

# Erste schweizerische zweizeitige Herz-Nieren-Transplantation mit Organen desselben Donors

Diana Reser<sup>a</sup>, Reza Tavakoli<sup>b</sup>, Thomas Fehr<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>b</sup> Klinik für Herz-, Thorax- und Gefässchirurgie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

<sup>c</sup> Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital, Zürich

## Fallvorstellung

Einen Monat nach der Aufnahme auf die Transplantationsliste wurde der 44-jährige Patient zur kombinierten Herz-Nieren-Transplantation (kHNT) aufgebeten (340. Herz- und 2365. Nierentransplantation unseres Institutes). Dabei handelte es sich um die insgesamt sechste, aber gleichzeitig erste zweizeitige kHNT, welche in der Schweiz durchgeführt wurde. Unter zweizeitig (engl. «staged») versteht man in der Literatur die Transplantation von zwei Organen in zwei voneinander unabhängigen Operationen, getrennt durch eine Erholungszeit (Stabilisierung der Hämodynamik, Blutgerinnung) auf der Intensivstation im Gegensatz zur Einpflanzung beider Organe während desselben Eingriffs.

Der Empfänger litt an einer terminalen ischämischen Kardiomyopathie mit schwerer Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz bei schwer eingeschränkter Ejektionsfraktion (28%). Voroperationen umfassten einen fünffachen aortokoronaren Bypass sowie eine Defibrillator- und CRT (cardiac resynchronization therapy-)Implantation. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren gehörten eine Raucheranamnese, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Adipositas. Die schwere chronische Niereninsuffizienz (Stadium 4: Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel 17 ml/min, Kreatinin 338 µmol/l, Harnstoff 41,8 mmol/l) mit nephrotischem Syndrom wurde mittels Nierenbiopsie weiter abgeklärt, welche den Befund einer diffusen und globalen Glomerulosklerose ergeben hat – am ehesten ebenfalls im Rahmen einer vaskulär-ischämischen Genese. Aufgrund des fortgeschrittenen und irreversiblen Stadiums wurde die Indikation zur kombinierten Herz-Nieren-Transplantation gestellt.

## Zweizeitige Herz-Nieren-Transplantation



Die Organentnahme sowie Präservierung erfolgte in routinemässiger Technik. Der Donor wurde nach Blutgruppe, Geschlecht, Gewicht und negativem lymphozytotoxischem Kreuztest ausgesucht. Die HLA-Typisierung erfolgte retrospektiv. Der Donor war Cytomegalovirus- negativ, der Empfänger -positiv.

Die orthotope Herztransplantation wurde in routinemässiger Technik unter Hypothermie (30 °C) mit kalter antegrader Kardioplegie durchgeführt und dauerte 570 Minuten (kalte Ischämiezeit des Organs 210 Minuten, Bypass-Zeit 311 Minuten, Aortenabklemmzeit 107 Minuten, Reperfusion 157 Minuten). Vor Eröffnung der Aortenklammer wurde 1 g Methylprednisolon verabreicht. Erst nach Einlage einer intraaortalen Ballonpumpe konnte von der Herz-Lungen-Maschine abgegangen werden, weil der rechte Ventrikel selbst unter Stickstoffmonoxid-Inhalation eine eingeschränkte Funktion mit Dilatation aufwies. Es wurden eine Einheit Thrombo-

zyten, 2400 IE Prothrombex, 480 ml Cell-Saver-Blut und keine Bluttransfusionen verabreicht. Die transösophageale Echokardiographie zeigte eine Ejektionsfraktion von 60%. Der Patient erreichte die Intensivstation mit Ballonpumpe sowie wenig Unterstützung mit Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon sowie Stickstoffmonoxid-Inhalation. Der mittlere arterielle Druck sowie die Herzfrequenz waren stabil bei einem Herzindex von 3,3 und guter Oxygenierung.

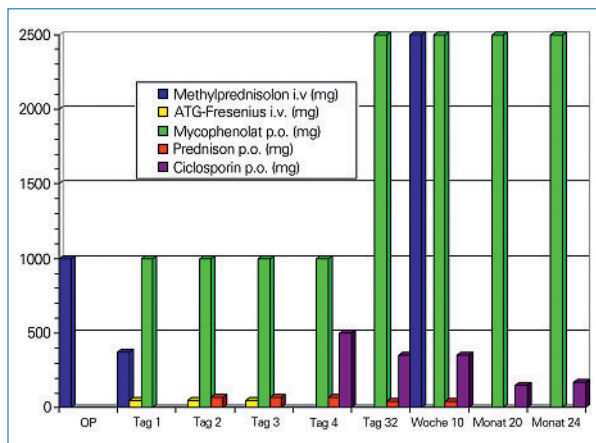
Sechs Stunden später erfolgte die heterotope (iliakal links) Nierentransplantation in routinemässiger Technik und dauerte 150 Minuten (kalte Ischämiezeit des Organs 1033 Minuten). Die Urinproduktion setzte prompt ein. Der Ureter wurde mit einem Pigtail-Katheter versehen. Zwei Erythrozytenkonzentrate wurden verabreicht.

## Initialer klinischer Verlauf im ersten Monat

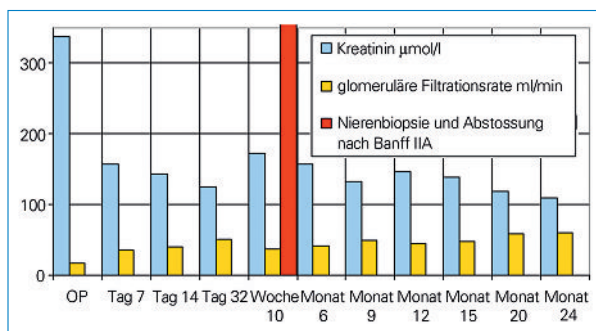
Der Patient verweilte für insgesamt 8 Tage auf der Intensivstation. Die standardmässige Immunsuppressivtherapie (Schema gemäss Herztransplantation: Details siehe nachfolgenden Abschnitt «Medikamentöse Therapie» sowie Abb. 1 ) wurde begonnen. Vasoaktiva und Inotropika konnten bei einem Herzindex über 3 nach 72 Stunden ausgeschlichen werden. Die Ballonpumpe wurde nach 36 Stunden entfernt und die Stickstoffmonoxid-Therapie durch Iloprostin ersetzt. Die transösophagealen Echokardiographien zeigten eine gute Ejektionsfraktion von 70 bis 80% mit normaler Anatomie. Das Laktat war bei guter Oxygenierung immer im Normbereich. Die Ultraschalluntersuchung der Niere zeigte stets eine gute Perfusion ohne Stauung. Der Patient musste nie dialysiert werden. Die Nierenwerte waren stufenweise regredient (Abb. 2 ). Die Verlegung auf die Normalstation wurde durch eine verlängerte Aufwachphase verzögert. Die Extubation erfolgte am fünften Tag, wonach sich keinerlei neurologischen Ausfälle zeigten. Auf der Normalstation (interdisziplinäre Betreuung durch Chirurgen und Internisten) erholte sich der Patient physisch problemlos, litt aber unter akustischen Halluzinationen, was als posttransplanitorisches Delirium interpretiert und erfolgreich mit Antipsychotika behandelt wurde. Nach insgesamt 32 Tagen konnte der Patient in die 4-wöchige Rehabilitation entlassen werden. Als Medikamente wurden Antihypertensiva, Marcoumar für 3 Monate, Lipidsenker, ein Antipsychotikum, Immunsuppressionstherapie gemäss Schema sowie Infekt- und Osteoporoseprophylaxe verordnet.

## Medikamentöse Therapie (Abb. 1)

Das Schema entspricht demjenigen der Herztransplantation. Intraoperativ wurde 1 g Methylprednisolon i.v., gefolgt von 3 × 125 mg am ersten postoperativen Tag, verabreicht. Zur selben Zeit wurde mit Mycophenolat be-



**Abbildung 1**  
Immunsuppressionstherapie in Abhängigkeit der Zeit.



**Abbildung 2**  
Verlauf der Nierenparameter (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate) sowie Zeitpunkt der Nierenbiopsien und Abstossung nach Banff IIA in Abhängigkeit der Zeit.

gonnen (2 × 500 mg/d). Ab dem zweiten Tag wurde zusätzlich Prednison 70 mg/d gegeben. ATG-Fresenius® (Antithymozyten-Globulin) wurde an den Tagen 1 bis 3 verabreicht (50 mg i.v.). Ab dem vierten Tag wurde Ciclosporin (gemäss Serumspiegel) mit 2 × 250 mg/d begonnen. Entlassen wurde der Patient mit 45 mg/d Prednison, 2 × 175 mg Ciclosporin und 1 g – 500 mg – 1 g/d Mycophenolat. Nach 20 Monaten wurde das Prednison gestoppt bei einer Erhaltungsdosis von 2 × 75 mg Ciclosporin und unveränderter Mycophenolat-Dosierung. Bei steroidinduziertem Diabetes mellitus musste mit einer Insulintherapie begonnen werden.

Aufgrund der Cytomegalovirus-Positivität des Empfängers wurde Valgancyclovir für insgesamt 3 Monate verabreicht (450 mg/d). Das PCR war stets negativ. Für insgesamt 1 Jahr wurden Trimethoprim und Sulfamethoxazol zur Pneumocystis- und Toxoplasmose-Prophylaxe eingenommen. Gegen Pilze wurden Amphotericin-B-Lutschtabletten verordnet (für insgesamt 5 Monate).

### Weiterer Verlauf in den ersten 2 Jahren

#### Herz

Bis zur Entlassung wurden täglich transösophageale Echokardiographien und wöchentliche Endomyokardbiopsien (Abb. 3) durchgeführt. Gemäss der Einteilung der «Society for Heart & Lung Transplantation Classification» (ISHT 0 bzw. 1A) konnte keine Abstossung fest-

gestellt werden. Die wöchentlichen Biopsien wurden ab dem dritten Monat für das erste Jahr auf monatlich und für das zweite Jahr auf zweimonatlich reduziert. Die erste Koronarangiographie nach 15 Monaten und die Echokardiographie nach 19 Monaten zeigten keine Pathologien. 20 Monate postoperativ jedoch zeigte eine Biopsie erstmals eine mittelschwere fokale zelluläre Abstossungsreaktion (ISHT 2), worauf die Ciclosporintherapie wieder auf 2 × 85 mg/d erhöht wurde. Die Kontrollbiopsien waren erfreulich (ISHT 1A bzw. 0). Der Patient war klinisch stets beschwerdefrei (NYHA I).

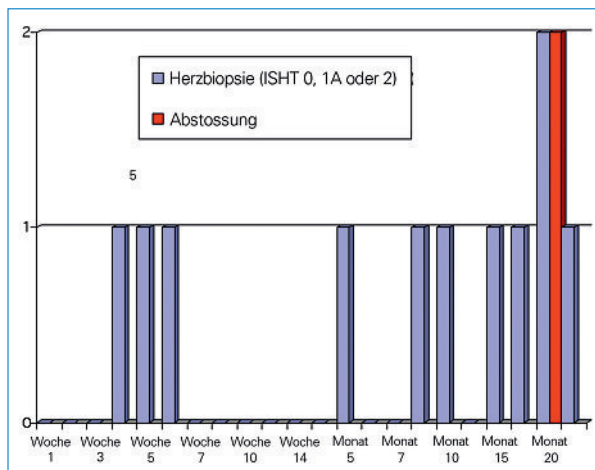
#### Niere

Die Ultraschalluntersuchungen (Tag 1, 2, 10, 14) zeigten eine stets gute Perfusion ohne Nierenbeckendilatation. Die erhöhten Nierenwerte waren regredient (Abb. 2). 10 Wochen postoperativ stieg das Kreatinin auf 173 µmol/l bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate (37 ml/min), und die Biopsie zeigte eine akute zelluläre und vaskuläre Abstossung (Einteilung nach Banff IIA), welche erfolgreich mit 500 mg Methyprednisolon i.v. für insgesamt 5 Tage behandelt werden konnte. Kontrollbiopsien 4 Monate und 1 Woche nach der Transplantation zeigten eine Polyomavirus-Nephropathie mit Tubulitis als Folge der intensivierten Immunsuppression nach Abstossung, jedoch keine weitere Abstossung mehr. Die Nierenfunktion blieb stabil (Abb. 2), ohne Proteinurie, mit inaktivem Sediment.

### Diskussion

Refraktäre Herzinsuffizienz wurde lange als Kontraindikation für eine Nierentransplantation angesehen und umgekehrt. Seit der Verbesserung der Immunsuppression, der chirurgischen Technik und der postoperativen Betreuung wurden die Selektionskriterien jedoch erweitert, so dass heute terminale Herz- und Niereninsuffizienz mittels kHNT erfolgreich behandelt werden kann. Die erste kHNT wurde 1978 beschrieben. Der Patient verstarb 15 Tage später an einer Sepsis, ohne Nachweis einer Organabstossung [1]. Seither zeigten mehrere Studien und Fallberichte eine effektive Durchführbarkeit der kHNT in einer Population mit erhöhter Lebenserwartung und wachsenden Transplantationslisten. Obwohl kHNT nach wie vor selten durchgeführt wird, nimmt ihre Häufigkeit zu, da sie eine sichere und effektive Therapie darstellt im Vergleich zur einfachen Organtransplantation (verlängertes Langzeitüberleben, verminderte Abstossung). Die «United Network for Organ Sharing Registry» (UNOS) hat in den Jahren 1987 und 2006 insgesamt 429 kHNT erfasst (1,08% aller Herz- und 0,19% aller Nierentransplantationen) [2]. Trotz guter Ergebnisse bleibt die Transplantation von mehreren Organen in einem einzigen Empfänger ein ethisches Dilemma, da es als suboptimale Verteilung der raren Donor-Ressourcen verstanden werden kann.

Kardiale und renale Erkrankungen treten oft gemeinsam auf und können sogar Ursache der Insuffizienz des jeweils anderen Organs sein (urämische Kardiomyopathie, prärenale Niereninsuffizienz bei Low-output). Aus diesem Grund ist es wichtig, diejenigen Patienten mit einer prärenale Niereninsuffizienz ohne organische Ätiologie zu identifizieren, welche sich nach der Herztransplanta-



**Abbildung 3**

Zeitpunkt der Herzbiopsien (gemäss der Einteilung der «Society for Heart & Lung Transplantation Classification» ISHT 0, 1A oder 2) und Abstossung in Abhängigkeit der Zeit. Wo keine Balken sichtbar sind, war der Befund ISHT 0.

tion erholen, um eine «Übertransplantation» zu verhindern. Manche Autoren sehen diejenigen Patienten als ideale Empfänger, welche neben der irreversiblen kardialen Erkrankung eine irreversible parenchymale Nierenerkrankung aufweisen, was nach alleiniger Herztransplantation die Wahrscheinlichkeit einer Dialyseabhängigkeit erhöht [3]. Eine Nierenbiopsie ist in diesem Kontext sinnvoll und nützlich, da mit der Bestimmung des Ausmasses der interstitiellen Fibrose bzw. Tubulusatrophie und der Glomerulosklerose eine Aussage über die Erholungschancen der Niere nach Herztransplantation gemacht werden kann. Es fehlen aber genauere Analysen, so dass weitere Studien vonnöten sind, um die genauen Indikationen festlegen zu können. Über die Art der Durchführung einer kHNT (einzeitig, zweizeitig) ist sich die Literatur auch nicht einig. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass das Erstere mit einer kurzen Ischämiezeit (verminderte MHC-I-, -II-Expression) die Immunogenität der Niere und so die Abstossung vermindert (verlängertes Überleben). Andererseits konnte im klinischen Kontext keine signifikante Zunahme der Abstossung oder Mortalität bei zweizeitigem Vorgehen gezeigt werden. Manche Autoren empfehlen jedoch nur dann zweizeitig vorzugehen, wenn das Herz eine temporäre intraoperative Dysfunktion zeigt [4]. So kann verhindert werden, dass die neue ischämische Niere zur Reperfusion in ein Milieu mit hämodynamischer Instabilität bei niedrigem Perfusionsdruck und vasoaktiver Medikation eingepflanzt wird, was die Nierenfunktion und das Langzeitüberleben massgeblich negativ beeinflussen kann.

Die aktuelle Datenlage demonstriert ein Überleben von 87% für 1 Jahr und 72% für 5 Jahre postoperativ für alleinige Herztransplantation sowie kHNT. Bei alleiniger Nierentransplantation beträgt es 95 bzw. 82% (UNOS 2002–2006) [2]. Mehrere Studien haben eine verminderte und verzögerte Abstossungsinzidenz beider Organe nach kHNT festgestellt. Eine HLA-Kompatibilität bei Nierentransplantationen vermindert die Immunantwort und verlängert das Überleben sowohl des Organs als auch des Patienten. Ein HLA-Mismatch bei Herztransplantationen ist ein Prediktor für die Abstossungsrate sowie

Mortalität. Das Überleben nach HNT mit Organen von zwei verschiedenen Donoren (transplantiert im Abstand von einigen Jahren) ist signifikant niedriger als für kHNT oder alleinige Herztransplantation. Dies scheint die im Tiermodell gezeigte Theorie einer Immuntoleranz zu stützen, wo sich die Organe vom selben Donor gegenseitig durch eine Verminderung der Immunantwort des Empfängers schützen und so die Abstossung vermindern bzw. verzögern [5]. Dabei spielen wohl auch die Fortschritte in der Immunsuppressionstherapie als auch die akribische Nachkontrolle der Patienten eine wesentliche Rolle.

### Schlussfolgerung

Wir sind davon überzeugt, dass die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche kHNT (verminderte Abstossung, verlängertes Überleben sowohl der Organe als auch des Patienten) ein zweizeitiges Vorgehen ist. Dies ermöglicht eine Stabilisierung der Blutgerinnung (oft pathologisch aufgrund präoperativer Herzinsuffizienz) und der Hämodynamik (oft temporär pathologisch aufgrund der Ischämiezeit), bevor die Niere transplantiert wird. So wird durch die Generierung einer stabilen Hämodynamik mit gutem Perfusionsdruck und wenig Bedarf an Vasoaktiva die beste Voraussetzung für eine uneingeschränkte Reperfusion der ischämischen neuen Niere geschaffen, was das Langzeitüberleben massgeblich positiv beeinflussen kann.

Viele Studien zeigen, dass die kHNT hinsichtlich Verlauf (kurzzeitig und langfristig) eine effektive Therapie für eine wachsende Patientenpopulation mit längerer Lebenserwartung bei kombiniertem Herz-Nieren-Versagen geworden ist und keinen Verschleiss von Donorressourcen darstellt, solange die Empfänger adäquat ausgewählt werden. Trotzdem bedarf es weiterer Studien, welche die genauen Empfängerkriterien identifizieren, um Organe als kostbares und rares Gut weiterhin optimal nutzen zu können.

### Danksagung

Ich bedanke mich beim Patienten für seine Erlaubnis zur Fallvorstellung sowie bei Prof. Volkmar Falk und PD Dr. Jürg Grünenfelder für ihre Unterstützung.

### Korrespondenz:

Dr. med. Diana Reser  
Klinik für Herz- und Gefässchirurgie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[diana.reser@usz.ch](mailto:diana.reser@usz.ch)

### Literatur

- Norman JC, Brook MI, Cooley DA, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (LVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet*. 1978;1:1125–7.
- United Network for Organ Sharing (UNOS) Registry. UNOS Scientific data ([www.unos.org](http://www.unos.org)).
- Trachiotis GD, Vega JD, Johnston TS, et al. Ten-year follow-up in patients with combined heart and kidney transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:2065–71.
- Blanche C, Valenza M, Czer LSC, et al. Combined heart and kidney transplantation from the same donor. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1135–8.
- Bahnon HT, Gordon RD. Transplantation of other organs with the heart. *Cardiovasc Clin*. 1990;20:237–48.