

- Skriptum -

Klinische abdominelle Transplantation und Multiorganentnahme an der Universitätsklinik für Chirurgie am AKH Wien

verfasst von Dr. Martin W. Bodingbauer

Das Manuskript folgt der Abfolge einer Organspende mit anschließender Implantation der Transplantate. Die einzelnen Kapitel geben einen Überblick über die Teilbereiche der klinischen abdominellen Transplantation. Die Verpflanzung thorakaler Organe wird in diesem Skriptum nicht behandelt.

Die SOPs (Standard Operating Procedure) der „Klinischen Abteilung für Transplantation“ am AKH Wien wurden in diesem Skriptum mitberücksichtigt.

Inhaltsverzeichnis

I. Generelle Eignung zum Organspender	S. 3
II. Widerspruchslösung – die rechtliche Grundlage der Organspende	S. 4
III. Hirntoddiagnostik	S. 6
IV. Ethik der Transplantation	S. 9
V. Organallokation (Verteilung)	S. 10
VI. Organkonservierung	S. 11
VII. Eurotransplant International Foundation (ET)	S. 12
VIII. Immunologie und Abstoßung	S. 13
IX. Gewebeantigene (HLA) und Histokompatibilität	S. 14
X. Präsensibilisierung und Crossmatch	S. 15
XI. Transplantationspathologie	S. 16
XII. Immunsuppression (IS)	S. 18
XIII. Infektionen	S. 25
XIV. Malignome	S. 27
XV. Non-Heart-Beating-Donor (NHBD)	S. 28
XVI. Multiorganentnahme	S. 32
XVII. Nierentransplantation (NTX)	S. 43
XVIII. Lebertransplantation (OLT)	S. 45
XIX. Pankreastransplantation (PTX)	S. 48

I. Generelle Eignung zum Organspender

Bei der großen Bedeutung der Transplantation, als meist einzige lebensrettende Möglichkeit (Leber, Herz und Lunge), muss bei Organspendern grundsätzlich eine Mehr(Multi)-organentnahme angestrebt werden.

Medizinische Kriterien zur Organspende

- Geschlecht und Rasse ohne Bedeutung
- Alter: obere und untere Alterlimits unterschiedlich je nach Organ, jedoch es wurde bereits mehrfach erfolgreich Leber und Niere von bis zu 90ig jährigen Spendern verpflanzt.
- Hirntod mit noch vorhandenem Kreislauf (Hirntrauma, Subarachnoidalblutung...)
- Non-Heart-Beating-Donor (NHBD): meist isolierte Nierenentnahme (siehe eigenen Abschnitt auf S. 28)
- Lebendspende: insbesondere für Niere, auch Leber, Dünndarm und Lunge in ausgewählten Zentren möglich

Ausschlussgründe für eine Organspende

- Malignom (Ausnahme: Hirntumoren)
- HIV Infektion
- Widerspruch

II. Widerspruchslösung – die rechtliche Grundlage der Organspende (§62 a Ab. 1 Krankenanstaltengesetz des Bundes)

Hat eine zurechnungsfähige, volljährige Person schriftlich oder mündlich zu Lebzeiten ihre Zustimmung zur Organentnahme nach dem Tod erklärt, so dürfen deren Organe nach der Todesfeststellung explantiert werden, wenn gleichzeitig sichergestellt ist, dass das entnommene Organ einem anderen Menschen implantiert wird, um dessen Leben zu retten oder dessen Gesundheit wiederherzustellen.

Der ausdrücklich erklärten Zustimmung wird der Umstand gleich gehalten, dass der potentielle Organspender zu Lebzeiten selbst oder durch seinen gesetzlichen Vertreter der postmortalen Organentnahme nicht widersprochen hat (= gesetzlich vermutete Zustimmung durch Unterlassung des Widerspruches).

- ° Widersprüche gegen die Organentnahme sind mündlich oder schriftlich zu erheben und entweder bei sich zu tragen oder an einem geeigneten Ort zu hinterlegen
- ° Als geeignetster Ort dient die Hinterlegung beim Widerspruchsregister ÖBIG-TRANSPLANT, Stubenring 6, 1010 Wien, Tel.: 0043-1-515 61-0, wo auch Formulare für die Widerspruchserklärung angefordert werden können.
- ° Transplantationszentren sind verpflichtet, bei ÖBIG-TRANSPLANT vor jeder Organentnahme anzufragen, ob ein Widerspruch vorliegt

In keinem Fall ist die Zustimmung eines Angehörigen oder Verwandten zur Organentnahme erforderlich, ausgenommen den Fall, dass der Verwandte gesetzlicher Vertreter einer minderjährigen Person (Vater, Mutter, Vormund) oder gerichtlich bestellter Sachverwalter einer behinderten volljährigen Person ist. In diesen Fällen handelt der gesetzliche Vertreter durch erklärte Zustimmung oder durch Unterlassung des Widerspruches für die von ihm vertreten oder betreute Person rechtsverbindlich.

Ein Widerspruch des erziehungsberechtigten Elternteiles, der erst nach dem Ableben des Kindes erhoben wurde, ist rechtsunwirksam.

Todesfeststellung

Gesetzlich gefordert ist lediglich die Todesfeststellung durch einen zur selbstständigen Berufsausübung in Österreich berechtigten Arzt, der selbst weder an der Explantation noch an der Implantation der in Betracht kommenden Organe beteiligt sein darf.

Beschränkungen

Jede rechtsgeschäftliche Disposition über Organe ist gesetzlich ebenso verboten wie die Organentnahme außerhalb von Krankenanstalten und Bekanntgabe der Person des Organs an dessen Empfänger oder umgekehrt (vgl. §62 a Abs. 3 und 4 und 62 b Krankenanstaltengesetz des Bundes).

Lebendspende

Die Organspende von Lebenden ist nicht expressis verbis gesetzlich geregelt. Trotzdem besteht kein Zweifel, dass die gesetzlichen Bestimmungen über die Organspende von Verstorbenen sinngemäß anzuwenden und auch die im Strafgesetzbuch gezogenen Grenzen für Eingriffe in das Leben und die körperliche Unversehrtheit von Menschen zu beachten sind (vgl. §90 Abs. 1 Strafgesetzbuch).

Organentnahme bei Lebenden ist nur zulässig

- bei ausdrücklich erklärter Zustimmung des potentiellen volljährigen und zurechnungsfähigen Spenders
- nur dann, wenn es sich nicht um ein zum Fortleben des Spenders notwendiges Organ handelt.

III. Hirntoddiagnostik

Der Hirntod muss laut Krankenanstaltengesetz von einem zur selbständigen Berufsausübung berechtigten Arzt festgestellt werden.

Der Hirntod ist identisch mit dem Individualtod eines Menschen.

Die Diagnose des Hirntodes ist keine für die Organtransplantation zweckgerichtete Diagnose und muss durch einen vom Transplantationsteam unabhängigen Arzt erfolgen. Die Beurteilungen müssen schriftlich dokumentiert werden (Hirntodprotokoll).

Das Protokoll zur Feststellung des Hirntodes folgt den Richtlinien zur Hirntoddiagnostik des obersten Sanitätsrates in Wien vom 10.04.2007.

Der Hirntote ist **kein** apallischer oder komatöser Patient.

Der Hirntod bedeutet den Ausfall sämtlicher intrakranieller Funktionen, sowohl des Großhirnes, wie auch des Hirnstammes.

Erhebung der Anamnese und Ausschluss von

- Intoxikationen
- Hypothermie (Körpertemperatur < 34°C)
- Hypovolämischer Schock
- Endokrines / metabolisches Koma (Hypokaliämie < 2,5 mmol/l)

Typische klinische Symptome eines Hirntoden sind: ein vorliegendes Koma, das Fehlen der Hirnstammreflexe, eine bestehende Apnoe, eine Polyurie, der Ausfall der Druck- und Temperaturregulation

Praktische Durchführung der Hirntoddiagnostik

1. Klinisch-neurologische Untersuchung

- keine Pupillenreaktion auf Licht

- keine spontanen oder durch Passivbewegung des Kopfes oder durch kalorische Stimulation bedingte Augenbewegung (beinhaltet: kein okulocephaler Reflex – OCR; kein vestibulookulärer Reflex – VOR)
- Fehlen des Ciliospinalreflexes
- Fehlen des Masseterreflexes
- Fehlen des Kornealreflexes
- Fehlen des Pharyngealreflexes (Würgereflex) bei Berühren des Rachenhinterwand mit einem Spatel
- Fehlen des Hustenreflexes beim endotrachealen Absaugen
- Kein Grimassieren auf Druckprovokation an den Bulbi oder Austrittsstellen des N. trigeminus bzw. bei Schmerzprovokation am Nasenseptum
- Schlanke Tetraplegie
- Atropintest zur Überprüfung der Herzreaktion: Steigerung der Herzausgangsfrequenz um max. 15%
- Apnoe

Elektro-Enzephalogramm (EEG) über 30 Minuten. Es muss eine Null-Linie über die gesamte Zeit bestehen.

6 Stunden nach Erstuntersuchung (= „**Schwebezeit**“) kommt es zu einer Wiederholung der

2. Klinisch-neurologische Untersuchung (Hirnstammreflexüberprüfung wie oben angeführt)

Ergänzende Untersuchungen zur Hirntoddiagnostik

- EEG → corticaler Ausfall
- Cerebrale Angiographie
- Dopplersonographie
- evozierte Potentiale → Verlaufsbeobachtung, nicht Feststellung des Hirntodes

IV. Ethik der Transplantation

Lebendspende

- Die Lebendspende realisiert den Charakter der Gabe wesentlich realer und intensiver, als dies bei der Explantation von Organen aus Leichen der Fall ist.
- Damit die Gabe als echt gelten kann, soll die Garantie des aufgeklärten Konsenses durch den Spender mit großer Sorgfalt überprüft werden (Aufgabe der Psychologie am AKH Wien).
- Die Explantation darf erst dann durchgeführt werden, wenn keine andere Lösung anvisiert werden kann und wenn die Freiwilligkeit der Gabe mit absoluter Sicherheit feststeht.
- Unter strengen Kriterien ist die Lebendspende grundsätzlich als moralisch wohl begründet und als legitim zu betrachten.

Organentnahme von Verstorbenen

- Beim Eintritt des Hirntodes stehen wir vor einer Leiche, welche zwar Respekt genießt, aber kaum die gleichen Persönlichkeitsrechte wie ein Lebender.
- Ein entscheidender Gesichtspunkt für eine ethische Bewertung der Tragweite der Definition des Hirntodes ist derjenige der Irreversibilität.
- Sie kann in den medizinischen Wissenschaften nur mit einer methodologischen Einschränkung beurteilt werden, mit derjenigen nämlich, dass die Irreversibilität aufgrund der heutigen Erkenntnisse festgelegt wird.
- Therapeutische Maßnahmen einem Moribunden gegenüber können nur so lange als Ausdruck einer moralischen Pflicht angesehen werden, als eine begründete Hoffnung auf Genesung oder zumindest Lebensverlängerung der kranken Person weiterhin besteht.
- Falls eine irreversible Todessituation eingetreten ist und durch eine korrekt durchgeführte Hirntoddiagnostik nachgewiesen wird, sind alle betroffenen Akteure sowohl faktisch als auch moralisch von der Verpflichtung zu weiteren therapeutischen Interventionen entlastet.

V. Organallokation (Verteilung)

Anforderungen an die Allokation

- Sachliche Richtigkeit (wissenschaftlich begründet)
- Verteilungsgerechtigkeit
- Der Zweck ist die Heilung von kranken Patienten
- Medizinisch einwandfreie Indikation
- Für alle Patienten gleichermaßen zugängliches Gesundheitssystem
- Die finanzielle Leistungsfähigkeit des Einzelnen spielt keine Rolle
- Kein Organhandel
- Transparente Allokationskriterien

Medizinische Indikation

- Ein lebenswichtiges Organ muss erkrankt und definitiv so geschädigt sein, das der Patient in absehbarer Zeit nicht mehr ohne Organsubstitution leben könnte.
- Die Transplantation muss die einzige oder beste Möglichkeit sein, dem Patienten zu helfen.
- Schwere medizinische Kontraindikationen müssen fehlen.
- Der psychische Zustand muss erwarten lassen, dass der Patient nach der Transplantation die entscheidenden immunsuppressiven Medikamente regelmäßig einnimmt.
- Vollständige Aufklärung über Risiken und mögliche Folgen

Allokationskriterien

- Kompatible oder identische Blutgruppe
- Negative Kreuzprobe (Cross-Match)
- Möglichst gute HLA Übereinstimmung (NTX)
- Kompatible Größe und Leistungsfähigkeit
- Qualität des Transplantates + Medizinische Dringlichkeit
- Wartezeit und Punktesystem

VI. Organkonservierung

Am meisten verwendete Perfusionslösungen in der Transplantation:

- UW (University-of-Wisconsin-Lsg. nach Belzer)
- HTK (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lsg. nach Bretschneider)

Die Zusammensetzung der Konservierungslsg. hat folgende Zielsetzungen:

- 1) Vermeidung des **interstitiellen** (extrazellulären) **Ödems** durch makromolekulare Verbindungen (Kolloide), welche intravaskulär bleiben und dadurch Flüssigkeit in den Kapillaren zurückhalten (kolloidosmotisches Gefälle; z.B. Hydroxyäthylstärke in UW-Lsg.).
- 2) Vermeidung des **zellulären Ödems** durch Substanzen, die sich im Interstitium ansammeln, jedoch für die Zellwand impermeabel sind, und dadurch umgekehrter Effekt zu Pkt. 1 haben (z.B. Mannitol in HTK-Lsg.)
- 3) Verhütung der **intrazellulären Azidose** durch Puffersubstanzen (z.B. Phosphat in UW-, Histidin in HTK-Lsg.)
- 4) Schutz vor O₂-Radikalen durch Substanzen, die die Entstehung von Sauerstoffradikalen durch Enzym-Hemmung verhindern oder reduzieren (z.B. Allupurinol in UW-, Histidin und Ketoglutarat in HTK-Lsg.)
- 5) **Regeneration des zellulären Energiehaushaltes** durch den Einsatz von ATP-Vorstufen (z.B. Adenosin in UW-Lsg.)

UW-Lösung: Kolloide (HES 50g/l); Impermeabilien (K-Lactobionat 100mmol/l, Raffinose 30mmol/l); Osmolarität 320 mOsm/l; Puffer (Phosphat 25mmol/l); O₂-Radikalfänger (Glutathion 3mmol/l, Allopurinol 1mmol/l); ATP-Vorstufen (Adenosin 5mmol/l); Elektrolyte (Na, K, MgSO₄); Zusätze (Insulin, Dexamethason, Bactrin)

HTK-Lösung: Impermeabilien (Mannitol 5,4g/l); Osmolarität 310 mOsm/l; Puffer (Histidin 180mmol/l); O₂-Radikalfänger (Tryptophan 2mmol/l, Ketoglutarat 1mmol/l); Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca, MgSO₄).

VII. Eurotransplant International Foundation (ET)

Adresse

Eurotransplant International Foundation
P.O. Box 2304
NL-2301 CH Leiden
The Netherlands

Mitgliedsländer

- Österreich
- Slowenien
- Kroatien
- Belgien
- Niederlande
- Luxemburg
- Deutschland

Aufgabe

Koordinations- und Organaustausch-Organisation

Beurteilung des Transplantationsstatus

Code HU (High Urgency): Hochdringend

Code T (Transplantable): Transplantierbar

Code NT (Not Transplantable): Nicht transplantierbar

Zusätzlich bei der Nierentransplantation

Code I: immunisiert (PRA* 6-84%)

Code HI: hoch immunisiert (PRA 85-100%)

*PRA (Panel Reactive Antibodies) = Prozentsatz der positiven Reaktionen auf Allo-HLA-Antikörper

VIII. Immunologie und Abstoßung

Abstoßungshäufigkeit nach der Transplantation von Organen eines Verstorbenen: 15% der Organe werden in den ersten 6 Monaten irreversibel abgestoßen.

Akute humorale Abstoßung

Ursache: Präformierte Antikörper in der Zirkulation des Empfängers, die gegen die Lymphozytenantigene des Spenders gerichtet sind.

Hyperakute Reaktion innerhalb von Minuten bis Stunden, ausgelöst durch Antikörperbindung und Komplementaktivierung, kommt es zu Fibrinablagerung und Thrombenbildung in kleinen Gefäßen, zellulärer Infiltration und Nekrotisierung.

Akute zelluläre Abstoßung

Ursache: Gewebeerstörung durch direkte zytotoxische Wirkung von T-Zellen, massive Freisetzung von Mediatorsubstanzen und Rekrutierung weiterer immunkompetenter Zellen.

Verläuft protahiert über Tage und massive zelluläre Infiltration des transplantierten Organs.

Therapie: Hochdosis von immunsuppressiven Medikamenten

Chronische Abstoßung

Humorale und zelluläre Komponenten.

Tritt nach Monaten bis Jahren auf, verläuft langsam und im zeitlichen Ablauf sehr unterschiedlich.

Häufig therapieresistent.

Führt zum chronischen Transplantatversagen.

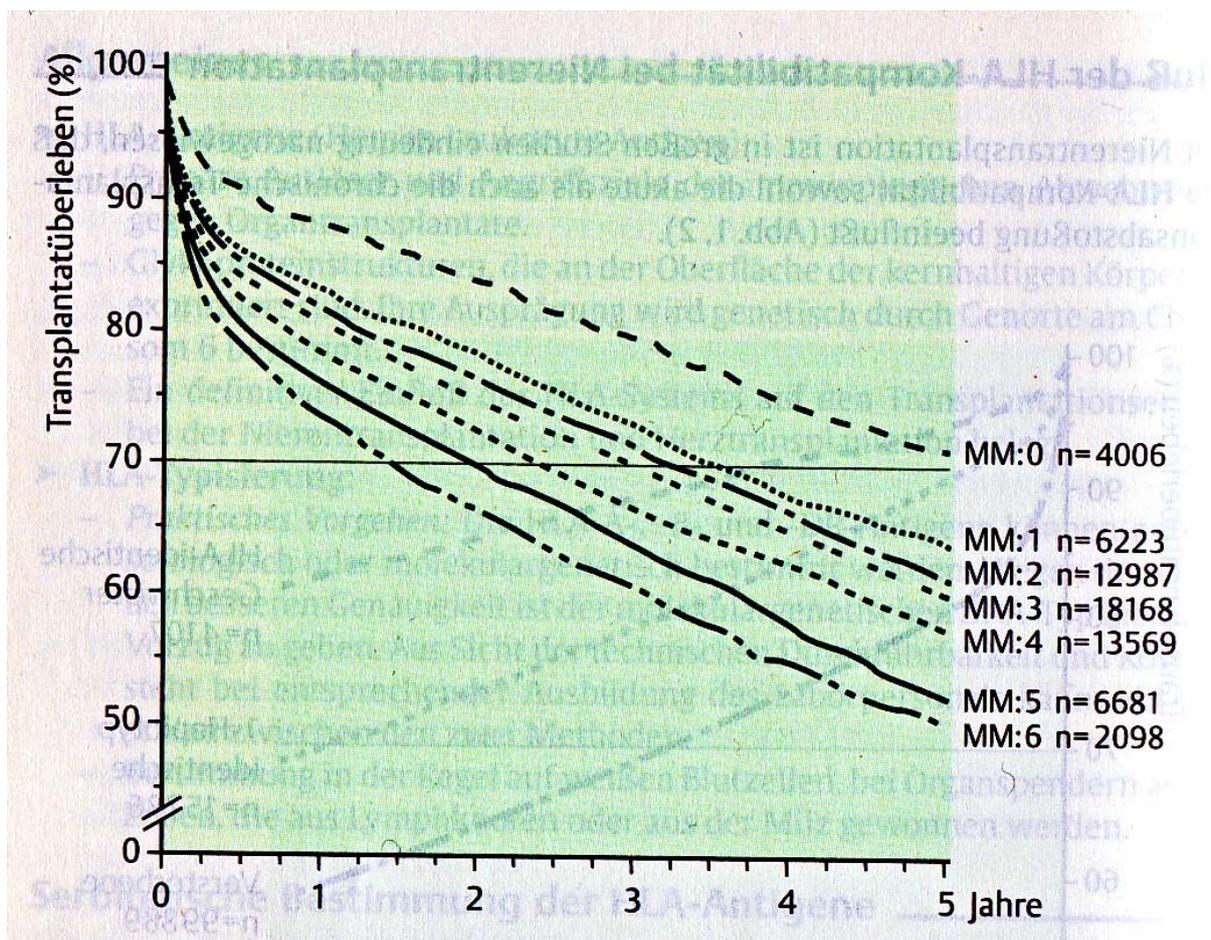
Histologisch steht die Sklerosierung des Gewebes im Vordergrund.

IX. Gewebeanigene und Histokompatibilität

HLA-Antigene (Human Leukocyte Antigen)

- Primärer Auslöser und Angriffsziele der immunologischen Abwehrreaktion gegen Transplantate
- Glykoproteinstrukturen, die an der Oberfläche der kernhaltigen Körperzellen exprimiert sind. Ihre Ausprägung wird genetisch durch Gene am Chromosom 6 bestimmt.
- Das HLA System hat Einfluss auf die Nieren- und Herztransplantation
- Bestimmung aus weißen Blutzellen (Lymphknoten, Milz)
- HLA-DR-, HLA-B-, HLA-A-Antigene (je zwei Gene: Mutter und Vater)
- Mismatch 0-6: Full House (HLA-ident), Full House Mismatch (MM 6)

Einfluss der HLA-Kompatibilität bei Nierentransplantation



aus Checkliste Organtransplantation (2. Auflage, 1999), F. Largiader

X. Präsensibilisierung und Crossmatch

Antikörperbestimmung

Lymphozytotoxische Antikörper werden routinemäßig vor der Transplantation alle 3-4 Monate bestimmt. Das Serum von Patienten wird gegen Lymphozyten von 30-60 Zellspendern ausgetestet. Als Maß für die Präsensibilisierung gilt, gegen wie viele der Zellspender das Serum des Patienten positiv reagiert (Panel Reactive Antibodies = PRA %).

Cross-match-Test

- Direkte Prüfung unmittelbar vor der Transplantation, ob ein potentieller Empfänger Antikörper gegen das Spenderorgan besitzt.
- Ein negatives Ergebnis ist eine unbedingte Voraussetzung für die Nierentransplantation

Methoden

- T-Zell-Cross-match (Bedeutung nachgewiesen)
- B-Zell-Cross-match (Einfluss wird kontrovers diskutiert)

XI. Transplantationspathologie

- Biopsie – wichtigstes diagnostisches Werkzeug in der Behandlung des transplantierten Patienten.
- Spenderorgan und Nullbiopsie – Veränderungen eines möglichen Spenderorgans werden vom Transplantationsteam beurteilt. Bei unklaren Befunden kann eine Schnellschnittuntersuchung am gefrorenen Gewebe durchgeführt werden (Dignität, Steatose, Ischämie, Fibrose).
- Explantat – am entnommenen Organ wird die Diagnose der Grundkrankheit bestätigt und ev. zusätzliche erhoben.
- Ischämie- und Reperfusionsschaden
- Diagnostische Kriterien und Gradierung der Abstoßung
- Akute Abstoßung
- Chronische Abstoßung
- Infekte (Cytomegalie- und Herpesviren)
- Rezidiv der Grunderkrankung
- Lymphoproliferative Erkrankungen

Lebertransplantation

- Spenderorgan und Nullbiopsie: keine Verfettung
- Explantat: zur qualitativen Kupfer- und Eisenbestimmung, Entdeckung okkulten hepato- oder cholangiozellulären Karzinomen
- Akute Abstoßung (Hauptmerkmale): Portalfeldentzündung, Gallengangsläsion, lymphozytäre Phlebitis von Zentral- und Portalvenen
- Schweregrad der akuten Abstoßung: BANFF 1-9
- Chronische Abstoßung
- Gallengangverschluss
- Rezidiv der Grunderkrankung (Hep. B und C)

Pankreastransplantation

- Bei der kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation wird die Niere als „Indikatororgan“ für den Grad der Abstoßung genommen.
- Bei isolierter PTX wird eine mittels Nadelbiopsie untersucht.
- Akute Abstoßung: Grad 0-V
- Chronische Abstoßung (zunehmender Parenchymverlust mit Fibrose)
- Infektion mit Cytomegalievirus
- Chronische Pankreatitis
- Gefäßthrombosen
- Rezidiv eines DM Typ I mit lymphozytärer Inselzellinfiltration

Nierentransplantation

- Spenderorgan und Nullbiopsie (Ausgangshistologie)
- Explantat: nur in Ausnahmefällen (TU, Infektherde, Platzmangel bei Zysten)
- Reperfusionsschaden und hyperakute Abstoßung
- Akute Abstoßung: BANFF-Klassifikation (Borderline, Grad IA, IB, IIA, IIB, III)
- Chronische Abstoßung: BANFF-Klassifikation (Grad I-III)
- Ciclosporinschaden
- Rezidiv der Grunderkrankung (DM, Glomerulonephritis = GN)
- De-novo GN
- Polyomavireninfektion
- Lymphoproliferative Erkrankung
- Cytomegalievirusinfektion (CMV)

XII. Immunsuppression allgemein und Standardschemata (NTX, OLT und PTX)

Allgemeines zur Immunsuppression (IS):

man unterscheidet

- Basisimmunsuppression und Abstoßungsbehandlung
- „chemische“ Immunsuppressiva und Antikörper (AK)
 - o polyklonale AK (gegen viele Proteine)
 - o monoklonale (nur gegen ein Protein)
 - o chimerisch (Fc-Teil des AK ersetzt durch menschl. Fc)
 - o humanisiert (z.B. Daclizumab)

Prednison (Predisolon, Fortecortin)

Wirkung: entzündungshemmend, immunsuppressiv

Nebenwirkungen (NW)

- Cushingoider Habitus
- Adipositas
- Verzögerte Wundheilung
- Atrophie des subcutanen Fettgewebes, Sehnen
- Osteoporose
- Diabetogener Stoffwechsel
- Hyperlipidämie
- Leukozytose mit Linksverschiebung

Indikation: Basis- und Abstoßungsimmunsuppressiva

Azathioprin (Imurek)

Wirkung: Drosselung der Purinsynthese und dadurch verzögerte Lymphozytenproliferation nach Stimulation durch das Transplantat

NW

- Leukopenie
- Makrozytose
- Thrombopenie
- Alopecie

Indikation: Basisimmunsuppression (nur mehr selten), chronische Abstoßung

Mycophenolat Mofetil (CellCept)

Wirkung: selektive Drosselung der Purinsynthese in Lymphozyten durch Blockade der Inosin-Mono-Phosphat-Dehydrogenase.

NW

- Leukopenie, Anämie, Thrombopenie
- Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen, Diarrhöe

Indikation: Basisimmunsuppression, im Anschluss an eine Abstoßung

Ciclosporin A (Sandimmun)

Wirkung: Inhibition der Interleukin-2 Produktion in T-Lymphozyten

NW

- akute und chronische Nephrotoxizität
- Hypertrichose
- Gingivahyperplasie
- Tremor
- Parästhesien
- Hypertonie
- Leichter diabetogener Effekt

- Hypercholesterinämie
- Hyperurikämie

Indikation: Basisimmunsuppression

Tacrolimus (Prograf, FK 506)

Wirkung: Inhibition der Interleukin-2 Produktion in T-Lymphozyten

NW

- akute und chronische Nephrotoxizität
- Nausea, Obstipation, Diarrhöe
- Tremor
- Hypertonie
- Hypercholesterin- und Hypertriglyzeridämie
- Diabetogener Effekt
- Alopezie

Indikation: Basisimmunsuppression

Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG)

Wirkung: Zerstörung der T-Lymphozyten

NW

- Thrombopenie
- Leukopenie
- Fieber
- Nausea

Indikation: Induktionstherapie, Abstoßung

Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Simulect, Zenapax)

Wirkung: Rekombinanter, chimärischer oder humanisierter, monoklonaler Antikörper

NW

- allgemeine und bekannte NW der immunsuppressiven Therapie

Indikation: Induktionstherapie, Basistherapie

Rapamycin (Sirolimus)

Wirkung: inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswege durch Komplexbildung mit dem Protein mTOR. Dieses hat zur Folge, dass die T-Zellen nicht von der G-Phase in die S-Phase des Zellzyklus übertreten können.

NW

- Hyperlipidämie
- Wundheilungsstörungen

Indikation: Basisimmunsuppression, oft in Kombination mit Ciclosporin oder Tacrolimus

Weitere Immunsuppressiva:

° Natrium-Mycophenolat (Myfortic)- siehe Mycophenolat Mofetil

° Everolimus (Certican) – siehe Rapamycin

° FTY 720

° OKT 3 (Anti-CD3-Antikörper)

IS in der Nierentransplantation (Standard am AKH Wien)

Prä-OP

Tacrolimus 0.075mg/kgKG (p.o.)

Mycophenolat Mofetil 1g

Intra-OP

Fortecortin 40mg (i.v.)

Post-OP

Tacrolimus 1-0-1 (p.o.), Ziel(tal)spiegel 10 – 15ng/ml

Mycopheolat Mofetil 500mg 2-0-2 oder Myfortic 360mg 2-0-2 (p.o.)

Fortecortin - Taperschema: 32-24-16-8-4 mg i.v., dann Aprednisolon 5 mg 4-0-0 (p.o.)

Immunisierte Patienten

mit $\geq 40\%$ PRA (panel reactive antibodies): ausschlaggebend ist der aktuelle Befund ("latest") nicht "highest"

wie Standardschema (A)

zusätzlich Induktion (innerhalb von 6 Stunden post-OP)

Thymoglobulin 2.5mg/kgKG (ATG Hase, Genzyme)

(1 Flasche=25mg / 10kgKG, max. 7 Fl.=175mg) über 10 Tage

Begleitmedikation zu ATG

Prämedikation

30mg Dibondrin + 2.5g Novalgin ad Kurzinfusion

≥ 4 mg Fortecortin (nach Taperschema)

Abstoßungsbehandlung nach den BANFF Kategorien: 0 - 3

0 - "borderline" KEINE Therapie

1 (interstitiell): Fortecortin i.v. 100 mg / d für 3 Tage

2 – 3 (vaskulär): Thymoglobulin (ATG Hase Genzyme) 1 Fl. /10 kgKG, max. 7 Fl.

Dosisanpassungen

° Ciclosporin

Talspiegel 200 - 250 ng/ml

Startdosis oral: 5 mg/kgKG 1-0-1

Parenteral: 1 mg/kgKG 2 x tgl. als Bolus

° Tacrolimus

Talspiegel 10 - 15 ng/ml

° Fortecortin

Taperschema: 40-32-24-16-8-4 mg i.v., dann Aprednisolon 5 mg 4-0-0 (p.o.)

° ATG, Mycophenolat Mofetil

Leuko < 3000: ATG bzw. Mycophenolat Mofetil halbieren

Leuko < 2000: ATG bzw. Mycophenolat Mofetil pausieren

Leuko < 1000: ATG bzw. Mycophenolat Mofetil pausieren + 48 Mio IE
Neupogen

IS in der Lebertransplantation

Intra-OP: Fortecortin i.v. 40mg

Post-OP

Thymoglobulin 2.5mg/kgKG (ATG Hase Genzyme)

(1 Flasche = 25mg/10kgKG, max. 7 Fl. = 175mg) über 3 Tage

Ciclosporin 4 mg/kgKG 1-0-1 (p.o.) ab 3. post-OP Tag

bzw. i.v. 1 mg/kgKG 2 x tägl. als Bolus

Ciclosporin 2 x tgl., Ziel(tal)spiegel 130 – 150 ng/ml

falls Tacrolimus, Ziel(tal)spiegel 8 – 12 ng/ml

Begleitmedikation zu ATG

30mg Dibondrin + 2.5g Novalgin ad Kurzinfusion

≥4mg Fortecortin (nach Taperschema)

weitere Therapie

Fortecortin nach Taperschema, anschließend Aprednisolon 5mg Tabl. 4-0-0

Abstoßungbehandlung nach den BANFF Kategorien: 0 - 9

0 - 3: KEINE Therapie

4 - 5: Fortecortin i.v. 100mg/d für 3 Tage

6 - 9: Lymphoglobulin (ATG Pferd Genzyme) 1 Flasche/10kgKG, maximal 7 Flaschen (wenn Hase als Induktion verwendet wurde, sonst ATG Hase) nach jeder Abstoßungs-Therapie zusätzlich Mycophenolat Mofetil 500mg p.o. 2-0-2 als Dauertherapie für ein Jahr.

IS in der Pankreastransplantation

AK - Induktion: Zenapax 1mg/kgKG (Tag 0, Tag 14)

Tacrolimus 0,15mg/kgKG, Ziel(tal)spiegel: 10 - 15 ng/ml

Mycophenolat Mofetil: 500 mg 1-0-1

Fortecortin 40 mg, Taper, 4 mg am 5.Tag 20 mg Predn., Ausschleichen bis 3. Monat

Abstossungsbehandlung bei

Grad 0 - II: Erhöhen der bestehenden IS

Grad II - III: Erh. + Steroidbolus

Grad IV- V: ATG (für 10 Tage)

XIII. Infektionen

Häufigste Erreger

- Gramnegative Bakterien (E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Acinebacter, Serratia u.a.)
- Grampositive Bakterien (Staphylokokken – aureus + epidermidis, Streptococcus, Enterococcus, Pneumococcus, H. influenzae, Listeria monocytogenes, Legionella)
- Anaerobe Bakterien (Bacteroides, Clostridium, Nocardia u.a.)
- Pilze (Candida albicans, Aspergillus, Cryptococcus)
- Viren [Zytomegalievirus (CMV), Herpes Simplex, Herpes Zoster, Epstein Barr-Virus (EBV), Adeno- Papova- und Rotaviren]

Impfungen

- Grippe (jeden Herbst empfohlen – Impferfolg nicht gesichert)
- Hepatitis B (vor TX)
- Tetanus
- Diphtherie

Infektionsbehandlung/prophylaxe in der Nierentransplantation (NTX)

° Pneumocystis carinii - Prophylaxe

Bactrim forte ½-0-0 (p.o.), wenn Krea <2 erhöhen auf 1-0-0

° Cytomegalievirus

Prophylaxe bei

- ATG Induktion
- "Risikokombination" bei NTX (Spender positiv, Empfänger negativ)

Valcyte 450mg p.o. 1-0-1 für 10 d, wenn Krea >2 reduzieren auf 1-0-0 oder Cymevene i.v. Erstdosis 2.5mg/kgKG, dann tägl. Anpassung nach Kreatinin

Therapie bei

- pp 65 positiv
- IgM positiv
- Klinik positiv

Valcyte 450mg p.o. 2-0-2 für 10 d, Krea > 2 auf 1-0-1 oder

Cymevene i.v. Erstdosis 5 mg / kgKG, dann tägl. Anpassung nach Kreatinin

Infektionsbehandlung/prophylaxe in der Lebertransplantation (OLT)

° Pneumocystis carinii - Prophylaxe

Bactrim forte ½-0-0 (p.o.), wenn Krea <2 erhöhen auf 1-0-0

° Herpes simplex - Prophylaxe

Valtrex 500mg p.o. 1-0-1 über 7 Tage

wenn i.v.: Zovirax 2-4 x 250mg i.v. (je nach Nierenfunktion)

Infektionsprophylaxe bei Pankreastransplantation (PTX)

Antibiotikum: 2 x 4,5g Tazonam i.v. (präop, postop)

Pneumocystis carinii: 1 Tabl. Baktrim forte (Niere) für 6 Monate

CMV: Risikokonstellation Spender pos. und Empfänger negativ

Cymevene 2,5-5 mg/kgKG i.v. (Anpassung Niere)

Valcyte 900mg p.o. für 3 Monate

XIV. Malignome

Häufung von Hauttumoren, Lymphomen, Kaposi-Sarkom, Vulva- und Zervixcarzinom.

Vermutliche Ursachen: Fehlende Zerstörung maligner Zellen durch das supprimierte Immunsystem, unkontrollierte Proliferation lymphoider Zellen durch chronische Stimulation mit Antigenen

Inzidenz nach einem Jahr: 3%
 nach 5 Jahren: 14-25%
 nach 14 Jahren: 49%

Malignome sind in 5-8% verantwortlich für die Mortalität nach Transplantation

Hauttumoren

machen 40% der postoperativen Malignome aus (Plattenepithelkarzinom, Basaliom)

Lymphome

28-50 mal häufiger als in der Normalbevölkerung
93% Non-Hodgkin-Lymphome (89% B-Zell-Lymphome)

Kaposi-sarkom

nach Transplantation 400-500 mal häufiger

XV. Non-Heart-Beating-Donor (NHBD)

Nach österreichischem Organspenderbericht gibt es in Österreich pro Jahr ca. 700 potentielle hirntote Organspender, aus den unterschiedlichsten Gründen werden aber nur 200 - 250 auch als Organspender realisiert. Die Differenzzahl wird nicht oder zu spät als potentieller Spender identifiziert und somit gar nicht gemeldet, ein nicht unwesentlicher Teil davon aber stirbt an ihrer Grunderkrankung, bevor noch eine reguläre Hirntoddiagnostik möglich gewesen ist.

Todeszeitpunktfeststellung

Ausgegangen wird von der Akzeptanz des Hirntodkonzeptes, wonach der Individualtod dann eintritt, wenn die irreversible Dissoziation von Geist und Körper durch den irreversiblen Ausfall der Integrationsfunktion des Gesamthirnes eintritt. Dieses Konzept wurde in der Bostoner-Konferenz entwickelt und ist weltweit akzeptiert.

Der Kreislaufftod wird letztlich als Hirntod interpretiert: Jeder Kreislaufstillstand führt innerhalb von 10 Minuten zur irreversiblen Schädigung des Gehirns und der Unterschied zwischen Kreislaufftod und klassischem Hirntod liegt nur im anatomischen Bereich der irreversiblen Zirkulationsstörung, die auch den irreversiblen Funktionsausfall des Gehirns nach sich zieht:

Das Schädel-Hirn-Trauma, das Hirnödem oder die intrakranielle Blutung finden ihre Ursache des Zirkulationsstillstandes intrakraniell. Der Zirkulationsstillstand bei Erhängen oder Dekapitation liegt im Halsbereich, beim irreversiblen Herzstillstand liegt die Ursache der irreversiblen cerebralen Zirkulationsstörung im Thoraxbereich.

Es gibt 4 potentielle Spenderkategorien

1. Tod bei Aufnahme
2. Erfolgreiche Reanimation

3. Erwarteter Kreislaufftod: Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumen, die für eine klassische kausale neurochirurgische Therapie nicht in Frage kommen (Schussverletzung mit Schädeldachverlust, Pneumokokkenmeningitis), wo eine konventionelle Hirntoddiagnostik nicht möglich ist (regionäre Restperfusion bei offenem Schädel, Schädelbasisfraktur mit Hirnaustritt nach unten und erhaltener Restperfusion usw.) und die aufgrund des Schweregrades bei ausgeschöpfter pharmakologischer Reanimation einer zusätzlichen mechanischen Kreislaufunterstützung bedürften. In diesen Fällen wird in der Regel von den behandelnden Ärzten die Therapie abgebrochen.
4. Kreislaufstillstand in der Schwebezeit.

In einem Zeitintervall von 10 Minuten werden, nach Abbruch der Reanimation, keinerlei diagnostische oder therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Diese 10-minütige "Sterbezeit" gibt nach der hektischen Phase der Reanimation dem Toten seine "Totenruhe" und stellt für alle Beteiligten (Ärzte und Pflegepersonal) eine klare Zäsur zwischen Leben und Tod dar.

Voraussetzung ist natürlich, dass der Tod durch einen Arzt mit Praxisrecht festgestellt wird, schriftlich dokumentiert wird und dieser Arzt weder dem Transplantations- noch dem Explantationsteam angehört und weder ein persönliches noch ein sachliches Naheverhältnis besteht.

Protokoll

In dem Moment, in dem der verantwortliche Arzt die Reanimation abbricht sind folgende Maßnahmen zu treffen:

- 1.) Nicht invasive Maßnahmen, wenn sie nicht bereits zuvor aufgrund der Absehbarkeit des Ereignisses durchgeführt worden sind:
 - a) Blutabnahme zur Blutgruppenbestimmung, Labor
 - b) Harnprobe (für Sediment und Chemie)
 - c) Widerspruchsüberprüfung (Dokumente, Widerspruchsregister)

d) Verständigung des Transplantationskoordinators bzw. des Transplantationsteams

2.) Semi-invasive Maßnahmen:

a) Erweiterte Blutabnahmen von 40 ml Heparinblut, 3 Nativblutröhrchen und 5 EDTA-Röhrchen

b) Injektion von 25.000 E Heparin i.v.

c) Fortsetzung der Reanimation für 2 Minuten um eine Heparinverteilung im Körper anzustreben.

In der Folge werden für 10 Minuten sämtliche diagnostischen (EKG-Monitoring, invasives Kreislaufmonitoring) sowie therapeutischen (Beatmung, Infusion) Maßnahmen eingestellt, der Patient wird zugedeckt und in Ruhe liegen gelassen.

Nach Ablauf der 10 Minuten wird der Patient ohne weitere reanimatorische Maßnahmen in den Operationssaal transportiert. Als Todeszeitpunkt wird der Zeitpunkt der letzten Reanimationsaktivität eingetragen.

Im bereits aufgerüsteten Operationssaal sind Schwestern und Chirurgen bereits gewaschen (ca. 15 Minuten nach Alarmauslösung), der Leichnam wird vom Hals bis zur Symphyse median gewaschen (ohne rasieren), abgedeckt und durch lange Mittellinieninzision vom Jugulum bis zur Symphyse eröffnet, die Sternofissur erfolgt später. Sofort nach Eröffnen der Bauchhöhle wird die rechte A. iliaca kanüliert, der Schlauch fixiert und sofort mit HTK-Perfusion begonnen. Ein zweiter Schlauch kann in die sich nun zunehmend füllende Hohlvene durch Stichinzision mit einem zweiten Schlauch intubiert werden, der mit Tabaksbeutelnaht gesichert wird. Damit ist die Perfusion sichergestellt, erst jetzt beginnt die Ligatur der "unnötigen Perfusionsbereiche": Linke Iliaca, abdominelle Aorta, Mesenterica inferior.

Der Zeitrahmen zwischen Alarm und Perfusionsbeginn sollte zwischen 20 und 30 Minuten liegen. In der Folge kann nun ruhig die Sternofissur komplettiert werden und das Herz zur Klappenpräparation gewonnen werden. Nach Durchlauf von 8 Liter HTK-Perfusion werden standardgemäß Nieren und Milz entnommen. Der Leichnam ist mit fortlaufend durchgreifender Hautnaht zu verschließen, die Sternofissur ist gesondert durch 2 Pericostalnähte zu sichern, Ziel ist ein kosmetisch akzeptabler (Pietätverletzung) wasserdichter Verschluss.

Organallokation

Grundsätzlich wird ET von der Organentnahme informiert, ein Organversand nach Deutschland ist derzeit nicht möglich, ein Versand nach Holland oder Belgien erfolgt nur bei kurzfristiger Akzeptanz und sinnvoller Transportlogistik.

Andernfalls erfolgt die Organzuteilung entsprechend der lokalen Match-Liste, wobei auch hier logistische Kriterien beachtet werden müssen: Entfernung des Patienten zur Klinik, notwendige Dialyse usw. In diesen Fällen sind die Entscheidungskriterien stichwortartig zu dokumentieren um einen Nachvollzug zu gewährleisten.

XVI. Multiorganentnahme

Team

- Operateur
- 1. Assistenz
- 2. Assistenz
- Transplantationskoordinator

Einige wichtige Punkte vorweg

Der Operateur kontrolliert das **Hirntodprotokoll und die Blutgruppe (BG)**! Der Transplantkoordinator trägt keine medizinische Verantwortung.

Eine größtmögliche **Rücksichtnahme** auf "auswärtiges" Personal wird dringend empfohlen.

Man befindet sich nicht allein im Operationsraum und deshalb ist eine **adäquate Kommunikation** die Grundvoraussetzung für eine reibungslose und erfolgreiche Organentnahme, besonders wenn sich unterschiedliche Teams vor Ort befinden.

Verpackung (für alle Organe)

- Alle Organe und Ersatzgefäße werden in insgesamt 3 Säckchen verpackt.
- Perfusionslösung im ersten und zweiten Beutel, dann im Dritten wird kalte Ringerlösung oder NaCl 0,9% verwendet.
- weder Luft noch Eis in die Beutel! Sackerl tief eingraben

Wann immer möglich (und dem lokalen Personal zumutbar) Vv. saphenae beidseits (wenn Durchmesser = 4mm) mitnehmen.

Ausstattung

Perfusionslösung

HTK Gesamtmenge: 10 bis 20 Liter (150-300 ml/kg KG des Organspenders)

Für jedes abdominelle Organ:

- 3 sterile Säckchen
- 1 Eisbox + Eis
- Kl. Box für Milzstück
- 1 Röhrchen Nativblut (10 ml)
- 1 EDTA Röhrchen (10 ml)

Ersatzgefäße (A. + V. iliaca communis, Vv. saphenae) separat verpackt (3 Säckchen) wie jedes zu transplantierende Organ.

Spenderpräparation

Intensivmedizinische Voraussetzungen

- Arterielle Blutdruckmessung
- Zentralvenendruck
- Magensonde
- Harnkatheter
- Prophylaktische AB Gabe (Breitspektrum – z.B. Cefazoline 2g)
- Heparin 25.000 IE (5.000 IE vor A. iliaca Ligatur, 20.000 IE vor Perfusion), 300-500 IE Heparin/kg SpenderKG, Heparin entfaltet seine Wirkung erst nach 3-5 min
- Flolan (Epoprostenol – vor Perfusion)

Optimale Lagerung des Organspenders ist Voraussetzung, um leicht zu Hals, Thorax und Abdomen zu kommen.

Durchführung einer medianen Hautinzision von der Fossa jugularis zur Symphyse. Nach Eröffnung der Bauchhöhle erfolgt die erste Inspektion der abdominalen Organe.

Durchtrennung des Ligamentum (Lig.) teres hepatis. Durchtrennung des Lig. falciforme hepatis nahe der Bauchwand und dem Diaphragma, bis zu den Vv. hepaticae. Erste generelle Inspektion der Bauchhöhle.

Vor der Sternotomie sollte die Leber mit einem nassen OP-Tuch bedeckt und so geschützt werden. Durchführung der mediane Sternotomie und anschließende Blutstillung mit Knochenwachs und Elektrokaustik.

Einscheiden des vorderen Anteiles des Zwerchfells für die bessere Exposition und Einsetzen des Thorax- und Bauchdeckenspreizers.

Inspektion *aller* abdominalen Organe

Augenmerk auf Tumor (Malignität), Infektion und Verletzung; bei Unklarheit sollten, offene oder mittels Nadel, Biopsien entnommen werden; hilfreich ist auch ein intraoperativer Ultraschall und/oder bakteriologische und/oder pathologische Proben.

Leberbegutachtung

Beurteilung des Leberparenchym auf

- Qualität (Steatose, Fibrose, Zirrhose, Ödem)
- Verletzung (Hämatom, Riss)
- Tumor (gutartig, bösartig)
- Infektion (Cholezystitis, Cholangitis)

Beurteilung der Gefäßanatomie der Leber

- Lig. Hepato-gastricum
- Lig. Hepato-duodenale

Zur Verdeutlichung

- 42% der Bevölkerung haben eine normale Gefäßanatomie der Leber (Truncus coeliacus, A. hepatica communis, A. hepatica propria, A. hepatica dext. et sin.) und keine weiteren arteriellen Äste
- 30% haben eine zusätzliche A. hepatica sin. aus der A. gastrica sin, bei sonst normaler Gefäßversorgung
- 20% haben eine zusätzliche A. hepatica dext. aus der A. mesenterica sup. (SMA), bei sonst normaler Gefäßversorgung
- 8% haben eine zusätzliche A. hepatica dext. et sin., bei sonst normaler Gefäßsituation
- 3% haben ihre A. hepatica communis aus der SMA, bei fehlendem Truncus coeliacus

Pankreasbegutachtung

Beurteilung unter Einhaltung der „none touch technique“ auf

- interlobäres Ödem
- Fibrose
- Tumor
- Verletzung
- Hämatom
- Infektion

Zugangswege zum Pankreas

- Lig. Hepato-gastricum
- Lig. Gastro-colicum
- Ablösung des Omentum maius vom Colon transversum
- Kocher Manöver (nur Pankreaskopf)

Die weiteren chirurgischen Schritte (avaskuläre Schicht – Mobilisierung der Organe)

- ° Verlagerung und Mobilisierung des Colon ascendens auf die linke Seite
- ° Durchführung eines extensiven Kocher Manövers durch die Durchtrennung des Peritoneums auf der rechten Seite des Duodenum, weiters wird die avaskuläre Schicht der unteren Begrenzung des Foramen (For.) omentale (Winslow) eröffnet. Der Pankreaskopf wird von der re. Seite bis zur Aorta abdominalis mobilisiert
- ° Verlagerung des Dünndarm und des Colon ascendens auf die re. Seite

- ° Durchtrennung des Peritoneums, beginnend von der A. iliaca externa dext. bis zur Flexura (Flex.) duodeno-jejunalis (Lig. Treitz), dabei ist am Beginn diese Präparationsschrittes auf den **re. Ureter** zu achten
- ° Das Absetzen der V. mesenterica inf. ist möglich, um einen besseren Zugang zum Truncus coeliacus, der linken Niere und V. suprarenalis sin. zu erhalten. Eine Durchtrennung der V. suprarenalis sin. und die Mobilisierung der V. renalis sin. sind weitere optionale Schritte.
- ° Verlagerung des mobilisierten Colon ascendens und des Dünndarms in den untern Teil des Abdomens.
- ° Präparation der A. et V. iliaca externa dext. et sin. bis zur Bifurkation und weiter bis zur unteren Grenze der V. renalis sin. Mobilisierung der hinteren Wand der V. renalis sin. von der Aorta abd.
- ° A. et V. iliaca communis dext. werden mit jeweils 2 starken Ligaturen (Fadenstärke 1) angeschlungen (distal und proximal)
- ° Applikation von Heparin (5.000 IE)
- ° A. et V. iliaca communis sin. werden nach Präparation knapp an Aorten - und V. cava inf. (VCI) - Bifurkation ligiert.
- ° Ligatur der A. iliaca communis dext. im distalen Anteil, Inzision des Gefäßes und Kanülierung. Die Kanüle wird mit der vorgelegten proximalen Ligatur fixiert (ein Leck an dieser Stelle ist unbedingt zu vermeiden), gleiches Vorgehen der V. iliaca communis dext. (mittels Klemmen werden die Schläuche geklemmt)
- ° Darstellung der A. mesenterica sup. bis 1,5 cm vor deren Aortenabgang (**cave:** Abgang einer A. hepatica dext. aus der SMA, Aa. renales entspringen auf Höhe der SMA aus der Aorta)
- ° Lagerung des Colon und Dünndarms in seine korrekte anatomische Position (**cave:** auf mögliche Torsion achten – besonders auch für die Organ – Perfusion)
- ° Mobilisierung des linken Leberlappens (Durchtrennung Lig. triangulare sin.)
- ° Verlagerung des linken Leberlappens auf die rechte Seite. Achte auf eine zusätzliche A. hepatica sin. und anschließende Durchtrennung des Lig. hepato-gastricum (Omentum minus) vom Diaphragma zum Lig. hepato-duodenale. Bei Existenz einer zusätzlichen A. hepatica sin. wird diese bis zur kleinen Magenkurvatur dargestellt (dieser Schritt sollte bei geringerer Erfahrung nach der Organperfusion erfolgen)

- Darstellung des abdominalen Anteils des Ösophagus und Verlagerung auf die linke Seite
- Darstellung der abdominalen Aorta unterhalb des Zwerchfells durch Durchtrennung der Kruramuskulatur des Zwerchfells beginnend vom Hiatus aortae bis zum Truncus coeliacus
- Mobilisierung der Aorta abd. und Umfahrung derselben mit einem langen starken Faden (Fadenstärke 2)

Dissektion des Lig. hepato-duodenale

- Exploration der Hinterseite des Lig. hepato-duodenale, um eine zusätzliche A. hepatica dext. oder die A. hepatica communis aus der SMA nicht zu übersehen (rechte Seite der V. portae, hinter des D. choledochus)
- Knapp vor dem Pankreaskopf soll, nach Identifikation des D. choledochus, dieser auf einer Strecke von 1-2 cm freigelegt werden und anschließend vor dem Pankreas (0,5-1 cm) abgesetzt werden.
- Identifikation der A. hepatica communis und Präparation derselben knapp vor dem Abgang der A. gastroduodenalis auf einer Länge von 1,5 cm
- Darstellung der A. gastroduodenalis auf einer Länge von 1 cm
- Um einer Autolyse des Endothels der Gallengänge vorzubeugen, kann man nach Ligatur des D. cysticus und der A. cystica die Gallenblase entfernen. Dieser Schritt kann auch am Präparationstisch (nach Perfusion) vorgenommen werden, es sollte jedoch auf jeden Fall der D. cysticus unterbunden werden und der D. choledochus spätestens nach Perfusion mit 100 ml steriler kalter Perfusionslösung ausgespült werden.
- Darstellung der V. portae 2-3 cm oberhalb des Pankreaskopfes

Dissektion für die Dünndarmentnahme

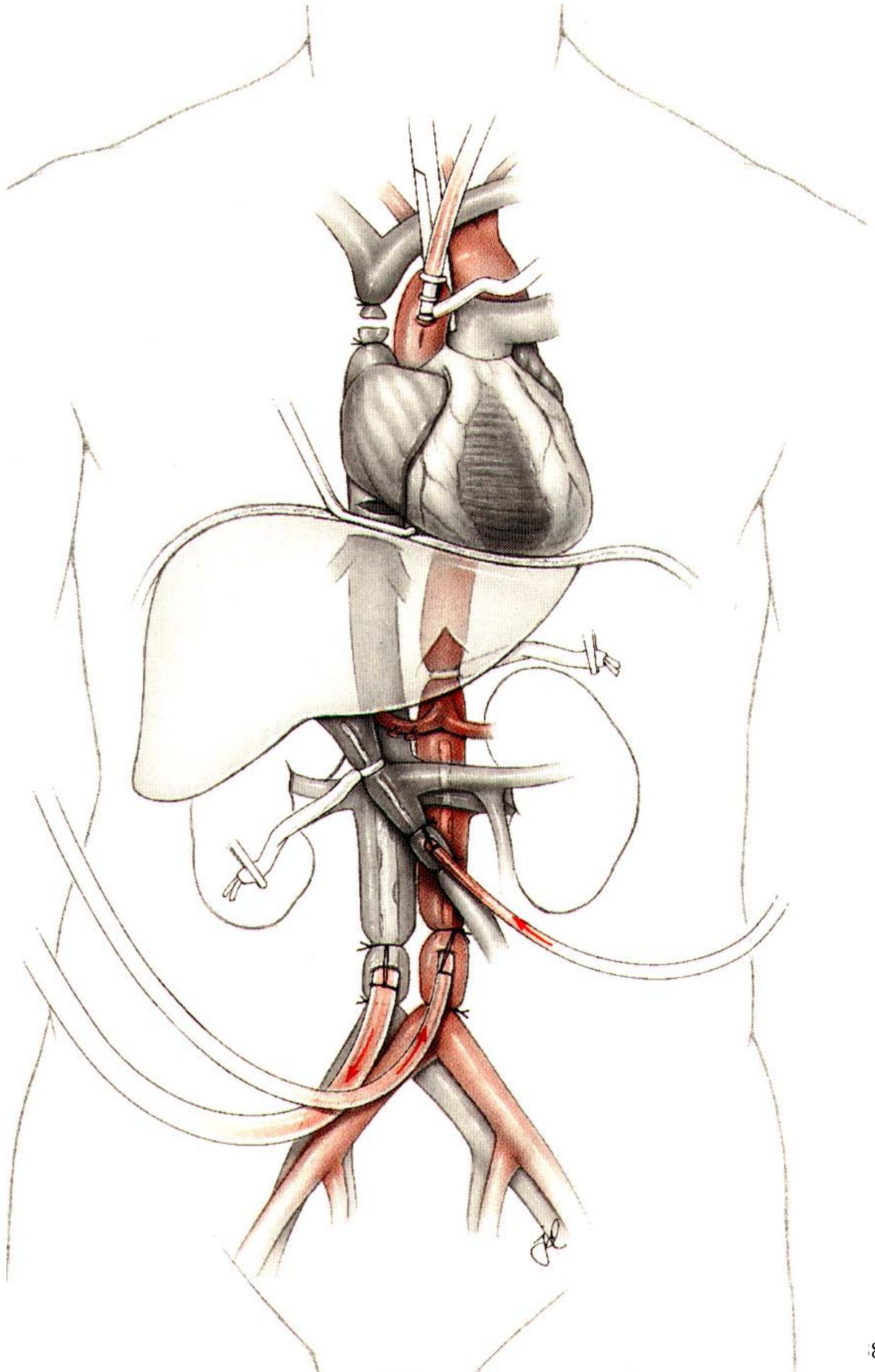
- Durchtrennung des Mesocolon ascendens und transversum, um einen freien Zugang zur A. et V. mesenterica sup. zu erhalten.
 - Selektive Darstellung der A. und V. mesenterica sup. nahe dem Processus uncinatus des Pankreas. Die erste Jejunalschlinge (5-10 cm nach dem Lig. Treitz) wird mittels GIA (Gastrointestinal Stapling Device) abgesetzt.
- Cave:** ein Zug am verbliebenen Meso des Dünndarms ist zu vermeiden, weil es sonst zu Rissen in der V. mesenterica sup. kommt

Sterilisierung des Duodenums

- ° Platzierung der Magensonde (digital gestützt) im Duodenum und Applikation von 50-80 ml Betaisodona (verdünnt 1:1)
- ° Rückverlagerung der Magensonde in den Magen
- ° 1 cm distal des Pylorus wird das Duodenum mittels GIA abgesetzt

Cave: Mittels feuchten Tüchern sollen die abdominellen Organe (vor allem Leber) geschützt werden. Oftmals wird die Leber bei Entnahme der thorakalen Organe als Ablagefläche für chirurgisches Instrumentarium verwendet!

- ° Absprache mit den Thoraxchirurgen über Heparinisierung, Verwendung von weiteren Medikamenten, Gefäßklemmen und Gefäßkanülierungen.
- ° Füllen des gesamten Schlauchsystems mit kalter Perfusionslösung ohne Luftbläschen und Konnektion der Schläuche. Klemmen der Schläuche.
- ° Nach Rücksprache mit den Thoraxchirurgen, den Anästhesisten, dem Pflegepersonal und den Transplantkoordinatoren werden 20.000 IE Heparin und Flolan appliziert.
- ° Nach 1 min (Kreislaufzeit) wird die Aorta abdominalis knapp unterhalb des Zwerchfells ligiert und die Klemmen von den Schläuchen entfernt – **Start der Perfusion**



° Zur gleichen Zeit Beginn der Kühlung der Organe mit eiskaltem NaCl 0,9% oder mit Ringerlösung. Regelmäßiges Wechseln.

Cave: Kontrolle der Qualität der Perfusion. Das Mesenterium des Dünndarms muss frei von Blut sein, sollte es notwendig sein Neupositionierung der arteriellen Kanüle.

Zuerst werden das Herz, dann die Lungen und anschließend die abdominalen Organe entnommen.

Abfolge der abdominalen Organentnahme

° Zuerst der Dünndarm (kurze Ischämiezeit), sofern dieser entnommen wird

° Durchtrennung der Ligg. hepato-duodenale et gastro-colicum knapp an der kleinen Magenkurvatur (vom Pylorus bis zum Ösophagus) **cave:** Schonung einer zusätzlichen A. hepatica sin

° Verlagerung des Colon transversum und das Omentum maius nach kaudal

° Durchtrennung der Mesenterialgefäße 3-5 cm unterhalb des Proc. uncinatus des Pankreas unter Verwendung von Vascular Stapling Device (nur kleine Schritte, um Nachblutungen zu vermeiden)

° Durchtrennung des Mesocolon transversum 2-3 cm unterhalb des Unter-Randes des Pankreas von rechts nach links (bis zur Milz) mittels Stapling Device

° Absetzen der A. gastroduodenalis 0,5 cm oberhalb des Pankreaskopfes (Markierung der Pankreasseite mittels 5/0 Prolene)

° Durchtrennung der V. portae (2-3 cm oberhalb des Pankreaskopfes)

° Darstellung der A. hepatica communis, des Truncus coeliacus und die ersten 0,5 cm der A. lienalis

° **Cave: Bei Vorhandensein einer A. pancreatica dorsalis**, sollte die A. hepatica communis 3-5 cm vom Truncus coeliacus entfernt durchtrennt werden. Der Truncus coeliacus und die SMA werden mit einem gemeinsamen Aortenpatch entnommen und verbleiben am Pankreas.

Sollte die A. pancreatica dorsalis **nicht vorhanden** sein, weder von der A. hepatica communis noch aus dem Truncus coeliacus, dann wird die A. lienalis 0,3-0,5 cm vom Truncus coeliacus entfernt, abgesetzt (Markierung der Pankreasseite mit 5/0 Prolene)

° Durchtrennung der Aufhängebänder für die Milz, Befreiung der Bauchspeicheldrüse aus der retroperitonealen Fixierung. Verwendung der Milz als Haltemöglichkeit.

° **Cave: anatomische Besonderheiten für die Pankreas- und Leberentnahme**

Bei Vorhandensein einer zusätzlichen A. hepatica dext. mit komplettem extrapancreatischem Verlauf, kann diese mit einem Patch aus der SMA abgesetzt werden.

Findet sich jedoch ein intrapancreatischer Verlauf der zusätzlichen A. hepatica dext., muss nach Rücksprache mit dem Pankreas- und Leberteam, die Arterie proximal des Pankreaskopfes abgesetzt werden und die Möglichkeit gegeben sein, diese wieder, entweder in die A. gastroduodenalis oder A. lienalis zu implantieren.

In manchen Fällen (Kindern, keine adäquaten Ersatzgefäße, schwieriger Erwachsenenempfänger) sollte bei besonderen anatomischen Verhältnissen von einer Pankreaspende abgesehen werden.

° Nur kleine Teile der Milz sollten zum Typing verwendet werden, der Rest verbleibt am Pankreas

° Aus der VCI kann die V. renalis sin. mit Patch herausgeschnitten werden. Der Rest der VCI verbleibt als mögliche Verlängerung an der V. renalis dext. Durchtrennung der VCI 1-1,5 cm oberhalb des Ostiums der V. renalis dext.

° Durchtrennung des Zwerchfells auf der linken Seite und Absetzen der V. cava inf. (VCI) knapp unterhalb des Diaphragmas. Der Zeigefinger wird in die VCI gegeben und daran wird die Leber während der Präparation gehalten.

° Durchtrennung des Zwerchfells rechts vorne, lateral und hinten (die Ligg. der Leber sollen dabei unberührt bleiben – Parenchymverletzungen werden so vermieden)

Cave: bei inadäquater Organperfusion, bei schwieriger arteriellen Aorten- oder Iliacakanülierung, schwerer Atherosklerose oder anderer Gründe muss die <organperfusion am Präparationstisch („back-table“) über die V. portae wiederholt werden (mind. 500 ml HTK Perfusionslsg.) – **cave: Normaldruck in der V. portae 6-12 mmHg**, sodass der Abstand zwischen Leber und Perfusionskontainer nicht größer sein soll als 80 cm.

Back-Table - Leber

- Keine Pfortaderperfusion, aber Schlauch in V. portae einbinden (bei Präparation)

- Cysticus ligieren; Choledochus vorsichtig über stumpfe Kanüle mit mindestens 2 x 20 ml HTK - Perfusionslösung (nicht NaCl !) spülen

- Iliacalgefäße (Arterie + Vene mindestens einer Seite von Bifurkation bis zum Leistenband möglichst unverletzt) am besten mit Leber einpacken
- Bei Präparation eventuelle zusätzliche Arterie nicht in Lienalis - oder Gastrica sin. Stumpf implantieren (immer zu lang); bitte um Rücksprache mit Transplanteur.

Getrennte Nierenentnahme

- ° Durchtrennung der Ligaturen im Bereich der A. et V. iliaca communis, Entfernung der Kanülen
- ° Eröffnung der vorderen Wand der Aorta (exakt in der Mitte!)
- ° Überprüfung der Ostien der Aa. renalis. **Cave:** akzessorische Äste?
- ° Durchtrennung der Aorta abd. 1 cm oberhalb der Aa. renalis und 0,5 cm oberhalb der Aortenbifurkation
- ° Mobilisierung beider Nieren und Durchtrennung der Ureteren am Eintritt in die Harnblase. **Cave:** die Ureteren werden gemeinsam mit dem umgebenden Gewebe entnommen.
- ° Die rechte Niere wird gemeinsam mit der VCI entnommen (Verlängerung notwendig?). Cava nicht mehr ventral aufschneiden.
- ° Reduzierung der Fettkapsel der Niere, um anatomische Besonderheiten, einen Tumor (Biopsie!), eine Infektion oder eine Verletzung zu erkennen.
- ° **Cave:** Bei Spendern unter 5 Jahren werden die Nieren „en-bloc“ entnommen (komplett mit Aorta abd. und VCI – von deren Bifurkation bis zur SMA und 1 cm oberhalb der Vv. renales)

„En-bloc“ Niereentnahme

- ° Nach der Mobilisierung der Nieren aus dem Retroperitoneum verlagert sich die Präparation nach unten. Die Ureteren werden dargestellt und knapp am Eintritt in die Harnblase abgesetzt (markieren mittels Mosquitoklemmen). Entfernung der Kanülen. Durchtrennung der Aorta abd. und VCI knapp oberhalb deren Bifurkation. Die Ureteren werden nach oben geklappt und das Gewebe hinter der Aorta und VCI wird knapp vor den Ligg. und Muskeln der Wirbelsäule durchtrennt.

Dieses Manöver wird bis zur oberen Durchtrennung der Aorta und VCI fortgesetzt. Entnahme der Nieren „en-bloc“ und weitere Präparation „back-table“. Nachdem die V. renalis sin. mittels Patch von der VCI abgesetzt ist wird das gesamte Präparat umgedreht und die hintere Wand der Aorta eröffnet (zw. den Aa. lumbales) um ev. akzessorische Gefäße zu erkennen.

Back-Table - Nierenpräparation

- Nullbiopsien von beiden Nieren

Ersatzgefäße und Lymphknoten

- Truncus brachiocephalicus, A. subclavia, A. brachialis, A. iliaca, A. femoralis und die Venen

- Große Lymphknoten zur Typisierung und Cross Match (paraaortal)

Versorgung des Organspenders nach Entnahme

- Entfernung aller Restflüssigkeit aus dem Körper des Spenders
- Verschluss des Thorax und Abdomen mit starkem fortlaufendem Faden
- Verschluss des Körpers mit größtem Respekt und Würde
- Verband

Operativer Report und Quality Form wie von Eurotransplant (ET) als Formblätter vorgelegt

XVII. Nierentransplantation (NTX)

Grunderkrankungen

- Diabetes mellitus II (31%)
- Hypertensive Nephropathie (22%)
- Glomerulonephritis (12%)
- Unbekannte Genese (9%)
- Interstitielle Nephritis (8%)
- Zystennieren (5%)
- Systemische Erkrankungen mit Nierenbeteiligung (4%)
- Diabetes mellitus I (4%)

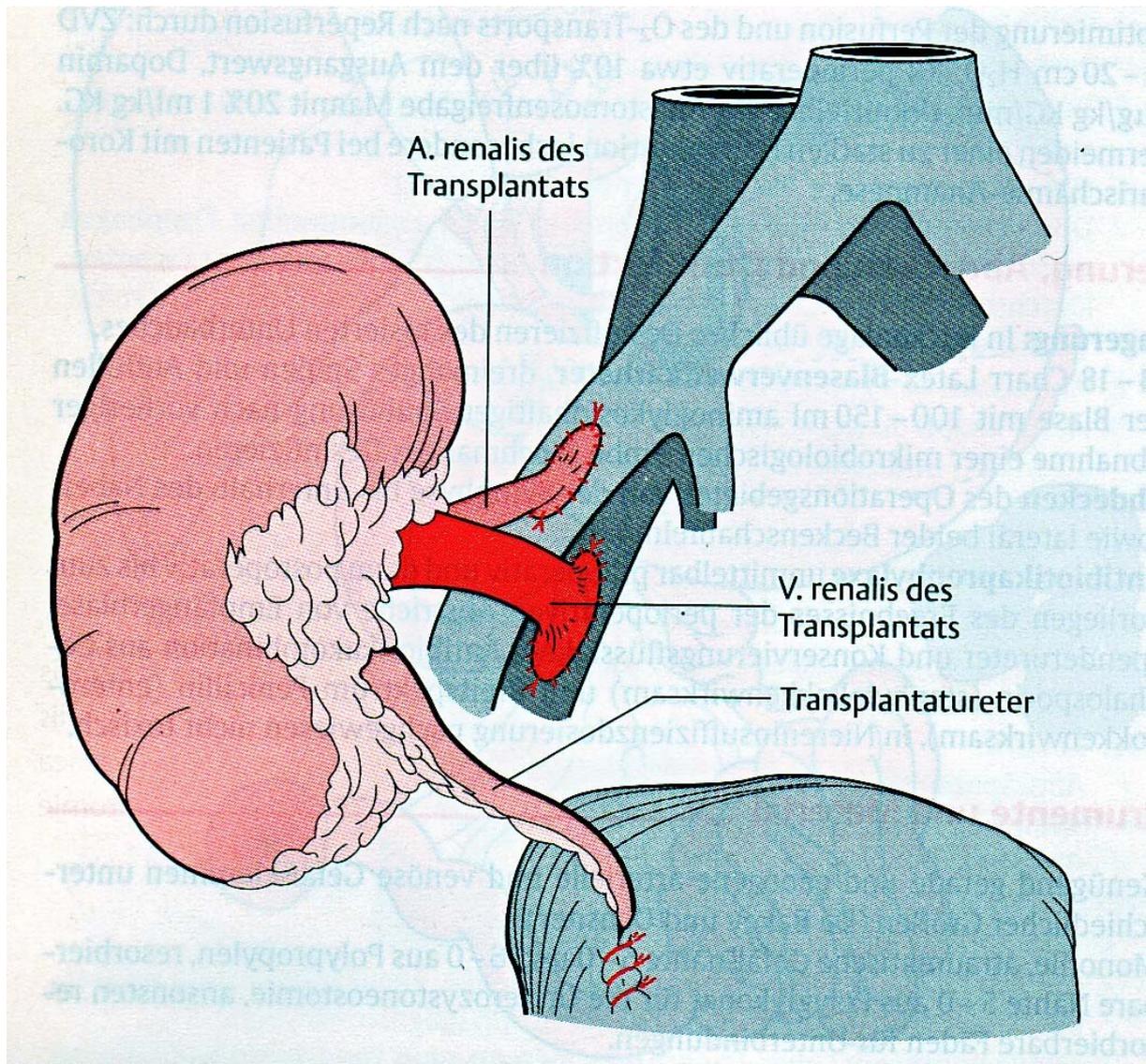
Indikation

Chronisches Nierenversagen

Die NTX stellt die effektivste und kostengünstigste Nierenersatztherapie dar.

Transplantation

Die Transplantation der Niere erfolgt heterotop in die Fossa iliaca. Die Iliacalgefäße werden extraperitoneal freigelegt und die V. iliaca externa lateralisiert. Vor Ausklemmen der Gefäße wird der Patient systemisch heparinisiert. Die venöse Anastomose erfolgt End-Seit zwischen Nierenvene und V. iliaca externa, die arterielle Anastomose Seit-End zwischen A. iliaca externa und Nierearterie. Vor Freigabe der Zirkulation muss die Dichtigkeit der Anastomosen geprüft werden. Die Niere wird in der Beckenschaufel platziert und der Ureter unter dem Samenstrang bzw. Ligamentum teres uteri und der Vasa epigastrica inferior durchgezogen. Die Blase wird inzidiert und der Ureter in der Technik nach Gregoire mit Antireflux-Plastik implantiert.



aus Checkliste Organtransplantation (2. Auflage, 1999), F. Largiader

Nichtimmunologische Frühkomplikationen

- arterielle Perfusionsstörung
- Ureterleak, -nekrose, Lymphozele
- Medikamentenintoxikation
- Hämolytisch-urämisches Syndrom

Spätkomplikationen: chron. Abstoßung, kardiovaskuläre Erkrankungen, Rezidiv von Hep. B od. C, Malignome, Osteoporose, Osteonekrosen, Katarakte

Nach 5 Jahren: Patientenüberleben: 90-95%; Transplantatüberleben: 80-85%

XVIII. Orthotope Lebertransplantation (OLT)

Grunderkrankungen

1) Akutes Leberversagen (Intoxikation, akute Hepatitis)

2) Chronische Lebererkrankungen

- Primär biliäre Zirrhose
- Primär sklerosierende Cholangitis
- Gallengangsatresie

- Autoimmunhepatitis
- Chron. Hepatitis B und C
- Nutritiv-toxisch Zirrhose (Alkohol)

- Morbus Wilson
- Alpha1-Antitrypsin-Mangel
- Hämochromatose
- Tyrosinämie
- Galaktosämie

- Metastasen eines neuroendokrinen Tumors
- Hepatozelluläres Karzinom
- Zentrales Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor)

- Budd-Chiari Syndrom
- Zystenleber

Die Lebertransplantation (OLT) ist die einzige und effektivste Therapie für Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen.

Typische klinische Zeichen eines schwer Leberkranken sind: körperliche Schwäche, zunehmende Müdigkeit, hepatische Enzephalopathie, Aszites, gastrointestinale Blutung, hepatorenales Syndrom.

Transplantation

Der Patient wird in Narkose vom Anästhesisten mit einem großlumigen, einem normalen zentralvenösen Zugang in der V. cava superior und einem Zugang in der V. cava inferior versorgt. Damit ist ein Zugang für Bluttransfusionen bzw. einer eventuell notwendigen extrakorporalen Zirkulation gegeben und der Druck in der V. cava superior und inferior können moniert werden. Der systemische Blutdruck wird über einen arteriellen Zugang moniert und das Flüssigkeitsmanagement über ein transösophageales Herzecho.

Als operativer Zugang ist ein Rippenbogenrandschnitt beidseits, eventuell mit Erweiterung in der medianen notwendig. Die Transplantation der Leber erfolgt orthotop.

Im Rahmen der Hepatektomie werden Ductus cysticus und A. cystica. Die A. hepatica propria versorgt und durchtrennt, nach zentral auspräpariert und die A. gastroduodenalis und A. hepatica communis dargestellt. Bei insuffizienter arterieller Anschlussmöglichkeit in diesem Bereich wird ein Aortenkonduit mit Spendergefäßen angelegt.

Der Ductus hepaticus wird ebenfalls versorgt und durchtrennt und Richtung Duodenum präpariert unter Schonung des anhaftenden Fett-Bindegewebes.

Die V. portae wird in ihrem gesamten Verlauf des Ligamentum hepatoduodenale auspräpariert und bleibt vorerst in situ.

Die Leber wird komplett mobilisiert inklusive der V. cava inferior. Diese wird infrahepatisch und subphrenisch zirkulär auspräpariert. Die V. portae wird geklemmt und durchtrennt, der Stumpf heparinisiert. Die V. cava inferior wird infrahepatisch und subphrenisch geklemmt und durchtrennt, das Präparat zur Histologie eingesandt.

Bei der Implantation wird zunächst die V. cava inferior subphrenisch anastomosiert, anschließend subhepatisch. Vor Fertigstellung dieser Anastomose wird die Perfusionslösung via V. portae mit 5% Humanalbumin gespült. Als nächster Schritt werden die portalvenöse und arterielle Anastomose hergestellt.

Bei der Reperfusion wird als erstes die Klemme von der V. cava inferior subphrenisch entfernt und die Anastomose auf Dichtigkeit geprüft. Dann wird die Arterie freigegeben und eine arterielle Anfärbung beider Leberlappen geprüft und zuletzt wird die V. portae freigegeben.

Die biliäre Anastomose erfolgt zwischen Ductus hepatocholedochus spender- und empfängerseitig. Sollte dieses Verfahren nicht möglich sein wird eine biliodigestive Anastomose mittels Y-Roux Schlinge hergestellt.

Nichtimmunologische Frühkomplikationen

- Blutung
- GI-Blutung
- Primäre Transplantat-Nicht-/Dysfunktion
- Leberarterien- oder Pfortaderthrombose
- Gallengangsleak/-stenose
- Neurologisch-psychiatrische Syndrome
- Infektionen (Pilze, opportunistische Infekte, Pneumocystis carinii)

Spätkomplikationen

- Hypertonie
- Niereninsuffizienz
- Chronische Abstoßung
- Rezidiv der Grunderkrankung
- De-novo-Malignität
- Gallengangskomplikationen

Nach einem Jahr: Patientenüberleben 85%

XIX. Pankreastransplantation (PTX)

Grunderkrankung

Diabetes mellitus Typ 1

Indikation zur kombinierten PTX + NTX ist ein Insulin abhängiger Diabetes mellitus (IDDM) mit diabetischer, dialysepflichtiger Nephropathie.

Kompatibilität ABO Blutgruppe

Negatives Cross Match

Spenderauswahl, Organentnahme

Für Organspender für die kombinierte Pankreas-Nierenentnahme gelten folgende Limits:

Alter: ≤55 Jahre

Kein Diabetes mellitus

Body mass index (BMI) ≤ 25

Keine massive aorto-iliacale Atherosklerose

Kein stumpfes Bauchtrauma

Die intraoperative Beurteilung der Organqualität muss durch einen erfahrene(n) Chirurgen/en erfolgen

Organentnahme – siehe Kapitel Multiorganentnahme

Perfusion mit HTK Lösung über die Aorta (keine Pfortaderperfusion!)

Präparation des Grafts und Technik der Transplantation

Die Kalte Ischämiezeit des Pankreas sollte unter 15 Stunden liegen

Zunächst Implantation der Niere extraperitoneal in die linke Fossa iliaca

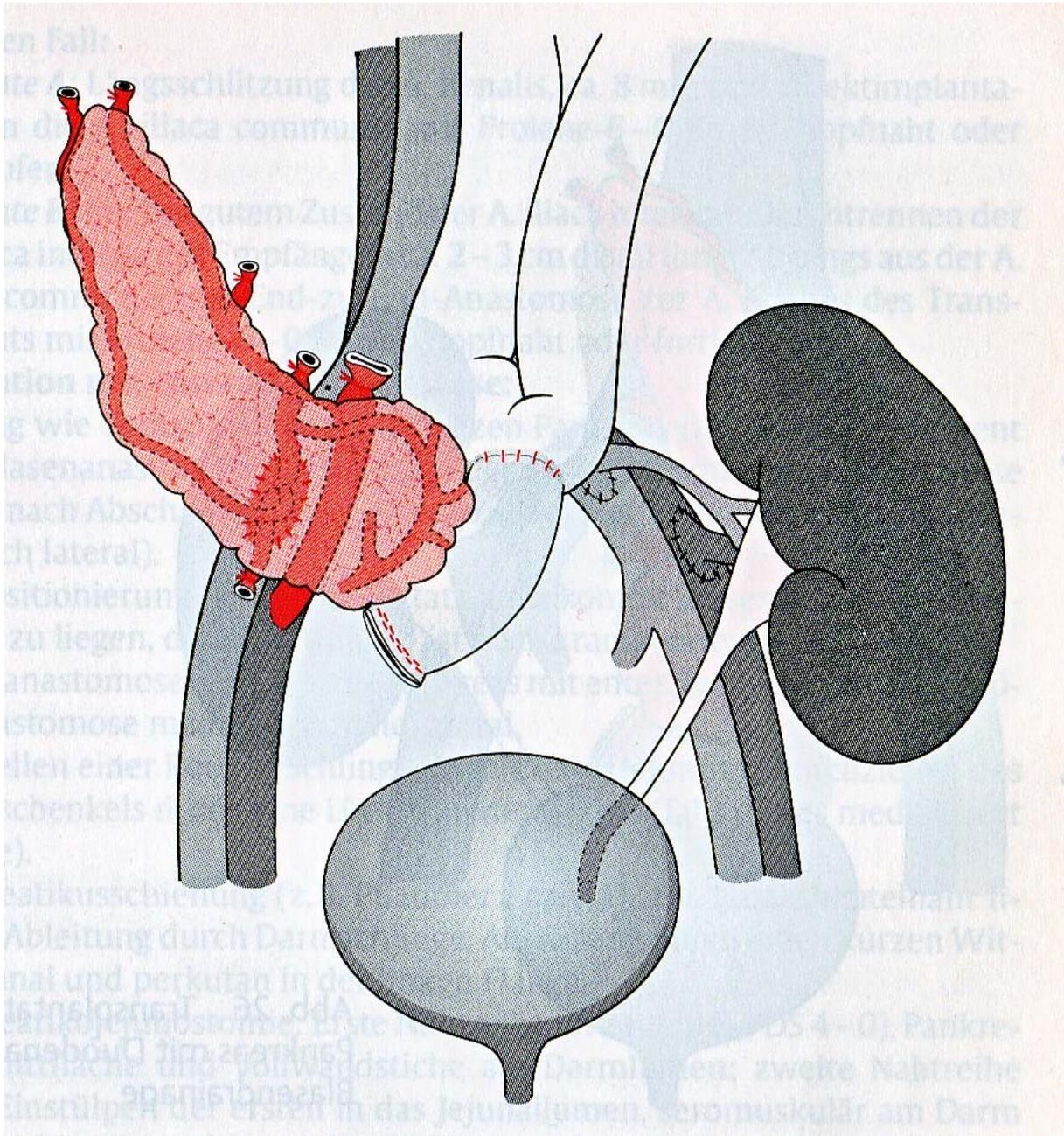
Das Pankreas wird als ganzes Organ inkl. Duodenum nach intraperitoneal ins kleine Becken implantiert

Venöser Anschluss an V. cava oder V. iliaca communis

Arterieller Anschluss an A. iliaca communis

Duodenum des Grafts Seit zu Seit an Jejunum des Empfängers

Details zur Pankreastransplantation



aus Checkliste Organtransplantation (2. Auflage, 1999), F. Largiader