

Michael P. Manns



Foto: MHH/Pressestelle

Positive Prognose

Wenn Niere, Leber, Herz oder Lunge unheilbar erkrankt sind, ist eine Organtransplantation oft die letzte Hoffnung. Doch bei allen Fortschritten der modernen Medizin sind die Risiken weiterhin hoch – so bleibt das möglichst lange „Transplantatüberleben“ bei weitgehend uneingeschränkter Lebensqualität das oberste Ziel von Ärzten und Patienten.

Die Transplantationsmedizin hat große Erfolge erzielt – steht aber weiterhin vor großen Herausforderungen: 1954 gelang die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen identischen eineiigen Zwillingen. In den 1960er-Jahren wurden erstmals eine Leber in Denver, USA, und ein Herz in Kapstadt, Südafrika, transplantiert. Das machte medizinisch und öffentlich Furore.

Später folgte die Lungentransplantation. Parallel hat sich die Knochenmarkstransplantation entwickelt, dann deren Weiterentwicklung, die Stammzelltransplantation zur Therapie von Leukämien, anderen Erkrankungen des blutbildenden Systems und bei Tumorerkrankungen.

Inzwischen ist bekannt, dass der Erfolg einer Organtransplantation von einer Reihe von Faktoren abhängt, so

etwa von der Blutgruppenidentität von Spender und Empfänger sowie von der Übereinstimmung der sogenannten Transplantationsantigene bei Niere, Herz und Knochenmark. Andernfalls droht ein frühzeitiger Organverlust durch Abstoßungsreaktionen trotz immunsuppressiver Medikamente. Ziel einer Organtransplantation ist es, Patienten mit nicht heilbaren akuten oder chronischen

Organschäden durch die Entfernung des erkrankten Organs und dessen Ersatz durch chirurgische Einpflanzung („Transplantation“) eines Spenderorgans das Leben zu erhalten. Diese Spenderorgane stammten zunächst ausschließlich von verstorbenen Spendern, die sogenannte Leichenspende. Später kam die Lebendspende hinzu.

Bei der Transplantation „solider Organe“ wie Niere, Leber, Lunge und Herz ist der Mangel an Spenderorganen eine große und wachsende Herausforderung. Dieser Organmangel ist in den letzten Jahren durch rückläufige Spenderzahlen dramatisch gestiegen, auch nach dem sogenannten Transplantationsskandal. Die bezeichnende Bilanz: Deutschland ist das Schlusslicht in der Organspende. So sind Aufklärungsarbeit sowie vertrauensbildende Maßnahmen für die Transplantationsmedizin unerlässlich.

Heute gibt es verschiedene Ansätze, um die Lücke zwischen verfügbaren und erforderlichen Spenderorganen zu schließen. Dies ist bei der Niere eindeutig die Lebendspende, die heute bereits fast 40 Prozent aller Nierentransplantationen ausmacht. Bei der Lebertransplantation ist die Lebendspende eines Teils der Leber vor allem von Eltern auf Kinder etabliert. Die Lebendspende unter Erwachsenen stellt in Europa außer bei der Niere jedoch die Ausnahme dar; sie ist beim Herzen verständlicherweise nicht möglich.

Wenn ein Organ transplantiert werden kann – wie steht es um die Prognose für den Patienten? Die Kurzzeitprognose für den Transplantierten ist abhängig von der Organfunktion, akuten Abstoßungsreaktionen, Infektionen und chirurgischen Komplikationen. Angesichts des in letzter Zeit zunehmenden Mangels an Spenderorganen werden Patienten in Deutsch-

land in einem deutlich späteren Stadium ihrer Erkrankung transplantiert, sodass Komplikationen vor und nach einer Transplantation sehr viel häufiger auftreten. Zum langfristigen Erhalt der Organfunktion müssen Abstoßungsreaktionen und die Wiederkehr von Grundkrankheiten im Transplantat verhindert und die Verwendbarkeit sogenannter marginaler Organe verbessert werden. Die in der Regel lebenslange Unterdrückung des Immunsystems durch Medikamente mit ihren verschiedenen Nebenwirkungen ist bei allen Organtransplantationen erforderlich, um eine Abstoßung und einen Verlust des Spenderorgans zu verhindern. Als Konsequenz steigt die Neigung zu Infekten, aber auch zu Organschäden durch Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente, zum Beispiel Cyclosporin oder Tacrolimus. Diese können unter anderem zu Nieren- und Nervenschäden, Diabetes sowie Bluthochdruck führen, aber auch zu Tumoren.

Daher ist die Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber dem Spen-

derorgan ohne toxische immunsuppressive Medikamente eine bedeutende Zukunftsvision. Sie wird von den Fachleuten als „operationale Toleranz“ bezeichnet. Ausgewählte Patienten können schon jetzt von der chronischen Immunsuppression entwöhnt („geweant“) werden. Und es besteht die Hoffnung, dass die Gabe immunmodulierender Zellen, sogenannter regulatorischer T-Lymphozyten (Tregs), eine gewebsspezifische Toleranz unter Erhalt der allgemeinen Immunkompetenz ermöglicht.

Auch durch eine Stammzelltransplantation können Leben gerettet werden. So sind die meisten Leukämien im Kindesalter inzwischen heilbar. Andererseits ist vor der Transplantation eine „Konditionierung“ des Empfängers erforderlich. Hierbei werden durch Bestrahlung oder Chemotherapie nicht nur die bösartigen Leukämiezellen beseitigt, sondern auch das blutbildende Organ, das Knochenmark, zerstört; das Immunsystem wird außer Kraft gesetzt. Dieses muss anschließend so schnell wie möglich

Eingriff am offenen Brustkorb: Transplantationen sind herausfordernde Operationen.



durch gesunde gespendete Knochenmarkszellen ersetzt werden. In dieser Phase ist der Patient einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Eine weitere schwere Komplikation nach Stammzell- oder Knochenmarktransplantation ist die sogenannte Graft-versus-Host Disease (GvHD). Diese Erkrankung entsteht dadurch, dass sich das neu transplantierte Immunsystem gegen die Gewebe des Empfängers richtet. Deshalb ist die große Herausforderung, bei rascher Wiederherstellung des Immunsystems eine GvHD zu verhindern, gleichzeitig aber die Infektabwehr und die Graft-versus-Leukemia-(GvL-)Reaktion zur Beseitigung restlicher Tumorzellen zu erhalten, ja sogar zu stärken.

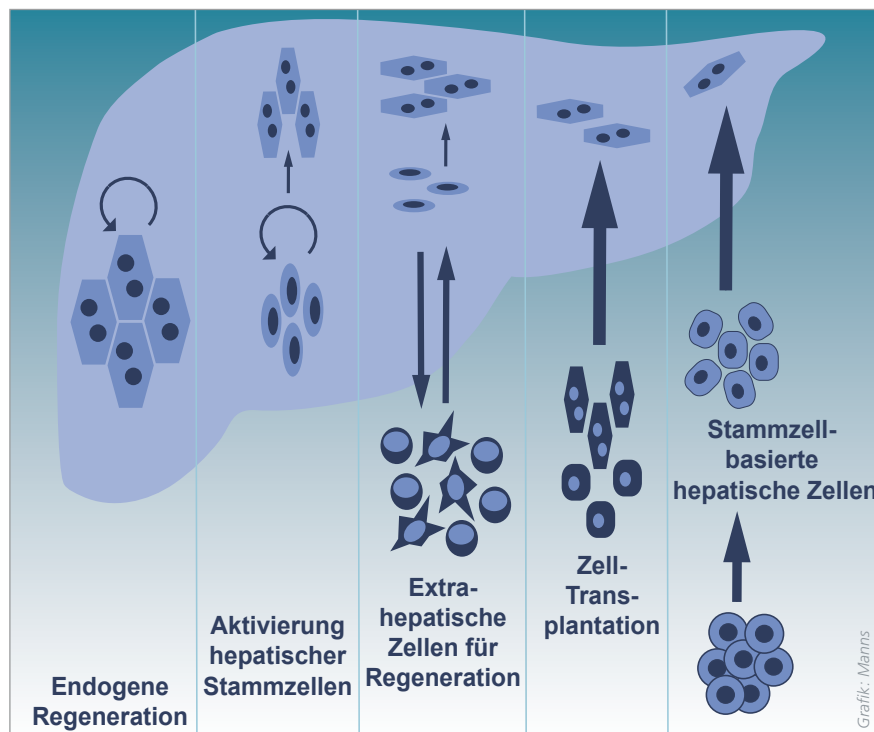
Alles entscheidend ist: Die transplantierten Organe müssen vom Empfänger langfristig akzeptiert und eine Abstoßungsreaktion verhindert werden, am besten in Zukunft ohne Einsatz toxischer immunsuppressiver Medikamente und bei intakter Infektabwehr. Darüber hinaus muss

die Konditionierung zu transplantierten Organen verbessert werden. Dies bedeutet, dass die sogenannte kalte Ischämie-Zeit, der Transport eines Spenderorgans über mehrere Stunden hin zum Empfänger, besser überbrückt werden muss: Das Spenderorgan muss in dieser Zeit vor Schäden geschützt werden.

Die Technik der Organtransplantation ist in den letzten Jahrzehnten nahezu unverändert geblieben. Zugleich wird versucht, nicht mehr ganze Organe zu transplantieren, sondern Organteile oder auch nur einzelne Zellen. Beispiele sind die Inseltransplantation beim Diabetes mellitus oder die Hepatozyten-Transplantation bei bestimmten Leberkrankheiten. Bei der Hepatozyten-Transplantation stehen akutes Leberversagen und genetische Lebererkrankungen im Fokus, bei denen es noch nicht zum narbigen Umbau der Leber, zur Leberzirrhose, gekommen ist. Als Alternativverfahren zur

Organtransplantation sind auch gentherapeutische Korrekturen erblicher Erkrankungen in der Entwicklung, so zum Beispiel im Fall der Leber. Genetische Erkrankungen müssen differenziert betrachtet werden, sodass ganz unterschiedliche gentherapeutische Strategien zur Anwendung kommen. So ist bei der Bluterkrankheit (Hämophilie) der genetische Defekt zwar in der Leber lokalisiert, dessen oft lebensbedrohliche Folgezustände äußern sich aber außerhalb dieses Organs. Bei der Bluterkrankheit muss nur ein gewisser Prozentanteil des defekten Gens funktionsfähig ersetzt werden. Die Zukunftsthemen und Herausforderungen für die Transplantationsmedizin in Forschung und Klinik sind somit vielfältig.

Genau hier setzt der Sonderforschungsbereich 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ an. Er widmet sich seit neun Jahren an der Medizinischen Hochschule Hannover in gemeinsamer und interdisziplinärer Anstrengung den Herausforderungen der Transplantationsmedizin. Ein Projekt befasst sich unter anderem mit der Früherkennung, Verhinderung und Frühtherapie der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Inzwischen konnte im Urin ein Eiweißmuster (sogenanntes Peptidmuster) definiert werden, das vor Ausbruch der GvHD diese vorhersa-



Zellbasierte Leberregeneration: Die physiologische (endogene) Regeneration findet in der Leber durch Teilung der reifen Hepatozyten statt. Nur unter besonderen Umständen werden hepatische Stammzellen aktiviert, die zur Leberregeneration beitragen können. Ob weitere („extra-hepatische“) Zellen an der Leberregeneration beteiligt sind, ist unklar – und eine kardinale Frage der Zelltransplantation.

Postmortale Organspender 2014



ORGANSPENDE –
DAS IST MEINE ENTSCHEIDUNG.



Vielsagende Zahlen in der Zusammenschau: Bei der Organspende rangiert die Bundesrepublik weit hinten. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung versucht, für eine persönliche, verantwortliche Entscheidung pro Organspende zu werben.

gen kann. Eine frühzeitige Therapie kann dann die GvHD verhindern.

Weitere Projekte haben zum Ziel, das Immunsystem so zu erhalten, dass die Abwehr von Infektionen und die Immunreaktionen gegenüber verbliebenen Tumorzellen bestehen bleiben. Dies wird an verschiedenen Mausmodellen untersucht. Auch beim Wiederauftreten einer Virushepatitis B, C oder D im Transplantat handelt es sich um die Wiederkehr einer Grundkrankheit. Das stellt nach wie vor ein bedeutendes klinisches Problem dar. Der Sonderforschungsbereich möchte mithilfe antiviraler Medikamente und durch detaillierte Kenntnis der Immunreaktionen helfen, eine erneute Infektion der Spenderorgane zu verhindern. Fernziel ist es natürlich, durch rechtzeitige Therapien Virushepatitiden so frühzeitig zu heilen, dass keine Lebertransplantation erfolgen muss.

Andere Projekte befassen sich damit, spezielle Moleküle zu identifizieren, welche die Reifung von T-Lymphozyten nach einer Stammzelltransplantation beschleunigen. Damit soll ein schnellerer Wiederaufbau des Knochenmarks und des Immunsystems unterstützt werden – und damit die Infektabwehr und die Fähigkeit

zur Zerstörung von Resttumorzellen zurückkehren. Eine besonders aktuelle Forschungsrichtung ist die Verwendung von einzelnen Zellpopulationen des Immunsystems, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Im Zentrum des Interesses stehen hier die schon erwähnten regulatorischen T-Lymphozyten. Diese sind vermehrt im Lebergewebe von Patienten nachweisbar, bei denen eine langjährige Immunsuppression erfolgreich abgesetzt werden kann, ohne dass eine Abstoßungsreaktion eintritt.

Diese „operationale Toleranz“ ist durch das Anreichern regulatorischer T-Lymphozyten im Lebergewebe nach Ausschleichen der Immunsuppression gekennzeichnet. Eine aktiv regulierte Entzündung im Gewebe vermittelt somit die Organtoleranz ohne Medikamente. Schließlich widmen sich mehrere Projekte der Entwicklung innovativer Transplantate unter Einsatz der Gen- und Zelltherapie. Bei den Zelltransplantationen kommen die modernen Technologien aus der Stammzellforschung und des Gentransfers zum Einsatz.

Der Traum vom ewigen Leben wird für unsere Patienten wie für alle Menschen unerreichbar bleiben. Das möglichst lange „Transplantat-

überleben“ und eine weitgehend normale Lebenserwartung unserer transplantierten Patienten ist aber erklärtes Ziel der Forschungsinitiativen in diesem vernetzten Forschungsfeld. Die Transplantationsmedizin hat große Erfolge erzielt – steht aber weiterhin vor großen Herausforderungen!



Professor Dr. med. Michael P. Manns

ist Sprecher des Sonderforschungsbereichs (SFB) 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Klinischer Direktor des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig sowie Gründungsdirektor des Center for Individualized Infection Medicine (CIIM) in Hannover.

Adresse: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

DFG-Förderung im Rahmen des SFB 738 und des Exzellenzclusters REBIRTH.

www.sfb738.de

