

PK Aktuelle Trends in der Transplantationsmedizin am 15.10. 2008, 9h30, Cafe Landtmann

***Statement Univ.-Prof. Dr. Ferdinand Mühlbacher***

Die Entwicklung in der österreichischen Organspende zeigt zwar einigermaßen stabile Verhältnisse, das heißt, die Schwankungen von oben nach unten im jährlichen Durchschnitt verlaufen annähernd im gleichen Bereich wie in den letzten 7-10 Jahren. Wenn man aber das Spenderaufkommen in den einzelnen österreichischen Regionen betrachtet, so zeigen sich erstaunliche Fluktuationen: Ostösterreich war im Jahr 1990 mit 40 Spendern pro Million in einem Bereich der weit über dem von Spanien liegt, und ist im Jahr 2007 auf 18 pro Million Einwohner abgefallen. Umgekehrt war im Jahr 2007 Tirol mit etwa 30 Spendern pro Million Einwohner absoluter Spitzenreiter in Österreich, ist aber in der Zwischenzeit auch auf Werte unter 15 abgefallen. Weiters gibt es das Phänomen, dass bei Amtsübernahme eines neuen Leiters einer Intensivstation, oder bei auch nur temporärer Anwesenheit eines Arztes, der besonders mit der Transplantation vertraut ist, auf einer Intensivstation temporär merkbare Anstiege des Spenderaufkommens erfolgen, und zwar in der Größenordnung des zwei- bis dreifachen Jahresdurchschnitts der letzten Jahre.

Das Spenderaufkommen ist damit nicht rein zufällig so wie es ist, sondern es hängt eindeutig mit Infrastruktur und persönlichem Engagement zusammen.

Die Europäische Kommission plant eine Aktion, das Spenderaufkommen in allen europäischen Ländern zu heben, einerseits durch eine Gesetzesvorlage in Form einer Direktive, andererseits aber in einer Empfehlung eines Aktionsplanes in dem jene Strukturen empfohlen werden, die bei den Ländern mit höherem Spenderaufkommen sich als wirksam erwiesen haben. Spanien ist seit über 10 Jahren an der Spitze in der Organspende und hat eine klare Struktur erarbeitet, und dieses spanische Modell wird in der EU Aktion zur Nachahmung empfohlen.

Österreich war traditionell an zweiter Stelle im europäischen Organaufkommen, ist nun an die fünfte Stelle abgerutscht, nicht weil Österreich so wesentlich schlechter geworden wäre, sondern weil andere Länder mit Maßnahmen, die im EU Aktionsplan empfohlen werden, so viel besser geworden sind: Belgien, Portugal, Frankreich.

Auch in Österreich gibt es Bemühungen, das spanische Modell schrittweise umzusetzen, die Umsetzung allerdings könnte vermutlich schneller vonstatten gehen.

Das Organmangeldilemma wird zumindest auf dem Sektor der Nierentransplantation sehr wirksam durch Promotion der Lebendspende verbessert. Die Lebendspende erlaubt eine programmierte Behandlung der chronischen Urämie mit weltweit besseren Ergebnissen als es mit der Leichenspende möglich ist. Der Organmangel führt aber auch noch zu einem weiteren Druck, nämlich zur Verbesserung der Langzeitergebnisse.

Die klassische immunsuppressive Therapie hat Nebenwirkungen, die im Wesentlichen wieder die transplantierten Organe schädigen können, oder in anderen Organen Schäden auslösen, die ihrerseits wieder zu einem Organversagen führen. Patienten, die Lunge-, Herz-, oder Lebertransplantiert sind, können in der Folge einen chronischen Nierenschaden erleiden, der aufgrund der hohen Dosierung der immunsuppressiven Medikamente unvermeidlich ist. Die Forschungen der letzten 15 Jahre haben es ermöglicht, mehrere verschiedene Medikamente zur Verfügung zu haben, mit unterschiedlichem Potenzial an immunsuppressiver Wirkung, aber auch mit völlig unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Diesen Effekt macht man sich zunutze, dass man eben die immunsuppressive Potenz verschiedener Medikamente synergistisch zu einer



Gesamtwirkung nützt, damit aber diese potenziell toxische Medikamente wesentlich geringer dosieren, und damit das Ausmaß der Nebenwirkungen deutlich reduzieren kann (Symphony-Studie).

Durch tiefere Kenntnisse im Ablauf von immunologischen Reaktionen konnte erforscht werden, dass die Signalübertragungen für lymphatische Zellen auf mehreren Ebenen vonstatten gehen. Eine dieser Ebenen ist die Kommunikation über den T3 Rezeptor, weitere Kommunikationsebenen sind die Signalübertragung über die sogenannte Kostimulation. Wird die Kostimulation in der Interaktion von Lymphzellen pharmakologisch unterbrochen, so werden die über den T3 Rezeptor stimulierten Lymphzellen nicht mehr aggressiv gegen das transplantierte Organ, sondern sogar tolerant. Es gibt also schon neue, infundierbare Substanzen, die diese Kostimations-Blockade bewirken, und in Verbindung mit anderen immunsuppressiven Medikamenten, die weniger Nebenwirkungen haben, auch Langzeitergebnisse über 5 Jahre mit gleicher immunsuppressiver Wirkung erreichen, aber fast völlig ohne die Toxizität.

In der Forschung bemüht man sich weiterhin, den Empfängerorganismus zum Zeitpunkt der Transplantation vorübergehend so zu manipulieren, dass er einem transplantierten Organ nicht nur kurzfristig sondern über lange Zeit keine Abwehr entgegensetzt, somit echt tolerant wird. In Experimenten an Nagetieren konnte schon lange nachgewiesen werden, dass mit einer gemeinsamen Transplantation von Knochenmark oder auch Stammzellen des Spenders unter gleichzeitiger Gabe von Kostimations-Blockade und Ganzkörperbestrahlung eine langfristige Akzeptanz der fremden Knochenmarkszellen erreicht wird, und damit auch die ganz spezifische Toleranz eines Transplantates, das vom gleichen Spender ist, erzielt werden kann. Dieses neuartige Konzept konnte auch bereits am Menschen als wirksam nachgewiesen werden: Patienten, die an einem multiplen Myelom erkrankt sind, und in der Folge auch Nierenfunktion eingebüsst haben, konnten durch die Hochdosis Chemotherapie von Myelom geheilt werden, und haben von einem gewebesidenten Spender gleichzeitig Knochenmark und ein Nierentransplantat erhalten. Fünf Patienten, die in dieser Weise sowohl Knochenmarks- als auch Nierentransplantiert wurden, haben langfristig ihr Nierentransplantat erhalten, ohne immunsuppressive Medikamente ab dem dritten Monat nach Transplantation einnehmen zu müssen. Die durchschnittliche Beobachtung ist schon weit über fünf Jahre.

In einer weiteren Publikation um Megan Sykes aus Boston wurde dieses System auch bei Patienten erprobt, die keinen gewebesidenten Spender, sondern nur einen 50 Prozent identen Spender zur Verfügung hatten („Haploidentität“). Auch in dieser Studie sind 4 von 5 Patienten langfristig tolerant geworden.

Auch wenn diese klinischen Erfolge nicht unmittelbar eine Breitenanwendung zur Folge haben können, so sind sie doch starke Hinweise darauf, dass das Ziel, eine spezifische Toleranz gegen ein Empfängerorgan zu erreichen, machbar ist, und möglicherweise auch in die Breite der Transplantationsmedizin Eingang finden werden.

**Kontakt:** [ferdinand.muehlbacher@meduniwien.ac.at](mailto:ferdinand.muehlbacher@meduniwien.ac.at)