

Tumoren und Organtransplantation

**Bericht anlässlich des ASTS-Winter-Symposiums
in Miami, 24.-26. Januar 2003**

Prof. Dr. med. Walter Land

Bundesverband für
Gesundheitsinformation
und Verbraucherschutz
– Info Gesundheit e.V.





Einleitung

Die Gefahr der Entstehung von Viruserkrankungen und Tumorwachstum unter immunsuppressiver Therapie

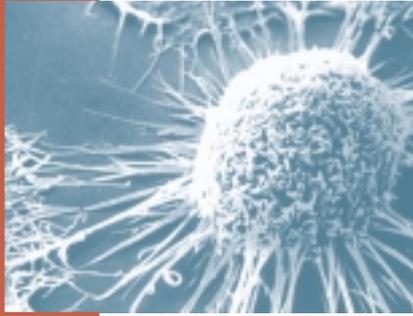
Organtransplantationen sind in den vergangenen 20 Jahren zu etablierten erfolgreichen medizinischen Behandlungsverfahren herangereift. Organtransplantate können Leben retten beziehungsweise Leben verlängern! Die Gefahr, dass erfolgreich verpflanzte „fremde“ Spenderorgane frühzeitig vom immunologischen Abwehrsystem des Empfängers abgestoßen werden, ist inzwischen infolge der Entwicklung und klinischen Anwendung moderner immunsuppressiver (i. s.) Medikamente weitestgehend gebannt. Diese Medikamente sind in der Lage, das immunologische Abwehrsystem beim Empfänger wirksam zu unterdrücken und auf diese Weise die ehemals gefürchteten Transplantatabstoßungen zu verhüten. Wie auf vielen zunächst positiv erscheinenden Gebieten gibt es aber auch hier eine Kehrseite der Medaille. Das Dilemma dieser Behandlungsmethode beruht auf der Tatsache, dass das Abwehrsystem, das in erster Linie gegen eindringende Krankheitserreger wie zum Beispiel Viren, aber möglicherweise auch gegen das Wachstum von Krebszellen im eigenen Organismus gerichtet ist, generell gleichzeitig geschädigt und damit unterdrückt wird. Gehäuftes Auftreten von gefährlichen, das Leben bedrohenden Virusinfektionen sowie von Krebswachstum in der Frühphase nach der Transplantation, aber insbesondere nach langjähriger immunsuppressiver Therapie transplantierter Patienten ist die Folge.

Wenn man aufgefordert wird, eine Zeitperiode zu definieren, in der nierentransplantierte Patienten vor diesen Gefahren einer immunsuppressiven Therapie am sichersten geschützt waren – und sich auch am sichersten fühlen konnten –, so ist man geneigt, diejenige Phase zu benennen, in der Ciclosporin und Azathioprin – neben Steroidpräparaten – als einzige immunsuppressive Medikamente zur Durchführung einer Basisbehandlung nach der Transplantation zur Verfügung standen. In der Ära vor Ciclosporin war die Behandlung mit Azathioprin unzureichend. Um nur einige Transplantate zu retten, wurden die Patienten mit Grammstößen Methylprednisolon (bis zu 15 Gramm pro Patient!) behandelt. Eine Letalitätsrate von bis zu 40% – zu meist als Folge letal verlaufender Infektionen – wurde dabei „gezwungenermaßen“ in Kauf genommen. In der Ära nach Ciclosporin, also nach einer längeren Phase der routinemäßigen

Anwendung von Ciclosporin, wurden dann stärker immunsuppressiv wirkende Substanzen entwickelt und in zunehmender Weise bei Transplantationspatienten verabreicht: Tacrolimus als das stärkere Präparat im Vergleich zu Ciclosporin; Mykophenolat Mofetil als das stärkere Präparat im Vergleich zu Azathioprin. Für Transplantationsmediziner war damit ein Wunsch in Erfüllung gegangen: Das Auftreten akuter Abstoßungskrisen nach der Organtransplantation konnte drastisch, d.h. unter 10% gesenkt werden. Dies gelang dann auch durch Entwicklung und klinische Anwendung immer neuerer, aggressiverer Protokolle, von denen sich die Kombination von Tacrolimus und Mykophenolat Mofetil als die wirksamste – d.h. am stärksten immunsuppressive – Variante erwies. Viele Transplantationsmediziner konnten der Verlockung nicht widerstehen, die neu zur Verfügung stehenden, stark wirksamen immunsuppressiven Behandlungsprotokolle ihren Patienten anzubieten, galt es doch, die Transplantationsergebnisse weiterhin und stetig zu verbessern!

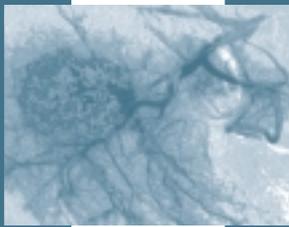
Was ich seit einigen Jahren schon vermutet und auch publiziert habe (1, 2), scheint nun eingetreten zu sein: Die Politik, durch eine früh einsetzende, aggressive immunsuppressive Therapie frühe akute Abstoßungskrisen nahezu vollständig verhüten zu wollen, wurde zum Bumerang. Die Folge sind gehäuft auftretende, schwer wiegende Immunsuppression-assoziierte Spätkomplikationen. Dazu zählt zum Beispiel das Auftreten neuartiger Virusinfektionen, wie z.B. Polyomavirusinfektionen, die bei ca. 5–7 % aller nierentransplantierten Patienten – insbesondere unter einer Kombinationstherapie mit Tacrolimus/MMF – beobachtet werden und in 50% aller Fälle zu spezifischen Transplantatnephropathien mit Transplantatverlust führen. Darüber hinaus wird aber in jüngster Zeit auch das zunehmende Auftreten von Tumorerkrankungen von den Transplantationsmediziner in aller Welt mit wachsender Besorgnis zur Kenntnis genommen.

Das Winter-Meeting der Amerikanischen Gesellschaft der Transplantationschirurgen (ASTS) in Miami vom 24.–26. Januar 2003 war diesem letztgenannten Thema, dem gehäuftem Auftreten von Tumoren nach erfolgreicher Transplantation, gewidmet. Ein kurzer Bericht über diese Tagung erscheint daher angebracht.



Tumoren und Organtransplantation

Berichte anlässlich des ASTS-Winter-Symposiums in Miami, 24.–26. Januar 2003



Transplantation von Organen krebserkrankter Spender

Prinzipiell können im Zuge einer Organtransplantation spenderabstammende Karzinome beim Organempfänger auf drei unterschiedlichen Wegen entstehen:

- I durch Übertragung von Krebszellen eines bösartigen Tumors im Spenderorgan
- II durch Übertragung von Krebszellen aus einer Metastase im Spenderorgan, wobei der Primärtumor in einem anderen, nicht transplantierten Organ des Spenders gewachsen ist
- III durch Neuentstehung (= De-novo-Wachstum) eines bösartigen Tumors im Spenderorgan zu einem späteren Zeitpunkt nach Transplantation beim Empfänger

Ein Überblick über diesen Themenkreis wurde zunächst anhand der Präsentation von Daten aus zwei großen amerikanischen Tumorregistern gegeben: dem „Israel Penn International Transplant Tumor Registry“ (IPITTR), vorgetragen

von Joseph Buell, und dem „UNOS Tumor Registry“, vorgetragen von H. Myron Kauffman.

Laut der Register entstammen die am häufigsten mit einem Spenderorgan übertragenen Tumoren dem Zentralen Nervensystem, dem urogenitalen System, insbesondere der Niere, der Brust, dem Dickdarm, der Haut und der Lunge. Die Übertragungsrate ist unterschiedlich je nach vorliegendem Tumor. So beobachtet man eine hohe Übertragungsrate des bösartigsten Hautkrebses, des Melanoms, des Bronchialkarzinoms sowie des Chorionepithelioms – eines Tumors, der aus malignen fötalen Zellen besteht und nach einer Schwangerschaft auftreten kann.

Die daraus resultierende Empfehlung lautet demnach, Organe von Spendern, bei denen in der Krankengeschichte Tumoren dieser Kategorie aufgetreten sind, auf keinen Fall zu transplantieren. Dies gilt auch dann, wenn der Spender zum Zeitpunkt der Organentnahme tumorfrei ist und die erfolgreiche Tumorbehandlung beim Spender lange Zeit zurückliegen sollte. Die Möglichkeit der

Übertragung von „schlummernden“ Krebszellen ist immer gegeben. Das Gleiche gilt prinzipiell für Tumoren der Niere, der Brust und des Dickdarms. Dagegen ist die Übertragungsrate von Tumoren des Zentralen Nervensystems geringer, da sie seltener Metastasen bilden. Dennoch sollten Organe von Spendern, die in der Krankengeschichte an einem Glioblastom oder einem Medulloblastom (= Gehirntumor) erkrankt waren oder daran verstorben sind, nicht transplantiert werden, da auch sie in seltenen Fällen metastasieren können.

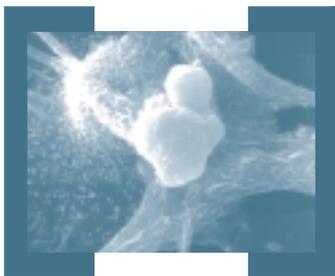
In der Tat ist über Übertragungen dieser Tumoren im Zuge von Organtransplantationen berichtet worden. Laut des UNOS-Registers, das die Daten von ca. 40 000 postmortalen Organspendern erfasst, beträgt die spenderabstammende Tumorrare insgesamt 0,04%. 38% der Patienten, die einen spenderabstammenden Tumor entwickelten, verstarben an dem Leiden.

Die anschließenden Diskussionsbeiträge konzentrierten sich in erster Linie auf Möglichkeiten, in bestimmten Fällen einer Tumorerkrankung beim Spender

trotzdem eine Organtransplantation zu wagen (= Transplantation von Organen „marginaler“ Spender). Für die Zukunft gilt es, Risikofaktoren abschätzen zu lernen und gegebenenfalls, bei Ausschluss eines zu großen Risikos, das Organ zu transplantieren. Zu diesen zukünftigen Anstrengungen, die insbesondere von den explantierenden Chirurgen wahrgenommen werden müssen, sind zu zählen:

- exakte Definition des Tumorstadiums beim Spender
- Erfassen von anderen Risikofaktoren, auch beim Empfänger
- Möglichkeit der lokalen Exzision eines Tumors, z.B. in der Niere, mit anschließender Transplantation des so chirurgisch vorbehandelten Spenderorgans

Generell wurde allerdings festgehalten, dass noch zu wenige Daten vorliegen, die eine abschließende definitive Beurteilung zulassen, in welcher Situation und in welchem Stadium eines Tumorleidens beim Spender die Transplantation eines Organs für den Empfänger sicher, d.h., ohne ihn ernsthaft zu gefährden, durchgeführt werden kann.



Transplantation bei Empfängern mit einer bereits vor Transplantation existierenden Krebserkrankung

Zu diesem Thema nahmen insbesondere E. Steven Woodle und Sundaram Hariharan Stellung. Kernpunkt der Diskussion dieses Themas ist die Annahme (und auch die Beobachtung), dass es bei Transplantatempfängern, die zu einem Zeitpunkt vor der Transplantation an Krebs erkrankt waren, zum Zeitpunkt der Transplantation aber kreisfrei sind, unter der immunsuppressiven Therapie häufiger als in der Normalbevölkerung zu einem Tumorrezidiv (= Wiederauftreten der ehemaligen Krebserkrankung) kommt.

Laut des IPITTR-Registers, das über Daten von 1 137 transplantierten Patienten mit einer Krebserkrankung in der Anamnese verfügt, beträgt die Rezidivrate von Tumoren nach der Transplantation insgesamt 21%. Die häufigsten Tumoren waren dabei – in absteigender Reihenfolge – Nieren-, Haut-, Brust-, Dickdarm-, Prostata-, Gebärmutter- und Eierstocktumoren. Neuere Beobachtungen anhand von Daten aus dem Register weisen dabei darauf hin, dass das Risiko des Wiederauftretens eines Nierenzell-

karzinoms mit 3% nur gering ist, wenn der Tumor in der Niere zufällig entdeckt wird (z.B. bei Entfernung der Eigenniere beim Patienten auf Grund einer anderen Indikation). Das Risiko für eine wieder auftretende Krebserkrankung beim transplantierten Patienten steigt jedoch deutlich auf 26% an, wenn der Tumor zum Zeitpunkt der operativen Entfernung der Niere bereits klinische Symptome verursacht hat. Andere Tumoren zeigen ebenfalls eine häufige Rezidivrate nach Organtransplantation: so beispielsweise das Dickdarmkarzinom in 23%, der sehr bösartige Hauttumor, das Melanom, in 21% und das Prostatakarzinom beim Mann in 18% der Fälle.

Das große Problem bei chronisch nierenkranken Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte, die eine Transplantation wünschen und anstreben, besteht in der Evaluierung im Einzelfall. Die Frage ist hier: Kann die Patientin oder der Patient als Transplantatkandidat akzeptiert oder sollte er ausgeschlossen werden?

Gemäß der Datenlage aus den großen Registern ist zunächst dringend anzuraten, eine gewisse Zeitspanne zwischen der erfolgreichen Behandlung

des Tumors und dem Zeitpunkt der Transplantation (d.h. bei Anstreben einer postmortalen Organspende: Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Warteliste) einzuhalten. Dieser Zeitraum, in der also eine Dialysetherapie durchzuführen ist, wird unterschiedlich definiert. Er hängt von der Art des zu Grunde liegenden Tumors sowie vom Stadium und dem Verlauf der Tumorerkrankung ab. Auf jeden Fall sollte er aber zwei Jahre betragen. Im Hinblick auf fortgeschrittene Stadien der Krebserkrankung, aber auch im Hinblick auf bestimmte Tumoren wie das Dickdarm- und das Mamma-karzinom sollte eine Sicherheitszeitspanne von fünf Jahren eingehalten werden. Auch gilt es, im Rahmen des Evaluierungsprozesses nach weiteren Risikofaktoren wie Familienanamnese, Rauchgewohnheit, existierenden prädisponierenden Virusinfektionen u.a. zu forschen, um im Einzelfall eine definitive Entscheidung über die Eignung des Patienten zur Transplantation treffen zu können.



Empfänger, die nach der Transplantation eine De-novo-Krebserkrankung entwickeln

Dieses Thema wurde von mehreren Autoren angesprochen, darunter Steve Woodle, Sundaram Hariharan, Friedrich K. Port, Don Ganem und Clark C. Otley.

Das erhöhte Auftreten von neuartigen malignen Erkrankungen nach erfolgreicher Organtransplantation (= De-novo-Krebserkrankungen) ist seit langer Zeit bekannt. In erster Linie werden hierfür drei Ursachen verantwortlich gemacht:

- eine zu aggressive Immunsuppression in der Frühphase nach der Transplantation bzw. eine über viele Jahre (> 10–15 Jahre) verabreichte Dauer-Immunsuppression, die zu einem Einbruch in der natürlichen Immunüberwachung des Tumorwachstums führt
- die Entwicklung bestimmter Virusinfektionen, z.B. einer Epstein-Barr-

Virusinfektion (verbunden mit der Gefahr einer Lymphomentstehung), einer Humanes-Herpes-Virus-8 (HHV8)-Infektion (verbunden mit der Gefahr einer Sarkomentstehung), mit der Folge einer primär virusinduzierten Tumorerkrankung; dabei kann die Virusinfektion wiederum selbst die Folge einer zu hohen immunsuppressiven Therapie sein

- eine direkte karzinogene Wirkung der verabreichten immunsuppressiven Medikamente selbst.

Generell kann festgehalten werden, dass das Auftreten von Tumoren bei transplantierten Patienten im Vergleich zur Normalpopulation (mindestens) doppelt so häufig ist. Dabei schwanken die Zahlen im gehäuften Vorkommen, je nachdem, um welchen Tumortyp es sich handelt. Auch die in jüngster Zeit verabreichten neueren immunsuppressiven Medikamente haben zu einem Wandel in der Häufigkeit beigetragen. Von Bedeutung ist die Frage nach dem

erhöhten Vorkommen von Tumoren bei transplantierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Friedrich K. Port gab hier einen interessanten Bericht über die Anzahl von neu beobachteten Tumoren bei Transplantatempfängern: eine Zahl, die er durch die zu erwartende Zahl von Tumorerkrankungen in der altersangeglichenen Normalbevölkerung aus der Michigan/USA-Region teilte (= Standardized Incidence Ratio = Standard-Tumorinzidenz-Rate). Dabei trug er Daten aus dem Michigan-Register (SEER = Surveillance Epidemiology and End Results Registry for Southeast Michigan) vor: Aus einer Gruppe von 2 513 Transplantatempfängern wurden 136 Patienten mit De-novo-Tumoren identifiziert. Daraus errechnete sich eine erhöhte Tumorinzidenz-Rate von 1,98 bei transplantierten Patienten. Die im Jahr 1995 auch an unserem Zentrum im Rahmen einer Dissertationsarbeit (3) beobachtete doppelte Häufigkeit im Vorkommen von Tumoren bei transplantierten Patienten wurde mit dieser größeren Studie also bestätigt.

Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation (post transplant lymphoproliferative disease = PTLD)

Dieses Thema über den „klassischen“, höchst bösartigen Tumortyp nach einer Organtransplantation unter aggressiver Immunsuppression (im Sinne von „Überimmunsuppression“) bzw. lang andauernder Immunsuppression wurde von Michael A. Nalesnik, Douglas W. Hanto und Steven A. Webber in Übersichtsreferaten abgehandelt.

Das Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung nach einer Organtransplantation ist stets ein Desaster und endet zuweilen in einem Transplantatverlust bzw. sogar im Tod des Patienten. Prinzipiell können diese Erkrankungen auch

als Immundefizienz-assoziierte proliferative Lymphome bezeichnet werden, wie sie auch bei anderen Formen einer beeinträchtigten immunologischen Abwehr beobachtet werden, wie z.B. bei der AIDS-Erkrankung. Das maligne Leiden kommt besonders häufig bei transplantierten Kindern vor. Man unterscheidet verschiedene Typen und Stadien, die von der Weltgesundheitsorganisation im Jahr 2001 in einzelne unterschiedliche Klassifikationen eingeteilt wurden:

- I frühe Erkrankungen (ähnlich wie die infektiöse Mononukleose, reaktive Plasmazellen-Hyperplasie)

II polymorphe PTLD

III monomorphe PTLD (z.B. B-Zell-Neoplasma, diffuses großes B-Zell-Lymphom, Burkitt-ähnliche Lymphome, Plasmazell-Myelom, Plasmazytom-ähnliche Veränderungen)

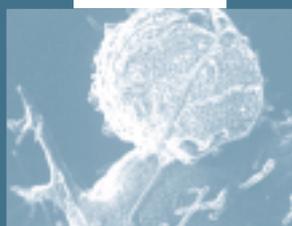
IV Hodgkin-Lymphom und Hodgkin-ähnliche PTLD

Die Behandlung der PTLD-Erkrankung ist schwierig und keineswegs standardisiert. Insbesondere liegen noch keine Ergebnisse aus großen prospektiven, randomisierten Studien vor, nach denen man sich richten könnte. Derzeitige Therapie-

strategien basieren auf individuellen Überlegungen und beruhen daher zu- meist auf persönlicher klinischer Erfah- rung, Intuition und Plausibilität. Zumeist wird die immunsuppressive Therapie unter strenger ärztlicher Kontrolle dras- tisch reduziert bzw. ganz abgesetzt. Transplantatabstoßungen können die

Folge sein. In Ergänzung zur Reduktion immunsuppressiver Maßnahmen wird von einigen Klinikern eine Polychemo- therapie eingeleitet („Chop“). Nach Beendigung der Chemotherapie kann die immunsuppressive Behandlung wieder eingesetzt werden. Derzeit empfiehlt sich eine Wiederaufnahme der Therapie unter

Anwendung von Mycophenolsäure- Präparaten (MMF, enteric-coated myco- phenolate sodium = EC-MPS) bzw. mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus). Epstein-Barr-Virus-assoziierte PTLD-Erkrankungen, die sehr häufig sind, werden zusätzlich mit antiviraler The- rapie angegangen (Ganciclovir/Aciclovir).



Aggressive Immunsuppression als Risikofaktor für das gehäufte Auftreten von malignen Erkrankungen nach Organtransplantation

Nahezu alle Teilnehmer des Sym- posiums waren sich einig, dass die immunsuppressive Therapie, insbeson- dere in Form einer aggressiv durchge- führten Therapie, einen eklatanten Ri- sikofaktor für die Entstehung von Tu- morwachstum nach der Transplantation darstellt. Wie aus den Referaten (St. Woodle, S. Hariharan u.a.) und Diskussionsbeiträgen hervorging, ist es jedoch in der Tat erstaunlich, dass diese durch zahlreiche experimentelle Unter- suchungen bestätigte Annahme in der Klinik durch Fehlen sorgfältig durchge- führter klinischer Studien derzeit noch nicht unterstützt werden kann. Jedoch liegen einige indirekte Hinweise für diese allgemein vorgebrachten Vermutungen vor:

I So wurde berichtet, dass die Tumor- inzidenz bei Patienten nach der Transplantation thorakaler Organe (Herz, Lunge) häufiger ist als bei Patienten nach der Transplantation abdomineller Organe (Niere, Leber, Pankreas). Erfahrungsgemäß wird Patienten nach einer Herz- und Lungentransplantation eine aggressi- vere immunsuppressive Behandlung verabreicht als z.B. Patienten nach einer Nierentransplantation.

II Auch die neueren klinischen Beobachtungen, dass unter starker immunsuppressiver Dauerbehand- lung (z.B. in der Kombination von Tacrolimus und MMF) gehäuft selte- nere Viruserkrankungen auftreten, wie seit kurzem beispielsweise Polyomavirusinfektionen (4, 5), ist ein Hinweis dafür, dass in Zukunft insbesondere virusinduzierte Tumoren wie Kaposi-Sarkom (HHV8-Virus), Burkitt-Lymphom (EB-Virus), Hauttumoren, anogenita- le Tumoren (Papillomavirus) u.a. möglicherweise häufiger beobachtet werden als bisher.

III Ein weiterer Tagungsbericht, der die Zunahme von Tumoren nach Trans- plantation als Folge einer erhöhten aggressiven immunsuppressiven The- rapie wahrscheinlich macht, kam von der Gruppe um Cecka (Los Angeles, USA). Dort wurde beobachtet, dass bei erheblichem HLA- DR-Mismatch zwischen Spender und Empfänger die Tumorraten beim Empfänger zunimmt. Die Autoren diskutierten, dass möglicherweise auf Grund der starken Histoinkom- patibilität eine erhöhte immunologi- sche Reaktivität bei den Empfängern vorhanden war, die zu einer stärkeren immunsuppressiven Behandlung zwang.

IV Starke Beachtung fand eine mündlich vorgetragene Posterpräsentation über eine multizentrische Studie in den USA mit der Fragestellung: Ist die Art der Induktionsimmunsuppression mit einem erhöhten Risiko einer lympho- proliferativen Erkrankung assoziiert? (Cherikh Wida et al, Abstract Band, Abstract Nr. 51.) In dieser Studie wur- den über 38 000 Patienten nach erster Nierentransplantation aus dem UNOS/OPTN-Datenregister nachun- tersucht. Dabei wurden verschiedene Risikofaktoren, insbesondere aber die Art der Induktions- und Dauerimmun- suppression, für die Entstehung von PTLD analysiert (Analysen nach dem Chi-square-Test und dem Multivariate- Cox-Regression-Test). Die Analyse ergab eine Inzidenz der PTLD

- von 0,83% unter Induktion mit polyklonalen antilymphozytären Antikörpern;
- von 0,88% unter Induktion mit monoklonalen Anti-T-Zell- Antikörpern;
- von 0,50% mit monoklonalen Anti-Interleukin-2- Rezeptor-Antikörpern und
- von 0,51% ohne jegliche Induktionstherapie.

• Eine auf Tacrolimus basierende Erhaltungstherapie bei der Entlassung aus stationärer Behandlung war im

Gegensatz zur Ciclosporin-Basistherapie mit einem um 38% erhöhten Risiko einer PTLD-Erkrankung assoziiert ($p=0.06$). (In der Posterpräsentation wurde dieses hohe Tacrolimus-assoziierte Risiko für eine PTLD jedoch nach unten korrigiert und mit 27% – unter Verlust der statistischen Signifikanz –

angegeben.) Allerdings war die Tacrolimusbehandlung weder mit einer verbesserten Transplantat- noch Patientenüberlebensrate assoziiert.

- Eine auf MMF basierende Erhaltungstherapie ergab zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten aus sta-

tionärer Behandlung im Vergleich zur Azathioprin-Erhaltungstherapie eine Reduktion der Inzidenz der PTLD um 36% ($p = < 0,01$). Dabei ging die MMF-Behandlung sogar mit einer signifikanten Verbesserung der Transplantatüberlebenszeiten einher.



Ausblick

Welche Konsequenzen sind aus den neuen Erkenntnissen im Hinblick auf gehäuftes Tumorkommen nach Organtransplantation zu ziehen?

Auch wenn es noch nicht anhand prospektiver klinischer, sorgfältig durchgeführter Studien absolut gesichert ist, so kann doch angenommen werden, dass die Anwendung immunsuppressiver Behandlungsprotokolle in Zusammenhang mit der hohen und offensichtlich stetig wachsenden Malignomrate nach Transplantation steht – insbesondere, wenn diese aggressiven Charakter haben. Trotzdem wird man auf die Anwendung der stärker wirkenden Präparate nicht immer verzichten können, will man die derzeitigen Errungenschaften der modernen Transplantationsmedizin nicht gefährden. Diese bestehen in erster Linie darin, dass heutzutage kaum noch ein Transplantat auf dem Boden einer akuten Abstoßung verloren geht.

Was ist die Lösung des Problems?

Seit vielen Jahren habe ich hierzu zwei Lösungsvorschläge unterbreitet – zum Teil in Vorträgen, zum Teil in Form von Publikationen (1, 2, 6, 7) –, die ich hier nochmals wiederholen möchte.

- I Die definitive Unterscheidung zweier zeitlich unterschiedlicher immunsuppressiver Protokolle
 - Ein erstes Protokoll mit hohem immunsuppressivem Index im ersten Jahr nach der Transplantation (Induktionstherapie) mit dem Ziel, akute Abstoßungen zu verhindern. Hier werden in erster Linie Kombinationstherapien mit den unterschiedlichen Präparaten zur Anwendung kommen.
 - Ein zweites Protokoll mit niedrigerem i.s. Index jenseits des ersten Jahres nach der Transplantation (Erhaltungstherapie) mit dem Ziel, chronische Abstoßungen zu verhüten. Hier werden in erster Linie Monotherapien mit weniger stark immunsuppressiv wirksamen Präparaten zur Anwendung kommen.

Diese von mir schon 1997/1998 vorgeschlagene Politik (1, 2) wurde inzwischen von so bedeutenden Transplantationsmedizinern wie beispielsweise Phil

Halloran, Edmonton, Kanada (8), bestätigt und unterstützt. Es darf beispielsweise einfach nicht mehr vorkommen, dass Patienten im dritten Jahr nach der Transplantation immer noch mit der stärksten Form eines i.s. Induktions-Kombinationsprotokolles (z.B. Tacrolimus/MMF/Steroide) behandelt werden, so wie es in den ersten Wochen nach der Transplantation angewandt wird.

- II Die Anwendung einer so genannten maßgeschneiderten Immunsuppression nach dem Motto: „So viel (Immunsuppression) wie nötig, so wenig (Toxizität) wie möglich!“ So benötigt beispielsweise eine 70-jährige Empfängerin eines Nierentransplantates von ihrer Schwester im Rahmen der verwandten Lebendspende-Nierentransplantation erheblich weniger Immunsuppression als ein jüngerer Patient, der bereits zwei Mal zuvor sein postmortal entnommenes Transplantat durch eine Abstoßung verloren hat und nun ein drittes Mal mit dem Organ eines Verstorbenen ver-

sorgt wird. Im jeweiligen Einzelfall wird sich die Transplantationsmedizinerin oder der Transplantationsmediziner in Zukunft die Frage stellen müssen: „Mit welcher geringstmöglichen, aber doch wirksamen immunsuppressiven Therapie komme ich bei einer/einem gegebenen Patientin/Patienten aus, ohne bei ihr/ihm auf der einen Seite eine Transplantatabstoßung zu riskieren, auf der anderen Seite aber damit ein Tumorwachstum sicher zu verhüten?“ Richtlinie transplantationsmedizinischen Handelns sollte meines Erachtens hier sein: Lieber eine eher milde, aber erfolgreich behandelbare akute Abstoßungskrise in Kauf nehmen als den Patienten einem zu hohen Risiko von

Krebswachstum aussetzen, an dem er letztlich sterben kann.

Die Provokation und Induktion von Tumoren bei Patienten nach einer Organtransplantation ist somit letztlich nicht Folge der Verabreichung eines ganz bestimmten einzelnen immunsuppressiven Medikamentes, sondern sie spiegelt eher das Ergebnis der insgesamt verabreichten immunsuppressiven Medikamente wider. Es sind diese Substanzen, mit denen sich – gemäß jeder aktuellen, unterschiedlich definierten Phase nach der Transplantation – ein hoher, moderater oder auch niedriger immunsuppressiver therapeutischer Index „gezielt“ erzielen lässt. Man kann nicht umhin, hier zu konstatieren: Zur Entwicklung eines

lebensbedrohlichen Krebses bei einem Patienten nach erfolgreicher Organtransplantation vermag letztlich auch der behandelnde Arzt mit beizutragen, der die immunsuppressive Therapie bestimmt, verordnet und steuert. Dies ist unabhängig davon, welches angewandte immunsuppressive Protokoll im einzelnen Fall das Malignom nun induziert hat. Nach dem deutschen Transplantationsgesetz sind die Transplantationsmediziner an den jeweiligen Transplantationszentren für das Schicksal der transplantierten Patienten verantwortlich. Im Hinblick auf eventuelle zukünftige Haftungsprozesse bei Klagen von Transplantationspatienten, die an einem Tumor erkrankt sind, sollte diese Tatsache stets im Auge behalten werden.



Literatur

1. Land W: Future challenges in immunosuppression. Invited Lecture at the 1st International Congress on Immunosuppression. Orlando, USA, 1997.
2. Land W: Future challenges in immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30: 1580.
3. Bürstner O: De-novo -Neoplasien nach Nierentransplantation. Dissertationsarbeit: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 1995.
4. Binet I, Nickleit V, Hirsch HH et al. : Polyomavirus disease under new Immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999; 67: 918.
5. Mylonakis E, Goes N, Rubin RH et al.: BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 27: 1587.
6. Land W: Immunosuppression (Editorial Overview). *Curr Opin Organ Transpl* 2000; 5: 243.
7. Land W: Future directions of clinical immunosuppression in organ transplantation: a comment. *Curr Opin Organ Transpl* 2000; 5: 245.
8. Halloran PF: Development of best immunosuppressive strategies. In: The 2nd International Congress on Immunosuppression, San Diego, USA, Abstract book, Abstract No 3.



Impressum