

KONGRESSBERICHT



32. Biotest Wilsede-Workshop
9.-11. Juni 2022



32. BIOTEST WILSEDE-WORKSHOP

Nach zweijähriger Corona-Pandemie fand der 32. Biotest Wilsede-Workshop nun endlich wieder vor Ort als Präsenzveranstaltung in der Lüneburger Heide statt. Der Biotest Wilsede-Workshop wurde der seit über drei Jahrzehnten gelebten Tradition gerecht, dem intensiven wissenschaftlichen und interdisziplinären Austausch als Forum zu dienen.

Die wissenschaftliche Leitung im Jahr 2022 hatten das Team von Prof. Dr. Ali Canbay vom Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum und Prof. Dr. Dirk Stippel von der Universitätsklinik Köln inne.

Inhaltlich standen neben zukunftsweisenden Perfusionsmodellen in der Lebertransplantationschirurgie multimodale Therapiekonzepte beim hepatozellulären Karzinom, wechselseitige immunologische Einflüsse zwischen Transplantationsmedizin und Tumorgenese, Biomarker sowie aktuelle Entwicklungen rund um relevante Virusinfektionen im Fokus. Darüber hinaus wurden auch psychosoziale und rehabilitative Aspekte – vor und nach Lebertransplantation – sowie absehbare Herausforderungen thematisiert, die im Zuge der wachsenden globalen Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung immer mehr auf die Transplantationsmedizin zukommen.

SITZUNG 1: NEUE PERFUSIONSMODELLE IN DER LEBERTRANSPLANTATION – AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT

Vorsitz: F. Braun (Kiel), M. Linecker (Kiel)

Für Patient*innen mit fortgeschrittener Lebererkrankung stellt die Organtransplantation oft die letzte Therapieoption dar. Allerdings herrscht in den westlichen Industrieländern und insbesondere in Deutschland ein eklatanter Spenderorganmangel. Derzeit betragen die Morbidität und Mortalität auf der Warteliste über 30 %. Zudem werden Spender*innen mit Herzkreislaufftod (DCD) hierzulande weiterhin ausgeschlossen. Zur Erweiterung des Organpools kommen daher zunehmend marginale Organe mit erweiterten Kriterien (EDC) in Betracht, die anderweitig verworfen würden, gab **Prof. Dr. Felix Braun** (Kiel) zu bedenken. Neue Möglichkeiten, um dem Organmangel entgegenzutreten und die Qualität vorgeschädigter Organe zu erhöhen, zeichnen sich bei der Ex-vivo-Konservierung der Leber ab, die während der vergangenen zehn Jahre durch technologische Fortschritte erzielt wurden: So habe die Maschinenperfusion (MP) das Potenzial, neben Erhalt und Verbesserung der Organfunktion künftig auch zur gesteigerten Organverfügbarkeit sowie -qualität beizutragen. Von Interesse sei auch der Zeitgewinn, der für die bessere Vereinbarkeit von OP-Planung und begrenzten Personalressourcen sorgen könne (Stichwort „Entschleunigung“).

Unter der normothermen MP (NMP) lässt sich eine verlängerte Hypothermiezeit vermeiden und die gerade für EDC-Organe wichtige Funktionstestung vor LT unter nahezu physiologischen Lagerungsbedingungen durchführen. Dagegen wird das Transplantat bei der hypothermen MP (HMP) wie bei der klassischen, statischen kalten Lagerung abgekühlt, so dass sich der Zellstoffwechsel verlangsamt (Abb. 1). Zudem wird das Perfusat bei der hypothermen oxygenierten MP (HOPE) mit 60-100 kPa oxygeniert, was der Bildung freier Sauerstoffradikale entgegenwirkt und das Risiko für Ischämie-Reperfusionsschäden (IRI) senkt.

Als wegweisende klinische Studie zur HOPE hob **PD Dr. Georg Lurje** (Berlin) die kontrollierte, prospektive DHOPE-DCD-Studie hervor: Im Vergleich zur statischen Kaltlagerung zeigte sich das Risiko nicht-anastomotischer Gallengangsstrikturen bei der DCD durch HOPE signifikant reduziert (van Rijn et al. N Engl J Med 2021). In der HOPE-ECD-DBD-Studie unter Beteiligung der Charité wurde die Wirksamkeit der HOPE nach DBD-

Organspende untersucht. Die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes sowie frühe Allotransplantat-Dysfunktionen waren signifikant reduziert. Mit einem Transplantatüberleben von 91 Prozent ließ sich über den Einsatz der HOPE trotz Marginalität der Spenderorgane ein außergewöhnlich gutes Ergebnis erreichen (Czigany et al. Ann Surg 2021). In den letzten Jahren konnten hierzulande in 13 von 21 Zentren ex-vivo-MP-Programme etabliert werden, berichtete Lurje. Ungefähr die Hälfte der Zentren wende derzeit eine hypotherme (HOPE) bzw. normotherme MP an, drei von ihnen würden beide Temperatur-Konzepte einsetzen.

Techniken der ex-vivo Maschinenperfusion verschiedene Temperatur-Konzepte

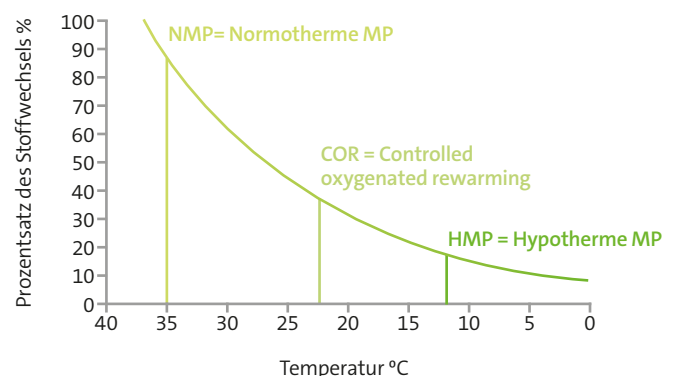


Abb. 1: NMP, COR und HMP (mod. nach Karangwa et al. Am J Transplant 2016)

Die NMP erfordert die Verwendung von Perfusaten, die eine Annäherung an physiologische Bedingungen gestatten. Dementsprechend aufwändig gestaltet sich die Erarbeitung geeigneter Protokolle für ein normothermes Perfusionsmodell am Großtier, wie **Saeed Aldarwish** (Rostock) berichtete: Eine gemeinsame Projektgruppe des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI („OrganFit“) sowie der Universitätsmedizin Rostock entwickelt derzeit ein Schweinemodell zur Ex-vivo-NMP, das die Simulation marginaler Lebern erlaubt.

Einen für das Setting im deutschen Transplantationsalltag praktikablen Ansatz bietet die kontrollierte oxygenierte Wiedererwärmung (COR), da sie die logistischen und zeitlichen Nachteile einer kontinuierlichen

NMP weitgehend umgehen kann. Das in Essen entwickelte Perfusionsprotokoll gleicht zudem den Nachteil einer vorangehenden kalten Lagerung aus, in dem das Transplantat durch eine schrittweise Temperaturerhöhung im Perfusat auf 20 °C erwärmt wird. Durch das langsame Aufwärmen lässt sich der IRI verringern und eine bessere Leberleistung nach Reperfusion erreichen – möglicherweise durch einen protektiven Effekt vor mitochondrialer Dysfunktion bedingt, wie **PD Dr. Sonia Radünz** (Essen) erklärte. Interessanterweise würden Organe, die vor Implantation eine kalte Spülung („cold flush“) zur Reduktion der Transplantattemperatur auf ca. 14-16 °C erfahren, besser abschneiden als jene ohne die einmalige Abkühlung. Erste Langzeitdaten bei einer Serie mit 18 Patient*innen über bis zu fünf Jahre zeigten einen sehr guten Outcome mit 100 % Patientenüberleben nach ein bzw. drei Jahren sowie 94 % nach fünf Jahren (Hoyer et al. Transplantation Direct 2020).

Dr. Vladimir J. Lozanovski (Heidelberg) zufolge sind EDC nicht gleich EDC: So werden EDC nicht nur länder- und regionspezifisch unterschiedlich definiert, sondern zeigen sich auch mit unterschiedlichen Effekten auf das Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert. In einer monozentrischen Analyse aus Heidelberg wurden ein Spenderalter >65 Jahre, eine makrovesikuläre Steatose >40 % sowie eine kalte Ischämiezeit >14 h als „major EDC“ identifiziert, die für das Transplantatversagen bzw. Mortalität drei Jahre nach LT prädiktiv waren (Lozanowski et al. Langenbecks Arch Surg 2018). Bei Patient*innen mit HCC, die für eine LT gelistet sind, können „major EDC“-Transplantate aber eine Alternative bieten, da sie offenbar das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe nicht beeinträchtigen (Lozanowski et al. J Clin Med 2019).

SITZUNG 2: PRÄDIKTIVER WERT NEUARTIGER BIOMARKER IM TRANSPLANTATIONSSETTING

Vorsitz: **A. Bauschke** (Jena), **C. Lange** (München)

Wie schwierig sich die Suche nach neuen, prädiktiven Biomarkern im Bereich der LT gestaltet, verdeutlichte **Prof. Dr. Christian Lange** (München). Dabei setzt der Bedarf aussagekräftiger, nicht-invasiver Biomarker bereits bei der Indikationsstellung zur Transplantation an (Abb. 2). So sind mittlerweile verschiedene Verlaufsformen der dekompensierten Leberzirrhose definiert, die von der stabilen über die instabile dekompensierte Zirrhose, das Prä-akut-auf-chronische Leberversagen (Prä-ACLF) bis hin zum Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) reichen. Die klinische Risikobewertung orientiert sich an den Ergebnissen der PREDICT-Studie mit 3-monatigen Verlaufsbeobachtungen (D'Amico et al. J Hepatol 2021, Trebicka et al. J Hepatol 2020). Für eine kurzfristige Vorhersage der z.T. sehr heterogenen Verläufe stünden derzeit noch keine Parameter zu Verfügung, gab Lange zu bedenken. Einen vielversprechenden Ansatz stelle aber die Suche nach geeigneten Entzündungsmarkern zur systematischen Inflammation dar. Obwohl sich die Datenlage bei der Bestimmung donorspezifischer zellfreier Transplantat-DNA (dd-cfDNA) zur frühzeitigen Diagnose von Abstoßungsreaktionen bei nierentransplantierten Patient*innen sehr valide darstellt, sind die Ergebnisse nicht überzeugend, um

einen Mehrwert gegenüber der Biopsie oder Transaminasen zu belegen (Levitsky et al. Am J Transplant 2022).

Wofür brauchen wir Biomarker?

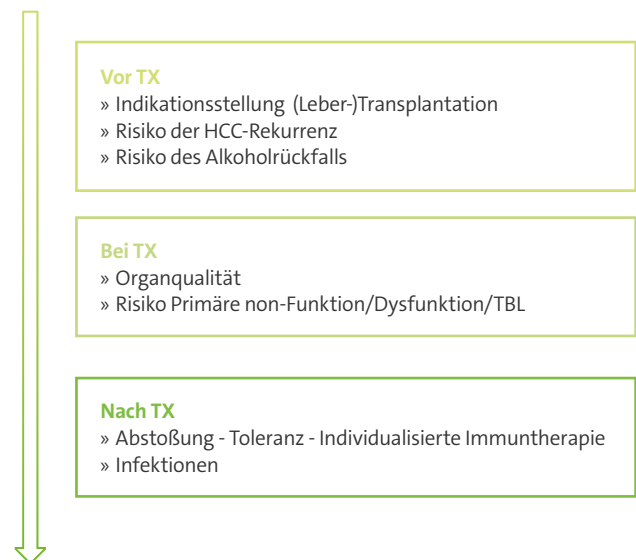


Abb. 2: Bedarf für neue Biomarker in vielen Bereichen der LT (Abbildung: C. Lange)

Die Suche nach dem idealen Biomarker ist auch bei der Indikationsstellung zur LT beim HCC ein Dauerthema: Ein HCC, das auf dem Boden einer Zirrhose entstanden ist, gehört heute zu den häufigsten Indikationen für eine LT. Bei der Detektion von HCC-Frühschritten sprechen prospektive Studien für die Überlegenheit einer Markerkombination, wie für den GALAD-Score (Geschlecht, Alter, AFP-L3, AFP, DCP) mit einer hohen Spezifität von 93 % und Sensitivität von 86 % gezeigt (Best et al. Z Gastroenterol 2016). Für ein HCC-Rezidiv vor LT ist nach Leitlinie aber das AFP immer noch der prognostisch relevanteste Marker, kommentierte **PD Dr. Jan Best** (Bochum). Ist der Tumor nicht resektabel, wird die Indikation zur LT innerhalb der Mailand-Kriterien gestellt. Allerdings können auch Patient*innen außerhalb der Mailand-Kriterien eine Prognose haben, die mit vergleichbar niedrigen Rezidivraten nach LT einhergeht. Wie **PD Dr. Astrid Bauschke** (Jena) berichtete, kann die präoperative F-18-FDG-PET/CT in der Zusammenschau mit der Tumorgröße/-anzahl und

dem AFP-Wert zu einer verbesserten Identifizierung von Risikopatient*innen für ein Tumorrezidiv beitragen (Bauschke et al. J Cancer Res Clin Oncol 2022). Down-Staging-Behandlungen können Patient*innen, die initial außerhalb der Transplantationskriterien liegen, eine Tumorverkleinerung ermöglichen: Erste Daten der Phase-III-Studien IMBRAVE-150 und HIMALAYA deuten darauf hin, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) das Potenzial zum Down-Staging beim fortgeschrittenen, nicht-resektablen HCC haben und für den Einsatz im Prä-LT-Setting in Frage kommen könnten. Gleichwohl vielversprechend, kommen ICI laut **Prof. Dr. Christoph Roderburg** (Düsseldorf) derzeit aber nicht als Standardoption in Frage. So sind zum Einsatz beim fortgeschrittenen HCC vor LT bislang nur Daten aus kleineren Fallserien verfügbar und die Transplantatabstoßung in ca. 35 % der Fälle im Kontext einer ICI-Therapie stellt ein relevantes Risiko dar (Aby et al. Transplant Direct 2022). Für die Therapiestratifizierung vor LT fehlen zudem noch etablierte Biomarker beim HCC.

SITZUNG 3: NEUES ZUM MONITORING UND ZUR THERAPIE VIRALER INFEKTE NACH LT

Vorsitz: V. Di Cristanziano (Köln), C. Jochum (Berlin)

Die Erkennung und Behandlung neuer Virusinfektionen gewinnt **PD Dr. Christoph Jochum** (Berlin) zufolge zunehmend an Bedeutung, wie das SARS-CoV-2 als Auslöser der COVID-19-Pandemie unlängst vor Augen geführt hat. Grundsätzlich zeigte sich die COVID-19-Mortalität bei vorbestehenden Komorbiditäten der Leber erhöht. Nachweislich besteht aber auch ein direkter hepatischer Tropismus für das Virus (Wanner et al. Nat Metab 2022), wobei sich auch hepatische Langzeitschäden nicht ausschließen lassen. Für Patient*innen auf der Warteliste wirkten sich ein hoher MELD sowie Dyspnoe bei Diagnosestellung ungünstig auf die Prognose einer SARS-CoV-2-Infektion aus (Belli et al. Gut 2021).

In den aktualisierten Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK) gilt ein positiver SARS-CoV-2-Test des potenziellen Spenders nicht mehr als generelles Ausschlusskriterium für die Meldung an die DSO. Die Frage, wie sich eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion auf die Organqualität auswirken könnte, lässt sich aber noch nicht beantworten.

Patient*innen nach LT haben ein höheres SARS-CoV-2-Infektionsrisiko als Nicht-Transplantierte, bestätigte **Prof. Dr. Martina Sterneck** (Hamburg). Lebertransplantierte weisen ein schlechteres Impfsprechen (humoral und zellulär) auf als Gesunde oder nicht-transplantierte Zirrhotiker*innen, wie Sterneck mit eigenen Daten be-

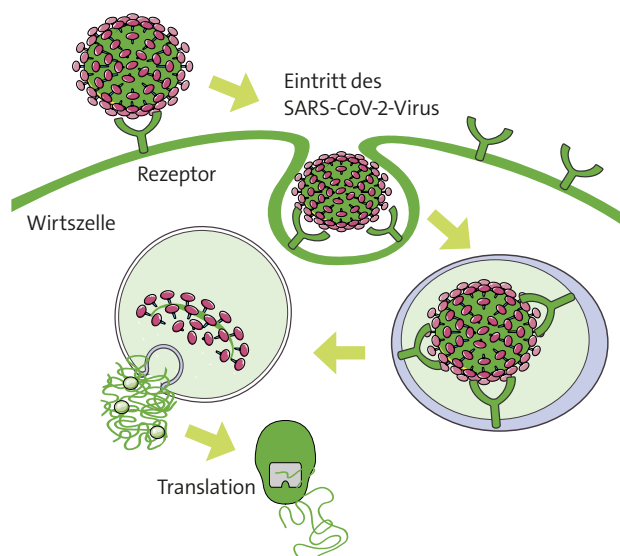


Abb. 3: Ausschnitt aus Replikationszyklus des SARS-CoV-2-Virus in Wirtszelle (Abbildung: mod. nach Robson et al. Mol Cell 2020)

stätigen konnte (Ruether et al. CGH 2021). Dennoch können Geimpfte mit einer Risikoreduktion für eine Infektion um ca. 80 Prozent rechnen (Aslam et al. Transplant Infect Dis 2021). Zudem könne mit der 3. und 4. Impfung eine deutliche Zunahme der zellulären Immunantwort beobachtet werden, berichtete Sterneck. Einen umfassenden Überblick über die Virushepatitiden in Bezug auf das spezifische Therapiemanagement, aber auch im Zusammenhang mit der LT lieferte **PD Dr. Dirk Nierhoff** (Köln). Aufgrund der hohen Wirksamkeit der spezifischen Therapien ist die Zahl der Patient*innen, die aufgrund einer HBV- oder HCV-induzierten Zirrhose transplantiert werden müssen, weiterhin rückläufig. Die bisher größte populationsbasierte Studie zur Inzidenz des akuten Leberversagens (ALV) in Deutschland auf Basis von Krankenversichertendaten konnte bei 44 % der Patient*innen mit ALV die vorbestehende Lebererkrankung ermitteln: Nur 13 % der ALV sowie 3 % der LT zeigten sich mit einer akuten Virushepatitis assoziiert (Weiler et al. Dtsch Arztebl Int 2020). Durch eine leitliniengerecht durchgeführte, kombinierte HBV-Reinfektionsprophylaxe mit Nukleos(t)id-Analoga plus Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) lassen sich HBV-Reinfektionen nach LT heute weitgehend verhindern (Cornberg et al. Z Gastroenterol 2021). Die HBIG-Prophylaxe wird in der anhepatischen Phase der LT begonnen und nach Erreichen der HBsAg-Negativität mit einer Anti-HBs-Zielkonzentration von ≥ 100 U/l fortgesetzt (als Kombinationstherapie für mind. 6-12 Monate).

Häufigste Ursache einer akuten Hepatitis in Europa ist die Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV). **Dr. Sigrid Schulte** (Köln) stellte HEV-Fälle aus dem klinischen Alltag vor und empfahl, bei erhöhten Transaminasen unter Immunsuppression (IS) an die Abklärung einer HEV-Infektion zu denken: Gerade bei Immunsupprimierten könne die HEV-Infektion einen

chronischen Verlauf annehmen und in einzelnen Fällen bis zu einem Leberversagen führen. Bei etwa 30 % heile die Infektion aber nach Reduktion der IS aus (Gorris et al. J Viral Hepat 2021). Präventiv sollten organtransplantierte Patient*innen insbesondere auf den Verzehr von ungekochtem Hausschwein- und Wildtierfleisch verzichten.

Eine wichtige Rolle bei Lebertransplantierten spielt auch das Cytomegalievirus (CMV). Bei Immunsupprimierten nach LT kann eine CMV-Primärinfektion (Nachweis von CMV-Virämie in einem zuvor seronegativen Empfänger: S+/E-) zu Verläufen mit schweren Symptomen (z. B. CMV-Pneumonitis, -Hepatitis, -Kolitis oder -Enzephalitis) führen, wie **Dr. Veronica Di Cristanziano** (Köln) zu bedenken gab. Ein wichtiger diagnostischer Test zur Risikoabschätzung (Primärinfektion oder Reaktivierung) ist daher die Bestimmung des CMV-Serostatus bei Empfänger (E) und Spender (S). Die Inzidenz einer CMV-Infektion/-Erkrankung kann je nach Art der Tx, S/E-Serostatus, IS-Level und Präventionsstrategie variieren. Zum Management von CMV nach LT stehen u. a. CMV-spezifische Hyperimmunglobulinpräparate (CMVig) sowie Virostatika zur Verfügung. Ein Immunmonitoring zur Erfassung der zellulären T-Zellantwort (z. B. mittels QuantiFERON-CMV-Test oder ELISPOT-basierter Verfahren) kann zur Abschätzung der optimalen Dauer einer Prophylaxe/präemptiven Therapie-Strategie oder Identifizierung von Risikopatient*innen für eine CMV-Erkrankung sinnvoll sein (Kotton et al. Transplantation 2018). Einen potenziell neuen Ansatz zum Immunmonitoring bietet die Bestimmung des Torque-Teno-Virus (TTV): Derzeit als Indikator für die Intensität der IS und den Outcome nach Nierentransplantation untersucht (VIRENO-Studie), könnte die TTV-Last auch bei Lebertransplantierten prädiktiv für Abstoßungsreaktionen sowie CMV-Infektionen/-Erkrankungen sein (Ruiz et al. Liver Transpl 2019).

SITZUNG 4: MULTIMODALE THERAPIE DES HCC: LOKALE THERAPIEN VOR LT

Vorsitz: D. Stippel (Köln)

Das primäre HCC stellt weltweit bereits den häufigsten malignen Lebertumor dar. Als bedeutendste Risikofaktoren hierzulande gelten die chronische HCV-Infektion und der Alkoholkonsum. Ähnlich, wie es sich bereit in den USA abzeichnet, dürften sich aber auch in Deutschland nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen

(NAFLD) und Fettleberhepatitiden (NASH) zu Treibern der HCC-Inzidenz entwickeln, erklärte **Prof. Dr. Dirk Stippel** (Köln). Prognosen aus den USA zufolge könnte die HCC-Inzidenz bis 2040 um das 2,5-fache ansteigen (Rahib et al. JAMA Netw Open 2021).

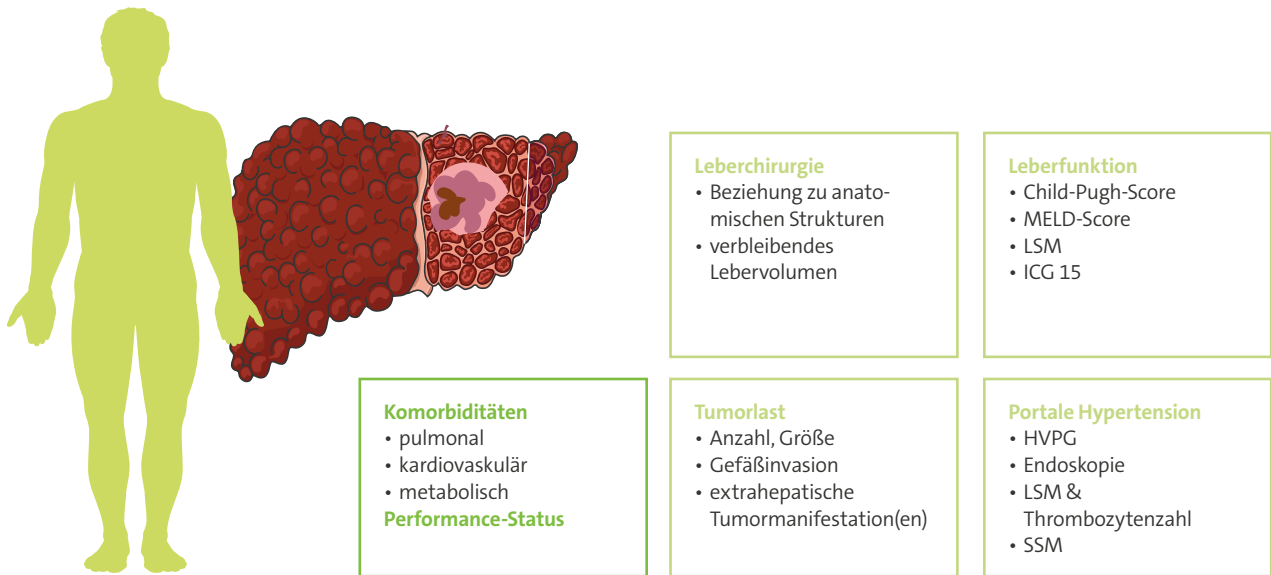


Abb. 4: Standard-Untersuchungen zur Bestimmung der Resektabilität (mod. nach Allaire et al. JHEP Rep 2020)

Die Leberresektion (LR) bildet neben der LT die wichtigste operative Therapieoption beim HCC, wobei Patient*innen mit idealen Voraussetzungen (kein extrahepatischer Befall, keine Gefäßinvasion, Bilirubin <1 mg/dl, keine portale Hypertension) signifikant besser beim Überleben abschneiden als Patient*innen, die nicht reseziert werden (Roayaie et al. Hepatology 2015). Eine Metaanalyse legt außerdem nahe, dass die LR nach drei Jahren ähnlich gute Überlebensraten erzielen kann wie die LT beim frühen HCC (Schoenberg et al. Dtsch Arztebl Int 2017). In Anbetracht des Organmangels könne es somit sinnvoll sein, geeignete Patient*innen konsequenter einer LR zu unterziehen und ggf. bei Auftreten eines Rezidivs eine Salvage-LT anzubieten, so Stippel.

Dass zur Überbrückung der Wartezeit (Bridging zur LT) sowie zum Downstaging vor LT auch etablierte lokal-ablative Verfahren wie z. B. die transarterielle Embolisierung (TACE) oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) geeignet sind, machte Prof. Dr. Jens Theysohn (Essen) deutlich. Unabhängig von der eingesetzten Technik zum lokoregionären Bridging zeichnete sich in einer Metaanalyse ein – wenn auch nicht signifikanter – Trend zum verzögerten Tumorprogress sowie zur geringeren Drop-out-Wahrscheinlichkeit auf der Warteliste ab (Kulik et al. 2018). Beim Patientenüberleben ließ sich zwischen den einzelnen Techniken aber kein Unterschied feststellen und die Frage, wer am ehesten von welcher Bridging- bzw. Downstaging-Technik profitiert, könne noch nicht abschließend beantwortet werden, so Theysohn.

Bei der SIRT handelt es sich um eine Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-beladenen Mikrosphären, die in eine Leberarterie appliziert werden. Das Verfahren bietet eine insgesamt komplikationsarme Möglichkeit, um lokale Tumorkontrolle zu erreichen und kommt sowohl für ein Bridging als auch Downstaging in Frage, wie PD Dr. Roger Wahba (Köln) zeigte. Dabei ermöglicht die SIRT auch die Hypertrophieinduktion im kontralateralen Leberlappen, ggf. kombiniert mit einem zusätzlichen PVE-, LVE- oder ALPPS-Verfahren. Ein hoher Anteil der Patient*innen, die initial nicht resektabel sind, kann auf diese Weise sekundäre Resektabilität erlangen und sogar einer LR mit kurativer Intention zugeführt werden, wie erste Ergebnisse der prospektiven Registerstudie ESSURE nahelegen. Weitere spannende Einblicke in die aktuellen Entwicklungen der modernen Radiotherapie wie der stereotaktischen Radiotherapie (SBRT), intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und interstitiellen Brachytherapie (iBT) bot Prof. Dr. Thomas Brunner (Graz). Deren Einsatzmöglichkeiten gehen über die Limitationen hinaus, die eine Radiofrequenzablation (RFA) mit sich bringen kann – sei es durch Einschränkungen der Effektivität, technische Hindernisse, einen Tumordurchmesser >3 cm oder die Nähe benachbarter Risikostrukturen (z. B. Gefahr von Gallenleckagen). Was die Beurteilung eines HCC hinsichtlich seiner Resektabilität so herausfordernd macht und warum es bei der komplexen Risikoabwägung auf eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ankommt, veranschaulichte PD Dr. Michael Thomas (Köln) (Abb. 3). Patient*innen profitieren durch eine individualisierte Therapie in einer „HCC-Klinik“ (mit multimodalen Therapiekonzepten) von einer signifikanten Überlebenssteigerung (Yopp et al. Ann Surg Oncol 2014).

SITZUNG 5: PSYCHOSOZIALE EVALUATION VOR LT

Vorsitz: A. Buchholz (Hamburg), M. Sterneck (Hamburg)

Ein relevanter Anteil der potenziellen Transplantatempfänger*innen weist psychische Störungen auf, die das Ergebnis der Transplantation ungünstig beeinflussen und das Risiko für Abstoßungsreaktionen, eine höhere Morbidität und Mortalität sowie geringere Lebensqualität erhöhen können. Durch eine psychosoziale Evaluation und ggf. passende Interventionen könne das Ergebnis einer Transplantation verbessert werden, erklärte **PD Dr. Angela Buchholz** (Hamburg). In Ergänzung zu den BÄK-Richtlinien soll in Kürze eine neue Leitlinie zur psychosozialen Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Transplantation verfügbar sein, die u.a. Empfehlungen zur Untersucherqualifikation und Beurteilungskriterien enthalten werde.

Für die psychosoziale Evaluation sind validierte Instrumente verfügbar, erklärtes Ziel ist eine Standardisierung des Evaluationsprozesses. Als bislang am besten validiert gilt das „Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant“ (SIPAT), das aktuell ins Deutsche übersetzt und an die Gegebenheiten vor Ort angepasst wurde, wie **Anna Günther** (Köln) berichtete.

Das Kriterium der „mindestens 6-monatigen Alkoholabstinenz“ vor LT ist umstritten, zumal internationale Leitlinien keine fixen Abstinenzzeiten mehr empfehlen. Inzwischen darf auch in Deutschland in „begründeten Ausnahmefällen“ von der Regel abgewichen werden. In der Praxis bedürfe es weiterer Interpretationshilfen durch die BÄK, gab **Prof. Dr. Martina Sterneck** (Ham-

burg) zu bedenken. Eine retrospektive Auswertung am eigenen Patientengut mache deutlich, dass auch zur Listung ohne Einhaltung der 6-Monatsabstinenz Standardkriterien benötigt werden.

Die Frage, ob Schwangerschaften nach LT für Mutter, Kind und Organ heute sicher möglich sind, lässt sich **Dr. Moritz Passenberg** (Essen) zufolge bejahen, sofern eine stabile IS und Organfunktion (d.h. frühestens nach 1 Jahr) sowie interdisziplinäre Betreuung sichergestellt sind.

Welcher Stellenwert einer fundierten medizinischen Rehabilitation gebührt, um den Erfolg einer LT langfristig zu gewährleisten und die Patient*innen auch wieder sozial und beruflich einzugliedern, wurde im Vortrag von **Prof. Dr. Kerstin Herzer** (Bad Neuenahr) deutlich. Das multimodale Behandlungskonzept reicht von der physischen und psychologischen Stabilisierung über ernährungsmedizinische Interventionen und die Beratung durch den Sozialberater bis hin zu Nachsorgeempfehlungen. Aktuelle Konzepte, warum und wie eine frühe palliativmedizinische Behandlung in die Versorgung von Patient*innen mit chronischen, fortgeschrittenen Lebererkrankungen integriert werden sollte („early integration“), stellte **Dr. Lena Bartke** (Bochum) zur Diskussion. Eine deutschlandweite Umfrage zur Erfassung des Status quo einer palliativmedizinischen Begleitung im LT-Setting sowie des Bedarfs für eine palliative Frühintegration befindet sich in Planung.

Palliative Frühintegration in der Hepatologie

- » „Early integration“ der Palliation von der WHO gefordert (1990, 2002, 2014)
- » Einsatz parallel zur Standardtherapie
- » in der Onkologie bereits etabliert (Qualitätskriterium der Tumorzentren)

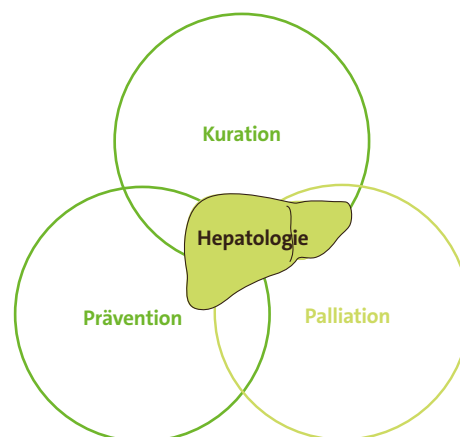


Abb. 5: Palliative Frühintegration in der Hepatologie: Wie ist die Situation in Deutschland? (Abbildung: mod. nach L. Bartke)



SITZUNG 6: IMMUNOLOGIE IN DER TRANSPLANTATIONSMEDIZIN UND ONKOLOGIE

Vorsitz: **H. Schlößer (Köln), A. Canbay (Bochum)**

Das Risiko, maligne Tumoren zu entwickeln, ist bei Transplantierten erhöht – die genauen immunologischen Mechanismen noch nicht geklärt. Ein Zusammenhang mit der medikamentösen IS und beeinträchtigten Antitumor-Immunkontrolle gilt aber als besonders naheliegend. Unterstützt wird diese Hypothese jetzt auch durch translationale Daten einer Studie, die **PD Dr. Schlößer** (Köln) vorstellte: In einer größeren Kohorte von Transplantierten mit posttransplantären Malignomen konnte neben dem Einfluss der IS in der Tumor-Mikroumgebung auch ein deutlicher Rückgang der Immunezellinfiltrate gemessen werden (Datta et al. Clin Cancer Res 2022). Wichtig für die Praxis ist das langfristige Follow-up: Die mediane Zeitdauer bis zur Erstdiagnose eines posttransplantären Tumors kann bis zu zehn Jahre umfassen.

Während sich Immuntoleranzmechanismen gegenüber Tumorzellen nachteilig auswirken, werden sie zum Schutz vor der Transplantatabstoßung benötigt: Auf der Suche nach neuen Ansätzen, mit der sich bei Organtransplantierten eine anhaltende Immuntoleranz induzieren und gleichzeitig unerwünschte Nebenwirkungen

durch die medikamentöse IS verringern lassen, wird derzeit das Therapiepotenzial von regulatorischen T-Zellen (Treg) diskutiert. **Dr. Johanna C. Wager** (Würzburg) stellte die Nutzung adoptiv übertragener auto-ologer Tregs vor, die mit einem anti-HLA-A2-gerichteten CAR ausgestattet wurden (A2-CAR-Tregs) und in vivo ein verlängertes Überleben des heterotopen Herztransplantats im Mausmodell induzieren konnten (Wagner et al. Am J Transplant 2022).

Unerwünschte Effekte der medikamentösen Langzeit-IS werden letztlich auch für die stagnierende Entwicklung des Langzeitüberlebens nach LT verantwortlich gemacht. Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleiben Protokollbiopsien der Goldstandard, um subklinische Transplantatschäden beurteilen zu können. In Hannover liefert das langjährige Protokollbiopsieprogramm praxisrelevante Erkenntnisse für eine erfolgreiche risikostratifizierte Anpassung der IS: einschließlich der Reduktion bzw. Elimination der Steroidmedikation, wie **PD Dr. Richard Taubert** (Hannover) berichtete (Saunders et al. Am J Transplant 2022).

SITZUNG 7: NAFLD UND METABOLISCHES SYNDROM IN DER LT – GRENZEN DES MACHBAREN

Vorsitz: A. Canbay

Trotz der globalen Prävalenz von etwa 25 % der NAFLD sowie von knapp 60 % der NASH ist das Bewusstsein für die führende Ursache von chronischen Lebererkrankungen gering, gab **Prof. Dr. Ali Canbay** (Bochum) zu bedenken. In Deutschland wird die Prävalenz der NAFLD derzeit mit ca. 23 % (NASH: ca. 4%) angegeben, etwa 20-30 % der hierzulande durchgeführten LT erfolgen mit NASH-Bezug. Ein Drittel der Betroffenen weist bei Manifestation ein metabolisches Syndrom auf, das zusammen mit Alkoholkonsum zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung der Leberfibrose/-zirrhose gezählt wird. Allerdings weisen nur etwa 20 % der Betroffenen erhöhte ALT-Werte auf. Auch wenn Krankenversichertendaten zufolge bei 25-40 % eine

Lebersteatose bekannt ist, sind bevölkerungsbezogen nur 5 % mit einer NAFLD diagnostiziert. Patient*innen mit einer NAFLD-/NASH-bezogenen Transplantation müssen mit erhöhten perioperativen Risiken sowie kardiovaskulären und infektiösen Komplikationen rechnen (Abb. 4) und bedürfen einer multidisziplinären Evaluation. Für die Zukunft müssen verbesserte immunsuppressive Protokolle erarbeitet werden, die das Risiko eines neuerlichen metabolischen Syndroms nicht begünstigen. Das Risiko für ein NASH-Rezidiv nach LT ist hoch: Etwa ein Drittel der Transplantatempfänger entwickeln eine Steatohepatitis, wobei die Rolle einer Steatosis im Spenderorgan nicht klar ist.

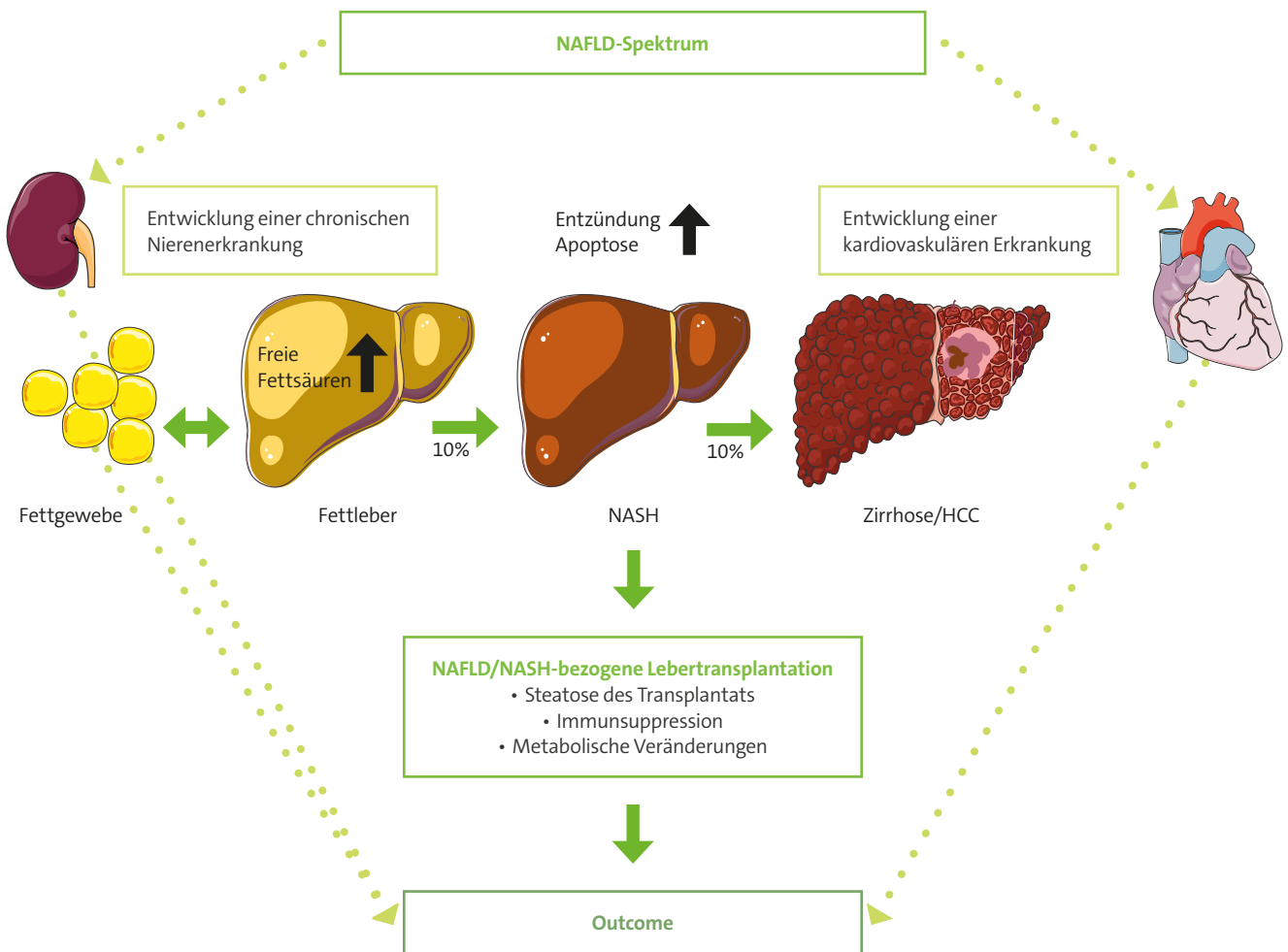


Abb. 6: Komplexes Wechselspiel der Organsysteme relevant für den Outcome der NAFLD-/NASH-bezogenen LT (mod. nach Canbay et al. Visc Med 2016)



POSTERPREISE 2022

Die diesjährigen Posterpreise wurden an **Dr. Johanna C. Wagner** („Anti-HLA-A2-CAR Tregs prolong vascularized mouse heterotopic heart allograft survival“), **Samuel Schaible** („Prevention of Post-operative Small for Size and Flow Syndrome via Portocaval Shunt in a Porcine Model“) und **Dr. Lena Bartke** („Palliative Frühintegration. Klinischer Nutzen im Setting der Lebertransplantation“) verliehen.

Abkürzungen

AFP	= Serum-Alpha-Fetoprotein
ALPPS	= Associating liver partition and portal vein ligation for stage hepatectomy
LVE	= Lebervenenembolisation
COR	= controlled oxygenated rewarming
DCD	= donation after cardiac death
EDC	= extended donor criteria
HCC	= hepatozellulärem Karzinom
HMP	= hypotherme Maschinenperfusion
ICG 15	= ICG-(Indocyanine green-)Retentionsrate nach 15 min
IRI	= ischaemic-reperfusion injury
IS	= Immunsuppression
LT	= Lebertransplantation
LSM	= Lebersteifigkeitsmessung
LVE	= Lebervenenembolisation
MELD	= model for end-stage liver disease score
MP	= Maschinenperfusion
NMP	= normotherme Maschinenperfusion
SSM	= Milzsteifigkeit

Terminhinweis für den Biotest Wilsede-Workshop 28. bis 30. Juni 2023

Für den kommenden 33. Biotest Wilsede-Workshop sind folgende Themenschwerpunkte u. a. vorgesehen:

- Hepatozelluläres Karzinom
- Organallokation vor dem Hintergrund Therapiemöglichkeiten beim HCC
- Organkonservierung und Aspekte der Qualitäts- und der Richtlinienüberwachung
- Experimentelle Ansätze zur Untersuchung der Leberphysiologie und Immunologie

Wissenschaftlicher Ausrichter 2023:
Leberzentrum/Transplantationszentrum
Universitätsklinikum Würzburg

Univ.-Prof. Dr. I. Klein
Univ.-Prof. Dr. A. Geier



Das Programm 2023 finden Sie unter www.biotest-wilsede.de | Herausgeber: Biotest AG, Landsteiner Straße 3-5, 63303 Dreieich

