine IFI ohne ersichtlichen Risikofaktor. 13 (24%) PatientInnen erhielten eine Prophylaxe, obgleich sie keine Risikofaktoren aufwiesen. Von den 39 PatientInnen mit IFI wiesen 23 Risikofaktoren auf (8 (20,5%) Retransplantationen, 8 (20,5%) präoperative stationäre Behandlungen, 7 (17,95%) eine präoperative Behandlung auf einer ICU). Verantwortlich für die Kolonisationen waren *C. albicans* (6, 35%), *C. krusei* (3, 17,6%), *C. parapsilosis* (1,6%) sowie un spezifizierte Candidastämme (7, 41,2%). Es konnte 1 Kolonisation mit *A. fumigatus* beobachtet werden. IFIs wurden verursacht durch *C. albicans* (14, 29%), *C. glabrata* (6, 12,5%), *C. krusei* (4, 8%), *C. parapsilosis* (2, 4%) und durch un spezifizierter Candidastämme (22, 45,8%). *A. fumigatus* und *A. niger* verursachten jeweils eine IFI. Bei den Fällen mit den nachgewiesenen IFI erhielten 14 (36%) PatientInnen vor der Infektion eine antimykotische Prophylaxe.

Schlussfolgerung: Eine universelle Prophylaxe kann aufgrund der Gefahr der Resistenzentwicklung, der Kosten und des nicht beobachteten Nutzens auf die Gesamtmortalität nicht empfohlen werden. Die Entwicklung einer IFI bei 36% der PatientInnen trotz Prophylaxe stellt die verwendeten Antimykotika in Frage.

34

MYKOTISCHE ANEURYSMEN NACH TRANSPLANTATION

J. Kahn¹, S. Schaffellner¹, K. Tiesenhauer², S. Koter², E. Jakoby¹, H. Müller¹, D. Kniepeiss¹

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

Hintergrund: Infektionen nach solider Organtransplantation sind Hauptgründe für postoperative Mortalität und Morbidität. Eine seltene Komplikation ist die Entstehung von mykotischen Aneurysmen im Bereich der arteriellen Anastomosen. Diese stellen eine vitale Bedrohung dar. Risikofaktoren sind hohe Immunsuppression, intraoperative Eröffnung des GI-Traktes bei Donor oder Empfänger, biliodigestive Anastomose, biliäre Komplikationen und langer Intensivaufenthalt. In der Literatur wird die Inzidenz mit 0,3–1% bei Nierentransplantation, 0,3–2% bei Lebertransplantation angegeben, die Mortalität mit 69–100% bei Leber-, bis 50% bei Nierentransplantation, Grafterverlust nahezu 100% bei akuter Blutung.

Patienten: Patienten nach Nierentransplantation: (1) Bei einem 60-jährigen Patienten musste die Niere in der ersten Woche nach kombinierter Herz/Nierentransplantation aufgrund einer Thrombose explantiert werden. 3 Monate nach Nephrektomie kam es zur spontanen Ruptur der Arteria iliaca externa an der Insertionsstelle. (2) Bei einem 64-jährigen Patienten rupturierte die Iliakalarterie 2 Monate und 13 Tage nach Transplantation. 8 Tage nach Transplantation war eine Hemikolektomie wegen Colonperforation durchgeführt worden. (3) Beim dritten Patienten (männlich, 35) kam es 12 Tage nach der Transplantation zur akuten Ruptur der A. iliaca. Bei der Reoperation zeigte sich eine ausgeprägte lokale Infektion. Patient nach Lebertransplantation: (4) Bei einem 60-jährigen Mann, lebertransplantiert bei Budd-Chiari-Syndrom, kam es 2 Wochen nach Lebertransplantation zur spontanen Ruptur der A. hepatica. Klinik: Alle Patienten präsentierten sich im akuten hämorrhagischem Schock, alle waren hospitalisiert bei protrahiertem Verlauf lokaler Infektion.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Zeit zwischen Transplantation und Gefäßruptur betrug 47,5 Tage. Bei allen Patienten zeigte sich ein positiver lokaler Candida-Nachweis und aerob-anaerobe Mischinfektionen. Bei Patienten 1, 4 wurde in einem Notfall Eingriff das nekrotische Gefäßgewebe reseziert, und ein autologes Veneninterponat eingesetzt. Bei Patient 2 wurde die Gefäßläsion genäht, das Graft konnte erhalten werden. Bei Patient 3 wurde eine Transplantatnephrektomie durchgeführt, und der vaskuläre Defekt mit autologer V. saphena ersetzt. Das Graft konnte beim LTX-Empfänger und bei einem Nierenempfänger erhalten werden, diese zeigen aktuell eine gute Funktion, alle Patienten derzeit in gutem Allgemeinzustand.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit tiefen Wundinfektionen nach Organtransplantation muss immer an die lebensbedrohliche Komplikation eines mykotischen Aneurysma gedacht werden. Gezielte antimikrobielle Therapie ist obligat. Eine elektive operative Revision sollte erwogen werden. Bei notfallmäßiger chirurgischer Versorgung ist autologes Material die beste Option bei notwendigem Gefäßersatz.

35

FRÜHERKENNUNG EINER AKUTEN NIERENSCHÄDIGUNG BEI PATIENTEN NACH LEBERTRANSPLANTATION MITTELS NEUER URIN-BIOMARKER TIMP-2 UND IGFBP7

J. Schiefer¹, P. Lichtenegger¹, J. Stefaniak¹, G. Bertakovich², J. Mühlbacher², P. Faybik¹

¹Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Die akute Nierenschädigung (AKI) ist eine häufige Komplikation nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Früherkennung einer renalen Schädigung ist von großer Bedeutung hinsichtlich eines adäquaten präventiven und therapeutischen Managements. Nachdem die traditionellen Nierenretentionsparameter deutliche Limitationen in Bezug auf Früherkennung einer AKI aufweisen, wurden neue potenzielle Biomarker, wie TIMP-2 und IGFBP7, untersucht. TIMP-2 und IGFBP7 sind Urin-Biomarker des Zellyklusarrests. Ziel dieser prospektiven Studie war die Evaluation der Aussagekraft dieser neuen Biomarker in Hinblick auf die Prädiktivität einer Nierenschädigung in den ersten 48 h nach OLT.

Methoden: Vierzig Patienten mit terminaler Lebererkrankung wurden in diese prospektive Studie inkludiert. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, sowie mit vorbestehender Dialysepflichtigkeit wurden nicht eingeschlossen. Zu 4 definierten Zeitpunkten (TP) (TP0: Anästhesie-Einleitung, TP1: Ende OLT,

TP2: 1.postoperativer Tag, TP3: 2.postoperativer Tag) erfolgten gepaarte Urin- und Blutabnahmen. Die AKI-Inzidenz wurde anhand der AKIN-Kriterien bestimmt. Die Detektion der Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 im Urin erfolgte mit dem NephroCheck(NC)-Test (Astute 140[®]Meter). Der NC-Test ist ein Analyseverfahren, welches auf dem ELISA-Prinzip basiert und einen Risiko-Score für AKI kalkuliert.

Ergebnisse: Von den 40 inkludierten Patienten entwickelten 16 (40%) AKI-Stadium II oder III und 6 (15%) bedurften einer Nierenersatztherapie innerhalb von ersten 48 h post OLT. Kein signifikanter Unterschied konnte in der ROC-Analyse zu TP0 und TP1 zwischen dem NC-Test-Ergebnis und Serum-Kreatinin-Werten (Cr) hinsichtlich Entwicklung von AKI II oder III innerhalb der ersten 48 Stunden nach OLT detektiert werden. Kreatinin zeigte vielmehr zum TP2 eine bessere Prädiktivität (AUC 0.83; CI 0.68–0.93) als der NC-Test (AUC 0.51; CI 0.34–0.67). Einzig am 2.postoperativen Tag (TP3) zeigten beide Tests eine ähnliche Vorhersagekraft für AKI II und III (s-Cr: AUC 0.90; CI 0.76–0.97; NC-Test: AUC 0.70; CI 0.54–0.84).

Schlussfolgerung: TIMP2 und IGFBP7 zeigten keine Überlegenheit hinsichtlich früher Detektion von AKI II und AKI III gegenüber den klassischen Nierenretentionsparameter bei OLT-Patienten. Die Klärung der tatsächlichen klinischen Bedeutung dieser Biomarker in Bezug auf Früherkennung, Diagnose und therapeutischer Konsequenzen erfordert weitere Studien.

36

ANÄMIE NACH NIERENTRANSPLANTATION UND BEI CHRONISCH NIERENKRANKEN: PRÄVALENZ, MANAGEMENT IN ASSOZIATION ZUR GFR

L. Zimmerhackl, L. Rendens, C. Schmaderer, D. Steubl
Klinikum rechts der Isar, Abteilung für Nephrologie, Technische Universität München

Hintergrund: Eine Anämie findet sich in Abhängigkeit von der eGFR bei chronischer Niereninsuffizienz aber auch nach Nierentransplantation. Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz und das Management der Anämie bei Nierentransplantierten im Vergleich zu chronisch Nierenkranken in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu analysieren.

Methoden: Es wurde eine retrospektive, monozentrische Datenerhebung von 192 Nierentransplantierten (=NTx-Pat.) und 269 chronisch Nierenkranken (=CKD-Pat.) durchgeführt. Dazu wurden die Hämoglobin-Werte (Hb-Wert) als Anämie-Parameter für den Verlauf innerhalb der ersten neun Monate nach der Transplantation und Einflussfaktoren auf die Anämie (Medikamente, Nierenfunktion (eGFR)) erhoben und mit CKD-Patienten gleicher eGFR verglichen. Es wurden multivariable Regressionsanalysen mit den abhängigen Variablen „Hb-Wert neun Monate post-Tx“ beziehungsweise „aktuelle Hb-Werte der CKD-Pat.“ durchgeführt.

Ergebnisse: Vor der Transplantation liegt der Durchschnitts-Hb bei 11,9 g/dl (Standardabweichung: 1,74; n = 183), einen Monat post-Tx bei 10,8 g/dl (Standardabweichung: 1,74; n = 183) und neun Monate post-Tx bei 12,7 g/dl (Standardabweichung: 1,86; n = 183). In der Regressionsanalyse besitzen die Parameter Transplantation vs. keine Transplantation, das Geschlecht, die EPO- (Erythropoetin) Therapie, die RAAS- (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) Inhibition und die eGFR einen signifikanten Einfluss auf den absoluten Hb-Wert. Für die Hb-Differenz (neun zu einem Monat post-Tx) ergaben sich laut multivariable Regressionsanalyse keine signifikanten Einflüsse. Bei einer GFR von 20 (±5) ml/min findet sich nach NTx ein Hb-Wert von 12,3 (±2,08) g/dl; n = 46 und bei CKD-Pat. ein Hb-Wert von 11,0 (±1,51) g/dl; n = 32 (MW ± SD). Formal findet sich eine Anämie (Grenzwerte jeweils 12 g/dl bei Frauen, 13 g/dl bei Männern) bei 56,52% der NTx- und 87,5% CKD-Patienten. Bei einer GFR von 40 (±5) ml/min findet sich in beiden Gruppen (NTx-Pat. n = 39; CKD-Pat. n = 38) ein mittlerer Hämoglobinwert von 13,0 (±1,92 bei NTx und ±1,73 bei CKD) g/dl, wobei 38,46% der NTx-Pat. und 34,2% der CKD-Pat. eine Anämie aufweisen. In beiden GFR-Untergruppen erhielten mehr NTx-Pat. als CKD-Pat. Erythropoetin (GFR 20 ml/min: 37% vs. 22%; GFR 40 ml/min: 33% vs. 0%).

Schlussfolgerung: In Bezug auf die gleiche eGFR unterscheiden sich Nierentransplantierte und CKD-Patienten hinsichtlich der Prävalenz und dem Management der Anämie. Dies sollte gegebenenfalls bei einem eGFR-abhängigen Management mit berücksichtigt werden.

37

IS COPEPTIN A PREDICTOR OF MORTALITY IN RENAL DYSFUNCTION?

B. Leber^{1,2}, W. Ribitsch³, G. Schilcher^{3,4}, B. Obermayer-Pietsch⁵, A. Horvath⁶, B. Schmerböck¹, M. Tawdrous⁶, P. Stiegler¹, V. Stadlbauer⁶

¹Department of Surgery, Division of Transplantation Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria; ²Centre for Biomarker Research in Medicine (CBmed), Graz, Austria; ³Department of Internal Medicine, Clinical Division of Nephrology, Medical University of Graz, Graz, Austria; ⁴Department of Internal Medicine, Intensive Care Unit, Medical University of Graz, Austria; ⁵Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Medical University of Graz, Austria; ⁶Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Background: Copeptin is a stable surrogate for vasopressin, a hormone responsible for osmoregulation and vasoconstriction that has been shown to predict survival in patients with acute and chronic heart failure. Copeptin levels are associated with kidney function. The aim of our study was to investigate the predictive power of Copeptin to predict mortality of patients with different stages of kidney dysfunction.

Methods: Pre-dialytic patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3–5 ($n = 56$), patients with CKD stage 5 undergoing haemodialysis ($n = 32$) or peritoneal dialysis ($n = 28$), patients with acute renal failure ($n = 24$), patients after kidney transplantation ($n = 61$) and healthy controls ($n = 36$) were included in an observational study. Copeptin was investigated for its power to predict patient survival. Survival analysis was done by Cox regression and Log-Rank Mantel Cox test. Non-parametric data were compared by Mann-Whitney test. Bonferroni correction was used for multiple comparisons.

Results: Copeptin levels were significantly lower in controls (median: 5.75 pmol/l; Q1: 4.91 pmol/l, Q3: 9.97 pmol/l) compared to all patients (median: 34.48 pmol/l; Q1: 13.90; Q3: 80.44 pmol/l; $p < 0.0001$). Copeptin levels were similar in male and female patients as well as in patients with and without diabetes. The median time of follow up was 1016 days (Q1: 662 days; Q3: 1182 days). Patients with copeptin levels above 80.44 pmol/l (Q3 in patients) were significantly more likely to die during follow up compared to patients with copeptin levels below 80.44 pmol/l ($p < 0.0001$). Survival rates of patients with copeptin above 80.44 pmol/l were significantly lower in patients undergoing dialysis ($p = 0.0113$) and patients suffering from ARF ($p = 0.0060$) compared to patients with lower copeptin levels. In pre-dialytic patients and patients after kidney transplantation survival rates were similar in groups with Copeptin above 80.44 pmol/l and below 80.44 pmol/l.

Conclusion: These results suggest that copeptin may be a predictor of survival in patients on chronic dialysis treatment and in patients with acute kidney failure but not for pre-dialytic CKD-patients and patients after kidney transplantation.

38

SPLIT KIDNEY TRANSPLANTATION – EINE REALITÄT?

R. Langer, D. Cejka, R. Függer
Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Laut Literatur liegt die Häufigkeit von Hufeisennieren bei 1:500. Meist sind sie asymptomatisch und verursachen keine Komplikationen. Bekannt ist eine höhere Inzidenz bei Turner-Syndrom und Trisomie 18. Hufeisennieren zeigen ein erhöhtes Malignitätsrisiko z. B. für Wilms- und Transitionalzell-Tumore. Es werden häufiger Nierensteine, vesicoureteraler Reflux und Pyelonephritis bei dieser angeborenen Fehlbildung beschrieben.

Die Hufeisenniere als Spendeorgan stellt eine besondere Herausforderung an die Transplantationschirurgie. Hufeisennieren werden nicht allgemein akzeptiert und ihre Verwendung muss individuell entschieden werden.

Kasuistik: Über Eurotransplant hat unser Zentrum ein Nierenangebot von einer 50-jährigen Spenderin mit Hufeisenniere bekommen. Nach Eintreffen des Organs erfolgte bei uns initial ein Nativ-CT der steril verpackten Niere. Dabei zeigte sich, dass die beiden Nieren durch eine schmale Parenchymbrücke verbunden waren und somit eine gute Möglichkeit der chirurgischen Trennung bestand. Nach einer 2½ stündigen Präparation im gekühlten Zustand konnten die beiden Nieren so separiert werden, dass für die linke Niere insgesamt 4 Arterien mit Patch und 1 Vene sowie rechts 3 Arterien und 2 Venen als Gefäßanschlüsse präpariert wurden. Die linke Niere wurde von uns ohne Komplikationen erfolgreich verpflanzt, das aktuelle Kreatinin der Empfängerin liegt bei 1,6 mg/dl. Die rechte Niere wurde von mehreren Zentren abgelehnt und letztendlich nicht transplantiert.

Hufeisennieren können erfolgreich transplantiert werden, es braucht jedoch chirurgische Routine und eine gute Planung um diese oft technisch marginale Situation zu bewältigen.

39

HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION IN MARGINAL KIDNEY GRAFTS: PRELIMINARY RESULTS FROM A SINGLE CENTER

F. Messner, R. Oberhuber, B. Cardini, A. Weißbacher, C. Bösmüller, M. Maglione, C. Margreiter, D. Öfner, S. Schneeberger
Department für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinik Innsbruck

Background: Organ preservation is a crucial factor for the success of organ transplantation. Static hypothermic storage has long been the gold standard in organ preservation. Over the last decade however, machine perfusion has been more frequently used, not least in view of published data indicating decreased risk of delayed-graft function and one-year graft loss.

Patients and Methods: Between August 2015 and June 2016, 118 kidney transplantations have been performed. A total of 25 kidneys have been put on a hypothermic machine perfusion system (Lifeport®) prior to transplantation. 23 patients have been transplanted, four patients received a double-kidney transplant. In two of these patients, only one of the two kidneys was put on the pump.

Results: For all kidneys the mean time on the perfusion machine was 5,1 h ($\pm 2,4$). Mean total cold ischemia time was 16,2 h ($\pm 3,4$). Mean donor age was 56,1 ($\pm 15,4$) years and 56% of kidneys were from extended-criteria-donors. Initial resistance was 1,38 mmHg/ml/min ($\pm 0,92$) and dropped significantly over time to 0,28 mmHg/ml/min ($\pm 0,11$) respectively. Mean initial flow was 19,3 ml/min and improved to 96,8 ml/min before discharge from the machine. Delayed graft function occurred in 6 patients (30,4%) and mean creatinine level at discharge was 1,69 mg/dl ($\pm 0,72$). Three kidneys were lost, two (double-kidney transplantation) to a recurrence of primary disease, one due to a primary non-function.

Conclusion: Machine perfusion is a promising tool to assess kidney grafts prior to transplantation and shows highly promising results in terms of initial graft function and graft survival. Nevertheless further studies need to be conducted in order to fully benefit from the data obtained from perfusion machines.

40

DER EINFLUSS VON GESCHLECHT IN 152 NHBD-NIERENTRANSPLANTATIONEN

C. Sandurkov, I. Kristo, G. Silberhumer, K. Wimmer, T. Soliman, S. Rasoul-Rockenschaub, G. Berlakovich

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

Hintergrund: In mehreren Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede beim Ischämie-Reperfusionsschaden in Nieren beschrieben werden. Diese Studie untersucht, ob das Geschlecht von Spender und Empfänger einen Einfluss auf die verzögerte Transplantatfunktion (DGF), primäre Nicht-Funktion (PNF) und Transplantatabstoßung (<6 Monaten) nach Non-Heart-Beating-Donor Nierentransplantationen (NHBD-NTX) hat.

Methoden: 152 Empfänger und Empfängerinnen (weiblich: $n = 63$, männlich: $n = 89$), welche zwischen August 1984 und November 2014 in unserem Zentrum eine NHBD-Niere erhalten haben, wurden retrospektiv in geschlechts-gleichen und geschlechtsungleichen Gruppen verglichen: weibliche Spenderin auf weibliche Empfängerin (WW), weibliche Spenderin auf männlichen Empfänger (WM), männlicher Spender auf weibliche Empfängerin (MW), männlicher Spender auf männlichen Empfänger (MM).

Resultate: Spender und Empfänger hatten in 50% ($n = 76$) aller NBHD-NTX dasselbe Geschlecht (WW, MM). Alter, HLA-Mismatch, Warme Ischämiezeit (WIT), Kalte Ischämiezeit (KIZ), urologische und chirurgische Komplikationsraten waren in den Gruppen WW, WM, MW und MM vergleichbar. Transplantat-abstoßung [$n = 37$ (24,3%)] war gleichmäßig in allen 4 Gruppen vertreten ($p = 0,380$). PNF [$n = 14$ (9,2%)] kam tendenziell häufiger in geschlechtsungleichen NBHD-NTXs vor ($p = 0,092$). Bei genauer Analyse aller Gruppen (WW, WM, MW, MM) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,079$). DGF [$n = 102$ (67,1%)] war nicht mit Empfänger oder Spendergeschlecht allein assoziiert. Bei genauer Untersuchung zeigte sich jedoch, dass in der Gruppe WW signifikant weniger DGF vorkam als in allen anderen Gruppen WM, MW oder MM ($p = 0,005$).

Konklusion: Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf Transplantatabstoßung nach NBHD-NTX. Es konnte nur eine tendenzielle Häufung von PNF in geschlechtsungleichen NBHD-NTX beobachtet werden. Hingegen haben Frauen, die eine weibliche NBHD Niere erhalten haben, signifikant weniger DGF entwickelt als Frauen mit einer männlichen Niere und Männer mit einer weiblichen oder männlichen Niere. Dies ist mit anderen Studien vereinbar und deutet darauf hin, dass das weibliche Geschlecht und 17 β -Östradiol protektive Faktoren beim Ischämie-Reperfusionsschaden und in weiterer Folge bei der Entwicklung von DGF nach Nierentransplantationen sein dürften.

41

DIREKTER VERGLEICH ZWISCHEN HYPOTHERMER UND NORMOTHERMER EX-VIVO ORGANPRÄSERVATION ANHAND EINES SCHWEINENNIERENMODELLS

N. Vallant^{1,2}, F.W.K. Tam¹, B. Sandhu¹, N. Wolfhagen^{1,3}, C. Pusey¹, V. Papalois¹

¹Imperial College Renal and Transplant Centre, London; ²Department für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck; ³Erasmus Universität, Rotterdam

Hintergrund: Die normotherme ex-vivo Maschinenperfusion ist aktuell die vielversprechendste Methode, um in der Zukunft Organe in der Transplantation länger zu konservieren, zu evaluieren und zu präkonditionieren. Während in der Lebertransplantation klinische Studien mit dem Einsatz der sogenannten OrganOx-Metron™ Maschine bereits laufen, sind in der Nierentransplantation noch weitere experimentelle Studien notwendig, um die optimalen Bedingungen dafür zu schaffen. Hingegen konnte für die Niere ein eindeutiger Vorteil der hypothermen ex-vivo Maschinenperfusion im Vergleich zur statischen Präservierung auf Eis gezeigt werden sodass diese Methode bereits in vielen Zentren in der klinischen Anwendung steht. Da es an Daten eines direkten Vergleichs beider Methoden mangelt, war es Ziel dieser Studie, diese anhand eines ex-vivo Schweinenierenmodells zu akquirieren.

Methodik: 12 Nieren von 6 Spenderschweinen wurden nach einer warmen Ischämiezeit von 30 Minuten und einer kalten Ischämiezeit von 24 Stunden entweder für 4 Stunden normotherm ($n = 7$) oder hypotherm ($n = 5$) perfundiert und darauffolgend für 2 Stunden mit Vollblut reperfundiert. Physiologische Messwerte wie der Resistance Index (RI), die Perflussraten, sowie die Urinproduktion wurden verglichen. Weiters wurden mittels Blutgasanalysen der Sauerstoffkonsum und die Creatinin-Clearance ermittelt. Um den Ischämie-Reperfusionsschaden auf zellulärer Ebene beurteilen zu können, wurden die Expressionen proinflammatorischer Marker (TNF α , IL-1 β , EDN-1, NGAL) aus Gewebsbiopsien mittels RT-PCR, sowie aus Urin- und Perfluatproben mittels ELISA bestimmt. Weitere Gewebsbiopsien wurden in Paraffin eingebettet und histologisch begutachtet.

Ergebnis: Hypotherm perfundierte Nieren zeigten eine signifikant höhere Urinproduktion nach 60 min Reperfusion als normotherm perfundierte Nieren ($189,5 \text{ ml} \pm 73,5 \text{ ml SD}$ vs. $59,5 \text{ ml} \pm 45,2 \text{ ml SD}$, $p = 0,0286$). Funktionelle Parameter wie Sauerstoffkonsum, Resistance Index und Flussraten zeigten bessere Werte in hypotherm perfundierten Nieren, jedoch ohne Signifikanz. Die Expressionen der Inflammationsmarker nach Reperfusion waren in hypotherm perfundierten Nieren deutlich, und in normotherm perfundierten Organen nur moderat erhöht, für EDN-1 war der Unterschied signifikant ($p = 0,02$). Die histologische Evaluierung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Die hypotherme Maschinenperfusion ist eine gut etablierte und leicht anwendbare Methode für die ex-vivo Nierenpräservierung in der Organtransplantation. Die normotherme Nierenperfusion ist komplexer und in unserer Studie zeigt sich keine eindeutige Überlegenheit dieser Methode. Es bedarf daher weiterer Vergleichsstudien um zu untersuchen, welche Methode in der Nierentransplantation den größten Benefit zeigt.

42

OUTCOME VON PATIENTEN NACH NIERENTRANSPANTATION (NTX) MIT IMPLANTATION EINES DCD-GRAFTS (DONATION AFTER CARDIAC DEATH) IN GRAZ

S. Schaffellner¹, S. Zitta², J. Kahn¹, E. Jakoby¹, M. Sereinigg¹, D. Kniepeiss¹, A. Mauric², K. Artinger², A. Kirsch², H. Müller¹, A.R. Rosenkranz²

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

Einleitung: Weltweit herrscht ein Mangel an Spenderorganen. Ergänzend zur Entnahme von Organen nach dem Hirntod (DBD: Donation after Brain Death) werden zur Erweiterung des Organangebots daher in einigen Ländern des ET-Raums und Europas auch DCD-Spender (Donation after Cardiac Death) akzeptiert. Bei DCD-Spendern kommt es auf Grund des Kreislaufstillstandes in der „no touch“-Phase zur Ischämie mit konsekutiven Organschäden. Ein verzögertes Einsetzen der Organfunktion nach Transplantation kann die Folge sein. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse werden die Daten zu einer „delayed graft function“ (DGF) von DCD-Spendern erhoben.

Patienten und Methode: Seit 2013 wurden an unserer Abteilung 9 DCD Nieren akzeptiert. Die Organe dieser Non Heart-Beating Donors (NHBD) entstammten der Gruppe 3 laut Maastricht-Kriterien. Personen der Gruppe 3 liegen in der Regel auf Intensivstationen und ihr Tod ist absehbar, sodass die protokollgemäße Donor-Logistik gut planbar ist. Als Akzeptanzkriterien in unserem Zentrum gelten: Donoralter unter 65, keine relevanten Komorbiditäten und eine vorhersehbare kalte Ischämiezeit unter 20 h. Als Empfänger werden keine immunologischen Hochrisikopatienten gewählt.

Ergebnis: Das mittlere Donoralter war 55,4a (30–65), die mittlere „no touch“-Phase war 14,8 min (10–20). Die mittlere gesamte Ischämiezeit war 16,7 h (14–23) und die mittlere OP-Dauer 156 min (130–190). Von den Organspenden waren 5 männlich und 4 weiblich, unter den Empfängern waren 5 Frauen und 4 Männer, das mittlere Empfängeralter war 57a (45–68). Postoperativ kam es bei 6 (66,6%) Patienten zu einer DGF mit einer mittleren postoperativen Hämodialyse-Zeit von 11Tagen (1–28). 5 Patienten wurden mit Basiliximab

induziert, davon hatten 2 eine DGF. 4 DGF-Patienten hatten eine ATG – Induktion, bei einem Patient trat eine Abstoßung (BANFill) auf. Zum aktuellen Zeitpunkt haben 8 Empfänger eine akzeptable Nierenfunktion mit einem mittleren Kreatinin von 1,92 mg/dl (0,97–3,85) und einer mittleren GFR von 44,19 ml/min (13,1–81,5). Eine Nierenempfängerin verstarb 3 Monate nach NTX an einem Pleuraempyem und septischem Multiorganversagen.

Conclusion: Die Akzeptanz von DCD- Organen stellt eine Vergrößerung des Organpools dar. In der Literatur tritt bei 69,6% aller DCD- und bei 29,6% der DBD- Empfänger eine DGF auf (Gentil MA, Transplant Proc 2015). Das erwartete erhöhte Auftreten einer delayed graft function hat sich auch bei der vorliegenden geringen Fallzahl in unserem Zentrum bestätigt.

43

NIERENTRANSPANTATION BEI EINEM PATIENTEN MIT PRUNE BELLY SYNDROM

B. Nwoha¹, S. Zitta², S. Spindel³, P. Stiegler¹, K. Artinger², H. Müller¹, J. Kahn¹, A.R. Rosenkranz², D. Kniepeiss¹

¹Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie; ²Klinische Abteilung für Nephrologie; ³Klinische Abteilung für Plastische Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund: Das Prune Belly Syndrom ist ein angeborenes Symptom, welches durch das Fehlen von Bauchmuskulatur, schweren Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und beidseitigem Kryptorchismus gekennzeichnet ist. Die Inzidenz liegt zwischen 1:30000 bis 1:50000 und es sind überwiegend Jungen betroffen. Chronisches Nierenversagen und dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln sich bei 20–30% der Patienten. In der Literatur ist das durchschnittliche Alter bei Nierentransplantation mit 15 Jahren beschrieben. Eine Nierentransplantation im Erwachsenenalter ist bisher nicht dokumentiert.

Methode: Wir beschreiben den Fall eines 34-jährigen Patienten mit Prune Belly Syndrom und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Im Alter von 18 Jahren wurde wegen des beidseitigen Kryptorchismus eine Fowler-Stephens Operation durchgeführt. Der Patient hatte Schrumpfnieren sowie Blasenentleerungsstörungen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten. Mit 34 Jahren wurde er dialysepflichtig. Bei bestehender Transplantationsstauglichkeit stellte sich eine 32-jährige Frau als Lebendnierenspenderin zur Verfügung. Die Explantation ihrer linken Niere wurde laparoskopisch durchgeführt. Als Zugang für die Nierentransplantation wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt. Die Niere wurde an die rechte Arteria und Vena iliaca externa anastomosiert. Der Harnleiter wurde in Lich-Gregoire-Technik implantiert mit Schienung durch einen JJ-Katheter. Die Bauchdeckenrekonstruktion wurde mit einem Prolenenetz in Onlay-Technik verstärkt. Die immunosuppressive Therapie wurde nach dem Standardschema unseres Zentrums appliziert.

Ergebnisse: Der operative Verlauf war komplikationslos. Nach primär guter Funktion des Transplantates trat in der 2. Postoperativen Woche eine tubulointerstitielle T-zell vermittelte Abstoßung BANFF 2a auf. Nach erfolgreicher Abstoßungstherapie mit Kortison- und Thymoglobulin über 7 Tage konnten ein Kreatinin von 1,15 mg/dl und eine Diurese von 3500 ml pro 24 h bis zur Entlassung 3 Wochen nach der Transplantation erreicht werden. Hinsichtlich der Bauchdeckenrekonstruktion war der Patient beschwerdefrei und es traten keine mit dem Prolenenetz assoziierten Komplikationen auf.

Zusammenfassung: Bis jetzt gibt es keine in der Literatur dokumentierte Nierentransplantation bei erwachsenen Patienten mit Prune Belly Syndrom. Bei unserem Patienten wurde gleichzeitig mit der Nierentransplantation eine Bauchdeckenplastik durchgeführt. Der Patient ist 3 Monate nach der Transplantation in einem guten Allgemeinzustand mit einer guten Transplantatfunktion (Kreatininwerte 1,15 bis 1,30 mg/dl, eGFR 60–75 ml/min) und stabiler Bauchdecke.

44

A WEB-BASED AND USER FRIENDLY PLANNING TOOL TO PREDICT OUTCOME FOR PERCUTANEOUS MICROWAVE ABLATION OF LIVER TUMORS INCLUDING VALIDATION OF THE SIMULATION MODEL

M. Eibisberger¹, R.H. Portugaller¹, B. Schmerböck², H. Deutschmann¹, P. Stiegler²

¹Medical University Graz, Department for Radiology, Division for Interventional Radiology; ²Medical University Graz, Department for Surgery, Division for Transplantation Surgery

Background: The aim of our study was to develop and validate a web-based planning tool to predict outcome for percutaneous image-guided microwave ablation for liver tumors.

Methods: A web-based environment including a viewer and image segmentation and registration tool was developed. A simulation model was incorporated. Pseudo-anonymized scans of microwave procedures were used to validate the performance of the developed simulation model. First, the pre-interventional CT was uploaded and the liver and tumor were semi-automatically segmented. Next, intra-operative scans were uploaded and registered to the pre-operative images. This generated needle coordinates likewise to the original situation. After placing virtual needles using these coordinates, equipment parameters and treatment protocols were set. A

simulation was executed which estimated the microwave lesion. The physical (real) lesion was segmented using a 1-month post-microwave follow-up scan and quantitatively compared to the predicted lesion. Outcome measures of this comparison were the average absolute error (α) between the segmented (S) and simulated (Σ) lesion and the volumetric ratio called target overlap (φ_S). Underestimation of the simulated lesion is shown by $\varphi_S < 1.0$. Overestimation, where $S < \Sigma$, is indicated by large α and ($\varphi_S > 1$).

Results: Thirty-five cases were successfully tested and up to now five were used for validation. Mean (range) for φ_S and α (in mm) were $0,9414 \pm 0,2542$ and $2,9119 \pm 1,8772$ respectively.

Conclusion: We present a planning tool to predict outcome for percutaneous microwave ablation of liver tumors. Based on first validation results, further refinement of the simulation model is needed.

45

DIE BEDEUTUNG DES HARNWEGSINFEKTES FÜR DIE POSTOPERATIVE NIERENTRANSPANTATFUNKTION

B. Pappenreiter, R. Langer, R. Oberbauer, D. Cejka, R. Függer
Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie, KH Elisabethinen Linz, Österreich

Grundlagen: Harnwegsinfektionen sind häufige infektiologische Komplikationen nach Nierentransplantationen und sind ein wesentlicher Risikofaktor für das postoperative Outcome und die Organfunktion. Ziel dieser Studie war es, diesen Risikofaktor zu analysieren und eine mögliche Korrelation mit der Transplantatfunktion zu zeigen.

Methodik: Es wurde eine konsekutive NTX - Serie von 248 Patienten im Zeitraum von 01/2011 bis 12/2014 retrospektiv analysiert (mittleres Alter $52,6 \pm 12,9$ Jahre, 66,9% männlich und 33,1% weiblich), hiervon 42 (16%) Retransplantationen. 27% aller Transplantierten erhielten eine Lebendspende (davon 6,5% ABO inkompatibel). Die durchschnittliche KIZ lag bei 546 ± 350 min, Operationsdauer bei 166 ± 120 min. Überwiegend wurde die Niere in die rechte Fossa iliaca implantiert (56,1%). Bei 16,1% musste der Splint gewechselt werden. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei $15,7 \pm 7,2$ Tage mit einem Entlassungskreatinin von $2,64 \pm 2,15$ mg/dl. Ein unkomplizierter HWI lag in 50,8% vor, bei weiteren 9,0% (13 von 144) bestand eine Urosepsis oder eine Pyelonephritis. Ein Transplantatverlust im Beobachtungszeitraum (max 5 Jahre) kam in 10,1% ($n = 25$) der Gesamtfälle vor.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Transplantatverlust war in 64% ein HWI vorhanden, hier kam es zu keiner Signifikanz im Vergleich zu Patienten mit funktionierendem Transplantat. Eine Sepsis (Urosepsis oder Pyelonephritis) stellt ein signifikantes Risiko (RR 4,52) für einen Transplantatverlust dar. Patienten mit Transplantatverlust hatten in 20% eine Sepsis. Bei septischen Patienten wurde eine verlängerte Splintliegedauer von 135 ± 188 Tage beschrieben ($p = 0,004$), während bei Patienten mit HWI der Splint nach $84,5 \pm 97,0$ Tagen und bei Patienten ohne HWI nach $68,3 \pm 71,9$ Tagen entfernt wurde. Patienten mit einer Splintliegedauer von ≥ 60 Tage hatten in 52,6% der Fälle einen Harnwegsinfekt, jene < 60 Tage zeigten eine Harnwegsinfektionsrate von 53,1% (bei beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied). Betrachtet man jedoch die Sepsisrate, so zeigt sich dass 9,2% der Patienten mit einer Splintliegedauer von ≥ 60 Tage eine Sepsis bekamen, 2,5% bei einer Splintliegedauer von < 60 Tage zeigten eine Sepsis ($p = 0,0405$), somit besteht eine Signifikanz. Die kalte Ischämiezeit bei HWI-Patienten mit $638,2 \pm 1017$ min. zwar tendenziell länger als bei Patienten ohne HWI, erreichte jedoch keine statistisch signifikante Grenze. Jedoch war die KIZ bei Patienten mit Sepsis signifikant länger ($p = 0,0005$) als bei nicht septischen Patienten. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war bei septischen Patienten ($25,4 \pm 12,9$ Tage) länger ($p = < 0,0001$) als bei nicht-septischen oder HWI-Patienten. Von den Lebendspenderempfängern zeigten (27 von 67) 40,3% einen HWI, während von den Leichenspenderempfängern (99 von 181) 54,7% einen HWI zeigten. Dies war signifikant unterschiedlich ($p = 0,0467$).

Schlussfolgerung: Trotz einer hohen Inzidenz von postoperativen Harnwegsinfektionen verlaufen diese kontrollierbar. Es konnte gezeigt werden, dass Leichenspenden einen Risikofaktor für einen HWI darstellen. Septische Patienten haben ein signifikant höheres Risiko für einen Transplantatverlust, eine verlängerte Splintliegedauer und eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer, ebenso hat die kalte Ischämiezeit einen Einfluss auf die postoperative Sepsis. Generell kann man sagen, dass Patienten ohne HWI die kürzeste Splintliegedauer zeigen und eine Splintliegedauer von ≥ 60 Tage ein Risiko für das Auftreten einer Urosepsis oder Pyelonephritis ist.

46

EINE NEUE METHODE ZUR BESTIMMUNG UND MONITORING DES AMMONIAKS IN DER AUSATEMLUFT

R. Rgic-Mustafic^{1,2}, J. Kahn¹, M. Podbrega³, A. Holobar⁴, R. Stauber⁵, P. Ficker⁵, V. Stadlbauer-Köllner⁵, B. Nwoha¹, H. Müller¹, D. Kniepeiss¹

¹Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinik Ljubljana, Slovenien; ⁴Echo, d.o.o., Slovenija; ⁵Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund: Eines der toxischsten Produkte des Leberstoffwechsels welcher zur Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie führt ist der Ammoniak. Aktuell erfolgt die Bestimmung des Ammoniaks mittels Blutabnahme. Ein kontinuierliches Monitoring von Ammoniak ist daher nicht möglich. Alternativ zur Blut Analyse, könnte der neuentwickelte Ammoniak Mikroanalyser (Firma Echo d.o.o. Slowenien) eine neue Methode zur Bestimmung und zum kontinuierlichen Monitoring des Ammoniaks in der Ausatemluft darstellen. Ziel dieser Studie war die Testung des Messprinzips des Ammoniak Mikroanalyzers im klinischen Setting.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie wurden 40 Patienten an der Medizinischen Universität Graz im Rahmen ihrer Routinekontrolle oder während eines stationären Aufenthalts eingeschlossen. Es handelte sich um Patienten mit Lebererkrankungen (Child's Stadium A-C) sowie um Patienten nach Lebertransplantation. Die Ammoniakbestimmung in der Ausatemluft erfolgte mittels Ammoniak Mikroanalyser Prototyps. Diese Werte wurden mit den Ammoniakwerten in der Routineblutabnahme verglichen. Datenanalyse wurde mittels SPSS durchgeführt um Korrelation und Messfehler darzustellen.

Ergebnisse: Im Einzelfall konnte eine gute Korrelation zwischen dem Serumammoniak und den in der Atemluft gemessenen Ammoniakwerten gezeigt werden. In den ersten Testreihen und Auswertungen des gesamten Patientenkollektivs konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Ammoniak in der Atemluft und dem Ammoniak in der Blutabnahme nachgewiesen werden. Eine deutliche Korrelation bestand hingegen zu den Serumkreatininwerten.

Schlussfolgerung: Obwohl in der präklinischen Phase eine gute Korrelation zwischen applizierten und mittels Mikroanalyser gemessenen Ammoniak vorlag, zeigten sich in der klinischen Anwendung bei unseren Patienten Limitationen. Die Korrelation zwischen Ammoniak in der Atemluft und Komorbiditäten sowie Einflussfaktoren auf Ammoniakgehalt in der Ausatemluft (z.B. Rauchen, Luftfeuchtigkeit) sind noch zu evaluieren. Um genauere Korrelationen darzulegen sind weitere Studien mit höheren Patientenzahlen notwendig. Der Ammoniak Mikroanalyser könnte Vorteile bringen, wie die frühzeitige Therapie der hepatischen Enzephalopathie, ein kontinuierliches, nichtinvasives und patientennahes Ammoniak Monitoring.

47

A NEW PREDICTING CLINICAL TOOL FOR KIDNEY TRANSPLANTATION – LIVE TISSUE STAINING

A. Weissenbacher^{1,2}, M. Hermann³, J. Troppmair¹, D. Ötner¹, S. Schneeberger¹, R. Oberhuber¹

¹Center of Operative Medicine, Department of Visceral-, Transplant- and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck, Austria; ²Oxford Transplant Centre, Nuffield Department of Surgical Science, Oxford University, United Kingdom; ³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Medical University Innsbruck, Austria

Background: Methods to assess graft quality prior to transplantation are highly desirable for selection of suitable organs, avoidance of unnecessary surgical interventions and optimisation of clinical outcomes following kidney transplantation. The use of expanded-criteria donor kidneys demands careful pre-implantation assessment. However, histopathological analysis of the pre-transplant biopsy is time consuming. Our aim is to establish a rapid assessment tool of kidney quality and investigate its predictive value for the clinical use.

Methods: We started a prospective clinical trial in October 2015 to implement live confocal analysis as predicting tool in the clinical routine for deceased donor kidney transplantation. The stains used for confocal analysis are neither toxic, nor influencing the subsequent routine histological and immunohistological assessment. For this study, a semiquantitative score for quantification purposes has been created and is compared to/ correlated with the biopsy-histology result (using the Remuzzi score) and the clinical course of the recipients. The score displays the sum of viable cells divided by the number of dead cells per examined area (glomerulus, proximal and distal tubules; with an overall score of -3 (nonviable) up to +3 (100% viable)).

Results: So far, 12 kidney transplant recipients (four female (30.77%); two retransplantations (16.7%)) have been included in the trial and successfully transplanted. The median recipient age was 59.03 years; the median donor age was 61.04 years. Mean \pm SD cold ischemia time was 16.45 ± 3.7 h. The median score for the real time imaging results was +1 (-1 to +3). Two patients developed DGF (16.7%) with a score of 1 in both; there was no primary non

function. The mean \pm SD serum creatinine and serum urea at discharge were 1.78 ± 0.74 mg/dl and 73.33 ± 29.27 mg/dl. No organ has been discarded so far on basis of the imaging result.

Conclusion: After including the first patients in our clinical trial, we could demonstrate that the approach is feasible and safe and the real time imaging provided us detailed information about the organ quality.

48

FREISETZUNG VON MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR IN PROPORTION ZUR HEPATOZELLULÄREN SCHÄDIGUNG WÄHREND DER ORTHOTOPEN LEBERTRANSPLANTATION

J. Stefaniak¹, J. Schiefer¹, G. Berlakovich², D. Baron¹, P. Faybik¹

¹Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerzmanagement, Wien; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantation, Wien

Hintergrund: Experimentelle Studien haben das proinflammatorische Zytokin 'Macrophage Migration Inhibitory Factor' (MIF) als einen Mediator der hepatalen Ischämie/Reperfusion (I/R) Injury vorgeschlagen. In Menschen haben wir erhöhte MIF Serumkonzentration nach der Reperfusion während einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) nachgewiesen. In der aktuellen Studie untersuchten wir Zusammenhänge zwischen MIF und hepatozellulärer Schädigung in Patienten während und nach der OLT. Unsere Hypothese lautete, dass MIF von der Spenderleber freigesetzt wird, und die Konzentration des freigesetzten MIFs in Proportion zur hepatozellulären Schädigung des Spenderorgans steht. Zusätzlich nahmen wir an, dass die erhöhte MIF Serumkonzentration nach Reperfusion durch einen Einstrom des von der Spenderleber freigesetzten MIFs in den systemischen Kreislauf des Empfängers bedingt ist.

Methodik: Gemessen wurden die Konzentrationen von MIF, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanine-Aminotransferase (ALT), Laktatdehydrogenase (LDH), und Creatin-Kinase (CK) wurden im Effluent von 38 Spenderlebern, als auch im Serum von Patienten vor und nach Reperfusion des Transplantats während der OLT. Die Korrelationen zwischen den erwähnten Parametern wurden mittels Pearson Analyse berechnet.

Ergebnisse: Die MIF Konzentration im Effluent war 1000mal höher als jene im Serum vor der Reperfusion (58 [Interquartilsabstand 23–79] μ g/ml vs. 0.06 [Interquartilsabstand 0.03–0.07] μ g/ml). Die Effluentkonzentration von MIF korrelierte mit jener der Zellschädigungsmarker ALT (R = 0.51, p < 0.01), AST (R = 0.51, p < 0.01), LDH (R = 0.56, p < 0.01), und CK (R = 0.45, p = 0.01). Zehn Minuten nach der Reperfusion stieg die MIF Serumkonzentration auf 1.29 [Interquartilsabstand 0.71–1.76] μ g/ml (p < 0.001 im Vergleich zum Wert vor der Reperfusion) und korrelierte mit der MIF Effluentkonzentration (R = 0.65, p < 0.01). Interessanterweise waren die MIF Effluent- und Serumkonzentration in den sieben Patienten (18%), welche nach der OLT 'Early Allograft Dysfunction' (EAD) entwickelten deutlich höher als jene MIF Konzentrationen bei Patienten ohne EAD nach OLT.

Schlussfolgerung: Die humane Spenderleber setzt MIF in Proportion zur hepatozellulären Schädigung frei. Der Anstieg der MIF Serumkonzentration nach Reperfusion kann zum Teil durch einen Einstrom des aus dem Transplantat freigesetzten MIF erklärt werden. Messungen der perioperativen Effluent- und Serumkonzentration von MIF könnten in Zukunft für die Diagnose von EAD von Bedeutung sein.

49

MECHANISTIC ROLE OF CD40/CD40L ON T-CELLS IN THE FIELD OF TRANSPLANTATION

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

Section of Transplantation Immunology, Dept. 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 the mechanistic role of CD40 and CD40L in specific T cell subsets, in particular in conventional T cells vs. regulatory T cells.

Methods: Protein kinetic studies of CD40 and CD40L with α CD3/CD28 stimulated C57BL/6 splenocytes were performed. CD40+/- and CD40L+/- T cells were further analyzed by FACS for their different expression behavior of selected markers (Nrp1, Helios, CD62L, ICOS, CXCR3, CCR6). CD40 Knockout mice were used for allogeneic skin graft rejection experiments and the role of effector/memory (CD62L^{low}/CD44^{high}) subsets within this model was followed over time.

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 h. Notably, 40–50% of CD3+CD4+Foxp3+ cells expressed CD40L. 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. Skin graft experiments revealed that in the absence of CD40 in both donor and recipient, graft survival was only prolonged for additional 3 days. Interestingly, we could determine a difference in T cell priming and memory generation.

Conclusion: This preliminary 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 CCR6 expression which can be associated with a stronger capability for migration to inflammatory sites during immunological processes like graft rejection. The lack of CD40 in donor and recipients is associated with better skin graft survival but a disrupted memory T cells development.

50

IDENTIFICATION OF NKG2D AS SENEESCENCE MARKER IN ZERO-HOUR KIDNEY BIOPSIES IS INDICATIVE FOR CLINICAL OUTCOME

T. Resch¹, J. Günther¹, H. Hackl², A. Sattler³, S. Ebner¹, P. Ritschl³, M. Biebl³, R. Öllinger³, S. Schneeberger¹, G. Brandacher⁴, H. Schwelberger¹,

D. Stauch⁵, A. Pascher³, J. Pratschke³, K. Kotsch³

¹Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie,

Innsbruck, Österreich; ²Division of Bioinformatics, Biocenter Innsbruck,

Österreich; ³Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral- und

Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland;

⁴Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Vascularized Composite

Allotransplantation Laboratory, John Hopkins University School of Medicine,

Baltimore, MD, USA; ⁵ZTB Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie

Berlin, HLA Tissue Typing Laboratory, Berlin, Deutschland

The definition of biological donor organ age rather than chronological age seems obvious for the establishment of a valid pre-transplant risk assessment. We therefore studied gene expression for candidate markers in 60 zero-hour kidney biopsies. Compared with younger donors (n = 29, <55 years), elderly donors (n = 31, \geq 55 years) revealed strong mRNA expression by immunoproteasome subunits (PSMB8; p = 0.0004, PSMB9 and PSMB10; p < 0.001, respectively), HLA-DRB (p = 0.0030) or transcripts of the receptor NKG2D (p = 0.0046). Gene expression was validated in an independent donor cohort (n = 187) and the following groups were defined: (I) \leq 30 years (n = 37), (II) 31–54 years (n = 75) and (III) \geq 55 years (n = 75). Gene induction was confirmed in aged kidneys (Group III) for PSMB9 (p = 0.0080) and PSMB10 (p = 0.0017). Strikingly, transcripts of NKG2D revealed the highest gene induction in Group III vs. Group II (p = 0.0002) and Group I (p < 0.0001). Similar results were obtained for CDKN2A, but not for telomere length. NKG2D and CDKN2A mRNA expression was correlated with creatinine levels at 12 months after transplantation (p < 0.001 and p = 0.007). Univariate regression analysis showed significant predictive power regarding graft function at six and 12 months for NKG2D and CDKN2A however, only NKG2D remained significantly predictive in the multivariate model at 12 months (p = 0.022). Our results reveal novel candidate markers in aged renal allografts, which could be helpful in the assessment of organ quality.

51

EINE BISHER UNBESCHRIEBENE MUTATION IM MYH7 GEN BEI ZWEI VERWANDTEN HERZTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN MIT FAMILIÄRER DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE: EIN CASE REPORT

K. Freystaetter¹, M. Andreas¹, A. Aliabadi¹, K. Uyanik-Uenal¹, F. Laccone², A. Zuckermann¹

¹Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien,

Österreich; ²Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien,

Österreich

Hintergrund: Die dilatative Kardiomyopathie wird charakterisiert durch links- und/oder rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion. Eine genetische Komponente konnte bereits nachgewiesen werden, mit pathogenen Mutationen in über 30 verschiedenen Genen.

Methodik: Wir selektierten 16 herztransplantierte Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Kardiomyopathien und führten Next Generation Sequencing durch. Die Kardiomyopathie Gen Panel Analyse untersuchte 34 Gene, die bereits mit der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie in Verbindung gebracht wurden.

Ergebnisse: Wir konnten eine bisher nicht beschriebene Mutation des MYH7 Gens bei zwei herztransplantierten Patientinnen mit einer Verwandtschaft ersten Grades feststellen. Das MYH7 Gen kodiert die schwere Kette des beta-Myosins, welches im Myokard sowie im Skelettmuskel exprimiert wird und eine wichtige Rolle in der Herzmuskelkontraktion spielt. Beide Patientinnen wurden aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie herztransplantiert. Die Diagnose wurde mit der makroskopischen Analyse der explantierten Empfängerherzen bestätigt, welche in beiden Fällen stark dilatierte Ventrikel sowie Koronarien ohne arteriosklerotische Veränderungen zeigte. Patientin 1 wurde 1993 im Alter von 30 Jahren herztransplantiert. Die Sequenzanalyse zeigte einen

heterozygoten Basenpaaraustausch in der codierenden Sequenz des *MYH7* Gens von Guanin zu Thymin (c.3172G>T), welcher zu der Änderung der Asparaginsäure für Position 1058 der Aminosäuresequenz zu einem Tyrosin führt (p.Asp1058Tyr). Die gleiche Mutation konnte bei Patientin 2, der Tochter der ersten Patientin, identifiziert werden, welche 2009 im Alter von 16 Jahren herztransplantiert wurde.

Schlussfolgerung: Mehrere Mutationen des *MYH7* Gens wurden bereits mit der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie in Zusammenhang gebracht. Die bei unseren zwei verwandten Patientinnen identifizierte Veränderung wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben und wird weder in der 1000Genome Datenbank noch in der Exac Datenbank geführt, wurde von Computeralgorithmen jedoch als pathogen klassifiziert. Wir werden weitere Familienangehörige analysieren, um die Pathogenität dieser Mutation einzuschätzen und eine potentielle Risikostratifizierung für Betroffene zu ermöglichen.

52

INZIDENZ EINES CHRONISCHEN NIERENSCHADENS VOR HERZTRANSPLANTATION: EINE RETROSPEKTIVE SINGLE-CENTER-ANALYSE

K. Freystaetter¹, G. Boehmig², A. Aliabadi¹, R. Moayedifar¹, E. Osorio¹, K. Uyanik-Uenal¹, G. Laufer¹, A. Zuckermann¹

¹Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Die präoperative Evaluation potentieller Herztransplantations-Kandidaten ist eine Maßnahme zur Risikostratifizierung und Selektion geeigneter Patienten. Aktuelle Leitungs-Leitlinien erfordern eine eingehende Abklärung der Nierenfunktion im Vorfeld der Transplantation, auch in Hinblick auf die potenzielle Nephrotoxizität derzeit eingesetzter immunsuppressiver Schemata. Eine stark eingeschränkte Nierenfunktion (erechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 ml/min/1,73 m²) stellt eine relative Kontraindikation zur Herztransplantation dar. Allerdings wurde bislang für Herztransplantierte keine detaillierte systematische Analyse präoperativer Nierenparameter publiziert.

Methode: Unsere Studie inkludierte 341 Patienten, die zwischen 2005 und 2015 an der Medizinischen Universität Wien herztransplantiert wurden. Für diese Patienten erhoben wir retrospektiv funktionelle Parameter wie Serum-Kreatinin, eGFR und Proteinurie, und die Ergebnisse präoperativer Bildgebung (Sonographie, Abdomen CT). Gemäß errechneter GFR (eGFR, mittels CKD-EPI Formel) erfolgte eine Einteilung in Chronic Kidney Disease (CKD) Kategorien. Diese wurden in Relation zu den Ergebnissen zur Proteinurie und Pathologien aus bildgebenden Verfahren evaluiert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Die mediane eGFR war 59 ml/min/1,73 m² (min-max: 6–129 ml/min/1,73 m²). 47 Patienten (13,8%) fanden sich in CKD Gruppe 1, 118 in Gruppe 2 (34,6%), 81 in Gruppe 3a (23,8%), 74 in Gruppe 3b (21,7%), 15 in Gruppe 4 (4,4%) und 6 in Gruppe 5 (1,8%). Je nach Messmethode zeigte sich im Kollektiv eine massiv erhöhte Proteinurie in 10% (Protein-Kreatinin Ratio), 1% (24-Stunden Harn) und 1% (Harnstreifen), sowie eine mäßig erhöhte Proteinurie in 38% (Protein-Kreatinin Ratio), 30% (24-Stunden Harn) und 32% (Harnstreifen). Es wurde bei 202 (59%) Patienten eine Abdomensonographie, und bei 88 Patienten (26%) ein Abdomen-CT durchgeführt. Bei 25 (12%) Patienten zeigte sich in der Sonographie ein pathologischer Befund und bei 18 (20%) im CT. Die statistische Analyse zeigte eine signifikante Assoziation der Sonographie-Ergebnisse mit den jeweiligen CKD Gruppen (p < 0.001), jedoch keine signifikanten Ergebnisse für Proteinurie (p = 0.2) oder CT Ergebnisse (p = 0.09).

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen die Wichtigkeit der Evaluation der Nierenfunktion mittels multipler Methoden, insbesondere der Sonographie. Weitere Analysen sollen den Einfluss der pathologischen Befunde auf die Langzeitnierenfunktion nach Herztransplantation untersuchen.

53

ERSTE ERFAHRUNGEN MIT TACROLIMUS RETARD (ENVARUS) IN DER HERZTRANSPLANTATION

K. Uyanik-Uenal, R. Moayedifar, K. Freystaetter, E. Osorio, A. Aliabadi, T. Haberl, G. Laufer, A. Zuckermann

Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund: Tacrolimus Retard Formulierungen haben, durch ihre 1mal tägliche Einnahme, eine Verbesserung der Patientenadhärenz bei Leber- und Nierentransplantation gezeigt. Eine neue Formulierung (Envarsus) hat in prospektiven Studien eine erhöhte Bioverfügbarkeit und Absorption gezeigt. Unsere Untersuchung zeigt die ersten Erfahrungen mit Envarsus in der Herztransplantation.

Methode: Zwischen 11/2015 und 06/2016 wurden 25 Patienten von der normalen Tacrolimus Formulierung (Prograf) auf Retard Formulierung (Envarsus) umgestellt. Es wurden Gründe für den Switch, Dosis-, Spiegelveränderungen, Effizienz sowie Nebenwirkungsprofile und Nierenfunktion verglichen.

Ergebnisse: Von den 25 Patienten waren 16% (n = 4) weiblich, das mediane Alter beim Switch war 57 (25–75%: 51–65) Jahre. Die mediane Zeit bis zum

Switch war 26 (25–75%: 17–47) Monate nach der Transplantation. Die bisherige Nachbeobachtungszeit ist 96 (25–75%: 49–121) Tage. Zehn (40%) Patienten wurden aufgrund von Neuropathie, 7 (28%) auf Patientenwunsch, 6 (24%) wegen Tremor und 2 (8%) Patienten wegen Kopfschmerzen umgestellt. Die Medikamentendosis wurde nach Switch signifikant reduziert (3.96 ± 2.09 mg vs. 2.48 ± 1.29 mg; p < 0.001), während der Spiegel sich nicht signifikant änderte (7.26 ± 2.53 ng/ml vs. 6.39 ± 1.73 ng/ml; p = 0.106). Während der Nachbeobachtung kam es zu keinen Abstoßungsreaktionen. Die Kreatininwerte änderten sich nicht (1.44 ± 0.41 mg/dl vs. 1.41 ± 0.31 mg/dl; p = 0.537). Zwei (8%) Patienten mussten aufgrund von Unverträglichkeit wieder re-konvertiert werden. In 48% (n = 12) der Patienten wurden bei der „abstract deadline“ Untersuchungen bezüglich der Verbesserung von Nebenwirkungen durchgeführt. Bei 67% der Patienten mit Tremor und 50% der Patienten mit Kopfschmerzen kam es zu einer Verbesserung der Symptome, während nur 33% der Patienten mit Neuropathie eine Verbesserung der Symptome erlebten.

Schlussfolgerung: Diese preliminäre Analyse zeigt, dass die Konvertierung auf die neue Tacrolimus Retard Formulierung (Envarsus) mit einer Reduktion der Medikamentendosis bei gleichbleibenden Spiegeln assoziiert ist. Es kam zu keinen Abstoßungen und die zur Konversion führenden Nebenwirkungen zeigten unterschiedliche Verbesserung.

54

GUT PERMEABILITY AND NEUTROPHIL FUNCTION IN SECONDARY SCLEROSING CHOLANGITIS OF CRITICALLY ILL PATIENTS

M. Tawdrous¹, A. Horvath¹, B. Schermböck², B. Leber², W. Spindelböck¹, G. Fauler³, T. Stojakovic³, P. Stiegler², V. Stadlbauer¹

¹Medical University of Graz, Division of Gastroenterology and Hepatology;

²Medical University of Graz, Division of Transplantation surgery; ³Medical University of Graz, Division of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics

Background: Secondary sclerosing cholangitis of critically ill patients (SSC-CIP) is a chronic progressive disease of the biliary tract. Consequences are cholestasis, infections and the development of biliary cirrhosis. The cause of SSC-CIP is unclear and a cure can only be achieved through liver transplantation. We hypothesize that altered gut permeability may be a reason for the development of SSC-CIP that induces an altered innate immune system.

Methods: Patients with SSC (n = 10) and healthy controls (n = 21) were investigated. Serum bile acids (assessed as unconjugated acids, taurine and glycine conjugates) were measured by high resolution mass spectrometry. A ready-to-use ELISA was used to detect DAO in serum and Zonulin and Calprotectin in stool samples. Neutrophil function (oxidative burst and phagocytosis) was measured by flow cytometry.

Results: SSC patients show a significantly higher abundance of serum bile acids (unconjugated acids (p = 0.023), taurine (p < 0.001) and glycine conjugates (p = 0.023)) compared to controls. DAO (Median = 17.53 U/ml; p = 0.003), Zonulin (Median = 289.05 ng/ml; p = 0.048) and Calprotectin (Median = 80.13 µg/ml; p = 0.000) are also significantly higher in SSC patients than in healthy controls (9.36 U/ml; 66.43 ng/ml; 41.31 µg/ml respectively). SSC patients show a significantly higher percentage of primed neutrophils than healthy controls (p = 0.004).

Conclusion: SSC-CIP patients have elevated serum bile acid levels as expected in cholestasis. Furthermore our results indicate that SSC-CIP patients have altered gut permeability and increased neutrophil priming. However, it still remains unclear if this is a cause, a consequence, or a manifestation of the disease.

55

LONG-TERM OUTCOME AFTER COMBINED KIDNEY-PANCREAS RECIPIENTS WITH MINIMIZED IMMUNOSUPPRESSION: A SINGLE CENTER REPORT

C. Bösmüller¹, F. Messner¹, C. Margreiter¹, R. Oberhuber¹, R. Öllinger², D. Oefner¹, M. Maglione¹, S. Schneeberger¹

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

²Department of General Surgery, Charité Virchow Hospital, Berlin, Germany

Objective: We retrospectively analyzed long-term pancreatic and renal graft function, patient and graft survival and major complications after combined pancreatic-kidney transplantation (SPK) and Tacrolimus (Tac) or Cyclosporine A (CyA) monotherapy. Between 1979 and 2015 performed at our center, 7 out of 489 SPKs patients were converted to Tac (n = 6) or CyA (n = 1) monotherapy in response to hematologic side effects (n = 6) or biopsy-proven BK-nephropathy (n = 1). Prior to monotherapy, patients were treated with Tac plus MMF (n = 5) or Tac plus Rapamycin (n = 1, study) or Tac-monotherapy (study, converted to CyA due to idiopathic thrombopenia), respectively, for a period of 62.1 (30–144) months (mean).

Results: At 133 (48–205) months all patients are alive with a stable pancreatic and renal function (mean creatinine 1.7 mg/dL ± 0.7 SD, blood glucose 97.1 mg/dL ± 12.2 SD, HbA1c 5.3% ± 0.3 SD, C-peptide 4.2 ng/L ± 2.1 SD, Tac-/CyA -level 5.6 ± 1.8 SD/107 ng/mL). All major complications (urosepsis, incisional hernia, portal vein thrombosis, bleeding telangiectasia of graft duodenum, idiopathic portal hypertension, mild acute rejection, idiopathic

thrombopenia, $n = 1$ each) were controllable. In one patient a biopsy proven acute vascular rejection (at month 33 within Tac-monotherapy, 155 month post transplant, C4d negative) was treated by adding MMF (discontinued after 6 weeks due to leucopenia and diarrhea) plus prednisolone (discontinued after 5 weeks for severe skin dystrophy). No antibody mediated rejection was observed. The most recent DSA screening was negative in 2 patients and is missing for logistic reasons in 5.

Conclusion: Late after SPK, Tac-/CyA monotherapy seems to be feasible in patients suffering from side effects of non-CNI immunosuppressants. Cautious dose adjustments, careful trough level monitoring and particular attention to strict adherence to the drug treatment may be particularly relevant in this context.

56

THROMBOZYTENREFRAKTÄRITÄT DURCH ANTI-HPA 3A BEI ZUSTAND NACH ALLOGENER BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION: EIN FALLBERICHT

S. Macher¹, W. Zinke-Cerwenka², U. Posch¹, S. Ulrich¹, S. Sipurzynski¹, H. Greinix², P. Schlenke¹

¹Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Graz; ²Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund: Thrombozytenrefraktärität ist definiert als wiederholtes Ausbleiben eines adäquaten Therapieerfolges (Thrombozytenanstieg als Surrogatmarker) nach Thrombozytentransfusion; diese kann immunologisch oder nicht immunologisch bedingt sein. Bei den immunologischen Ursachen handelt es sich in erster Linie um Alloantikörper gegen HLA Klasse I Merkmale (HLA A- und B-Antigene), in zweiter Linie um Alloantikörper gegen humane Plättchenantigene (HPA), meist jedoch in Kombination mit HLA Antikörpern. Das alleinige Vorkommen von HPA Antikörpern als Ursache für eine Thrombozytenrefraktärität ist sehr selten. Wir berichten von einem aktuellen Fall eines Patienten mit Thrombozytenrefraktärität aufgrund eines isolierten, stark positiven Alloantikörpers gegen HPA 3a drei Jahre nach allogener Blutstammzelltransplantation (SZT).

Fallbericht: Der 63 jährige Patient wurde im Juni 2013 mit peripheren Blutstammzellen (Dosis $6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG) seiner HLA-identen Schwester (10/10-match) wegen einer AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen transplantiert. Im Rahmen der Aplasie nach SZT wurden dem Patienten 10 Erythrozytenkonzentrate (EK) und 6 Thrombozytenkonzentrate (TK) verabreicht. Drei Monate nach der SZT erlitt der Patient eine akute Graft-vs.-Host Erkrankung (GvHD) des Gastrointestinaltraktes, sank mit den Blutbildwerten und erhielt erneut 6 EK und 1 TK. Danach erfolgte keine weitere Blutkomponentensubstitution bis Juni 2016. Zu diesem Zeitpunkt präsentierte sich der Patient mit Hautblutungen und einer Thrombozytenzahl von $<10.000/\mu\text{l}$. Nach Verabreichung von 2 TK stiegen die Thrombozytenwerte des Patienten von 2000 auf nur $10.000/\mu\text{l}$ an, sodaß eine weitere TK Substitution erforderlich wurde. Am folgenden Tag wurde der für den ausbleibenden Therapieerfolg verantwortliche Anti-HPA 3a Alloantikörper nachgewiesen (ELISA, PAK 12[®], Immucor), woraufhin ein kompatibles Einzelspender-Apherese-TK (homozygot HPA 3bb) verabreicht wurde. Nach Erhalt dieses TK stiegen die Thrombozytenwerte des Patienten von 10.000 auf $61.000/\mu\text{l}$ an und blieben für weitere 4 Tage $>20.000/\mu\text{l}$. Danach wurde mit einem weiteren HPA-3bb TK erneut ein Thrombozytenwert von $62.000/\mu\text{l}$ erreicht. Die aktuelle Genotypisierung (PCR-SSP, HPA-ready gene[®], Innotrain) aus peripheren mononukleären Zellen des Patienten vom Juni 2016 zeigte den Genotyp HPA 3ab, dieser Befund wurde auch von kryokonserviertem DNA Material des Patienten vom Zeitpunkt vor SZT erhoben. Die HPA-Typisierung der Geschwister-Spenderin hingegen zeigte den Genotyp

HPA 3bb. Zeitgleich entwickelte sich ein Rezidiv der Grunderkrankung mit Zunahme der Blasten im Knochenmark.

Schlussfolgerung: Der Refraktärzustand auf Thrombozytentransfusionen wurde durch HPA 3a Alloantikörper bedingt, die von Spenderlymphozyten nach allogener SZT gebildet wurden als der Patient ein Rezidiv der AML erlitt. Die Thrombozytenversorgung des Patienten ist nur mit individuell ausgesuchten TK-ApheresespenderInnen, die das korrespondierende HPA 3a Merkmal nicht tragen (homozygot HPA 3bb), erfolgreich.

57

SEQUENTIAL MATERNAL LYMPHOCYTE INFUSIONS FOLLOWED BY UNCONDITIONED TCRAB/CD19-DEPLETED PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH A NOVEL WISKOTT-ALDRICH-LIKE SYNDROME

M.G. Seidel¹, L. Dupré^{2,3,4}, L. Pfajfer^{2,3,4}, T. Hirschmugl², R. Ulreich⁵, C. Ciment⁵, C. Urban¹, K. Boztug^{2,6,7}, W. Schwinger¹

¹Division of Pediatric Hematology-Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Graz, Austria; ²CeMM research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Medical University Vienna, Austria; ³INSERM, UMR1043, Centre of Physiopathology of Toulouse Purpan, Toulouse, France; ⁴Toulouse III Paul-Sabatier University, Toulouse, France; ⁵Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Graz, Austria; ⁶Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Austria;; ⁷CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases, Vienna, Austria

Markus G. Seidel, Loïc Dupré and Laurène Pfajfer are contributed equally and should be considered *aequo loco*.

Background: Perinatal cytomegalovirus (CMV) infection imposes a major threat to organ development and life in individuals with combined immunodeficiency (CID). The applicability of stem cell transplantation (SCT), as a treatment of choice for CID, depends on the patient's clinical status.

Patient and Methods: We report the case of an infant from Turkish consanguineous parents with encephalitis, enterocolitis, thrombocytopenia and severe perinatal CMV infection leading to pneumonitis necessitating mechanical ventilation.

Results: Next-generation sequencing targeted to >350 immunodeficiency-associated genes revealed a novel mutation in *WIPF1*, the gene encoding the Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WASP)-interacting protein (WIP). As in a precedent patient¹, *WIPF1* mutation resulted in a simultaneous loss of WIP and WASP in lymphocytes. Due to severe comorbidity, the patient was ineligible to the standard treatment for WAS, i.e. myeloablative conditioning and allogeneic SCT. Instead, sequential donor lymphocyte infusions (DLI, $1-3 \times 10^6$ T cells/kg) from the HLA-identical mother, who had successfully cleared peripartur CMV infection, were applied and tolerated well. Importantly, CMV load decreased and clinical symptoms improved. Upon establishment of a mixed T cell donor chimerism $>10\%$ 20 weeks later, peripheral blood SCT was performed (2×10^7 CD34/kg and 2×10^7 TCRgdCD3+/kg) without chemo- or serotherapy, aiming at full engraftment.

Conclusions: Our study therefore identifies a novel *WIPF1* mutation leading to a severe WAS-like immunodeficiency. Because full intensity conditioning before SCT was not feasible, and reduced SCT pretreatment is not recommended in WAS, we pursued a sequential DLI/TCRabCD19-depleted SCT approach to decrease disease burden from CMV and immune dysregulation.