

ÜBERSICHTSARBEIT

Organprotektive Intensivtherapie beim Organspender

Klaus Hahnenkamp, Klaus Böhler, Heiner Wolters, Karsten Wiebe, Dietmar Schneider, Hartmut H.-J. Schmidt

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls ermöglicht es, die therapeutischen Maßnahmen zu limitieren oder zu beenden. Alternativ kann im Falle der Organspende die patientenzentrierte Therapie in die spenderzentrierte Therapie übergeleitet werden. Konsentierete Empfehlungen zur organprotektiven Spendertherapie gibt es bisher in Deutschland nicht.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed, zudem flossen klinische Erfahrungen der Autoren in die Analyse mit ein.

Ergebnisse: Der irreversible Hirnfunktionsausfall eines Patienten führt zu gravierenden pathophysiologischen Veränderungen mit Anstieg der Katecholamine und plötzlichem Abfall unter anderem von antidiuretischem Hormon, Cortisol, Insulin und Triiodthyronin/Tetraiodthyronin. Diese Veränderungen beeinflussen die Funktionsfähigkeit aller Organe, die Hämodynamik und die Temperaturregulation. Es wird davon ausgegangen, dass die Verwendung standardisierter Donor-Management-Protokolle die Rate an transplantierten Organen pro Spender beziehungsweise die Qualität der transplantierten Organe verbessern kann. Die zusätzliche Gabe von Methylprednisolon, Desmopressin und Vasopressin kann im Einzelfall eine sinnvolle Ergänzung der Therapie darstellen. In randomisierten kontrollierten Studien konnte bisher weder ein verlängertes Überleben der Transplantatempfänger noch eine verbesserte Organfunktion nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Evidenzlage der organprotektiven Intensivtherapie ist schwach, das Evidenzniveau basiert meistens auf Expertenmeinung. Es gibt Hinweise, dass die konsequente Fortführung der Intensivtherapie im Sinne eines frühzeitigen Spendermanagements sowohl die Zahl der transplantierbaren Organe als auch die Organqualität verbessern und damit den Transplantationserfolg steigern kann.

► Zitierweise

Hahnenkamp K, Böhler K, Wolters H, Wiebe K, Schneider D, Schmidt HHJ: Organ-protective intensive care in organ donors. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 552–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0552

Die Bundesärztekammer hat 2015 die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG inklusive der Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 TPG in vierter Fortschreibung verabschiedet (1). Der nationale Ethikrat hat bekräftigt, dass die Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls eine der Voraussetzungen zur Organentnahme zum Zweck der Organtransplantation ist (2). Diese Feststellung ermöglicht es, die intensivmedizinische Therapie zu minimieren oder im Falle einer Organspende die intensivmedizinische Behandlung des verstorbenen Patienten in Hinblick auf eine optimale Funktion der zu spendenden Organe auszurichten. Für Letzteres gibt es in Deutschland bis heute keine konsentierten Empfehlungen. Diese sogenannte organprotektive Intensivtherapie ist indes von zentraler Bedeutung im Organspendeprozess. Der irreversible Hirnfunktionsausfall führt zu gravierenden pathophysiologischen Veränderungen und zieht den Verlust multipler Organfunktionen nach sich. Ein inflammatorisches Syndrom bewirkt die Freisetzung von Katecholaminen und den plötzlichen Abfall unter anderem von Cortisol, Insulin und Triiodthyronin (T3) sowie auch Thyroxin (T4) (3–6). Der Ausfall des Hypothalamus und der Hypophyse trägt zur hämodynamischen und metabolischen Entgleisung bei. Hier steht die fehlende Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) im Vordergrund (7, 8). Die konsequente organprotektive Intensivtherapie beim Organspender ist daher der erste Schritt zur erfolgreichen Behandlung des zukünftigen Organempfängers. Funktionelle Schäden und Verluste der zur Transplantation vorgesehenen Organe müssen vermieden werden. Ziel ist es, eine optimale Organfunktion zum Zeitpunkt der Entnahme sicherzustellen. Die Anzahl der transplantierten Organe pro Organspender kann gesteigert und die Qualität der Transplantatfunktion durch eine organprotektive Intensivtherapie verbessert werden (9–13). Auch wenn die Datenlage zu diesem Thema eher schwach ist, sollen die nachfolgenden Ausführungen einen Vorschlag zur pharmakologischen Vorgehensweise darstellen. Dieser Artikel gibt Empfehlungen zur organprotektiven Intensivtherapie beim Organspender. Grundlage dafür waren selektive Literaturrecherchen, eigene Erfahrungen der Autoren sowie interdisziplinäre Erfahrungsaustausche (Tabelle 1, eTabelle).

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin, Universitätsmedizin Greifswald: Prof. Dr. med. Hahnenkamp

Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nordost, Organisationszentrale, Berlin: Dr. med. Böhler

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster: PD Dr. med. Wolters

Department Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Münster: Prof. Dr. med. Wiebe

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig: Prof. Dr. med. Schneider

Klinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster: Prof. Dr. med. Schmidt

TABELLE 1

Randomisierte kontrollierte Studien zur Spendertherapie

Autor, Jahr (Quelle)	Methode	Anzahl	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Organfunktion nach Tx	Patientenüberleben
Venkateswaran et al. 2009 (6, e11)	prospektiv, randomisiert, doppelblind	N = 80	Triiodthyronin, Methylprednisolon	Placebo	hämodynamische Parameter: kein Effekt	HTx: kein Effekt	Überleben nur für die Gesamtgruppe berichtet
Schnuelle et al. 2009 (26)	prospektiv, randomisiert, multizentrisch	N = 264	Dopamin	Standardtherapie	NTx-Patienten Dialyse post Tx: 24,7 % versus 35,4 %	NTx: Transplantat-überleben nach 12, 24, 36 Monaten: kein Effekt	Überleben nach 12, 24, 36 Monaten: kein Effekt
Benck et al. 2011 (30)	prospektiv, randomisiert, multizentrisch (Post-hoc-Analyse Subgruppe)	N = 93	Dopamin	Standardtherapie	HTx-Patienten Hämofiltration post Tx: 21,7 % versus 40,4 %	nicht berichtet	Überleben nach 12, 24, 36 Monaten: signifikanter Effekt
Al-Khafaji et al. 2015 (24)	prospektiv, randomisiert, multizentrisch	N = 556	Volumentherapie nach Protokoll	Standardtherapie	transplantierte Organe pro Spender: kein Effekt	nicht berichtet	Überleben nach 12 Monaten: kein Effekt
Mascia et al. 2010 (e24)	prospektiv, randomisiert, multizentrisch	N = 118	protektive Lungenbeatmung	Standardtherapie	LTx: 54 % versus 27 %	nicht berichtet	Überleben nach 6 Monaten: kein Effekt

Tx, Transplantation; LTx, Lungentransplantation; NTx, Nierentransplantation; HTx, Herztransplantation

Pathophysiologische Veränderungen beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall

Klinische Studien zeigen, dass beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall beziehungsweise bei dessen Entwicklung die zentrale sympathoadrenerge Kreislaufregulation und die hypothalamische Temperaturregulation gestört werden; die hypothalamisch-hypophysäre endokrine Regulation wird unterbrochen (14). Der ansteigende Hirndruck führt zu einer massiven Ausschüttung sowohl von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen als auch von Katecholaminen (15).

Die Serumspiegel von Interleukin 1 und 6 (IL-1, IL-6), Tumornekrosefaktor α (TNF- α), C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) sind stark erhöht (6, 16). Die Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin können im Rahmen des Hirndruckanstiegs um ein Vielfaches ansteigen, fallen aber beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall dann wieder ab (17).

Dieser Ausfall zentraler Regulationsmechanismen führt zu massiven pathophysiologischen Veränderungen der Hämodynamik, des Hormonhaushaltes, der Körpertemperatur und der Lungenfunktion (18–21) (Tabelle 2).

Kardiovaskuläre Veränderungen

Durch den Ausfall der sympathoadrenergen Gefäßregulation entwickeln sich unbehandelt eine Hypotension sowie eine relative Hypovolämie (18–20, 22, e1). Ziel einer organprotektiven Therapie ist daher die Wiederherstellung eines ausreichenden arteriellen Mitteldrucks und der Normovolämie, damit die Organperfusion aufrechterhalten wird.

TABELLE 2

Häufigkeit pathophysiologischer Veränderungen beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall

	Ursache	Häufigkeit
Hypothermie	Ausfall Hypothalamus, Vasoplegie	100 %
Hypotension	Vasoplegie, Hypovolämie, myokardiale Dysfunktion	80–97 %
Diabetes insipidus	Ausfall Hypothalamus/Hypophyse	65–90 %
Arrhythmien	Katecholaminausschüttung, Myokardschäden	25–32 %
Lungenödem	Schädigung des Gefäßendothels	15–20 %
Herzstillstand	prolongierte Hypotension, Arrhythmie	5–10 %

Ein differenzierter Volumenersatz unter engmaschiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter steht zu Beginn der kreislaufstabilisierenden Therapie (9, 18–20, 23). Zur Korrektur des intravasalen Volumendefizits werden Vollelektrolytlösungen empfohlen, jedoch reicht die Datenlage hierzu für eine Empfehlung nicht aus (24). In einer kürzlich erschienenen Arbeit hatte die Gabe von Hydroxyethylstärke (HAES) als zusätzliches Volumenersatzmittel einen Anstieg der späten Organdysfunktion bei nierentransplantierten Empfängern zur Folge (25).

Reicht eine Volumentherapie mit Kristalloiden nicht aus, um die Perfusion der einzelnen Organe sicherzustellen, so ist die Gabe von Inotropika und/oder Vasopressoren indiziert (23).

Zur Auswahl von Katecholaminen in der organprotektiven Intensivtherapie existieren nur wenige, zumeist

KASTEN 1

Therapie des Diabetes insipidus

- Desmopressin als Bolus 1–4 µg i. v.
- alternativ Desmopressin kontinuierlich 0,5–2 µg i. v.
- alternativ Vasopressin kontinuierlich 0,05–0,5 E/h i. v.
- Gabe von natriumarmen Flüssigkeiten;
Ziel: Natrium ≤ 150 mmol/L
- engmaschige Kontrolle des Blutzuckers;
Ziel: Blutzuckerwerte 6–10 mmol/L
- bei einem Blutzuckerwert ≥ 10 mmol/L Gabe von Insulin kontinuierlich i. v.

KASTEN 2

Intensiviertes Management der respiratorischen Funktion

- volumenkontrollierte, druckregulierte Beatmung
- Atemzugvolumen 6–8 mL/kg errechnetes Körpergewicht
- Plateaudruck < 30 cm H₂O (alternativ, falls nicht im Ventilator verfügbar: Spitzendruck < 35 cm H₂O)
- PEEP 8–10 cm H₂O, bei eingeschränkter Lungenfunktion bis 15 cm H₂O
- minimale FiO₂ für eine Sättigung von mindestens 92–95 %
- regelmäßige Rekrutierungsmaßnahmen
- regelmäßige Bronchialtoiletten, gegebenenfalls Bronchoskopien
- Lagerungsprotokoll zur Verhinderung von ausgedehnten Phasen einer Flachlagerung (weniger als 30° Oberkörperhochlagerung)
- Händedesinfektion bei Maßnahmen an den Atemwegen
- Mundpflege und orale Dekontamination
- Vermeidung oraler Aspiration zum Beispiel durch Cuffdruckmessungen, subglottische Sekretabsaugung

nach (e14); PEEP, „positive end-expiratory pressure“

retrospektive Untersuchungen (26–31). Am häufigsten wird in Deutschland Noradrenalin eingesetzt. Unter Beachtung der Zielparame- ter sollte es möglichst niedrig dosiert werden. Im angloamerikanischen Raum wird oftmals Vasopressin statt Noradrenalin gegeben. Die empfohlene Dosierung dabei beträgt 0,5–4 E/h (27–29, e2). In einer retrospektiven Studie konnte so die Rate an transplantierten Organen pro Spender beziehungsweise die Rate an transplantierten Lungen erhöht werden (29).

Ist das Herzzeitvolumen erniedrigt, kann zusätzlich Dobutamin verabreicht werden. In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie gibt es Hinweise, dass niedrig dosiertes Dopamin die Nierenfunktion nach Nieren- und Herztransplantation verbessert, nicht jedoch das Transplantatüberleben beziehungsweise die Mortalität nach Nierentransplantation (26, 30). Eine nachfolgende Subanalyse der Herztransplantierten zeigte jedoch eine verringerte Mortalität nach Herztransplantation (30). Diese Post-hoc-Analyse reicht jedoch für klare Empfehlungen nicht aus.

Hypotension und hypodynamie Kreislaufsituationen sollten durch ein differenziertes Volumen- und Kreislaufmanagement behandelt werden (18, 31, e1, e2). Im Zweifelsfall kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring hilfreich sein. Exakte Zielparame- ter hierfür können auf einer klinisch-wissenschaftlichen Basis nicht angegeben werden. Jedoch ist anzunehmen, dass exzessive Katecholamindosierungen nicht erfolgsversprechend sind, weil sie unter anderem die Kapillarperfusion und den Sauerstoffverbrauch negativ beeinflussen können.

Die Ausschüttung proinflammatorischer Enzyme kurz nach dem irreversiblen Hirnfunktionsausfall wird mit einer linksventrikulären Dysfunktion des Herzens assoziiert (32). Dies betrifft auch junge, herzgesunde Organspender. Serielle Echokardiographie, verbunden mit einer intensivierten Volumen- und Katecholamin- therapie, kann die Rate an transplantierbaren Herzen erhöhen (33).

Der kritische Hämatokritwert für die organprotektive Intensivtherapie ist nicht ausreichend untersucht (20). Die Indikation für die Gabe von Erythrozytenkonzentrat- en zur Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität muss daher individuell abgewogen werden. Für den kritisch kranken Patienten gilt, dass ein restriktives Trans- fusionensregime eher zielführend ist (34, 35). Nebenwir- kungen von Transfusionen müssen auch in Hinblick auf den potenziellen Empfänger mitbedacht werden. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat- en sollte sich an den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkompo- nenten und Plasmaderivaten orientieren (36). Dies gilt ebenso für die Substitution von Fresh Frozen Plasma, Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenkonzentrat- en.

Endokrine Veränderungen

Bei circa 65–90 % der Hirntoten kommt es durch die Schädigung der Neurohypophyse zu einem Mangel an antidiuretischem Hormon (19, 20). In der Folge entwi- ckeln sich eine Polyurie, eine Hypovolämie, eine Hyp- ernatriämie (hypertone Dehydratation) und im Weite- ren gegebenenfalls eine Hypokaliämie.

Die Therapie des Diabetes insipidus (Kasten 1) er- folgt durch Verabreichung von Desmopressin 0,5–4 µg intravenös (i. v.) fraktioniert beziehungsweise 0,5–2 µg/h kontinuierlich i. v. sowie durch Gabe von Voll- elektrolytlösungen. Alternativ zu Desmopressin kann auch Vasopressin (0,05–0,5 E/h) gegeben werden (18, 22). Bei Hypernatriämie sollte 5-prozentige Glu- koselösung bevorzugt werden. Auch wenn die hypertone Dehydratation in dieser Situation die häufigste Ur- sa-

che einer Hypernatriämie ist, sollten andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei der Gabe von Glukoselösung muss der Blutzuckerspiegel wegen der Gefahr einer Hyperglykämie mit nachfolgender osmotischer Diurese engmaschig kontrolliert werden. Die Verabreichung von Desmopressin in Kombination mit Dopamin bei Organspendern verbessert die Organfunktion bei nierentransplantierten Empfängern (37).

In einer prospektiven randomisierten Studie konnte die Hochregulation proinflammatorischer Zytokine in der Leber aufgrund des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls durch die Gabe von Methylprednisolon signifikant verringert werden, ebenso die Rate akuter Rejektionen des Lebertransplantats (38). Die Dosierung von 250 mg Methylprednisolon als Bolus, gefolgt von 100 mg/h kontinuierlich ist dabei ein häufig empfohlenes Schema (18, 20, 39, 40).

Darüber hinaus kommt es häufig zu einer Verminderung des Serumspiegels von Triiodthyronin (T3). Weniger häufig wird eine Abnahme der Serumspiegel von Thyroxin (T4), Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), Cortisol und Insulin beobachtet (e3, e4). So wird zum Beispiel die Insulinsynthese initial herabreguliert, im Verlauf normalisiert sie sich dann jedoch spontan (e5). Blutzuckerwerte werden deshalb eher großzügig bis < 10 mmol/L toleriert (e6).

In den Leitlinien des „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) wird für mögliche Herz-Lungen-Organspender die Applikation von Triiodthyronin, Methylprednisolon und Vasopressin empfohlen (e7). In mehreren größeren retrospektiven Studien konnte so die Rate an transplantierten Organen pro Spender sowie die Organfunktion der transplantierten Herzen im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe erhöht werden (e8–e10). Die wenigen prospektiven Studien zeigten diesen Effekt nicht mehr (e11–e14). Die Substitution von Triiodthyronin und/oder Thyroxin wird daher nicht generell empfohlen (e15).

Temperaturdysregulation

Beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall kommt es regelmäßig zu einem Verlust der zentralen Temperaturregulation (e1). Darüber hinaus entwickelt sich durch die Vasoplegie ein Wärmeverlust. Es resultiert eine Hypothermie, die bei starker Ausprägung zusätzlich Störungen der intravasalen Gerinnung und der Organfunktionen nach sich ziehen kann (e16). Die Kontraktilität des Herzens nimmt ab, die Arrhythmieeigung des Herzens nimmt zu (e17, e18). Therapieziel ist es daher, eine Körpertemperatur von > 35 °C aufrechtzuerhalten. Erste Maßnahmen sind die Vermeidung des passiven Wärmeverlustes durch Zudecken mit Metallfolien, die Verwendung von konvektiven Warmluftgeräten sowie das Anwärmen der Infusionslösungen. Die Diskussion darüber, welche Körpertemperatur für welche Organtransplantation am besten ist, wurde kürzlich belebt durch Niemann et al., die berichteten, dass eine milde Hypothermie des Organspenders (34 bis 35 °C) zu verbesserten Funktionsraten bei nierentransplantierten Patienten führten im Vergleich zur Normothermie (36,5

KASTEN 3

Basismonitoring

- EKG
- invasive arterielle Druckmessung
- zentralvenöse Sättigung (ZVD-Messung)
- stündliche Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr
- Natrium, Kalium, Hämatokrit, Blutzucker, arterielle Blutgase (2- bis 4-stündlich)
- Pulsoxymetrie
- Kerntemperaturmessung

ZVD, zentralvenöser Venendruck

KASTEN 4

Therapeutische Richtgrößen

- mittlerer arterieller Druck (MAD) > 70 mm Hg
- zentralvenöse beziehungsweise gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) > 70 %
- periphere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) > 92 %
- arterielle Blutgase im Normbereich (Ausnahme: permissive Hyperkapnie)
- zentrale Körpertemperatur > 35 °C
- Urinvolumen 1–2 mL/kg Körpergewicht/h (abhängig von einer eventuell vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion)
- Na: 135–145 mmol/L
- K: 3,5–5 mmol/L
- Blutzucker < 10 mmol/L
- Laktat < 3 mmol/L

bis 37,5 °C) (e19). Hierzu gibt es jedoch auch widersprüchliche Daten in der Literatur, so dass eine Hypothermie als Therapieziel vorerst noch nicht konsentierbar erscheint (e20, e21).

Veränderung der Lungenfunktion

Der im Rahmen des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls ansteigende Hirndruck kann durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine zu einer neurogen induzierten Lungenschädigung führen. Zusätzlich können sich mechanische Beatmungsfolgen, Aspiration, Atelektasen und Infiltrate, Infekte, Trauma sowie eine vorausgegangene Reanimation negativ auswirken (e22). Nur bei etwa 15–30 % der Organspender können die Lungen entnommen und erfolgreich transplantiert

KASTEN 5

Organprotektive Intensivtherapie

- differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie
- lungenprotektive Beatmung
- Aufrechterhaltung der Homöostase (Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt)
- Verhinderung von Wärmeverlusten
- Gabe von Methylprednisolon
- eventuell erweitertes hämodynamisches Monitoring
- eventuell Gabe von Desmopressin, Vasopressin
- eventuell Gabe von Dopamin

werden (e22–e24). Die Einführung von Protokollen mit intensivierter pulmonaler Therapie führte zu einer erhöhten Rate zwischen 25,5 und 54 % erfolgreich transplantiert Lungen (10, e24).

Trotz eines ausgedehnten intravasalen Volumendefizits können aufgrund eines stark ausgeprägten Kapillarlecks zusätzlich periphere oder pulmonale Ödeme auftreten. Insbesondere bei der geplanten Explantation der Lungen muss eine restriktive Volumetherapie unter Inkaufnahme eines Fortbestehens des intravasalen Volumenmangels erwogen werden. Auch ein erhöhter positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP) kann einem pulmonalen Ödem entgegenwirken.

Die Therapie orientiert sich an den Empfehlungen zur lungenprotektiven Beatmung von intensivmedizinischen Patienten mit Lungenschädigung (e23–e25). Auch gesunde Lungen sollten mit einem erhöhten PEEP protektiv beatmet werden. Mit einem PEEP von 15 cm H₂O und Rekrutierungsmanövern kann die Funktion geschädigter Lungen wieder verbessert werden (e26) (Kasten 2). Auch hier gilt wie bei den anderen Zielparametern der Hinweis, dass es keine ausreichende Evidenzlage für das Outcome transplantiert Organempfänger gibt.

Monitoring

Das Basismonitoring von potenziellen Organspendern besteht aus EKG, Pulsoxymetrie, invasiver arterieller Blutdruckmessung, Temperaturmessung und Diureseüberwachung (20) (Kasten 3). Bei Patienten mit hohem Volumen- oder Katecholaminbedarf kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zum Beispiel mit Hilfe eines Pulmonalkatheters, durch Pulse Contour Cardiac Output Monitoring (PiCCO) oder durch transösophageale Echokardiographie sinnvoll sein (18–20).

Therapeutische Richtgrößen

Die in Kasten 4 aufgeführten Parameter sollten während der organprotektiven Intensivtherapie angestrebt und überwacht werden. Die Zielgrößen sind dabei iden-

tisch mit den Zielgrößen anderer kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation.

Durch die Verwendung von Donor-Management-Protokollen kann die Rate an transplantierten Organen pro Spender beziehungsweise die Zahl an transplantierten Herzen und Lungen gesteigert werden. Was das Überleben der Transplantierten betrifft, so konnte in den vier bisher publizierten prospektiven randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 1 018 Patienten kein Einfluss der organprotektiven Intensivtherapie festgestellt werden (6, 24, 26, e11, e24). Einzig eine Post-hoc-Analyse einer Subpopulation von 93 herztransplantierten Empfängern ergab eine signifikante Verringerung der 3-Jahres-Mortalität durch die Gabe von Dopamin beim Organspender (30). Da es sich hierbei jedoch um eine Subanalyse der Studie von Schnuelle et al. handelt (26), ist eine sichere Bewertung nicht möglich. Die randomisierten kontrollierten Studien sind in *Tabelle 1* dargestellt, weitere wesentliche Studien gibt die *eTabelle* wieder. Die Wertigkeit der einzelnen Interventionen ist aufgrund des Mangels an multizentrischen prospektiven randomisierten Studien noch unklar. Die Protokolle empfehlen überwiegend ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, eine frühzeitige, differenzierte Volumen- und Vasopressoren-/Katecholamintherapie sowie eine lungenprotektive Beatmung (9, 27, e9–e11) (Kasten 5). Das Evidenzniveau der meisten Studien bewegt sich dabei auf Expertenmeinung.

Fazit

Die Evidenz für die organprotektive Therapie beim Organspender ist überwiegend sehr gering und die Datenlage ist teils kontrovers. Im Vordergrund steht die konsequente Fortführung der Intensivtherapie im Sinne eines frühzeitigen Spendermanagements und das Festlegen von Therapiezielen. Die hier aufgeführten Empfehlungen sollen praktische Hilfe dazu bieten. Die Verbesserung dieser Therapie sowie der Zeitpunkt ihres Beginns sind entscheidende Faktoren für die Qualität des jeweiligen Spenderorgans und damit auch für den Erfolg einer Transplantation. Auch international bemüht man sich darum, Empfehlungen zur Intensivtherapie von Patienten beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall zu erstellen (e2, e27). Die in diesem Beitrag beschriebenen Empfehlungen differieren von denen in der angloamerikanischen Literatur. Während in Deutschland die differenzierte Volumen- und Noradrenalintherapie im Vordergrund steht, wird in anderen Ländern bevorzugt die hormonelle Trias Vasopressin, Thyroxin/Triiodthyronin und Steroide verabreicht. Aufgrund der nur wenigen wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiet ist es wünschenswert, diesen Forschungsbereich zu intensivieren (e28, e29).

Nach der klinischen Erfahrung der Autoren empfehlen wir die hier aufgeführten therapeutischen Maßnahmen im Umgang mit Patienten beim irreversiblen Hirnfunktionsausfall.

KERNAUSSAGEN

- Durch die Verwendung standardisierter Donor-Management-Protokolle kann die Rate an transplantierten Organen pro Spender beziehungsweise die Organqualität der transplantierten Organe verbessert werden.
- Die zusätzliche Gabe von Methylprednisolon, Desmopressin oder Vasopressin kann im Einzelfall eine sinnvolle Ergänzung der Therapie darstellen.
- Die Zielparameter der organprotektiven Intensivtherapie orientieren sich an den Zielparametern anderer kritisch kranker Intensivpatienten.
- Die Evidenzlage der organprotektiven Intensivtherapie ist schwach und beruht überwiegend auf retrospektiven Studien sowie Studien mit historischen Kontrollgruppen.
- Prospektive Studien mit ausreichend großen Kontrollgruppen sind wünschenswert, angesichts niedriger Fallzahlen jedoch schwer realisierbar.

Danksagung

Wir danken den Fachgesellschaften der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e. V. (DIVI), der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) und der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) für die regen Diskussionen. Besonderer Dank gilt Dr. Detlef Bösebeck (DSO) sowie Prof. Dr. Axel Rahmel (DSO), die wesentlich zur Entstehung und Begleitung des Projektes beigetragen haben.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 3. 9. 2015, revidierte Fassung angenommen: 2. 5. 2016

LITERATUR

1. Bundesärztekammer (ed.): Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung. <http://d.aerzteblatt.de/BR94SW56> (last accessed on 31 May 2016).
2. Deutscher Ethikrat (ed.): Hirntod und Entscheidung zur Organspende. Stellungnahme 2015. www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-hirntod-und-entscheidung-zur-organspende.pdf (last accessed on 18 May 2016).
3. Barklin A: Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 425–35.
4. Amado JA, Lopez-Espadas F, Vazquez-Barquero A, et al.: Blood levels of cytokines in brain-dead patients: relationship with circulating hormones and acute-phase reactants. *Metabolism* 1995; 44: 812–6.
5. Watts RP, Thom O, Fraser JF: Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant* 2013; 2013: 521369.
6. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, et al.: The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation* 2009; 88: 582–8.
7. Power BM, Van Heerden PV: The physiological changes associated with brain death – current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 26–36.
8. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, et al.: Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999; 100: II244–6.
9. Salim A, Velmahos GC, Brown C, Belzberg H, Demetriades D: Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma* 2005; 58: 991–4.
10. Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, et al.: Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1517–21.
11. Malinoski DJ, Patel MS, Daly MC, Oley-Graybill C, Salim A: UNOS Region 5 DMG Workgroup. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study. *Crit Care Med* 2012; 40: 2773–80.
12. Rosendale JD, Chabalewski FL, McBride MA, et al.: Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am J Transplant* 2002; 2: 761–8.
13. Patel MS, Zatarain J, De La Cruz S, et al.: The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor: a prospective study from the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup. *JAMA Surg* 2014; 149: 969–75.
14. Smith M: Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S217–22.
15. Amado JA, Lopez-Espadas F, Vazquez-Barquero A, et al.: Blood levels of cytokines in brain-dead patients: relationship with circulating hormones and acute-phase reactants. *Metabolism* 1995; 44: 812–6.
16. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al.: Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1584–93.
17. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al.: Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 1993; 87: 230–9.
18. McKeown DW, Bonser RS, Kellum JA: Management of the heart beating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth* 2012; 108: i96–i107.
19. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanella M: Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 125–33.
20. Reye JW, Ott T, Bösebeck D, Welschehold S, Galle PR, Werner C: Organprotektive Intensivtherapie und Simulatortraining. *Anaesthetist* 2012; 61: 242–8.
21. Rech TH, Moraes RB, Crispim D, Czepielewski MA, Leitão CB: Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013; 95: 966–74.
22. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL: Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a Level I trauma center. *J Trauma* 1990; 30: 728–32.
23. Pennefather SH, Bullock RE, Dark JH: The effect of fluid therapy on alveolar arterial oxygen gradient in brain-dead organ donors. *Transplantation* 1993; 56: 1418–22.
24. Al-Khafaji A, Elder M, Lebovitz DJ, et al.: Protocolized fluid therapy in brain-dead donors: the multicenter randomized MONtoR trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 418–26.
25. Patel MS, Niemann CU, Sally MB, et al.: The Impact of hydroxyethyl starch use in deceased organ donors on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients: a propensity-adjusted analysis. *Am J Transplant* 2015; 15: 2152–8.
26. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al.: Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1067–75.

27. Plurad DS, Bricker S, Falor A, Neville A, Bongard F, Putnam B: Donor hormone and vasopressor therapy: closing the gap in a transplant organ shortage. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 689–94.
28. Plurad DS, Bricker S, Neville A, Bongard F, Putnam B: Arginine vasopressin significantly increases the rate of successful organ procurement in potential donors. *Am J Surg* 2012; 204: 856–60.
29. Callahan DS, Neville A, Bricker S, et al.: The effect of arginine vasopressin on organ donor procurement and lung function. *J Surg Res* 2014; 186: 452–7.
30. Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT, et al.: Effects of donor pre-treatment with dopamine on survival after heart transplantation: a cohort study of heart transplant recipients nested in a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1768–77.
31. Rostron AJ, Avlonitis VS, Cork DM, Grenade DS, Kirby JA, Dark JH: Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung injury after brain death in the transplant donor. *Transplantation* 2008; 85: 597–606.
32. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN: The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 261–6.
33. Casartelli M, Bombardini T, Simion D, Gaspari MG, Procaccio F: Wait, treat and see: echocardiographic monitoring of brain-dead potential donors with stunned heart. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10: 25.
34. Hébert PC: Anemia and red cell transfusion in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Minerva Anestesiol* 1999; 65: 293–304.
35. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al.: Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49–58.
36. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats (ed.): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage 2014. www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf (last accessed on 31 May 2016).
37. Benck U, Gottmann U, Hoeger S, et al.: Donor desmopressin is associated with superior graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 1252–8.
38. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, et al.: Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248: 1042–50.
39. Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B: Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation* 2012; 94: 425–41.
40. McKeown DW, Ball J: Treating the donor. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 85–91.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Hartmut H.-J. Schmidt
 Klinik für Transplantationsmedizin
 Universitätsklinikum Münster
 48161 Münster
hepar@ukmuenster.de

Zitierweise

Hahnenkamp K., Böhler K, Wolters H, Wiebe K, Schneider D, Schmidt HHJ: Organ-protective intensive care in organ donors. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 552–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0552



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3316 oder über QR-Code

eTabelle:
www.aerzteblatt.de/16m0552 oder über QR-Code



Sechs Gründe für Autorinnen und Autoren, wissenschaftliche Übersichts- und Originalarbeiten in der Rubrik Medizin im Deutschen Ärzteblatt zu publizieren

1. Die Reichweite des Deutschen Ärzteblattes

Das Deutsche Ärzteblatt ist mit einer Auflage von mehr als 350 000 Exemplaren nicht nur die mit Abstand größte medizinische Zeitschrift in Deutschland, sondern auch eine der größten Fachzeitschriften der Welt.

Einen cme-Artikel im Deutschen Ärzteblatt bearbeiten im Durchschnitt mehr als 19 000 Teilnehmer.

Der wissenschaftliche Teil des Deutschen Ärzteblattes wird mit steigender Tendenz auch in der meinungsführenden Publikumspresse als wichtige Quelle wahrgenommen.

2. Die englische Ausgabe: Deutsches Ärzteblatt International

Alle wissenschaftlichen Artikel des Deutschen Ärzteblattes werden vollständig und kostenfrei übersetzt und in unserer englischen Online-Zeitschrift Deutsches Ärzteblatt International publiziert. Damit sind Artikel im Deutschen Ärzteblatt international zitierfähig.

3. Die Möglichkeit, Beiträge in zwei Sprachen einzureichen

Manuskripte können sowohl in deutscher als auch in englischer Sprache eingereicht werden.

4. Die Präsenz in allen wichtigen Datenbanken

Alle wissenschaftlichen Artikel im Deutschen Ärzteblatt sind durch ihre Publikation in der englischen Ausgabe Deutsches Ärzteblatt International in Medline gelistet und darüber hinaus in 15 weiteren Datenbanken vertreten.

5. Der Impact-Faktor

Deutsches Ärzteblatt International ist in den Datenbanken Web of Knowledge und Journal Citation Report gelistet. Der aktuelle Impact-Faktor beträgt 3,738 (JCR 2015).

6. Der freie Zugang zu allen Artikeln

Alle Beiträge im Deutschen Ärzteblatt sind im Internet frei zugänglich (open access). Dies gilt für die deutsche und für die englische Fassung.

Die Redaktion freut sich auch über unverlangt eingereichte Übersichts- und Originalarbeiten, insbesondere gilt das für randomisierte kontrollierte Studien sowie systematische Reviews und Metaanalysen. Für interessierte Autoren sind wir jederzeit ansprechbar.

Zusatzmaterial zu:

Organprotektive Intensivtherapie beim Organspender

Klaus Hahnenkamp, Klaus Böhler, Heiner Wolters, Karsten Wiebe,
Dietmar Schneider, Hartmut H.-J. Schmidt

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 552–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0552

eLITERATUR

- e1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB: Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351: 2730–39.
- e2. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al.: Management of the potential organ donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015; 43: 1291–325.
- e3. Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL: Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 702–8.
- e4. Masson F, Thicoipe M, Latapie MJ, Maurette P: Thyroid function in brain-dead donors. *Transpl Int* 1990; 3: 226–33.
- e5. Masson F, Thicoipe M, Gin H, et al.: The endocrine pancreas in brain-dead donors: a prospective study in 25 patients. *Transplantation* 1993; 56: 363–7.
- e6. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Sutherland DE: Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. *Ann Surg* 1992; 215: 217–30.
- e7. United Network for Organ Sharing: Critical Pathway for the Organ Donor. www.unos.org/docs/Critical_Pathway.pdf (last accessed on 15 August 2013).
- e8. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al.: Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003; 75: 1336–41.
- e9. Salim A, Martin M, Brown C, et al.: Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 405–9.
- e10. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al.: Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; 75: 482–7.
- e11. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al.: The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1771–80.
- e12. Mariot J, Jacob F, Voltz C, Perrier JF, Strub P: Value of hormonal treatment with triiodothyronine and cortisone in brain dead patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 321–8.
- e13. Goarin JP, Cohen S, Riou B, et al.: The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996; 83: 41–7.
- e14. Pérez-Blanco A, Caturla-Such J, Cánovas-Robles J, Sanchez-Payá J: Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. *Intensive Care Med* 2005; 31: 943–8.
- e15. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, et al.: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2012; 40: 1635–44.
- e16. Polderman KH: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186–202.
- e17. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS: The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 102–8.
- e18. Kelly FE, Nolan JP: The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review. *Anaesthesia* 2010; 65: 505–15.
- e19. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al.: Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015; 373: 405–14.
- e20. Brasile L, Stubenitsky BM, Booster MH, Arenada D, Haisch C, Kootstra G: Hypothermia—a limiting factor in using warm ischemically damaged kidneys. *Am J Transplant* 2001; 1: 316–20.
- e21. Joseph B, Khalil M, Pandit V, et al.: Hypothermia in organ donation: a friend or foe? *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77: 559–63.
- e22. Deutsche Stiftung Organtransplantation (ed.). *Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht 2013*. Frankfurt/Main 2014.
- e23. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, et al.: Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 710–6.
- e24. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al.: Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2620–7.
- e25. Miñambres E, Ballesteros MA, Rodrigo E, et al.: Aggressive lung donor management increases graft procurement without increasing renal graft loss after transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: 52–9.
- e26. Munshi L, Keschaviee S, Cypel M: Donor management and lung preservation for lung transplantation. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 318–28.
- e27. Rech TH, Moraes RB, Crispim D, Czepielewski MA, Leitao CB: Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013; 95: 966–74.
- e28. Dhanani S, Shemie SD: Advancing the science of organ donor management. *Crit Care* 2014; 18: 612.
- e29. Schöne-Seifert B, Prien T, Rellensmann G, Roeder N, Schmidt HHJ: Behandlung potenzieller Organspender im Präfinalstadium. *Dtsch Arztebl* 2011; 108; 40: A2080–86.

eTABELLE

Auswahl weiterer relevanter Studien zur Spendertherapie

Autor, Jahr (Quelle)	Methode	Anzahl	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Organfunktion nach Tx	Patientenüberleben
Rosendale et al. 2003 (e10)	retrospektiv	N = 4 543	Triiodthyronin, Methylprednisolon, Vasopressin	ohne	siehe unter „Organfunktion nach Tx“ und „Patientenüberleben“	HTx – frühe Transplantatdysfunktion: 11,6 % versus 5,6 %	1-Monats-Überleben: 96,2 % versus 92,1 %
Rosendale et al. 2003 (e6)	retrospektiv	N = 10 292	Triiodthyronin, Methylprednisolon, Vasopressin	ohne	transplantierte Organe pro Spender: 3,8 versus 3,1	nicht berichtet	nicht berichtet
Salim et al. 2007 (e9)	retrospektiv, historische Kontrollgruppe	N = 123	Thyroxin	ohne	transplantierte Organe pro Spender: 3,9 versus 3,2	nicht berichtet	nicht berichtet
Benck et al. 2011 (37)	retrospektiv	N = 264	Desmopressin	ohne	Transplantatüberleben nach 24 Monaten: 85,4 % versus 73,6 %	NTx – späte Transplantatdysfunktion und akute Rejektion: kein Effekt	nicht berichtet
Callahan et al. 2014 (29)	retrospektiv	N = 7 686	Vasopressin	ohne	transplantierte Organe pro Spender: 3,75 versus 3,33 LTx: 26,3 % versus 20,5 %	kein Effekt	nicht berichtet
Plurad et al. 2012 (27)	prospektiv	N = 47	Donor-Management-Protokoll	Standardtherapie	transplantierte Organe pro Spender: 4,73 versus 3,08 HTx: 68,2 % versus 24,0 % LTx: 40,9 % versus 8,0 %	nicht berichtet	nicht berichtet
Singbartl et al. 2011 (10)	retrospektiv, historische Kontrollgruppe	N = 78	Donor-Management-Protokoll	Standardtherapie	transplantierte Organe pro Spender: 2,6 versus 1,9 LTx: 24 % versus 11 %	nicht berichtet	nicht berichtet
Miñambres et al. 2013 (e25)	Kohortenstudie, historische Kontrollgruppe	N = 62	protektive Lungenbeatmung	Standardtherapie	LTx: 53,2 % versus 20,1 %	NTx – Transplantatüberleben nach 12 Monaten: kein Effekt	LTx – 30-Tages-Überleben: kein Effekt
Angel et al. 2006 (e23)	Kohortenstudie, historische Kontrollgruppe	N = 711	protektive Lungenbeatmung	Standardtherapie	LTx: 25,5 % versus 11,5 %	nicht berichtet	LTx – 30-Tages- und 1-Jahres-Überleben: kein Effekt

Tx, Transplantation; LTx, Lungentransplantation; NTx, Nierentransplantation; HTx, Herztransplantation; HAES, Hydroxyethylstärke