

4. Antiinflammatorische Immunsuppression in der Dünndarmtransplantation (P9/P10)

Die Dünndarmtransplantation (DTx) ist die einzige kausale Therapie des Kurzdarmsyndromes (KDS) bzw. des funktionellen intestinalen Versagens mit lebenslänglicher Abhängigkeit von total parenteraler Ernährung (TPE). Die DTx entwickelte sich im Vergleich zur Transplantation anderer vaskularisierter Organe wesentlich langsamer, was v.a. auf die starke Immunogenität des Dünndarmes mit daraus resultierenden hohen Abstoßungsraten zurückzuführen war. Aufgrund der niedrigen Erfolgsrate und fehlender historischer Daten über das Langzeit- und Kurzzeit-Patienten- und Transplantatüberleben galt die DTx bisher als Komplementärverfahren zur TPE, nicht jedoch als Therapie der ersten Wahl. Die Verbesserungen der klinischen Erfolgsrate in den vergangenen Jahren, zusammen mit neuen Erkenntnissen zur Kosteneffektivität des Verfahrens, erfordern möglicherweise in der nahen Zukunft die Definition der DTx als primäre therapeutische Option des KDS. Dies trifft v.a. auf die isolierte DTx, die kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation und die Multiviszeraltransplantation (MVTx) bei Erwachsenen zu, die ca. 40% der Dünndarmempfänger stellen und eine höhere Erfolgsrate als kindliche Empfänger aufweisen.

Die erste erfolgreiche DTx wurde im November 1987 bei einem Kind unter Verwendung von Cyclosporin A im Rahmen einer Multiviszeraltransplantation durchgeführt. Das Kind verstarb nach 6 Monaten an einem B-Zell-Lymphom [75]. Im August 1988 führten schliesslich Deltz und Mitarbeiter an der Universität Kiel die erste Lebendspende-DTx durch. Die Patientin überlebte 56 Monate mit einem gut funktionierenden Transplantat [76]. In der Folgezeit führten Grant et al., (London, Ontario) [77] Margreiter et al. (Innsbruck) [78] Williams et al. (Chicago) [79] und Goulet (Paris) [80] mehrere DTx im Rahmen von MVTx durch.

Im weiteren nahm die Zahl der DTx kontinuierlich auf mittlerweile über 1000 Transplantationen zu. Jährlich werden derzeit ca. 100-120 Transplantationen durchgeführt. Während das 1- und 3- Jahres-Transplantatüberleben vor 1991, d.h. der klinischen Einführung von Tacrolimus, bei ca. 30% und 20% lag, wurden zwischen 1995 und 1997 bereits 1- und 3- Jahres-Überlebensraten von 60% und ca. 50% erreicht [81]. Mittlerweile werden 1-Jahres Patienten- und Transplantatüberlebensraten von annähernd 70-80% berichtet. Die derzeitige Entwicklung erinnert an die rasche klinische Etablierung der Lebertransplantation nach der Einführung von Cyclosporin A. Tacrolimus etablierte sich als vorherrschendes Basisimmunsuppressivum für die DTx und ermöglichte die Entwicklung der DTx zu einer kausalen Therapie bei intestinalem Versagen. Der Einsatz der monoklonalen Interleukin-2 Rezeptorantikörper (Daclizumab bzw. Basiliximab) ab 1998 führte in Zentren mit einem Transplantationsaufkommen von mehr als zehn DTx pro Jahr zu einer weiteren

Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensraten auf ca. 70-80%. Sowohl in unserer eigenen als auch in der Erfahrung anderer Zentren bewährte sich zudem Sirolimus in der primären und auch späteren Kombinationstherapie mit Tacrolimus. Die vom *Intestine Transplant Registry* veröffentlichten Daten lassen zudem ein verbessertes Organ- und Patientenüberleben unter Anwendung der T-Zell-depletierenden Antikörper, Antithymozytenglobulin und Alemtuzumab, erwarten [82].

Unter dem Eindruck der beschriebenen Daten etablierte unsere Arbeitsgruppe ab 2000 das Dünndarm- und Multiviszeraltransplantationsprogramm der Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, als erstes Dünndarmtransplantationsprogramm in Deutschland.

Es wurden 13 isolierte DTx und zwei Multiviszeraltransplantation (einschliesslich Magen, Duodenum, Pankreas, Dünndarm, Leber, und rechte Niere bzw. zusätzl. Colon ascendens und rechte Nebenniere) durchgeführt. Alle Patienten litten an einem irreversiblen KDS (0-30 cm Rest-Dünndarmlänge; Mittelwert: $12,5 \pm 10,4$ cm; Median: 15 cm). Die Ursachen des KDS sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Darstellung der zugrunde liegenden Ätiologie des Kurzdarmsyndromes und Indikation zur Dünndarm- / Multiviszeraltransplantation

ÄTIOLOGIE	irreversibles KDS: <ul style="list-style-type: none"> • Mesenterialischämie Thrombangitis obliterans, Vasculitis bei rheumatoider Arthritis, Arteriosklerose je n=1 • Mesenterialinfarkt, venös Bei Protein C-Mangel (n=1); Protein C und S-Mangel (n=1), Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (n=1)), • Volvulus • Malrotation • Rezidiv. Adhäsionsileus • Desmoidtumor/FAP • Morbus Crohn 	n = 15 n = 3 n = 5 n = 2 n = 2 n = 1 n = 1 n = 1
INDIKATION	Isolierte Dünndarmtransplantation: <ul style="list-style-type: none"> • Verlust des venösen Zuganges • Rezidiv. Kathetersepsis • Schwere Leberdysfunktion Multiviszeraltransplantation <ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose, portaler Hypertonus, terminale Niereninsuffizienz, chronische Pankreatitis, umfangreiche Vernarbung des gesamten Abdomens und Retroperitoneums (frozen Abdomen), rezidiv. Kathetersepsitiden • Leberzirrhose, Pfortaderthrombose, sekundäre Oxalose, terminale Niereninsuffizienz, obere Einflußstauung 	n = 13 (n = 2) (n = 6) (n = 5) n = 2 (n=1) (n=1)

Bei 13 Patienten mit isolierter DTx erfolgte die arterielle Revaskularisation mit einem Arteria iliaca-Interponat des Spenders auf die infrarenale Aorta. Die venöse Drainage erfolgte in das portalvenöse Stromgebiet. Im Falle der Multiviszeraltransplantationen wurde die Spenderaorta einschliesslich Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und rechter Nierenarterie in Form eines Neo-Truncus im Bereich des vormaligen Truncus-Abganges in die Aorta abdominalis reinseriert. Die venöse Anastomosierung erfolgte, wie bei der klassischen Lebertransplantationstechnik üblich, End-zu-End zur suprahepatischen und infrahepatischen Vena cava inferior, wobei die distale Anastomose zwischen der rechten Spender- und Empfängernierenvene situiert war, so daß eine nahezu orthotope Position des Nierentransplantates erreicht wurde.

Die Anastomosierung des Darmes erfolgte in der Regel proximal End-zu-End. Das distale Ende des Transplantates wurde als diagnostisches, endständiges Ileostoma („Chimney“) durch die Bauchdecken ausgeleitet, wobei die intestinale Kontinuität ca 15-20 cm proximal davon zum Colon (Seit-zu-End) hergestellt wurde.

Die initiale Immunsuppression (IS) bestand aus Tacrolimus, Rapamycin, Steroiden, Daclizumab und Antithymozytenglobulin (ATG Fresenius®) (n=10), Tacrolimus, Alemtuzumab (Campath 1H®), Rapamycin und Steroiden (n=3), bzw. Tacrolimus, Antithymozytenglobulin (Thymoglobulin®, Rapamycin und Steroiden (n=2). Daclizumab (1mg/kg KG) wurde individualisiert nach Serum-Interleukin 2-Rezeptor (IL-2R)-Konzentration und Frequenz der CD4+CD25+-T-Zellen appliziert [P9].

Alle Patienten erhielten postoperativ intravenös Prostaglandin sowie frühenterale Immunonutrition und Lactobacilli ab 6 Stunden postoperativ über eine enterale Ernährungssonde [P9]. Es wurde keine selektive Darmdekontamination beim Empfänger durchgeführt. Die Patienten erhielten lediglich eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bestehend aus Ciprofloxacin und Metronidazol über 24 Stunden sowie Cotrimoxazol als Pneumocystis carinii- Prophylaxe. Es wurde keine spezifische antivirale Prophylaxe angewendet.

Die 6- Monats und 1-Jahres-Überlebensraten betragen 73% (11/15) bzw. 67% (10/15) und entsprechen dem obig aufgeführten internationalen Standard [P3]. Die Daten des Zentrums sind in die Analysen des *Intestinal Transplant Registry* eingegangen [82].

Ursachen des Transplantatverlustes und des Todes der Patienten waren eine nekrotisierende Enterocolitis zehn Monate nach Transplantation (n=1) [83], eine schwere Muromonab-resistente, akute Rejektion mit nachfolgendem septischem Multiorganversagen drei Monate nach Transplantation (n=1), eine therapieresistente, kombinierte schwere zelluläre und humorale Rejektion mit nachfolgendem septischem Multiorganversagen drei

Monate nach Transplantation (n=1), eine Transplantatschämie bei de novo diagnostizierter komplexer Koagulopathie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, Antiphospholipid-Antikörpersyndrom, Protein C-Mangel und anschließender disseminierter intravasaler Gerinnung zwei Monate nach DTx (n=1), sowie eine nicht beherrschbare postoperative Nachblutung (n=1).

Alle übrigen Patienten überlebten und waren ca. 2 Wochen nach Transplantation und im weiteren unabhängig von TPE. Alle zehn Patienten zeigten im Langzeitverlauf Gewichtsstabilität bzw. eine Gewichtszunahme. Die Lebensqualitätsanalyse nach dem modifizierten Karnovsky-Index, der als Bewertungsstandard im internationalen Dünndarmtransplantationsregister (Intestine Transplant Registry) angewendet wird, zeigte durchgehend einen Wert von 90-100%. Die berufliche Rehabilitation wurde bei fünf Patienten in Form einer Vollzeittätigkeit (n = 2), Teilzeittätigkeit (n = 2), oder Fortführung des Studiums (n = 1) erreicht.

Von Beginn des Dünndarmtransplantationsprogrammes an erfolgte ein intensives immunologisches Monitoring, das der individualisierten Applikation von IL2-R-Antagonisten [83,P9], der Suche nach noninvasiven Markern der Transplantatabstoßung bzw. Transplantatdysfunktion [P9,P10], und der Suche nach neuen Ansätzen in der immunsuppressiven Therapie nach Dünndarmtransplantation diente [P10].

Im Rahmen dieses Monitorings fiel bei zwei Patienten mit späten Steroid- und OKT3-resistenten Rejektionen eine initiale und später unter Therapie persistierende Erhöhung der Serum- $\text{TNF}\alpha$ - und LPS-Bindungsprotein (LBP) – Werte auf. Nach fünf- bzw. 10-tägiger OKT3- Behandlung persistierten Zeichen einer moderaten bis schweren akuten Rejektion in den distalen, ilealen Transplantatabschnitten trotz kompletter Ausheilung im Jejunum und proximalen Ileum der Transplantate. Makroskopisch imponierten chronisch inflammatorische, Pflastersteinrelief – artige Veränderungen, die an eine Morbus Crohn – Manifestation erinnerten. Auf Grund des drohenden Transplantatversagens erhielten beide Patienten auf dem Boden der persistierend erhöhten $\text{TNF}\alpha$ - Werte eine Rescue-Therapie mit dem in der Therapie des Morbus Crohn, der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis etablierten chimären $\text{TNF}\alpha$ - Inhibitor, Infliximab [P9,P10]. Bei beiden Patienten zeigte sich eine rasche Verbesserung der klinischen Symptome und der Transplantathistologie und –makroskopie bereits nach der ersten Applikation. Weitere Gaben des chimären Antikörpers erfolgten nach pharmakodynamischem Monitoring der Serum - $\text{TNF}\alpha$ - und LBP-Werte. Beide Patienten erhielten insgesamt fünf Infliximab- Infusionen, wobei die letzte Infusion in beiden Fällen zur Reduktion der Dosis an Calcineurin-Inhibitoren diente, um die damit assoziierte Nephrotoxizität zu verringern. (Tabelle 2: Patient 1 und 2) Es wurde eine vollständige Ausheilung der OKT3-resistenten Rejektion erreicht. Die hierzu veröffentlichten Daten

unserer Arbeitsgruppe stellen den ersten Bericht über den klinischen Einsatz von immunmodulatorischen TNF α - Inhibitoren als Immunsuppressiva nach Transplantation vaskularisierter Organe dar [P9,P10] und erschliessen somit der Transplantationsmedizin eine neue Substanzklasse.

Basierend auf dem erfolgreichen Einsatz der TNF α - Inhibition in der OKT3-resistenten Rejektion wurde der weitere potentielle Einsatz von Infliximab evaluiert und Infliximab als OKT3-sparendes Agens bei zwei Patienten mit Steroid-resistenter Rejektion angewendet. Auch hier fielen erhöhte Serum- TNF- α - Werte zum Zeitpunkt der Rejektion und während der Methylprednisolon-Stoßtherapie auf. Entsprechend der Anwendung in der OKT3-resistenten Rejektion waren mehrfache Applikationen der Antikörpers bis zur vollständigen immunologische Stabilisierung notwendig. Die vollständigen Behandlungsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 2 – Patient 3 und 4).

Pat .	Indikation	Monate nach Tx	Anzahl Infus.	Infliximab Dosis	OKT3	Therapie-ergebnis	Komplikationen
1	Späte OKT3-resist. AR	23	5	3mg/kg	ja	Ausheilung	EBV-Infektion
2	Späte OKT3-resist. AR	9	5	3 mg/kg	ja	Ausheilung	Pneumonie, EBV-Infektion
3	Steroid-Resist. AR	8	3	3 mg/kg	nein	Ausheilung	-
4	Steroid-Resist. AR	39	5	5 mg/kg	nein	Ausheilung	-
5	Chron. Tx-Enteropathie	16	5; zus. 1x Adalimumab	5 mg/kg (40mg s.c.)	nein	Ausheilung	lokale kutane Mykose
6	Chron. Tx-Enteropathie	27	6	5 mg/kg	nein	Ausheilung	Pneumonie, EBV-Infektion
7	Frühe ATG-resist. AR	0.5	6	5 mg/kg	ja	Transplantatverlust	-

Tabelle 2

Im Gegensatz zu der erfolgreichen Anwendung bei Patienten mit später OKT3-resistenter Abstossung erwies sich der Einsatz bei einem Patienten mit früher, schwerer akuter OKT-resistenter Rejektion als nicht erfolgreich (Tabelle 1, Patient 7). Wegen der präliminären Natur der Daten zur frühen, refraktären Rejektion verbleibt die potentielle Rolle der TNF α -Inhibition für diese Anwendung unklar. Es mag daher darüber spekuliert werden, daß die

Dynamik der frühen schweren Rejektion auch durch $\text{TNF}\alpha$ - Blockierung nicht aufgehalten werden kann.

Als weiteres Indikationsfeld wurden chronisch inflammatorische Veränderungen im distalen Dünndarmtransplantat identifiziert, für die auf Grund der im Vordergrund stehenden inflammatorischen, z.T. circumskript ulzerativen Veränderungen und dem inkonsistenten Vorhandensein von Rejektionsmerkmalen der Terminus „chronische Transplantat-Enteropathie“ vorgeschlagen wurde. (Tabelle 2: Patient 5 und 6) Charakteristischerweise ließen sich bei den beiden betroffenen Patienten nur Veränderungen in den letzten ca. 30 cm des Transplantates nachweisen. Beide Patienten haben bisher sechs Infusionen eines $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitors erhalten. Die durchschnittliche Intervalldauer zwischen den Gaben betrug dabei annähernd drei Monate und wurde wiederum anhand des simultanen Anstieges der beiden Serummarker, $\text{TNF}\alpha$ und LBP, gesteuert. Bei einem der beiden Patienten kam es nach der vierten Infliximab-Infusion zu einem schnellen Rezidiv der enteropathischen Veränderungen im Transplantat, so dass eine kurzfristige erneute Infusion erfolgte, die jedoch nicht den gewünschten vollständigen Erfolg zeigte. Dieser Wirkungsverlust konnte auf die Entwicklung von anti-chimären Antikörpern gegen Infliximab (Antibodies-to-Infliximab – ATI) zurückgeführt werden. In diesem Falle erfolgte eine erfolgreiche Umstellung auf den humanisierten Antikörper Adalimumab.