

J. W. Treckmann, A. Paul,
B. P. Napieralski, D. Lochmann,
R. J. Ploeg* und die internationale Studiengruppe „Machine perfusion preservation vs. simple cold storage of cadaveric kidneys for transplantation“

Technik der Nierenkonservierung durch pulsatile Maschinenperfusion

Bedingt durch die Diskrepanz zwischen Organangebot und -bedarf für die Nierentransplantation werden zunehmend ältere Spender und Spender mit Komorbiditäten akzeptiert. Eine mögliche Verbesserung der Organkonservierung durch kontinuierliche Maschinenperfusion könnte u.a. durch Optimierung der Primärfunktion zu verbesserten Langzeitergebnissen führen. Im Rahmen einer Multicenterstudie der Studienregionen Nordrhein Westfalen, Belgien und Niederlande soll der Effekt der Maschinenperfusion auf die Primärfunktionsrate nach Nierentransplantation im Vergleich zur kalten Lagerung untersucht werden. Technische Aspekte der Maschinenperfusion und Studiendetails werden in dieser Übersicht vorgestellt.

Schlüsselwörter:

Maschinenperfusion, Nierentransplantation, Technik, Multicenterstudie

Machine Perfusion in Kidney Preservation: Technical Aspects

Due to the persisting organ shortage in kidney transplantation the number of older donors and donors with comorbidities is increasing. The use of machine perfusion in kidney preservation could possibly improve primary organ function leading to better long term results. In a multicenter trial of the study regions Belgium, the Netherlands and Nordrhein Westfalen (Germany) the effects of machine perfusion on primary function after kidney transplantation shall be investigated. Technical aspects and study details are introduced in this overview.

Key words:

machine perfusion, kidney transplantation, technique, multicenter trial

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Essen,

**Klinik für Abdominal- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Groningen, Niederlande*

Treckmann JW, Paul A, Napieralski, Lochmann D, Ploeg RJ und die internationale Studiengruppe „Machine perfusion preservation vs. simple cold storage of cadaveric kidneys for transplantation“ (2006) Technik der Nierenkonservierung durch pulsatile Maschinenperfusion. Tx Med 18: 21-23

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts war die hypotherme Maschinenperfusion das gängige Verfahren der Nierenkonservierung. Die Einführung verbesserter Konservierungslösungen, eine standardisierte chirurgische Entnahme und Implantationstechnik und effizientere Immunsuppressiva führten jedoch auch bei einfacher kalter Lagerung zu stabil guten Transplantationsergebnissen. Der höhere logistische und personelle Aufwand und der fehlende Nachweis eines entscheidenden Vorteils in einigen Beobachtungsstudien führten zur allgemeinen Akzeptanz der kalten Lagerung als praktiziertes Standardverfahren (1-4). Bedingt durch die Diskrepanz zwischen Organangebot und -bedarf und die damit verbundene zunehmende Akzeptanz älterer und marginaler Spender ist die Rate der primären Nichtfunktion der transplantierten Nieren in der Eurotransplant-Region auf >35 % angestiegen. Da die verzögerte Grafftunktion in vielen Studien ein unabhängiger Parameter für ein verschlechtertes Langzeittransplantatüberleben ist, ergibt sich ein erneutes Interesse an alternativen Präservationsverfahren. Potentielle Vorteile der Maschinenperfusion mit modernen, technisch weiterentwickelten Geräten sind die Stabilisierung des Organs durch Versorgung mit Nährstoffen und evtl. Sauerstoff, die Verminderung intrarenaler Vasospasmen und die Entfernung von toxischen Mediatoren, die während der Konservierungsphase freigesetzt werden. Einzelne Transplantationszentren unter anderem in den USA, Großbritannien, Belgien und in den Niederlanden sehen deshalb aktuell Indikationen zur Maschinenperfusion vor allem bei Organen von Non Heart Beating Donors und Spendern mit erheblichen Komorbiditäten. Bei diesen „Extended Criteria Donors“ wird zudem durch einzelne während der Maschinenperfusion gemessene Parameter wie Fluss und Gefäßwiderstand oder Calcium, α -GST etc. im Effluat versucht, eine Aussage über die Funktionswahrscheinlichkeit des Grafts zu machen (5). Nach Wight et al. (6) können nur 4 von 32 der bisher publizierten kontrollierten Untersuchungen für die Beantwortung momentaner Fragestellungen herangezogen werden. In dieser Metaanalyse ergeben sich trotz eingeschränkter Datenqualität Hinweise für eine Reduktion von verzögerten Grafftunktionen nach Nierentransplantation um bis zu 20 %, wenn

die Maschinenperfusion im Vergleich zur kalten Lagerung untersucht wurde. Wight et al. (6) kommen zu dem Schluss, dass es berechtigt und unbedingt erforderlich ist, eine randomisierte Multicenterstudie zur Klärung dieser Frage durchzuführen.

In Zusammenarbeit der Universitätskliniken Groningen, Leuven und Essen mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation und Eurotransplant entstand das Konzept einer internationalen randomisierten Multizenterstudie zur Überprüfung des Effektes der Maschinenperfusion im Vergleich zur kalten Lagerung. Primärer Endpunkt der Studie ist die Inzidenz der verzögerten Grafftunktion. Jeder Organspender älter als 16 Jahre in den 3 Donorregionen Nordrhein-Westfalen (Principal Investigator PD Dr. A. Paul, Universitätsklinikum Essen), Belgien (Principal Investigator Prof. Dr. J. Pirenne, Universitätsklinikum Leuven) und Niederlande (Coordinating Principal Investigator Prof. Dr. R.J. Ploeg, Universitätsklinikum Groningen) wird in die Studie eingeschlossen werden. Per random wird eine Niere des Spenders mittels Maschinenperfusion und die kontralaterale Niere mittels kalter Lagerung konserviert. Details des Studienprotokolls sind unter www.organpreservation.nl publiziert. Die Studie ist durch die Voten von verschiedenen Ethikkommissionen abgesichert und wird unter anderem in Deutschland auch aus öffentlichen Mitteln gefördert. Es bedarf keiner besonderen Patientenaufklärung und die Studie nimmt keinen Einfluss auf die Allokation, die Dauer der kalten Ischämiezeiten oder den Einschluss der Empfänger in vergleichende Studien zur Immunsuppression. Anlässlich des Beginns der Studie werden die technischen Aspekte der Maschinenperfusion dargestellt.

Bei der für die Studie verwendeten Pumpe handelt sich um den „LifePort™“ Kidney Transporter der Firma Organ Recovery Systems.

Das Gerät verfügt über eine Betriebszeit von max. 46 Stunden ohne Stromanschluss. Schaltet das Gerät sich aufgrund einer Störung oder aufgrund von inakzeptablen Perfusionsparametern aus, besteht eine Kühlkapazität über 38 Stunden, d.h. ein Zustand wie bei kalter Lagerung in Eis bleibt erhalten.

Es handelt sich um ein druckgesteuertes pulsatile System, d.h. der systolische Pumpdruck wird vorgegeben und ein-

gestellt. Druck, Fluss, Widerstand, Kühlmitteltemperatur etc. werden permanent kontrolliert und im Gerät dokumentiert. Daten von insgesamt 4 Perfusionsvorgängen können gespeichert werden und nach Abschluss abgerufen und rechnergestützt ausgewertet werden. Wird beispielsweise ein zu hoher Perfusionsdruck gemessen, der das perfundierte Organ schädigen könnte, schaltet das Gerät die Pumpfunktion ab. Die Maschine wird unmittelbar vor dem Einsatz in einer separaten Kammer mit Eis befüllt.

Die Perfusionslösung wird ebenfalls unmittelbar vor dem Einsatz in eine sterile Kassette gefüllt, in die dann auch die Niere eingebracht wird.

Verwendet wird die Maschinenperfusionslösung nach Beltzer entsprechend UW starch. (KPS-1^R) Diese Lösung gilt als die Standardlösung für die Maschinenperfusion, wenn auch mittlerweile für andere Lösungen wie HTK oder UW eine Einsatzmöglichkeit bei der Maschinenperfusion beschrieben ist.

Die Entnahme der Nieren erfolgt einzeln oder en-bloc nach der In-situ-Perfusion mit den gängigen Konservierungslösungen. UW-Lösung ist bevorzugt, aber HTK ist ebenfalls möglich. Die Nierenarterien sollten wie üblich möglichst mit einem Patch entnommen werden.

Auf dem Backtable wird das perirenale Fett weitgehend abpräpariert und die Gefäßversorgung dargestellt, um einen Anschluss der Arterie(n) sowie Ligatur von größeren Leckagen zu ermöglichen, damit eine kontinuierliche Perfusion ohne Druckabfall der Niere möglich ist.

Unabhängig davon, ob die Niere mit einem arteriellen Patch oder ohne Patch entnommen wurde, kann diese an die Konnektoren angeschlossen werden (Abb. 1), allerdings entfällt nach Anschluss einer Arterie ohne Patch möglicherweise eine arterielle Strecke von 2-3 mm.

Nachdem die Nierenarterie(n) an die Konnektoren angeschlossen sind, wird die Niere in der vorgesehenen Haltevorrichtung fixiert (Abb. 2). Diese wird dann unter sterilen Bedingungen in die Kassette verbracht, um dann an die Pumpe angeschlossen zu werden.

In der Kassette wird nach Fixierung der Niere der Spiegel der Lösung so erhöht, dass das Organ komplett von der Perfusionslösung bedeckt ist.



Abb.1: Konnektoren/ Patchklemmen für den Anschluss der Arterie(n) an die Pumpe

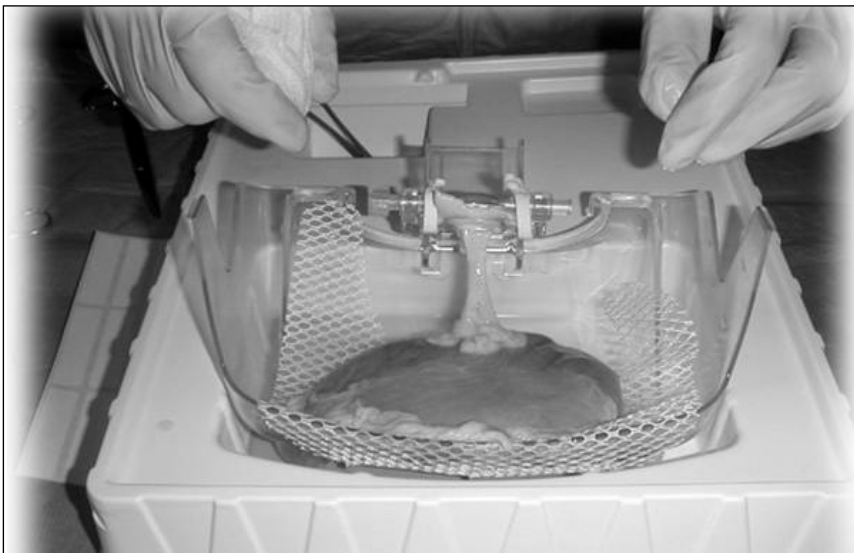


Abb.2: Einbringen der Niere in die Kassette

Danach erfolgt das Entlüften des Schlauchendes und der Anschluss an die Maschine. Zu Beginn wird ein systolischer Perfusionsdruck von 30 mm Hg vorgegeben, und sämtliche Anschlüsse werden auf ihre Dichtigkeit überprüft.

Nach 30-60 Minuten Perfusion an der Maschine sollten die Parameter wie Druck und Fluss sowie Widerstand kontrolliert werden; wenn diese den Vorgaben entsprechen und der Eiscontainer mit genügend frischem Eis befüllt ist, kann die Pumpe verschlossen und das Organ befördert werden.

Der Life Port Kidney Transporter ist als allein reisendes System ausgelegt, d.h. eine Begleitung ist nicht notwendig. Die Niere ist relativ stoßsicher gut fixiert im System. Aufgrund der eingestellten Grenzwerte für den Perfusions-

druck erfolgt bei Fehlfunktionen das automatische Abschalten der Pumpe und der Übergang in einen sicheren Transportbehälter für kalte Lagerung bis zu 38 Stunden. In vielfältigem klinischen Einsatz hat sich bisher ein Ausschalten der Maschine als extrem seltenes Problem erwiesen. Für die Studie wird die Pumpe in fast allen Fällen von geschultem Personal begleitet werden. Unmittelbar vor der Transplantation erfolgt die Entnahme der Niere. Dazu wird der obere von 2 Deckeln der Kassette, in der sich das Organ befindet, entfernt. Danach wird das Gerät steril abgedeckt mit einer dafür vorgesehen, mitgelieferten Folie.

Der zweite Deckel kann dann steril entfernt werden, die Perfusion wird gestoppt und die Pumpe abgeschaltet. Die Niere kann entnommen werden.

Alle Teile bis auf das Gerät selbst sind Einwegmaterialien und können danach verworfen werden.

Jeder Pumpe liegt eine Kurzeinweisung bei, welche die Funktion, das Einbringen und Entfernen der Niere erklärt. Einzelheiten können auch unter www.eurotransplant.nl eingesehen werden.

Literatur

1. Clark EA, Terasaki PI, Opelz G, Mickey MR (1974) Cadaver-kidney transplant failures at one month. *N Engl J Med* 291 (21): 1099
2. Opelz G, Terasaki PI (1976) Kidney preservation: perfusion versus cold storage-1975. *Transplant Proc* 8 (1): 121
3. Opelz G, Terasaki PI (1982) Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 33: 64
4. van der Vliet JA, Vroemen JP, Cohen B, Lansbergen Q, Koostra G (1983) Preservation of cadaveric kidneys. Cold storage or machine perfusion? *Arch Surg* 118: 1166
5. Polyak MM, Arrington BO, Kapur S, Stubenbord WT, Kinkhabwala M (1999) Calcium ion concentration of machine perfusate predicts early graft function in expanded criteria donor kidneys. *Transpl Int* 12 (5): 378-82
6. Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, Brewer N (2003) Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant* 17 (4): 293-307

Photos courtesy of organ recovery systems.

Kontakt:

Dr. J. Treckmann

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

Universität Essen

Hufelandstr. 55

45122 Essen

E-Mail: j.treckmann@gmx.net

Für Fragen betreffend Niederlande,
Belgien oder Logistik

Dr. C. Moers

Klinik für Abdominal- und
Transplantationschirurgie

Universitätsklinikum Groningen

Niederlande

E-Mail: c.moers@chir.umcg.nl