

# 13 Nierentransplantation

## Inhalt

13.1	Transplantationsimmunologie .....	476
13.1.1	Nomenklatur der HLA-Region .....	477
13.1.2	Die Struktur der HLA-Region .....	478
13.1.3	HLA-Matching und Transplantatüberleben ...	479
13.1.4	Sensibilisierung .....	480
13.1.5	Serologische Testsysteme .....	481
13.1.6	Bluttransfusionen .....	482
13.2	Kriterien für die Zuteilung (= Allokation) von Nierenspenden .....	483
13.2.1	Allokationskriterien nach dem Gesetz .....	483
13.2.1.1	Blutgruppenkompatibilität .....	483
13.2.1.2	Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale .....	483
13.2.1.3	Mismatch-Wahrscheinlichkeit .....	484
13.2.1.4	Wartezeit .....	484
13.2.1.5	Konservierungszeit .....	484
13.2.1.6	Besondere Regelungen .....	484
13.3	Vorbereitung der Transplantation .....	485
13.3.1	Auswahl von Empfänger und Spender .....	485
13.3.1.1	Eignung von Empfängern .....	485
13.3.1.2	Nierentransplantation bei älteren Patienten ...	487
13.3.1.3	Nierentransplantation beim Diabetiker .....	488
13.3.1.4	Eignung zur Lebendspende .....	489
13.3.1.5	Nicht-verwandte Lebendspender .....	491

13.3.1.6	Patientenauswahl für die Pankreas-Nieren-Transplantation .....	492
13.4	Immunsuppression .....	493
13.4.1	Induktionsimmunsuppression .....	493
13.4.2	Erhaltungimmunsuppression .....	494
13.4.3	Basismedikamente der Immunsuppression ...	495
13.4.3.1	Glukokortikoide .....	495
13.4.3.2	Azathioprin .....	496
13.4.3.3	Mykophenolat-Mofetil .....	496
13.4.3.4	Ciclosporin A .....	497
13.4.3.5	Tacrolimus .....	500
13.4.3.6	Sirolimus .....	501
13.4.3.7	Zusammenfassung .....	501
13.4.3.8	Neue Immunsuppressiva .....	502
13.4.4	Immunsuppression und Verlauf nach Nieren-Pankreas-Transplantation .....	503
13.4.5	Immunsuppression bei Schwangeren .....	505
13.4.5.1	Glukokortikoide .....	505
13.4.5.2	Azathioprin .....	506
13.4.5.3	Ciclosporin A .....	506
13.4.5.4	Immunglobuline .....	506
13.4.5.5	Cyclophosphamid, Mercaptopurin, Methotrexat	506
13.4.5.6	Sonstige .....	507
13.5	Differenzialdiagnose des funktionsgestörten Transplantats .....	507
13.5.1	Funktionsstörung des Transplantates unmittelbar nach Transplantation .....	507
13.5.2	Frühe Transplantatfehlfunktion (bis 1–2 Wochen nach TPL) .....	508
13.5.3	Späte akute Transplantatfehlfunktion .....	509
13.5.3.1	Polyomaviren .....	509
13.5.4	Späte chronische Transplantatfehlfunktion ...	510
13.5.5	Risikofaktoren des Transplantatversagens ...	510
13.6	Transplantatabstoßung .....	512
13.6.1	Hyperakute Transplantatabstoßung .....	512
13.6.2	Akute Transplantatabstoßung .....	512

13.6.2.1	Diagnose .....	512
13.6.2.2	Pathologie .....	514
13.6.2.3	Therapie .....	515
13.6.2.4	Zusammenfassung .....	517
13.6.3	Chronische Transplantatabstoßung .....	518
13.6.3.1	Absetzen der Immunsuppression bei terminalem Transplantatversagen .....	520
13.7	Infektionen bei Nierentransplantierten .....	520
13.7.1	Differenzialdiagnose von Infektionen bei transplantierten Patienten .....	520
13.7.2	Zytomegalie (CMV) .....	522
13.7.2.1	Klinik .....	523
13.7.2.2	Therapie .....	523
13.7.3	Hepatitis C .....	524
13.7.3.1	Diagnostik .....	525
13.7.3.2	Therapie .....	525
13.7.4	Hepatitis-C-induzierte Nierenerkrankungen bei Nierentransplantierten .....	525
13.7.5	Harnwegsinfektionen nach NTPL .....	526
13.8	Rezidiv der Grunderkrankung .....	527
13.8.1	Anti-GBM-Glomerulonephritis/ Goodpasture-Syndrom .....	527
13.8.2	IgA-Glomerulonephritis .....	527
13.8.3	Fokal segmentale Glomerulosklerose .....	528
13.8.4	Membranproliferative Glomerulonephritis ...	528
13.8.5	Membranöse Glomerulonephritis .....	528
13.8.6	Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) .....	529
13.8.7	Sklerodermie .....	529
13.9	Chirurgische und urologische Probleme nach Nierentransplantation .....	530
13.10	Internistische Komplikationen nach Nierentransplantation .....	530
13.10.1	Hypertonie .....	530

13.10.1.1	Transplantatarterienstenose .....	531
13.10.1.2	Antihypertensive Therapie bei Nierentransplantation .....	532
13.10.2	Stoffwechselstörungen .....	532
13.10.2.1	Lipide .....	532
13.10.2.2	Knochenstoffwechsel, Osteoporose .....	533
13.10.2.3	Harnsäurestoffwechsel .....	534
13.10.3	Erythrozytose .....	535
13.10.4	Entwicklung von Neoplasmen nach Nierentransplantation .....	536
13.10.4.1	Lymphoproliferative Erkrankungen .....	537
13.10.5	Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten .....	539
13.10.6	Psychiatrische Komplikationen .....	539
13.11	Ergebnisse der Nierentransplantation .....	540
13.11.1	Transplantatüberleben .....	540
13.11.1.1	Kurzzeitergebnisse .....	540
13.11.1.2	Langzeitergebnisse .....	541
13.11.2	Patientenüberleben .....	542
13.11.2.1	Patientenüberleben nach Verlust der Transplantatfunktion .....	543
13.11.3	Vor- und Nachteile der kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation .....	543
13.12	Transplantationsgesetz und Organisation der Nieren- bzw. Organtransplantation in Europa .	544
13.12.1	Einwilligung und Spendebereitschaft .....	546
13.12.1.1	Einwilligungserklärung .....	546
13.12.1.2	Spendebereitschaft .....	546
	Literatur .....	547

Die Nierentransplantation ist die effektivste Behandlungsmethode der chronischen terminalen Niereninsuffizienz.

Ab den 1960er Jahren entwickelte sie sich zu einer Standardtherapie. Wichtige Voraussetzungen waren die Entdeckung des HLA-Systems, die Entwicklung der Immunsuppressiva, sowie die technische Perfektionierung des Organerhaltes außerhalb eines lebenden Körpers. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Allotransplanta-te beträgt etwa 65%, diejenige von Lebendspenden 79%.

Die Einrichtung von zentralen Erfassungsstellen, wie z. B. *Euro-transplant* ist für die Organisation des zeitgebundenen Ablaufs von großer Bedeutung. Bei diesen Institutionen sind alle potenziellen Nierenempfänger registriert. Dort werden auch alle potenziellen Spenderorgane gemeldet und über die HLA-Datenbank dem passenden Empfänger zugeordnet.

### 13.1 Transplantationsimmunologie

Einen kurzen Überblick über die Geschichte der Nierentransplantation findet sich in Tabelle 13-1.

Die prinzipielle Aufgabe des Immunsystems besteht darin, zwischen „selbst“ und „nicht selbst“ zu unterscheiden, und als „fremd“ erkannte Strukturen zu zerstören. Auf molekularer Ebene repräsentieren auf der Zelloberfläche vorhandene Peptidmoleküle die dafür benötigten Erkennungsmerkmale. Auf genetischer Ebene werden diese beim Menschen vom HLA-System („human leukocyte antigens“) kodiert. Der HLA-Komplex besteht aus eng gekoppelten, kodominant vererbten Genen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Nach Organtransplantation bilden die durch den HLA-Komplex kodierten Zelloberflächenproteine des Spenderorgans das Hauptziel der körpereigenen Abwehr.

**Tabelle 13-1.** Historische Daten zur Nierentransplantation

1902	Experimentelle Nierentransplantation beim Hund
1906	Xenotransplantation von Schweine- bzw. Ziegeniere auf urämische Patienten
1936	Erste Leichennierentransplantation
1942–1944	Entdeckung von Immunbarrieren als Ursachen der Misserfolge bei Xeno- und Allotransplantation
1952	Erste Lebendnierentransplantation (Verwandter; Paris)
1954	Entdeckung der Beteiligung von T-Zellen bei der Abstoßung
1958	Einführung von Azathioprin als Immunsuppressivum
1965	1-Jahres-Transplantatüberleben bei Leichennierentransplantation 40%
1977	Typisierung zellgebundener Antigene des HLA-Systems zur Auswahl von Allotransplantaten
1980	1-Jahres-Transplantatüberleben 80%
1981	Einführung von Ciclosporin A als Immunsuppressivum
1985–1998	CTS: 1-Jahres-Transplantatüberleben bei Leichennieren etwa 85%, bei Lebendspende etwa 94%

### 13.1.1 Nomenklatur der HLA-Region

Die HLA-Genregion wird in 3 Klassen unterteilt:

- Klasse I: HLA-A, HLA-B, HLA-C,
- Klasse II: HLA-DQ, HLA-DR, HLA-DP,
- Klasse III: Code für Moleküle, deren Aufgaben eng mit denen der Klassen I und II zusammenhängen (Komplementfaktoren C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub> und B, TNF- $\alpha$  und - $\beta$ , „Heat-shock“-Protein).

Für jedes Gen existieren multiple Allele, die numeriert werden, also z.B. HLA-A1, HLA-A2 etc. Wenn durch eines dieser Gene ein Protein kodiert wird, kann dieses mehrere Epitope, also mehrere unterschiedliche Antigene enthalten. Die Nomenklatur der HLA-Typisierung hat sich mit der Entwicklung immer differenzierterer Testsysteme sehr komplex entwickelt. Ursprünglich wurde eine serologische Klassifizierung vorgenommen, bei der die Nomenklatur durch die spezifische Reaktivität von Zelloberflächenantigenen mit Antisera bestimmt wurde. Die Polymerasekettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR, ein molekularbiologischer Test) ermöglichte schließlich die präzise Analyse der vorhandenen Gene.

Während die Assoziation der rheumatoiden Arthritis mit den serologisch definierten Antigenen relativ schwach ist, fällt die Assoziation mit den molekularbiologisch definierten Einzelallelen dagegen deutlich stärker aus. Die serologische Terminologie ist jedoch weiterhin gebräuchlich.

### 13.1.2 Die Struktur der HLA-Region

Von Klasse-I-HLA-Genen kodierte Antigene sind auf allen kernhaltigen Zellen vorhanden, von Klasse-II-HLA-Genen kodierte Antigene hauptsächlich auf B-Lymphozyten und Monozyten, also Zellen des Abwehrsystems. Klasse-I- und Klasse-II-Antigene bestehen aus 2 Ketten, die als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette bezeichnet werden und ihre letzte Konfiguration durch Dimerisierung erhalten.

Die Klasse-I-Antigene enthalten eine polymorphe antigenspezifische Kette („heavy chain“) und kommen auf der Zelloberfläche immer mit einem  $\beta_2$ -Mikroglobulinmolekül („light chain“) assoziiert vor. Durch Kristallisation konnte die Struktur der Klasse-I-Moleküle des HLA-Komplexes sichtbar gemacht werden. Auf der Moleküloberfläche findet sich eine  $2 \times 1 \times 1$  nm große Grube, in welcher Fremdanigene von 8–9 Aminosäuren Größe gebunden werden können. Bei den Klasse-II-Antigenen bilden immer eine  $\alpha$ - („heavy chain“) und eine  $\beta$ -Kette („light chain“) zusammen eine antigenbindende Tasche.

*Wie funktioniert nun die Erkennung fremder Antigene?*

Antigenpräsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) spalten größere Fremdeiweiße, z.B. fremde HLA-Komplexe in kleinere, sozusagen mundgerechte Stücke und präsentieren diese den eigentlichen Abwehrzellen, den T-Zellen.

Zur T-Zellstimulation sind 2 Signale erforderlich:

- Das erste besteht im Kontakt des T-Zellrezeptores mit dem antigenbeladenen HLA-Komplex.
- Das zweite Signal wird durch Interaktionen zwischen weiteren T-Zellrezeptoren und Liganden der antigenpräsentierenden Zellen ausgelöst.

Dies ist von besonderer Bedeutung in der Transplantation. Durch Blockade des zweiten Signals bei einem experimentellen Herztransplantationsmodell konnten akute Abstoßungen verhin-

dert und das Transplantatüberleben verlängert werden. Dabei scheint die Blockade mehrerer Rezeptoren sich günstig auszuwirken.

### 13.1.3 HLA-Matching und Transplantatüberleben

Mit serologischen Testsysteme ist es oft problematisch, Assoziationen zwischen HLA-Typisierung und Transplantatprognose zu finden. Obwohl noch viele Fragen offen sind, scheint die Anwendung molekularbiologischer Tests bessere Resultate zu liefern. Es gibt mehrere Regeln für die Bestimmung des günstigsten Empfängers, von denen die wichtigsten im Folgenden kurz beschrieben werden.

Die HLA-Mismatches, d.h. die zwischen Empfänger und Spender nicht übereinstimmenden Genorte scheinen von unterschiedlicher Wichtigkeit zu sein. Prognostisch ungünstig für das Transplantatüberleben sind HLA-DR-Mismatches, gefolgt von HLA-B-Mismatches. HLA-A-Mismatches sind wohl von untergeordneter Bedeutung. Weiterhin gibt es anscheinend sehr ungünstige Konstellationen der Empfänger-Spender-HLA-Imkompatibilität, die sinnigerweise „Tabu-Mismatches“ genannt werden. Bei der Suche nach einem geeigneten Empfänger, wird der Vermeidung von Mismatches Vorrang vor der Suche nach gleichen HLA-Antigenen („matches“) gegeben.

Das Langzeitüberleben eines Transplantats, also das Auftreten und der Verlauf einer chronischen Abstoßung hängen vom Ausmaß der HLA-Übereinstimmung ab. Die Auslösung einer frühen Abstoßung hängt mehr von patientenspezifischen Faktoren und der Immunsuppression ab. Eine Analyse aus den USA von 1994 fand eine Halbwertszeit von 24 Jahren für das Transplantatüberleben bei HLA-identischer Lebendspende (Zwillinge), bei Leichennieren-transplantation von 20 Jahren bei 6facher HLA-Übereinstimmung, von 9 Jahren bei Zufallsmatching. Primär glomeruläre Erkrankungen schwächen die prognostische Aussagekraft des HLA-Matches aufgrund der möglichen Rezidive im Transplantat.

Bei Leichennieren ohne Mismatches in der HLA-A, HLA-B und HLA-DR-Region findet man eine Transplantathalbwertszeit von 20 Jahren und ein 10-Jahres-Transplantatüberleben von 65–70%. 6 identische HLA-Antigene führen zu dem besten 1-Jahres- (88%) und auch Langzeittransplantatüberleben. Ein Mismatch in der

HLA-A, HLA-B oder HLA-DR-Region ist mit einer Transplantat-halbwertszeit von 10 Jahren und einem 10-Jahres-Transplantatüberleben von 40–50% verbunden. Stimmen mehrere HLA-Antigene nicht überein, liegt die Transplantat-halbwertszeit bei 7–9 Jahren und das 10-Jahres-Überleben bei 30–35%.

Diese Erkenntnisse sind der Verdienst großer Datenbanken, die überregional, z. T. sogar weltweit Daten gesammelt und ausgewertet haben. Problematisch bei der Datenauswertung ist die Weiterentwicklung sowohl der Testsysteme als auch die Einführung neuer Immunsuppressiva.

Wichtige Transplantationsorganisationen sind:

- CTS – Collaborative Transplant Study, Prof. Opelz, Heidelberg;
- Eurotransplant, Leiden;
- United Kingdom Transplant Service;
- UNOS – United Network for Organ Sharing, Nordamerika;
- SEOPF – American Southeast Organ Procurement Foundation.

#### 13.1.4 Sensibilisierung

Toleranz gegenüber nichteigenen HLA-Antigenen erwirbt man vermutlich pränatal und in der Stillzeit. Untersuchungen an Transplantatempfängern, die vor der Transplantation z. B. über Bluttransfusionen mit Spenderantigenen konfrontiert wurden, deuten auf die Möglichkeit einer Induktion von Immuntoleranz hin.

Die Bildung von HLA-Antikörpern wird durch Schwangerschaft, Geburt und vorherige Transplantationen stark, durch Bluttransfusionen in geringerem Ausmaß induziert. Eine erfolgreiche Transplantation ist nahezu ausgeschlossen wenn beim Empfänger zytotoxische Antikörper gegen folgende Antigene vorhanden sind:

- Blutgruppenantigene (ABO-Unverträglichkeit) des Spenders,
- Klasse-I- oder -II-HLA-Antigene des Spenders,
- endotheliale oder monozytäre Antigene des Spenders.

Ein positiver **T-Zell-Crossmatch** (s. unten) z. B. führt zu einer hyperakuten Abstoßung. Komplementsystem und Gerinnungskaskade werden aktiviert, eine anaphylaktische Reaktion tritt ein und polymorphkernige Leukozyten und mononukleäre Zellen wandern in das Transplantat ein. Dies führt innerhalb von Minuten bis Stun-

den zu einer fibrinoiden Nekrose der Blutgefäße des Transplantats und ischämischer Nekrose des Nierenparenchyms.

In Japan wurde aufgrund extremen Organmangels blutgruppeninkompatibel transplantiert. Durch Bestrahlung des Organs und aggressive Immunsuppression (Plasmapherese, Immunadsorption) konnte im Vergleich mit gematchten Patienten ein gleiches Langzeitüberleben des Transplantates bei allerdings schlechterer 2-Jahres-Überlebensrate erreicht werden. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Transplantation von Organen mit der gering immunogenen Blutgruppe A<sub>2</sub> in Empfänger der Blutgruppen 0 und B erreicht.

### 13.1.5 Serologische Testsysteme

**T- und B-Zell-Crossmatch.** Beim T-Zell-Crossmatch und B-Zell-Crossmatch wird die Stimulation der B- oder T-Lymphozyten durch Empfängerserum getestet. Bei der gemischten Lymphozytenkultur („mixed lymphocyte culture“, MLC) wird die Stimulation von Empfänger- und Spenderlymphozyten getestet, die miteinander inkubiert werden. Stimulation kann anhand der Anzahl von Blasten oder des Einbaus radioaktiver Nukleinsäuren getestet werden.

**„Panel reactive antibodies“, PRA.** Bei diesem Test wird das Serum des Empfängers auf das Vorhandensein zytotoxischer Antikörper gegen eine große Zahl von häufigen („populären“) Antigenen getestet. Hohe Sensibilisierung zeigt sich in Reaktivität gegen einen hohen Prozentsatz der angebotenen Antigene und wird als Prozent Panelreaktivität ausgedrückt.

Patienten mit hoher Panel-Reaktivität haben eine geringere Transplantationschance, da sie häufig im Crossmatch positiv sind. In einem amerikanischen Zentrum z.B. war die Wartezeit bis zur Transplantation für Patienten mit einer Panel-Reaktivität über 50% 5-mal so lange als bei weniger als 10% Reaktivität. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten des Transplantats waren ebenfalls geringer. Auch „alte“ Tests mit hoher Reaktivität (>6 Monate vor Transplantation) verschlechtern das Transplantatüberleben, auch wenn das Ergebnis unmittelbar vor Transplantation besser war.

Ein großes Problem besteht in der Interpretation von positiven Antikörpertests, denn nicht alle zytotoxischen Antikörper des

Empfängers gegen Spenderantigene sind für den Transplantationserfolg von Bedeutung. Die bei der Grunderkrankung Lupus erythematoses vorhandenen multiplen Autoantikörper können die Testergebnisse verfälschen.

Positiver B-Zell-Crossmatch bei negativem T-Zell-Crossmatch führt in der Regel nur bei Antikörpern gegen Klasse-I-HLA-Antigene zu einer Häufung frühen Transplantatversagens.

Positiver B-Zell-Crossmatch führt zu einer 5% geringeren 2-Jahres-Überlebensrate bei Ersttransplantation und 10% geringeren bei Retransplantation.

**Flow-Cytometry-Test.** Ein positiver Flow-Cytometry-Test ist sowohl bei Erst- als auch bei Retransplantation ein negativer prognostischer Faktor. Dieser sehr empfindliche Test wird auch bei Vorhandensein, niedrig titriger, nicht komplementaktivierender, inkompatibler HLA-Antikörper positiv.

Viele Zentren führen unmittelbar vor der Transplantation einen Crossmatch-Test zwischen Spender und Empfänger durch, um eine hyperakute Abstoßung auszuschließen. Dieser dauert aber ca. 4 h und verlängert damit die kalte Ischämiezeit. Bei Patienten mit 0% Panelreaktivität kann dieser letzte Test vermutlich unterlassen werden.

### 13.1.6 Bluttransfusionen

Bluttransfusionen werden vor einer Transplantation verabreicht, um das Immunsystem vom Transplantat „abzulenken“. Der Körper soll seine Abwehrkräfte auf die in Transfusionen vorhandenen Antigene konzentrieren und erschöpfen, ggf. auch Toleranz gegen Antigene zu entwickeln.

Vor der Einführung von Ciclosporin A ergaben groß angelegte Untersuchungen von Opelz u. Terasaki, dass die fehlende Verabreichung von Blutkonserven der wichtigste Prädiktor für ein Transplantatversagen war. Dies führte zur Verabreichung von Transfusionen an Patienten auf der Warteliste zu Transplantation. Seit Ciclosporin eingeführt wurde, haben sich die Transplantationsergebnisse insgesamt verbessert und der Effekt der Transfusionen wurde weniger klar abgrenzbar, sodass von der Transfusionspraxis Abstand genommen wurde.

Eine neuere Untersuchung bei Nierentransplantierten mit Cyclosporin A in der Therapie zeigte wiederum ein verbessertes Langzeitüberleben durch Transfusionen vor Transplantation. Für die spenderspezifische Transfusion (natürlich nur bei Lebendspenden möglich) wird ebenfalls ein toleranzfördernder Effekt beschrieben, allerdings kommt es auch in einem nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz zu Sensibilisierung gegen den Spender (Crossmatch-Test wird positiv). Außerdem nicht vergessen werden darf die Gefahr der Infektionsübertragung durch Transfusionen.

Es gibt derzeit keine bindenden Empfehlungen bezüglich der Verabreichung von Transfusionen vor Transplantation.

## **13.2 Kriterien für die Zuteilung (= Allokation) von Nierenspenden**

Es bestehen gesetzlich festgelegte Kriterien, nach denen gespendete Organe zugeteilt werden. Die derzeit gültigen Regelungen wurden im Deutschen Ärzteblatt Heft 7 vom 18. 02. 2000 veröffentlicht und traten am 16. 07. 2000 in Kraft (im DÄB Heft 30 vom 28. 07. 2000 kommentiert).

### **13.2.1 Allokationskriterien nach dem Gesetz**

#### **13.2.1.1 Blutgruppenkompatibilität**

Die Blutgruppe von Spender und Empfänger muss übereinstimmen. Ausnahme sind Empfänger der Blutgruppe AB, die sowohl Organe von Spendern der Blutgruppe A, B, als auch AB erhalten können. Dieses Kriterium ist Grundvoraussetzung.

#### **13.2.1.2 Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale**

Berücksichtigt wird die Summe der Mismatches, bzw. der übereinstimmenden HLA-Antigene. Dies wird in einer Punktzahl ausgedrückt und hat eine Gewichtung von 40%.

### 13.2.1.3 Mismatch-Wahrscheinlichkeit

Sie bezeichnet die Wahrscheinlichkeit ein in den HLA-Merkmalen weitgehend übereinstimmendes Transplantat zu bekommen. Berechnungsgrundlage ist die Verteilung der HLA-Merkmale in der Bevölkerung.

### 13.2.1.4 Wartezeit

Die seit Anfang 2000 in Kraft getretene Regelung besagt, dass die Wartezeit mit dem ersten Tag der Nierenersatztherapie beginnt. In der alten Regelung zählte der Tag der Aufnahme auf die Warteliste. Die Wartezeit ist ein Dringlichkeitsfaktor.

### 13.2.1.5 Konservierungszeit

Eine möglichst kurze Konservierungszeit (Distanz zwischen Spender- und Empfängerzentrum) hat entscheidenden Einfluss auf den Transplantationserfolg.

### 13.2.1.6 Besondere Regelungen

In Deutschland erfolgt die Organvergabe ausschließlich durch *Eurotransplant* nach einem Punktescore, in welchen die oben genannten Faktoren eingehen. Von diesem Punktesystem ausgenommen und bevorzugt transplantiert werden Patienten, bei denen keine Möglichkeit des Gefäßzuganges mehr besteht, Patienten mit vollständiger HLA-Übereinstimmung und Patienten, die auf eine Doppeltransplantation warten. Hochimmunisierte Patienten haben eine schlechtere Chance ein passendes Transplantat zu erhalten. Sie werden deswegen im Rahmen spezieller Sonderregelungen (HIT-Programm, AM-Programm) bevorzugt berücksichtigt. Eine absehbare oder bereits bestehende lebensbedrohliche Situation rechtfertigt eine Einstufung als „High-urgency“-Fall.

Bei der ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer existiert hierfür eine Vermittlungsstelle. Ziel ist

die Transplantation innerhalb von 6 Wochen. Kinder sind ebenfalls bevorzugt zu transplantieren, da bei ihnen körperliche und seelische Störungen durch Langzeitdialyse besonders häufig auftreten. Schließlich wurden aufgrund der unterschiedlichen Anzahl in den Pool abgegebener Organe sogenannte Länderkorrekturfaktoren eingerichtet.

Der vollständige Gesetzesauszug über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen kann zum einen bei der Zentrale der Deutschen Stiftung Organtransplantation telefonisch angefordert oder von der Internet-Seite (<http://www.Bmgesundheits.de>) ausgedruckt werden.

## **13.3 Vorbereitung der Transplantation**

### **13.3.1 Auswahl von Empfänger und Spender**

#### **13.3.1.1 Eignung von Empfängern**

Die im Vergleich zur Zahl der Wartenden geringe Anzahl zur Verfügung stehenden Organe und der Respekt vor dem Organspender gebietet eine sorgfältige Abklärung des Empfängers.

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind bei den vorbereitenden Untersuchungen von besonderer Wichtigkeit:

- Ausschluss von Entzündungsherden und Neoplasmen auf folgenden Gebieten: Zähne, Augen, Haut, HNO, Gynäkologie (Frauen: Brustuntersuchung, >50 Jahren Mammographie, bei prämenopausalem Mammakarzinom eines Verwandten 1. Grades schon >35 Jahren), Urologie (Männer: Hodenuntersuchung, >50 Jahren PSA-Spiegel),
- Überprüfung von Blasenkapazität, Reflux und Obstruktionen entlang der ableitenden Harnwege (Miktionszysturothrogram),
- Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Kalzium, Phosphat, Albumin, Quick und PTT,
- Infektionsparameter: HIV, CMV, HSV, EBV, Hepatitis A, B, C,
- EKG, Thoraxröntgen, Echokardiographie; bei Diabetikern oder bei KHK-Anamnese: Koronarographie oder Thalliumszintigraphie/Stressecho mit Dipyridamol (Entscheidung des betreuenden Kardiologen!),

- HLA-Typisierung und Bestimmung der vorbestehenden Sensibilisierung,
- vor allem bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren: Überprüfung der als Anschlussgefäße dienenden Arterien und Venen, nötigenfalls angiographisch, sowie Doppler/Duplex der Karotiden (ggf. periphere Doppleruntersuchung).

Je nach vorbestehenden Erkrankungen können weitere Untersuchungen und Behandlungen nötig sein.

#### Absolute Kontraindikationen auf Empfängerseite

- HIV-Infektion
- Aktive maligne Erkrankung mit kurzer Lebenserwartung
- Schwere, chronische Erkrankung mit Lebenserwartung von weniger als 1 Jahr
- Schwer kontrollierbare Psychose
- Drogenabusus

#### Relative Kontraindikationen

- Aktive Infektion
- Koronare Herzerkrankung
- Aktive Hepatitis
- Aktive Ulkuserkrankung
- Klinisch manifeste Zerebralsklerose oder zerebrale Ischämie
- Nicht korrigierbare Incompliance

In den Richtlinien des Transplantationsgesetzes ist eine Abwägung der relativen Kontraindikationen durch das jeweilig zuständige Ärzteteam vorgesehen. Ein fortgeschrittenes Alter, vorherige Transplantationen und Grunderkrankungen mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit im Transplantat sind keine absoluten Kontraindikationen.

Die Entwicklung einer Arteriosklerose ist nach Transplantation beschleunigt. Die Abklärung des Koronarstatus ist von besonderer Wichtigkeit, da die koronare Herzerkrankung die häufigste Todesursache nach Nierentransplantation ist. Dabei haben Diabetiker aber auch adipöse Patienten ein besonders hohes Risiko. Eine indizierte Karotisoperation ist auf jeden Fall vor der Transplantation durchzuführen.

Bei Diabetikern oder durchgemachter Cholezystitis ist eine Cholezystektomie zu erwägen. Eine aktive Ulkuserkrankung muss behandelt und abgeheilt sein.

Impfungen gegen Hepatitis B, Pneumokokken und ggf. Influenza sind möglichst vor der Transplantation durchzuführen.

Immunsuppression fördert das Wachstum maligner Zellen. Deshalb sollten v. a. ältere Transplantationskandidaten auf das Vorliegen okkultur Tumoren untersucht werden. Dazu kann z. B. auch ein CT der Nieren bei sekundären, erworbenen Zysten gehören, denn darin können Karzinome wachsen (s. Kap. 6 „Raumforderungen in der Niere“). Bei manchen „erfolgreich“ behandelten Karzinomen ist eine Transplantation später prinzipiell möglich. Es sind jedoch Wartezeiten einzuhalten. Nach Mammakarzinom mit regionaler Lymphknotenbeteiligung, bilateralem Befall oder entzündlicher Histologie sind dies z. B. 5 Jahre. Dies gilt auch für das maligne Melanom und das kolorektale Karzinom (außer Stadium Duke A, „in situ“). Beim Basaliom, In-situ-Blasenkarzinom und allen nicht-invasiven papillären Blasentumoren muss keine Wartezeit eingehalten werden.

Die psychische Situation ist im Allgemeinen schwer abzuschätzen. In Zweifelsfällen ist eine psychiatrische Untersuchung nötig. Drogenkonsumenten oder Alkoholiker müssen vor Transplantation vollständig rehabilitiert sein. Viele Zentren fordern ein 1-jähriges, vorfallfreies („trockenes“) Intervall vor Aufnahme in die Warteliste.

Eine Transplantation sollte erst dann durchgeführt werden, wenn das Terminalstadium der Niereninsuffizienz bzw. bei Lebendspenden ein irreversibles, progredientes Präterminalstadium erreicht ist.

### 13.3.1.2 Nierentransplantation bei älteren Patienten

Beim jüngeren Dialysepatienten ist eine Nierentransplantation recht sicher mit verbesserter Lebensqualität und verlängerter Lebensdauer verbunden. Dies ist beim älteren Patienten schwieriger zu beurteilen, da seine Lebenserwartung geringer ist. Der Vergleich von älteren Transplantierten mit gleichaltrigen Patienten auf der Warteliste zeigt jedoch, dass auch bei älteren Menschen die Lebenserwartung nach Nierentransplantation ansteigt.

Bei der Abklärung vor Transplantation von älteren Patienten gibt es ein paar Besonderheiten, die sich aus der Häufung bestimmter Krankheitsbilder im Alter ergeben. Dazu gehören neben Divertikulose/Divertikulitis (Koloskopie) auch die Cholezystolithiasis (Sono, ggf. CT, ERCP oder Cholezystektomie), beim Mann die Raumforderungen in der Prostata (transrektaler Ultraschall und Prostatabiopsie) und bei der Frau das Mammakarzinom (Mammographie).

Bei der Immunsuppression ist zu beachten, dass beim älteren Menschen die Immunkompetenz geringer und die Pharmakokinetik verändert ist. Dies erklärt die Häufung von Infekten bei älteren Transplantierten. Die häufigsten Todesursachen bei Transplantierten höheren Alters sind die Infektion (noch vor kardiovaskulären Ursachen!) und andere Todesursachen mit noch funktionierendem Transplantat.

Die Patientenüberlebensraten bei älteren Transplantierten nach 1, 5 und 10 Jahren liegen derzeit bei 80–90%, 70% und 50%. Das Transplantatüberleben liegt nach 1 Jahr bei 80%, nach 5 Jahren bei 55–60%.

Die Problematik der Lebendspende bei älteren Patienten ist, einen passenden Lebenspender zu finden. Auch Spender über 66 Jahre können bei entsprechender Gesundheit eine Nephrektomie ohne erhöhte Mortalität tolerieren. Nieren älterer Organspender haben jedoch eine schlechtere Funktionsprognose und höhere Rate verspäteter Funktionsaufnahme.

Die Altersgrenzen der einzelnen Zentren sind unterschiedlich. Insgesamt sollte man Patienten zwischen 65 und 70 Jahren, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, eine Transplantation nicht generell vorenthalten.

### 13.3.1.3 Nierentransplantation beim Diabetiker

Daten des UCLA-Registers („UCLA Tissue Typing Laboratories“) zeigen eine deutlich schlechtere Langzeitprognose für Nierentransplantationen bei Diabetikern. Nach 5 Jahren werden Patientenüberlebensraten von 45–75% beschrieben! Diese liegen jedoch deutlich über der 5-Jahres-Überlebensrate von diabetischen Dialysepatienten von 0–35%. ImUSRDS („United States Renal Data System“)

wurden 7200 transplantierte Diabetiker mit 15000 diabetischen Dialysepatienten auf der Warteliste verglichen: Das Mortalitätsrisiko nach 18 Monaten war bei den Dialysepatienten signifikant höher. Diese sehr hohe Mortalität wird zu einem großen Teil durch extrarenale Gefäßerkrankungen verursacht. Vermutlich ist die Elimination von AGE-Proteinen („advanced glycation endproducts“, s. auch Kap. 9 „Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung“) durch das Transplantat mit ausschlaggebend für die bessere Gefäßsituation der transplantierten Diabetiker.

In der Vorbereitungsphase der Nierentransplantation ist eine invasive Abklärung der Koronarien mittels Koronarangiographie unumgänglich. Wenn dabei die Notwendigkeit einer ACVB-Operation zu Tage tritt, aber nicht zugemutet werden kann, ist eine Transplantation vermutlich ebenfalls ein nicht zumutbarer Eingriff. Die u. a. aus neurologischen Gründen gehäuften Harnwegsinfekte der Diabetiker zwingen zu einer gründlichen urologischen Abklärung, oft sind Langzeitprophylaxen mit Antibiose indiziert.

Proteinurie und langsamer Funktionsverlust können die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie im Transplantat anzeigen. Auslöser der diabetischen Nephropathie im Transplantat ist ebenfalls die Blutzuckerentgleisung. Beim jüngeren Patienten ohne Ausschlusskriterien sollte eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation angestrebt werden (s. Kap. 9 „Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung“).

#### 13.3.1.4 Eignung zur Lebendspende

Blutgruppenunverträglichkeit im AB0-System oder ein positiver Crossmatch schließen eine Lebendspende aus. Das Rhesussystem spielt keine Rolle, da die Rhesusantigene auf dem Nierengewebe nicht exprimiert werden. Liegt kein prinzipielles Ausschlusskriterium vor, erfolgt eine gründliche Abklärung des potenziellen Spenders bezüglich seiner Nierenfunktion, weiterer relevanter Erkrankungen und evtl. übertragbarer Infektionen. Auch die psychologische Beurteilung von Spender, Empfänger und deren Beziehung zueinander spielt eine sehr wichtige Rolle. Psychologische Gründe, die Lebendspende abzulehnen, könnten wie folgt aussehen:

- Der Spender steht unter offenem oder subtilen Druck der Familie oder des Empfängers, die Organentnahme durchführen zu lassen.
- Organhandel im weiteren Sinne ist nicht auszuschließen.
- Der Spender will mit seinem Verhalten den Empfänger verpflichten.

#### Untersuchungen zur Beurteilung der Eignung zur Lebendspende

- Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Kalzium, Phosphat, Albumin, PTT, Quick-Wert
- Urinsediment, Urinkultur, Isotopen-Clearance (geringere Fehleranfälligkeit als Kreatinin-Clearance) und Proteinurie
- HLA-Typisierung
- Virologie: HIV, CMV, HSV, EBV, Hepatitis B und C
- Tuberkulin-Test
- Thoraxröntgen
- EKG
- I.v.-Pyelographie
- Nierenangiographie, alternativ MR-Angiographie oder Spiral-CT der Aorta (beide Alternativen nicht völlig gleichwertig, aber insgesamt gute Aussagekraft)

#### Absolute Kontraindikationen zur Lebendspende beim Spender

- Proteinurie und/oder Hämaturie
- Niereninsuffizienz
- HIV-Infektion
- Aktives Neoplasma
- Chronische Erkrankung, vor allem COPD oder schwere Herzinsuffizienz
- Schwer kontrollierbare Psychose
- Drogenabusus
- Schwangerschaft
- Schwer einstellbare Hypertonie, renale Hypertonie

#### Relative Kontraindikationen zur Lebendspende beim Spender

- Aktive Ulkuserkrankung
- Nierensteine (auch in der Vorgeschichte)
- Anatomische Varianten (z.B. arterielle Mehrfachversorgung, Ureter fissus)

- >30% Übergewicht
- Alter >65 (zentrumsabhängig) oder <18 Jahre
- Familiäre Vorbelastung mit Hochdruck oder Diabetes mellitus
- Grenzwerthypertonie

Das Risiko der Spender besteht zum einen aus den eventuellen Folgen der Operation (Wundkomplikationen, postoperative tiefe Beinvenenthrombose, Pneumothorax, Pneumonie, Atelektasen, Harnwegsinfektion etc.) und zum anderen aus Problemen, die sich im weiteren Leben beim Auftreten neuer Erkrankungen ergeben. Höheres Alter, Adipositas und männliches Geschlecht erhöhen das Gesamtrisiko des Spenders, welches sonst bei 0–0,23% liegt.

Häufig wird die Frage nach der Langzeitprognose der verbleibenden Einzelniere gestellt. Der Verlust von Nierengewebe führt bei Ratten zu Proteinurie, Hypertonie und Niereninsuffizienz (Hyperfiltrationstheorie). Das Langzeitrisiko beim Menschen scheint jedoch relativ gering zu sein. Dafür sprechen Langzeitbeobachtungen an Personen, die z. B. während des Krieges eine Niere verloren haben. Nach 45 Jahren fand sich lediglich ein geringer systolischer Blutdruckanstieg und eine milde Proteinurie. In Biopsien fand sich die gleiche Häufung von Glomerulosklerose wie bei einer gleichaltrigen Kontrollgruppe mit 2 Nieren. Andererseits konnte eine neuere Untersuchung bei Nierenspendern >55 Jahre eine erhöhte Hypertonieinzidenz nachweisen. Es gibt – wenn auch sehr selten – Spender, die eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln. Auf die Psyche des Spenders scheint die Organspende eine deutlich positive Auswirkung mit besserem Lebens- und Selbstwertgefühl zu haben.

### 13.3.1.5 Nicht-verwandte Lebendspender

Die Transplantation von Organen nicht-verwandter Lebendspender sowie die Akzeptanz alter Spender sind Versuche die bestehende Lücke zwischen Organangebot und Nachfrage zu füllen. Gründe für das schlechte Ansehen der nicht-verwandten Lebendspende sind ungelöste ethische Probleme:

- Wo liegt die wahre Motivation der Spende? (psychologische Evaluierung und Betreuung sicher sinnvoll),

- wenig akzeptable Morbidität und Mortalität von Spender und Empfänger,
- schlechtes Transplantatüberleben.

Während die Anzahl der amerikanischen Transplantationszentren, die nicht-verwandte Lebendspenden akzeptieren ständig zunimmt, ist die nicht-verwandte Lebendspende in den europäischen Ländern unüblich.

Auch bei nicht-verwandten Lebendspendern ist die AB0-Kompatibilität Ausgangstest für alle weiteren Abklärungsuntersuchungen, die denen der Lebendspende durch Verwandte entsprechen.

Das 1-Jahres-Überleben in einigen Studien lag bei 92–95%, nach 2 Jahren funktionierten in einer Studie noch 83% der Transplantate. Somit liegt die Rate funktionierender Transplantate nach 1 Jahr näher bei derjenigen verwandter Lebendspender, als bei derjenigen von Leichnientransplantationen. Dies ist leicht mit den kürzeren Ischämiezeiten und planbaren Operationsumständen zu begründen. Nieren von Ehepartnern hatten in einer Studie eine Halbwertszeit von 12 Jahren.

#### 13.3.1.6 Patientenauswahl für die Pankreas-Nieren-Transplantation

In Deutschland wurden 1999 218 Pankreastransplantationen durchgeführt, davon 205 als gleichzeitige Doppeltransplantation mit Niere („simultaneous pancreas-kidney transplantation“, SPK). Daten der CTS zeigen eine 1-Jahres-Funktionsrate von 73% und eine 5-Jahres-Funktionsrate von 60%. Die Patientenüberlebensrate und das Überleben der Niere entsprechen derjenigen der alleinigen Nierentransplantation.

Patienten über 45 Jahre haben ein doppelt so hohes Risiko des Transplantatverlustes und eine 3fache Mortalitätsrisiko. Ihnen ist eine alleinige Nierentransplantation anzuraten.

Besteht das Angebot einer HLA-identischen oder zumindest sehr gut passenden Niere, so sollte die Einzeltransplantation der Organe („pancreas after kidney“, PAK) in Erwägung gezogen werden.

Viele Zentren fordern eine Koronarographie vor Aufnahme auf die Warteliste, da koronare Komplikationen die Mortalität der zur Transplantation anstehenden Patienten vervierfachen. Blindheit,

Hochdruck, periphere Bypässe, Amputationen sowie zerebrovaskuläre Komplikationen haben keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben.

## 13.4 Immunsuppression

### 13.4.1 Induktionsimmunsuppression

Unter **Induktionstherapie** versteht man die einleitende, meist bereits präoperativ beginnende Immunsuppression. Prinzipiell unterscheidet man Protokolle mit Antikörpern gegen T-Zellen in Kombination mit niedrig dosierten, konventionellen Immunsuppressiva von Protokollen mit hochdosierten, konventionellen Immunsuppressiva (ohne Antikörper). Als Antikörper finden Einsatz:

- Antilymphozytenserum (ATG = Antithymozytenglobulin = Anti-T-Lymphozytenglobulin),
- OKT3: ein gegen den CD-3-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper aus der Maus,
- Basiliximab, Daclizumab: ursprünglich in der Maus gezüchtete, humanisierte IL-2-Rezeptorantikörper.

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, welche die Überlegenheit einer der Protokollformen beweisen sollten. Leider wurden verschiedene Endpunkte gewählt, sodass die Frage derzeit unbeantwortet bleiben muss. Von Interesse für die Beurteilung eines immunsuppressiven Protokolls sind:

- Häufigkeit und Schwere verspäteter Transplantatfunktionsaufnahme,
- Inzidenz von akuten Abstoßungen,
- Inzidenz, Schwere und Typ von Infektionen,
- Langzeitüberleben des Transplantates,
- Mortalität und Morbidität (inkl. Länge des stationären Aufenthaltes),
- Kosten,
- Inzidenz und Art von Malignomen im weiteren Verlauf.

In vielen Zentren wird präoperativ in Abhängigkeit vom serologischen Status eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir, sowie eine

Pneumocystis-carinii-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol durchgeführt.

Hochrisikopatienten wie Kinder, Afroamerikaner, Empfänger von Transplantaten mit langer kalter Ischämiezeit sowie sensibilisierte Patienten profitieren von einer aggressiven, sequenziellen Induktionstherapie. Der Terminus „sequenziell“ bedeutet, dass nacheinander OKT3 und dann Ciclosporin A eingesetzt werden.

Eine akute Abstoßung ist oft schwer abgrenzbar von einer verzögerten Funktionsaufnahme. Manche Zentren befürworten dann die Gabe von ATG oder gar OKT3 um eine okkulte Abstoßung nicht untherapiert zu lassen. Diagnostisch sicherlich sinnvoll ist hier die Transplantatbiopsie.

Es gibt derzeit keine Konsensusempfehlungen für die Induktionstherapie.

### 13.4.2 Erhaltungssimmunsuppression

Die derzeit wichtigsten Medikamente zur Erhaltungssimmunsuppression nach Nierentransplantation sind Steroide, Azathioprin, Mykophenolat, Ciclosporin und Tacrolimus. In der Testphase in Deutschland ist Sirolimus (Rapamycin), welches in den USA bereits im September 1999 die FDA-Zulassung erhielt. In den ersten 3 Monaten ist das Risiko einer akuten Abstoßung am höchsten. Man setzt deswegen in dieser Zeitspanne höhere Dosen der Immunsuppressiva ein. Langfristig werden jedoch möglichst niedrige Dosierungen angestrebt, da Malignom- und Infektionsrisiko mit der Gesamtdosis der Immunsuppression korrelieren. Die Dosis der Immunsuppression wird außerdem höher angesetzt bei:

- Vorhandener Sensibilisierung,
- Retransplantation (höhere Dosen als bei Ersttransplantation),
- hoher Anzahl von Abstoßungen bei der Ersttransplantation,
- geringer HLA-Übereinstimmung.

Auch bei völliger HLA-Übereinstimmung wird mit Steroiden und Azathioprin oder Ciclosporin weiterbehandelt. Ein komplettes Absetzen kann nicht empfohlen werden, da es auch spät noch zu akuten Abstoßungen oder beschleunigter chronischer Abstoßung kom-

men kann. Ganz selten kann die Entwicklung einer spenderspezifischen Toleranz beobachtet werden.

### 13.4.3 Basismedikamente der Immunsuppression

#### 13.4.3.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide hemmen die Aktivierung von T-Lymphozyten. Sie beeinflussen die zellulären Immunreaktionen über eine Synthesehemmung von Zytokinen (Interleukin-1, Interleukin-2). Die Antikörperbildung wird nur bei der Gabe hoher Dosen beeinflusst. Außerdem lagern sich hochdosierte Steroide in die Zellmembran ein und verändern die Struktur und damit Funktion der Oberflächenproteine durch Störung der Membranintegrität.

Die hohe Steroiddosis der Induktionstherapie wird in Abhängigkeit vom Verlauf langsam reduziert. Ab etwa 0,5 g/kgKG Prednisolonäquivalente können Transplantierte aus der stationären Behandlung entlassen werden. Die Dosis sollte wenn möglich auf unter 10 mg/24 h bzw. 0,1 mg/kgKG reduziert werden, um Langzeitnebenwirkungen der Steroide wie Cushing-Syndrom, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Muskelatrophie und Steroiddiabetes zu vermeiden. Erfreuliche Nebenresultate der Steroidreduktion sind Blutdruckabfall, Absinken des Gesamtcholesterols, Erleichterung der Diabeteseinstellung und Stabilisierung der Knochensituation.

Ein frühes völliges Absetzen der Steroide ist mit einer deutlichen Zunahme akuter Abstoßungen, spätes Absetzen mit einer Reduktion der Nierenfunktion und Zunahme der Proteinurie verbunden. Gibt man die Steroiddosis jeden 2. Tag (sog. „alternate day regimen“), wird die Störung der hormonellen Feedbackmechanismen der Nebenniere, bzw. der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse reduziert und die Gefahr eines Cushing-Syndroms sinkt. Fieber, Schwäche, Myalgien, Arthralgien und Gewichtsverlust können Zeichen einer subtilen Nebennierenrindeninsuffizienz sein, die mit einem falsch normalen ACTH-Test einhergeht.

### 13.4.3.2 Azathioprin

Azathioprin (Imurek) führt als Antimetabolit der Purinbiosynthese zur Suppression zellulärer Immunreaktionen hauptsächlich der T-Lymphozyten. Die Erhaltungsdosis liegt bei 1,5–2,5 g/kgKG. Hohe Initialdosen können die Inzidenz akuter Abstoßungen reduzieren. Schwerste Nebenwirkung ist die Leukopenie. Bei Leukozytenzahlen unter  $3000/\text{mm}^3$  muss eine Behandlungspause unter fortlaufender Blutbildkontrolle erfolgen. Sinken die Leukozytenzahlen unter  $1000/\text{mm}^3$  muss eine stationäre Aufnahme, unter  $700/\text{mm}^3$  eine Isolation erfolgen. Bei weiter sinkenden Leukozytenzahlen sollte granulozytenstimulierender Wachstumsfaktor (G-CSF=Neupogen) verabreicht werden. Beim Wiedereinsetzen wählt man eine niedrigere Dosis.

Eine häufige Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität, die sich klinisch in Oberbauchbeschwerden äußert, welche von einer enzymatischen Cholestase und Transaminasenanstieg begleitet sein können.

Allopurinol erhöht den Plasmaspiegel von Azathioprin über eine Hemmung der Xanthinoxidase, und darf deswegen nicht gleichzeitig verabreicht werden. Bei schwerer Gicht kann durch Umsetzen auf Mykophenolat die Gabe von Allopurinol ermöglicht werden. Neoplasmen der Haut sind bei Nierentransplantierten unter Azathioprin vermutlich ebenfalls gehäuft. Direkte Sonneneinstrahlung muss gemieden bzw. Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor verwendet werden.

### 13.4.3.3 Mykophenolat-Mofetil

Mykophenolat-Mofetil (Cell-Sept) blockiert die Purinbiosynthese über eine Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Es wird als Ersatz von Azathioprin und zur „Rescue“-Therapie bei OKT3-resistenten Abstoßungskrisen eingesetzt. Es ist nicht nephrotoxisch und weniger knochenmarkssupprimierend als Azathioprin. Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen mit Diarrhö und Gastritis.

Unter Tripletherapie mit Steroiden und Ciclosporin A (oder Tacrolimus) treten akute Abstoßungen wesentlich seltener auf als un-

ter 2fach-Therapie mit Steroiden und Ciclosporin A (oder Tacrolimus) alleine. Bei dem Vergleich von 2 und 3 g Mykophenolat/24 h vs. Azathioprin (beide Gruppen mit Steroiden und Ciclosporin A) waren nach 6 Monaten Transplantatverluste und Abstoßungen unter Mykophenolat seltener, Antilymphozytenglobulin (ALG) musste seltener eingesetzt werden und die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate war tendenziell höher.

Diese Ergebnisse bestätigten sich nach 3 Jahren. Trotz der höheren Therapiekosten war Mykophenolat durch die selteneren Abstoßungsbehandlungen kostengünstiger als Azathioprin. Der im Tierexperiment gefundene günstige Effekt auf chronische Abstoßung konnte beim Menschen noch nicht nachvollzogen werden. Unter Azathioprin stabile Patienten werden im Allgemeinen nicht auf Mykophenolat umgesetzt. Es ist bisher unklar, ob das Absetzen von Steroiden unter Ciclosporin und Mykophenolat möglich ist.

#### 13.4.3.4 Ciclosporin A

Ciclosporin ist ein lipophiles Peptidantibiotikum, welches von dem Pilz *Tolypodadium inflatum* gebildet wird. Es hemmt die zelluläre Immunantwort über eine Bindung an intrazelluläre Cyclophylline. Dies führt zu einer Synthesestörung von Interleukin-2 und anderen Zytokinen.

Seit den frühen 1980er Jahren hat Ciclosporin seinen festen Platz in der Erhaltungssimmunsuppression. Die Kombination von Ciclosporin A mit Steroiden und Azathioprin bezeichnet man als „Tripletherapie“. Die meisten nierentransplantierten Patienten erhalten derzeit diese Tripletherapie oder Ciclosporin A mit entweder Steroiden oder Azathioprin/Mykophenolat. Gelegentlich wird Ciclosporin auch als einziges Immunsuppressivum eingesetzt. Auch spätes Absetzen von Ciclosporin führt gehäuft zu akuten Abstoßungen und dadurch schlechterem Transplantatüberleben. Die Inzidenz chronischer Abstoßung wird allerdings von Ciclosporin nicht vermindert.

Viele Medikamente beeinflussen den Abbau von Ciclosporin A und können so den Plasmaspiegeln verändern, dieser sollte in der Erhaltungsphase zwischen 50 und 150 ng/ml liegen, der Vollblutspiegel zwischen 150 und 300 ng/ml. Niedrigere Dosen werden bei

stabiler Transplantatfunktion toleriert. Manche Patienten sind sehr ciclosporinempfindlich und kommen mit Spiegeln um 35 ng/ml gut zurecht.

Medikamente, welche den Ciclosporinabbau hemmen und zur Erhöhung der Plasmaspiegel führen:

- Kalziumantagonisten: Verapamil, Diltiazem, Nicardipin, Amlodipin,
- Antimykotika: Ketoconazol, Fluconazol,
- Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin,
- Amiodaron,
- H<sub>2</sub>-Blocker, Metoclopramid,
- Grapefruitsaft.

Medikamente, welche den Ciclosporinabbau fördern und zur Erniedrigung der Plasmaspiegel führen:

- Antikonvulsiva: Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin;
- Antituberkulostatika: Isoniazid, Rifampicin.

Ist die Verabreichung dieser Medikamente zwingend nötig, sollte eine Dosisänderung (Ciclosporin) vorgenommen werden, die sich am Plasmaspiegel orientiert.

Manche Veränderungen des Ciclosporinmetabolismus kann man sich jedoch auch zunutze machen. Die häufig praktizierte Gabe von Diltiazem z. B. ermöglicht durch Verlangsamung des Ciclosporinabbaus eine Dosisreduktion bei gleichbleibenden Plasmaspiegeln. Außerdem vermindert es die Ciclosporininduzierte Vasokonstriktion. Bei gleichzeitiger Gabe von 200 mg Ketokonazol kann die Ciclosporindosis ohne Auswirkung auf die Transplantatfunktion um 80% (!) reduziert werden, was sich auch auf die Therapiekosten auswirkt. Bei Herztransplantierten konnte bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol sowohl die Abstoßungs- als auch die Infektionsrate gesenkt werden, allerdings kann die unregelmäßige enterale Resorption zu Schwankungen im Ciclosporinspiegel führen.

Die Entwicklung einer wasserlöslichen Mikroemulsion von Ciclosporin A (Neoral, Sandimmun Optoral) hat zu einer deutlichen Verbesserung der unregelmäßigen Resorption von Ciclosporin A geführt. Durch die bessere Bioverfügbarkeit kann mit 10–20% geringerer Dosis der gleiche Plasmaspiegel erreicht werden. Sang-CyA (oder Sang-35) ist eine flüssige Ciclosporinzubereitung mit

ähnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften wie die Mikroemulsion. Sie erlaubt eine weitere Dosisreduktion.

Wichtigste Nebenwirkung ist die dosisabhängige Nephrotoxizität. Diese ist manchmal nur bioptisch von einer Abstoßung zu unterscheiden, da beide einen Kreatininanstieg verursachen. In Zweifelsfällen sollte eine Transplantatbiopsie erfolgen, da die Therapie der Abstoßung mit Erhöhung der Immunsuppression gegensätzlich zur Therapie der Ciclosporinnephrotoxizität (Senkung der Ciclosporindosis) ist. Die Nephrotoxizität von Ciclosporin A hat verschiedene Manifestationen.

#### Nephrotoxizität von Ciclosporin A

- Akute durch Vasokonstriktion verursachte Azotämie, reversibel nach Dosisreduktion, von einer Abstoßung nur durch Transplantatbiopsie sicher unterscheidbar
- Chronisch progressive Niereninsuffizienz, meist irreversibel; histologisch obliterative Arteriopathie, Glomerulosklerose, Tubuluszellvakuolisation, interstitielle „gestreifte“ Fibrose; bei niedriger und hoher Dosis möglich, bei letzterer häufiger; ursächlich spielen u.a. Endothelschäden und hochregulierte Apoptose eine Rolle
- Tubuläre Funktionsstörungen
- Hämolytisch-urämisches Syndrom

Die Nephrotoxizität wird durch gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika, Aminoglykosiden oder Amphotericin B erhöht. Es gibt erste Studien, die eine Reversibilität der Ciclosporinnephrotoxizität nach Umsetzen auf eine Kombination von Mykophenolat und Steroide zeigen.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktionsstörungen, Tremor, Hypertrichose, Gingivahypertrophie und selten Hochdruck und Ödeme. Bei gleichzeitiger Gabe älterer Statine (Lovastatin) kann es zu Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen kommen. Niedrige Dosen von Statinen scheinen toleriert zu werden. Bei den neueren Statinen (Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin) ist diese gravierende Nebenwirkung wesentlich seltener.

Weitere wichtige Nebenwirkungen sind Neurotoxizität mit u.a. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Tremor und epileptischen Anfällen.

An Stoffwechselproblemen steht die Störung des Glukosestoffwechsels im Vordergrund, diese ist bei Tacrolimus noch stärker ausgeprägt. Ciclosporin kann den Knochenstoffwechsel beeinflussen und zu Osteopenie führen. Weitere Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie als Zeichen tubulärer Schädigung.

#### 13.4.3.5 Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506) ist ein Makrolid mit ähnlichen Wirkmechanismus, jedoch etwas stärkeren immunsuppressiven Eigenschaften wie Ciclosporin A. Es wurde anfänglich hauptsächlich in der Lebertransplantation eingesetzt. Es bindet mit hoher Affinität an intrazelluläre FK-506-Bindungsweiße. Tacrolimus wirkt über eine Blockade der durch Calcineurin vermittelten T-Zell-Rezeptor-Transduktion und IL-2-Inhibition. Durch die Hemmung der Transkription von Genen, die für Cytokine kodieren, unterdrückt Tacrolimus sowohl die T-Zell-Aktivierung als auch die T-zellabhängige B-Zell-Aktivierung. Außerdem hemmt es wie auch Ciclosporin das Prolactingen. Prolactin hat immunsystemaktivierende Wirkung. Eine weitere wichtige Eigenschaft von Tacrolimus (und auch Ciclosporin) ist die fehlende Knochenmarks-suppression. Tacrolimus stimuliert sogar hämatopoetische Stammzellen. Es ist besser wasserlöslich als Ciclosporin und in seiner Resorption deswegen weniger abhängig von Gallensäuren.

Da Tacrolimus wie Ciclosporin A über das Cytochrom-P-450 metabolisiert wird, gelten vermutlich ähnliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Dies ist jedoch außer für Fluconazol und Ketokonazol weniger untersucht. Viele Untersuchungen zeigen für Tacrolimus ähnliche Transplantatüberlebensraten wie für Ciclosporin A. Tendenziell sind akute Abstoßungskrisen bzw. die Notwendigkeit des Einsatzes von ALG unter Tacrolimus seltener.

Tacrolimus hat ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Ciclosporin A. Es ist mindestens genauso nephrotoxisch und kann ebenso zu Hyperkaliämie, Hyperurikämie und selten zu einem hämolytisch-urämischem Syndrom führen. Ein insulinabhängiger Diabetes mellitus tritt häufiger auf als unter Ciclosporin A. Neurologische und metabolische Nebenwirkungen scheinen ausgeprägter, Haarausfall häu-

figer, dagegen Hirsutismus, Zahnfleischhyperplasie und Hochdruck seltener als unter Ciclosporin vorzukommen. Die Empfänglichkeit gegenüber einer Polyomavirusinfektion ist erhöht. Die meisten Zentren verwenden derzeit Ciclosporin in der Immunsuppression.

Bereits 2 größere Studien konnten den Nutzen von Tacrolimus belegen, wenn unter Ciclosporin A wiederholte Abstoßungsepisoden auftreten (sog. „Rescue“-Therapie).

#### 13.4.3.6 Sirolimus

Sirolimus (Rapamycin) ist ein Makrolidantibiotikum, welches von dem Pilz *Streptomyces hygroscopicus* produziert wird. Es hemmt die Wirkung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren auf B-Zellen, T-Zellen und anderen Zellen, die nicht dem Immunsystem angehören. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von Ciclosporin und Tacrolimus.

Rapamycin blockiert die Phosphorylierung der p70-Kinase und PHAS-1 („eukariotic initiation factor-4E-binding protein“). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Dyslipidämie und Thrombopenie. Die Nephrotoxizität ist gering, potenziert jedoch diejenige von Ciclosporin A. Es wird in Deutschland derzeit als Kombinationstherapie mit Ciclosporin getestet und hat in Phase-I- und Phase-II-Studien die Inzidenz akuter Abstoßungen reduziert. Steroide konnten bei den meisten Patienten vollständig abgesetzt werden. In Tierexperimenten trat unter Rapamycin-enthaltenden Protokollen seltener eine chronische Abstoßung auf. Gibt man Rapamycin anstelle von Ciclosporin A (zusammen mit Azathioprin und Steroiden), so ist das 1-Jahres-Transplantat- und -Patientenüberleben sowie die Rate akuter Abstoßungen gleich, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Thrombo- und Leukopenie sind jedoch signifikant häufiger.

#### 13.4.3.7 Zusammenfassung

Tagesdosen von 8–10 mg/kgKG Ciclosporin-Mikroemulsion zusammen mit 2-maliger Gabe von 1 g Mykophenolat und niedrig dosierten Steroiden ist die derzeit am häufigsten eingesetzte Induktionstherapie.

Als Erhaltungstherapie bieten sich 3–5 mg/kgKG Ciclosporin-Mikroemulsion, Mykophenolat 2-mal 1 g/24 h und Steroide (z. B. Prednison 5–15 mg/24 h oder 0,1 mg/kgKG) an. Patienten mit stabiler Transplantatfunktion, die seit längerem mit einem Azathioprin enthaltenden Protokoll behandelt werden, müssen nicht auf Mykophenolat umgestellt werden.

Treten rezidivierende Abstoßungen auf, sollte, nach Ausschluss behebbarer Ursachen, von Azathioprin auf Mykophenolat und/oder von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden. Die Kombination von Tacrolimus und Mykophenolat geht mit gehäuften gastrointestinalen Nebenwirkungen einher. Das völlige Absetzen von Steroiden sollte nur bei nicht korrigierbaren Nebenwirkungen (Entgleisungen des Blutdrucks oder Glukosestoffwechsels, Hypercholesterolämie) sowie nach 6–12 stabilen und abstoßungsfreien Monaten erwogen werden. Bei Therapie mit Azathioprin muss nach dem Absetzen der leukozytenerhöhenden Steroide vermehrt auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin (Leukopenie) geachtet werden.

#### 13.4.3.8 Neue Immunsuppressiva

Ciclosporin hat seit seiner Einführung Anfang der 1980er Jahre die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate um 15% verbessert. Die chronische Abstoßung konnte jedoch nicht beeinflusst werden, sodass die Langzeitprognose keine Verbesserung durch Ciclosporin A erfuhr. Außerdem sind sowohl Ciclosporin A als auch Tacrolimus nephrotoxisch. Es besteht also weiterhin Bedarf, neue Wirkmechanismen zu erforschen.

#### **Antikörper**

Die Therapie mit in der Maus gezüchteten Antikörpern führt beim Menschen zu durch Zytokinausschüttung von T-Zellen bedingten Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypotonie, Thoraxschmerzen, Dyspnoe). Die gentechnische Herstellung von Hybrid-Antikörpern aus der antigenbindenden Region des murinen Antikörpers und dem Grundgerüst menschlichen IgG konnte sowohl die Immunogenität der Anti-

körper vermindern als auch die Halbwertszeit der Antikörper verlängern.

Die Interaktion zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen wird durch verschiedene Adhäsionsmoleküle wie z.B. ICAM-1 („intercellular adhesion molecule“) oder LFA-1 („leukocyte function associated molecule“) unterstützt.

Bisher konnte für die Behandlung mit **anti-ICAM-1-Antikörpern** (enlimomab) kein Vorteil bezüglich TPL-Überleben, Patientenüberleben, akute Abstoßungen oder verzögerte Funktionsaufnahme gefunden werden.

Ein **anti-LFA-1-Antikörper** wurde als Teil einer sequenziellen 4fach-Therapie getestet und war zwar besser verträglich als ATG, jedoch auch weniger effektiv bezüglich der Verhinderung von Abstoßung in den ersten 10 Tagen. Spätere Abstoßungen, das 1-Jahres-Transplantatüberleben und die Infektionsrate und -schwere war in beiden Gruppen gleich.

**Campath-1H** ist ein humanisierter, monoklonaler anti-CD52-Antikörper. Die Datenlage ist noch spärlich, aber es gibt Hinweise, dass dieser Antikörper eine alleinige Immunsuppression mit niedriger dosiertem Ciclosporin A ermöglicht.

### **Photopherese**

Unter Photopherese versteht man die extrakorporale Photochemotherapie von Lymphozyten mit UV-Bestrahlung nach Vorbehandlung mit 8-Methoxyypsoralen. Hierdurch wird die Anzahl aktivierter T-Zellklone reduziert. Die Datenlage ist spärlich.

## 13.4.4 Immunsuppression und Verlauf nach Nieren-Pankreas-Transplantation

Die meisten Zentren führen nach Nieren-Pankreas-Transplantation eine sequenzielle 4fach-Immunsuppression durch, welche der 3fach-Therapie überlegen zu sein scheint. Sie besteht aus einer Induktionstherapie mit monoklonalen anti-T-Zell-Antikörpern. Die Erhaltungstherapie enthält weiterhin Ciclosporin A, Mykophenolat (oder Azathioprin) und Steroide. In der Dauertherapie wird versucht, die Steroidtherapie auf bis zu 0,2 mg/kgKG innerhalb des 1. Jahres zu reduzieren. Mykophenolat scheint zwar Azathioprin in

der Dauertherapie bezüglich der Pankreasfunktionsrate überlegen zu sein, geht aber recht häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einher, die zum Umsetzen auf Azathioprin führen. Tacrolimus wird in manchen Zentren erfolgreich als Induktionstherapie, sowie mit Steroiden und Mykophenolat (oder Azathioprin) als Dauertherapie eingesetzt.

Bei simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation sind Abstoßungen insgesamt doppelt so häufig und öfter steroidresistent als bei alleiniger Nierentransplantation. Die Pankreasabstoßung tritt so gut wie immer gleichzeitig mit einer Abstoßung der Niere auf, weswegen Kreatinin als Verlaufs- und Erkennungsparameter gewählt wird. Schwieriger ist die Situation bei der 2-zeitigen „Pankreas-nach-Niere“-Transplantation (PAK), da hier unabhängige Abstoßungen vorkommen können.

Die Erkennung der Abstoßung ist bei enterischer Pankreasdrainage (Ableitung der exokrinen Sekretion in den Darm) erschwert, da hier der Parameter Urinamylase wegfällt. Die Urinamylase ist bei Blasendrainage zwar ein guter Verlaufsparameter, muss jedoch pro Zeiteinheit und zur jeweils gleichen Tageszeit bestimmt werden. Ein zweimaliger im Abstand von 12 h gemessener Abfall von 25%, oder einmaliger Abfall von mehr als 50% unter den Ausgangsspiegel hat eine Sensitivität von 100%, aber leider nur eine Spezifität von 30% für eine Abstoßung. Eine stabile Urinamylase kann eine Abstoßung ausschließen. Ein Abfall der Urinamylase kann differenzialdiagnostisch neben einer Abstoßung noch auf folgende Gründe zurückzuführen sein:

- Volumendepletion,
- Leckage der Pankreatikoduodenostomie oder des Transplantats,
- Ciclosporintoxizität,
- Obstruktion,
- Transplantatpankreatitis.

Die geringe Spezifität der Urinamylase als Abstoßungsmarker macht relativ häufig ultraschallgesteuerte, perkutane oder transduodenale Pankreasbiopsien nötig. Diese haben die laparoskopische Biopsie weitgehend ersetzt, sind jedoch häufig unergiebig (kein Pankreasgewebe). Aufgrund der häufigen Steroidresistenz der Abstoßungen wird oft ein anti-T-Zellantikörper als initiale Abstoßungstherapie eingesetzt.

Die Abstoßungsrate des Pankreas im 1. Jahr beträgt bei simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) im Mittel 7%, bei Pankreas-nach-Nieren-Transplantation (PAK) 17% und bei alleiniger Pankreastransplantation (PTA) 42%. Die Abstoßungsrate im 1. Jahr für die Niere beträgt bei SPK 11%. Geht die Glukosekontrolle verloren (Anstieg von mehr als 25% der Ausgangsglukose), ist die Abstoßung oft irreversibel.

### 13.4.5 Immunsuppression bei Schwangeren

Die Anwendung von Immunsuppressiva während der Schwangerschaft ist nötig bei:

- Einigen rheumatische Erkrankungen, die häufig bei Frauen im gebärfähigen Alter vorkommen und
- bei nierentransplantierten Frauen mit Kinderwunsch.

Die Überwachung einer schwangeren Patientin unter Immunsuppression sollte an einem erfahrenen Zentrum erfolgen, in dem eine enge Zusammenarbeit von Nephrologen bzw. Rheumatologen, Gynäkologen und Neonatologen möglich ist.

#### 13.4.5.1 Glukokortikoide

Die langwirkenden Substanzen Dexamethason und Betamethason werden aufgrund ihrer hohen Konzentration in der Nabelschnur gerne zur Lungenreifung eingesetzt. Als Immunsuppressiva werden dagegen eher kurz wirkende Steroide wie Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon verwendet. In den ersten 3 Monaten besteht unter Steroidtherapie der Mutter die Gefahr einer Kieferspaltenbildung. Während der gesamten Schwangerschaft bestehende Risiken sind mentale Retardierung und Nebennierenhypoplasie. Für die steroidbehandelte Schwangere besteht ein erhöhtes Risiko für Gestations-Diabetes, Osteoporose sowie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Die Steroiddosis muss möglichst niedrig gehalten werden, im 1. Trimenon sollte die Gabe von Steroiden völlig vermieden werden. Zur Entbindung ist meist eine Dosiserhöhung zur Anpassung an den Geburtsstress nötig.

#### 13.4.5.2 Azathioprin

Azathioprin kann bei nierentransplantierten Schwangeren zur Immunsuppression eingesetzt werden. Als Komplikationen werden niedriges Geburtsgewicht, Kernikterus, ARDS und Aspiration beschrieben.

#### 13.4.5.3 Ciclosporin A

Die Gabe von Ciclosporin A während der Gravidität kann zu intrauteriner Wachstumsverzögerung führen. Die Teratogenität ist gering. Die Entwicklung der Nierenfunktion bei 12 Kindern (1–5 Jahre) transplanterter Mütter mit Ciclosporintherapie während der Schwangerschaft war in einer im Oktober 2000 veröffentlichten Untersuchung normal. Mütterlicherseits kommen Diabetes, Hypertonie und Transplantatabstoßung gehäuft vor. Ciclosporin A ist ein adäquater Ersatz für in der Gravidität kontraindizierte Immunsuppressiva (s. unten).

#### 13.4.5.4 Immunglobuline

Nach der 32. Schwangerschaftswoche passieren Immunglobuline die Plazenta. Das Risiko einer Therapie mit Immunglobulinen liegt in der Übertragung von Infektionen (z.B. Hepatitis C) und dem Auftreten von Hämolyse bei dem Neugeborenen. Es finden sich keine Berichte über Teratogenität in der Literatur, sodass die Gabe von Immunglobulinen prinzipiell vertretbar ist.

#### 13.4.5.5 Cyclophosphamid, Mercaptopurin, Methotrexat

Cyclophosphamid und Mercaptopurin sind im Tierexperiment teratogen und sollten beim Menschen vermieden werden. Methotrexat ist sicher embryotoxisch, führt zum Abort und wird als Substanz zur Beendigung ektopter Schwangerschaften getestet.

**Tabelle 13-2.** FDA-Teratogenitätsrisiko von Medikamenten während der Schwangerschaft

Kategorie	Interpretation
A	Kontrollierte Studien zeigen kein Risiko
B	Kein Hinweis auf Risiko bei der Anwendung am Menschen
C	Risiko kann nicht ausgeschlossen werden
D	Hinweis für Risiken bei der Anwendung am Menschen
X	Kontraindikation in der Schwangerschaft

#### 13.4.5.6 Sonstige

Für Mykophenolat gibt es keine Anwendungsuntersuchungen in der Schwangerschaft. Gleiches gilt für den Antikörper OKT3. Die „Federal Drug Administration“ (FDA) stuft beide Substanzen bezüglich ihrer Teratogenität als sogenannte C-Klasse ein (Tabelle 13-2). Dies bedeutet, dass adäquate Studien fehlen und Risiken nicht ausgeschlossen werden können, eine vitale Indikation die Gabe aber rechtfertigen kann.

### 13.5 Differenzialdiagnose des funktionsgestörten Transplantats

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Transplantatfunktionsstörung ist oft charakteristisch für die auslösende Ursache.

#### 13.5.1 Funktionsstörung des Transplantates unmittelbar nach Transplantation

Von verzögerter Funktionsaufnahme spricht man, wenn nach Transplantation die Dialysepflicht vorübergehend bestehen bleibt. Sie ist ein prognostisch ungünstiger Faktor für das Transplantatüberleben. Bleibt die Funktion endgültig aus, spricht man von primärem Transplantatversagen. Auslöser sind:

- Postischämische akute Tubulusnekrose, Risikofaktoren: lange kalte Ischämiezeit plus Ciclosporin in der Induktionstherapie, Sensibilisierung, Gebrauch bioinkompatibler Dialysatoren unmittelbar vor TPL, hohes Spenderalter, Eurocollins-Lösung als

Konservierungsflüssigkeit, Vorbehandlung durch Hämodialyse, schwere vaskuläre Erkrankung von Spender oder Empfänger, laparoskopische Entnahme des Transplantates.

- Hyperakute Abstoßung sollte eigentlich nicht mehr vorkommen, da die häufigsten Ursachen (AB0-Inkompatibilität oder positiver T-Zell-Crossmatch) vor Transplantation untersucht werden.
- Akzelerierte Abstoßung nach ischämischer Tubulusnekrose 2–5 Tage nach TPL durch Sensibilisierung, pos. B-Zell-Crossmatch, pos. Flow-Zytometrie-Crossmatch bei Retransplantierten; Diagnose erfolgt bioptisch.
- Harnwegsobstruktion durch Ureternekrose, Urinleckage oder Hämatom.
- Atheroembolischer oder thrombotischer Verschluss der Nierenarterie oder -vene. Verschlechtert die Prognose für akzeptable Funktionsaufnahme.

Die Diagnose einer Abstoßung bei weiterbestehender Dialysepflicht wird bei Vorliegen von Risikofaktoren bioptisch nach sonographischem Ausschluss einer Obstruktion gestellt.

### 13.5.2 Frühe Transplantatfehlfunktion (bis 1–2 Wochen nach TPL)

Hiermit ist eine Verschlechterung nach ursprünglich guter Funktionsaufnahme gemeint. Hauptgründe sind:

- Akute Abstoßung,
- Ciclosporin- oder Tacrolimustoxizität,
- Obstruktion der ableitenden Harnwege,
- Infektion,
- Rezidiv der Grunderkrankung oder neue („de novo“) Glomerulonephritis (Proteinurie, nephritisches Sediment),
- medikamenteninduzierte interstitielle Nephritis.

Die Diagnose wird bei Anstieg oder bleibend erhöhten Kreatininplasmaspiegeln gestellt.

Bei Ciclosporintoxizität sollte das Kreatinin nach Reduktion des Medikamentes spätestens 2 Tage nach Abfall des Ciclosporinspiegels sinken. Bei persistierend hohem Kreatinin sollte eine Biopsie erfolgen. Manche Zentren führen die Biopsie auch erst nach einer

(diagnostischen) Steroidpulstherapie von 3 Tagen durch. Ein Aufstau der ableitenden Harnwege sollte immer vorher ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung zwischen Abstoßung und Ciclosporin-toxizität durch Duplexsonographie ist nicht möglich.

### 13.5.3 Späte akute Transplantatfehlfunktion

Die häufigsten Ursachen einer mehr als 3 Monate nach TPL auftretenden Verschlechterung der Transplantatfunktion sind:

- Volumenmangel mit konsekutiver, prärenal Azotämie,
- Ciclosporintoxizität,
- akute Abstoßung z. B. nach Reduktion der Immunsuppression,
- Rezidiv der Grunderkrankung,
- neue Nierenerkrankung: ATN, Gabe nephrotoxischer Substanzen, medikamenten- oder infektionsinduzierte interstitielle Nephritis (z. B. auch Polyomavirus, s. unten),
- Nierenarterienstenose mit Hypertonie.

Natürlich kann auch eine Abstoßung verspätet auftreten, ist aber seltener. Diagnostisch sollte die Kreatininbestimmung nach Rehydrierung bzw. nach (erforderlicher) Reduktion der Ciclosporindosis wiederholt werden. Bleibt der Kreatininwert erhöht, sollte eine diagnostische Biopsie erfolgen.

#### 13.5.3.1 Polyomaviren

Polyomaviren sind eine Klasse von DNA-Viren aus der Familie der Papovaviridae, die zu opportunistischen Infektionen führen können. Die Durchseuchung ist hoch, es kommt jedoch nur selten zum Krankheitsausbruch. Das zu den Polyomaviren gehörende Jakob-Creutzfeld-Virus z. B. ist wahrscheinlich die Ursache der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. Bei Knochenmarkstransplantierten wurde eine Assoziation mit dem Auftreten einer hämorrhagischen Zystitis, bei Nierentransplantierten mit dem Auftreten einer Ureterstenose beobachtet.

Mittels Zytologie, Urinkulturen und Elektronenmikroskopie konnten Polyomaviren im Urin von 10–45% der Patienten nach

Nierentransplantation nachgewiesen werden. Es kann vermutlich sowohl im Rahmen der Immunsuppression reaktiviert, als auch mit dem Transplantat übertragen werden. Tritt etwa 11 Monate nach Transplantation ein akute Verschlechterung der Transplantatfunktion mit den Zeichen einer interstitiellen Nephritis auf, so bildet die Polyomavirusinfektion eine wichtige Differenzialdiagnose. In der bisher größten Untersuchung an 22 Patienten konnte das Transplantat bei den 8 Patienten, deren Immunsuppression reduziert wurde erhalten werden, während 8 von 12 Patienten, die unter der Annahme einer Abstoßung verstärkt immunsuppressiv therapiert wurden, ihr Transplantat verloren. Molekularbiologische Tests für Plasmaproben sind in Entwicklung.

#### 13.5.4 Späte chronische Transplantatfehlfunktion

Die häufigsten Ursachen einer langsam progredienten Verschlechterung der Transplantatfunktion sind:

- Chronische Abstoßung,
- Ciclosporintoxizität,
- hypertensive Nephrosklerose als Folge mangelhafter Blutdruckkontrolle,
- Obstruktion der ableitenden Harnwege,
- Rezidiv der Grunderkrankung oder neue Nierenerkrankung.

#### 13.5.5 Risikofaktoren des Transplantatversagens

Nach Daten der UNOS (United Network for Organ Sharing) lag die 1-Jahres-Überlebensrate von Leichennierentransplantationen 1994 bei 86%, die der Lebendspenden bei 92%. Daten der CTS für 1998 zeigten 1-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 83% für Leichennieren, 93% für Lebendspenden.

Risikofaktoren für ein kürzeres Transplantatüberleben sind:

- Dritte Transplantation,
- „Panel reactivity“ > 50%, d. h. vorbestehenden Sensibilisierung,
- verzögerte Funktionsaufnahme,
- Anzahl der Abstoßungskrisen,
- Spenderalter < 5 und > 60 Jahren,

- höhergradiges Mismatching,
- Kreatinin >2,0 mg/dl bei Entlassung aus der stationären Behandlung.

Die Halbwertszeit des Transplantatüberlebens liegt für Leichennierentransplantate etwa bei 8,6, für Lebendspenden bei 12,1 und für HLA-identische Geschwister bei 23,6 Jahren. Diese Daten zeigen die Bedeutung eines guten Matches für das Transplantatüberleben. Die relativ guten Resultate für nicht-verwandte Lebendspenden unterstreichen die Wichtigkeit kurzer Ischämiezeiten und guter Organisation.

Früher unterteilte man die zeitliche Perioden unterschiedlicher Gefährdung in eine frühe Hochrisikophase und eine spätere Niedrigrisikophase. Die Verbesserungen der letzten Jahre haben sich hauptsächlich auf die frühe Hochrisikophase ausgewirkt.

Für das Kurzzeitüberleben kristallisierten sich folgende Risikofaktoren heraus:

- Art des Transplantats (Leichenniere oder Lebendspende) und damit unmittelbar verknüpft: organisatorischer Ablauf einer Transplantation,
- immunologische Faktoren wie Panelreaktivität und HLA-Matching,
- „Zentrumeffekt“,
- Erkrankung des Spenders.

Für das Langzeitüberleben des Transplantats sind folgende Faktoren von Bedeutung:

- Akute Abstoßungen,
- chronische Abstoßung,
- Infektionen,
- Ciclosporin-A-Erhaltungsdosis,
- HLA-Mismatch in Kombination mit langer kalter Ischämiezeit,
- Gewebeschäden des Organs durch Infektionen, Ischämie, Hirntod (Spender),
- inadäquate Nierengröße, inadäquate Anzahl von Nephronen,
- Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Rezidiv der Grunderkrankung,
- „De-novo“-Nierenerkrankung.

## 13.6 Transplantatabstoßung

Unter Transplantatabstoßung versteht man die immunologischen Abwehrreaktionen des Empfängers gegen das Transplantat.

### 13.6.1 Hyperakute Transplantatabstoßung

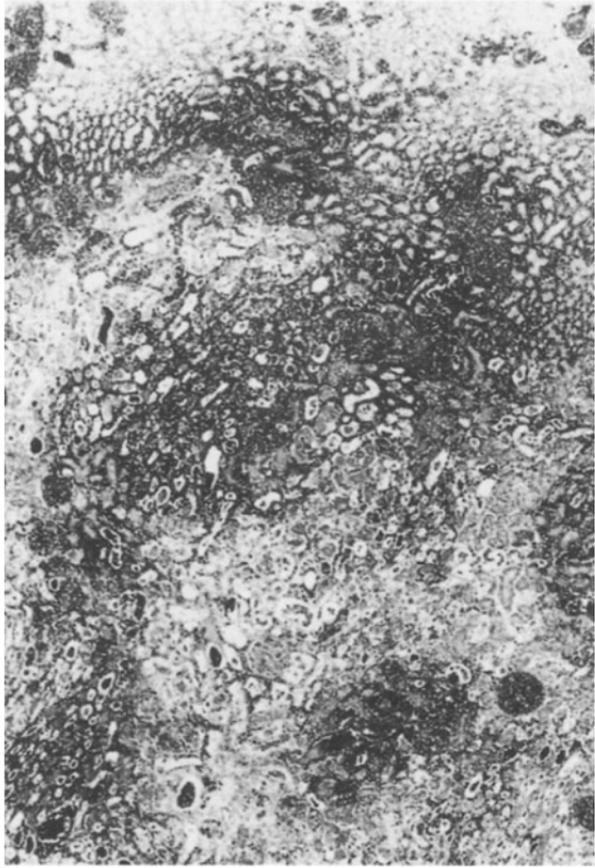
Diese wird durch vorgebildete, zytotoxische Antikörper gegen Klasse-I-Antigene oder durch Blutgruppeninkompatibilität hervorgerufen. Diese Form der Abstoßung ist durch den Ausschluss einer vorbestehenden Sensibilisierung des Empfängers gegen Spenderantigene selten geworden. Die Aktivierung von Komplement- und die Gerinnungskaskade führt innerhalb von Minuten nach Öffnung der Gefäßklemmen zur Mikroembolisation hauptsächlich mittlerer und kleiner Gefäße und Nekrose des Transplantats (Abb. 13-1). Eine Therapie ist nicht möglich.

### 13.6.2 Akute Transplantatabstoßung

Unter einer akuten Abstoßung versteht man eine akute Funktionsverschlechterung des Transplantats, die mit charakteristischen, histologischen Veränderungen einhergeht. Sie tritt bei 30% der Leichnierenstransplantationen, 27% der Lebendspenden und 37% der Zweittransplantationen auf. Mehr als 50% der Transplantierten erleidet mindestens eine akute Abstoßung. Tritt diese in den ersten 2 Monaten nach TPL auf, so besteht ein höheres Risiko für eine chronische Abstoßung.

#### 13.6.2.1 Diagnose

Rückgang der Urinausscheidung, steigendes Serumkreatinin und Blutdruckanstieg deuten auf eine Abstoßung hin. Die klassischen klinischen Abstoßungszeichen wie Fieber, Druckschmerz oder Anschwellen des Transplantats sind seit der Einführung von Ciclosporin A selten geworden. Bei 8% der Patienten tritt die 1. Abstoßung



**Abb. 13-1.** Perakut abgestoßenes Transplantat mit ausgedehnten Tubulusnekrosen und interstiellen Blutungen. [Aus: Bohle A (1990) Niere und harnableitende Organe. In: Eder M, Gedigk P (Hrsg) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer, Heidelberg]

nach dem 1. Jahr auf und ist dann oft durch mangelnde Medikamentencompliance bedingt. Die Differenzierung zwischen akuter Abstoßung und Ciclosporintoxizität ist wichtig, da die Behandlung entgegengesetzt ist (Erhöhung der Immunsuppression bei Abstoßung, Senkung bei Ciclosporintoxizität).

### 13.6.2.2 Pathologie

Histologisch unterscheidet man zwischen zellulärer und vaskulärer Abstoßung.

**Zeichen zellulärer Abstoßung** sind interstitielle Infiltration mit mononukleären Zellen, sowie Ruptur der tubulären Basalmembran. Neutrophile im Interstitium deuten dagegen eher auf eine Infektion hin.

**Zeichen der vaskulären (humoralen) Abstoßung** sind Endothelschwellung, fibrinoide Nekrosen der Arteriolen, Fibrinthromben in den glomerulären Kapillarschlingen und in schweren Fällen eine Nierenrindennekrose. Glomeruläre Beteiligung ist ein schlechtes prognostisches Zeichen.

Sind gleichzeitig interstitielle, mononukleäre Infiltrate vorhanden, so spricht man von einer gemischten Abstoßung. Mit Hilfe der „BANFF-97-Klassifizierung“ können akute Abstoßungen standardisiert eingestuft werden. Dies ist wichtig, um Therapieschemata vergleichen zu können (Tabelle 13-3). Die Erfüllung der „Borderline-Kriterien“ wird nicht als Abstoßung gewertet.

Beweisend für eine Abstoßung ist bisher allein die histologische Analyse. Ein idealer Abstoßungsmarker in Form eines spezifisch

**Tabelle 13-3.** BANFF 97: Klassifizierung von Abstoßungskrisen

Bezeichnung	Kriterien
Normal	Keine Veränderungen
Borderline	Milde Tubulitis, 10–25% interstitielle Beteiligung, keine Arteriitis, (1–4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt)
Typ IA	>25% interstitielle Entzündung, mäßige Tubulitis (>4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt)
Typ IB	>25% interstitielle Entzündung und schwere Tubulitis (>10 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt)
Typ IIA	Milde bis mäßige Arteriitis in mindestens einem Arterienanschnitt
Typ IIB	Schwere Arteriitis mit Verlust von mehr als 25% der Lumina
Typ III	Transmurale Arteriitis und/oder arterielle fibrinoide Veränderungen und Nekrose der Muskelzellen der Media. Zusätzlich lymphozytäre Entzündung des Gefäßes
Antikörpervermittelte Abstoßung	Unmittelbare (hyperakute) oder verzögerte (akzeleriert akute) Abstoßung aufgrund von Antikörpern gegen Spenderantigene.

und sensitiv auf Abstoßung reagierenden Messwerts im Blut oder noch besser im Urin steht derzeit nicht zur Verfügung. Geforscht wird nach molekularbiologischen Nachweismethoden einer erhöhte Expression abstoßungsspezifischer Zytokine (z.B. IL-7, IL-10, IL-15, Fas ligand, Perforin und Granzym B).

### 13.6.2.3 Therapie

Eine akute Abstoßung tritt bei 10–35% der Nierentransplantierten auf. Zur Behandlung stehen die Steroidstoßtherapie, OKT3, ATG (s. unten) und deren Kombination zur Verfügung. Bei hochgradigem klinischen Verdacht sollte bereits vor Erhalt des Biopsieergebnisses zumindest mit der Steroidtherapie begonnen werden.

#### **Steroidstoßtherapie = Steroidpulstherapie**

Die Steroidstoßtherapie besteht aus der i.v.-Verabreichung von 3–5 mg/kgKG/24 h Methylprednisolon über 3–5 Tage mit konsekutivem raschen Ausschleichen bis zur ursprünglichen Erhaltungsdosis. Bei bisher eher niedrigem Spiegel kann auch die Ciclosporindosis angehoben werden.

Nebenwirkungen der Steroide sind erhöhte Infektanfälligkeit, Blutzuckerentgleisungen, Hypertonie, Ulkuserkrankung und Steroidpsychosen. Eine prophylaktische, antimykotische Therapie für den Gastrointestinaltrakt in Form von dünndarmlöslichen Amphotericin-B-Dragees und -Emulsion (Ampho-Moronal für Mund und Speiseröhre) sowie eine Ulkusprophylaxe mit einem H<sub>2</sub>-Blocker werden empfohlen.

Wenn nach 5–7 Tagen kein Abfall des Serumkreatinins und keine Steigerung der Urinausscheidung eingetreten ist, spricht man von steroidresistenter Abstoßung.

#### **Antithymozytenglobulin (ATG)**

Antilymphozytenserum wird durch die Immunisierung von Kaninchen oder Pferden mit menschlichen Lymphozyten aus dem Thymus (Antithymozytenglobulin, ATG) oder aus B-Zellkulturen gewonnen. Eine typische Dosierung wäre 10–15 mg/kgKG/24 h. Nach einigen Tagen bis einer Woche kommt es in 75–100% zu einer Rückkehr des Kreatinins zum Ausgangswert.

Nachteilig ist die serienabhängig unterschiedliche Wirkstärke, die aufwendige Produktion, die fehlende Spezifität, sowie die Notwendigkeit eines zentralen Zugangs zur Applikation. Um die Infektionsgefahr nicht zu groß werden zu lassen, wird die Dosis von Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin und Mykophenolat während ATG-Therapie reduziert. Gleichzeitig werden prophylaktisch Antibiotika, Virostatika und Antimykotika gegeben. Bei der Infusion von ATG treten als Zeichen der Reaktion auf Fremdeiweiß Fieber und Schüttelfrost auf, selten kommt es auch zu anaphylaktischen Reaktionen. Viele Zentren versuchen diesen Begleitreaktionen durch Gabe eines „Cocktails“ von Steroiden, Antihistaminika und Antipyretika vorzubeugen.

### **OKT3**

Durch OKT3 – einem monoklonalen, murinen Antikörper gegen das CD3-Antigen – werden T-Zellen mit CD3-Oberflächenantigen eliminiert. Man verabreicht 5 mg i.v. für 10–14 Tage. Auch hier muss gleichzeitig eine Reduktion der Erhaltungssimmunsuppression erfolgen.

Indikationen für OKT3 sind steroid- und ATG-resistente Abstoßungen, sowie die Primärtherapie bei vaskulären Abstoßungen. In den ersten 2 Therapietagen steigt das Kreatinin meist weiter an, um dann in 70–90% der steroid- oder ATG-resistenten Abstoßungen abzufallen. In 50% kommt es zum Abstoßungsrezidiv, welches wiederum in 75% durch Steroide beherrscht werden kann.

Als Nebenwirkungen können ein Lungenödem, ein hämolytisch-urämisches Syndrom, eine aseptische Meningitis, sowie die sog. „first dose reaction“ auftreten. Hierunter versteht man das Auftreten von Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypotonie und Thoraxschmerzen. Vermutlich werden diese Symptome durch akute Ausschüttung von Zytokinen wie TNF und Interferon- $\gamma$  induziert. Auch hier ist die Infektionsgefahr groß, besonders für CMV-Infektionen. Nach multiplen Therapiezyklen steigt die Gefahr einer EBV-assoziierten, lymphoproliferativen Erkrankung. Prophylaktische Ganciclovir- oder Aciclovirgabe scheint deren Inzidenz zu senken. Ein weiteres Problem ist die reaktive Produktion von anti-Maus-IgG-Antikörpern. Niedrigtitrige Antikörper sind unproblematisch. Bei höheren Antikörper-Titern oder erneuter

OKT3-Indikation sinkt die OKT3-Erfolgsrate drastisch. Humanisierte Antikörperhybriden sollen helfen das Problem zu überwinden.

Bei der eher seltenen, primär vaskulären Abstoßung wird OKT3 als Primärtherapie mit einer Erfolgsrate von 80–90% eingesetzt. Die Langzeitprognose ist schlechter als bei zellulärer Abstoßung.

#### 13.6.2.4 Zusammenfassung

Bei erster akuter Abstoßung vom zellulären Typ ist eine ggf. zu wiederholende Steroidpulstherapie indiziert. Diese kann auch vor Erhalt des Biopsieergebnisses begonnen werden, wenn mit ausreichender Sicherheit eine andere Ursache der Transplantatfunktionsverschlechterung ausgeschlossen werden kann. Bei Steroidresistenz können ATG und OKT3 eingesetzt werden. Vor Einsatz dieser ATG-Therapie sollte das Biopsieergebnis jedoch bekannt sein, denn gelegentlich ist die Abstoßung histologisch „geheilt“ und die Kreatinin-erhöhung ist lediglich Zeichen einer noch bestehenden akuten Tubulusnekrose oder der Ciclosporintoxizität.

Eine Rezidivabstoßung nach ATG oder OKT3 wird mit Steroidpulstherapie behandelt, eine Wiederholung von OKT3 ist nur bei niedrigem Antikörpertiter gegen Maus-IgG möglich. OKT3 ist die Primärtherapie der Wahl bei vaskulärer Abstoßung. ATG und Steroidstoßtherapie sind hier meist nutzlos. Bei Rezidiv wird ein Steroidpuls verabreicht. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Tacrolimus als „Rescue“-Therapie bei steroid- und ATG-resistenter Abstoßung aber auch bei direktem Umsetzen von Ciclosporin wirksam ist. Dies gilt wohl nicht nur für den kurzfristigen Therapieerfolg, sondern auch noch für die Transplantatfunktion nach 2 Jahren.

In aussichtslosen Fällen wird gelegentlich eine Methode aus den Kinderschuhen der Transplantation wieder aufgegriffen. Über 4 Tage wird das Transplantat mit 6,0 Gy bestrahlt. Es gibt keine Empfehlungen bezüglich Effizienz und Sicherheit dieses Vorgehens.

Ein Beenden der Abstoßungstherapie und Aufgabe des Transplantats ist indiziert bei:

- Schweren Infektionen,
- nach 2- bis 3-maliger, erfolgloser Gabe von OKT3,
- bei hohen anti-Maus-Antikörpertitern,

- bei Abstoßung nach mehr als 90 Tagen bei bereits durchgeführten Steroidpulsen und ATG-Gabe,
- bei nicht mehr durchbluteter Niere („non viable kidney“).

### 13.6.3 Chronische Transplantatabstoßung

Später als ein Jahr nach Transplantation ist die chronische Abstoßung der häufigste Grund des Transplantatverlusts. Die genaue Inzidenz ist aufgrund fehlender, universell akzeptierter Kriterien nicht festlegbar. Klinisch stellt sich der Verdacht bei langsamer Funktionsverschlechterung, steigender Proteinurie und Verschlechterung der Hypertonie.

Die histologischen Veränderungen betreffen Glomeruli, Tubuli, Interstitium und die Blutgefäße. Die Veränderungen der verdickten Gefäßwände ähneln denjenigen bei thrombotischen Mikroangiopathien. An eine MPGN erinnernde, gedoppelte glomeruläre Gefäßwände sind ebenso typisch wie große Glomeruli mit variabel ausgeprägter Sklerose (auch Transplantatglomerulopathie genannt). Interstitiell sieht man eine diffuse Fibrose, gelegentlich Zellinfiltrate und die peritubuläre BM ist gesplittet (Abb. 13-2).

Differenzialdiagnostisch müssen rezidivierende oder neue Glomerulopathien, sowie interstitielle Veränderungen z.B. durch Ciclosporin oder Tacrolimus abgegrenzt werden. Das Muster der im Interstitium abgelagerten extrazellulären Matrixproteine kann bei der Differenzialdiagnose hilfreich sein. Während Ciclosporin induzierte Schäden mit einer Akkumulation von Kollagen-I und -III einhergehen, findet man bei der chronischen Abstoßung eher Kollagen-IVa3 und Laminin- $\beta_2$ .

Bei den Risikofaktoren der chronischen Abstoßung unterscheidet man immunologische und nichtimmunologische Faktoren. Zu den immunologischen Faktoren zählt die Häufigkeit vorausgegangener akuter Abstoßungen, Infektionen, geringe Erhaltungsdosen von Ciclosporin nach dem 1. Jahr sowie ein schlechtes Match. Zu den nichtimmunologischen Faktoren zählen Hypertonie, Hyperfiltration, verzögerte Funktionsaufnahme, Hyperlipidämie und neu aufgetretene oder rezidivierende Nierenerkrankungen.

Für die Therapie der chronischen Abstoßung stehen leider keine spezifischen Medikamente zur Verfügung. Die Behandlung er-



**Abb. 13-2.** Ausschnitt aus einer transplantierten Niere mit Vakuolisierung von Hauptstückepithelien nach Ciclosporingabe. [Aus: Bohle A (1990) Niere und harnableitende Organe. In: Eder M, Gedigk P (Hrsg) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer, Heidelberg]

schöpft sich in einer adäquaten Immunsuppression und strenger Einstellung von Blutdruck und Hyperlipidämie. Ob ACE-Hemmer auf die chronische Transplantatabstoßung einen protektiven Effekt haben (entsprechend dem Funktionserhalt bei chronischer Niereninsuffizienz) ist derzeit Forschungsinhalt.

### 13.6.3.1 Absetzen der Immunsuppression bei terminalem Transplantatversagen

Bei irreversiblen Funktionsverlust des Transplantats muss die Immunsuppression abgesetzt werden. Die Infektionsgefahr aufgrund von Medikamenten und zunehmender Urämie potenziert sich. Mit zunehmender Niereninsuffizienz addiert sich auch die Neurotoxizität von Urämie und Ciclosporin. Beim Absetzen der Immunsuppression kann trotz terminalen Transplantatversagens eine Abstoßung auftreten, die zu einer Nephrektomie zwingen kann. Dies ist besonders bei innerhalb des 1. Jahres eintretendem Transplantatversagen der Fall.

Ein häufig gewähltes Vorgehen ist das sofortige Absetzen von Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin und Mykophenolat gefolgt von einem Ausschleichen der Steroiddosis. Kommt es wiederholt zu Abstoßungskrisen und nimmt das Transplantat an Größe zu, besteht die Gefahr der Transplantatruptur. Nach vorübergehender Restitution einer höheren Steroiddosis muss das Transplantat dann entfernt werden.

## 13.7 Infektionen bei Nierentransplantierten

### 13.7.1 Differenzialdiagnose von Infektionen bei transplantierten Patienten

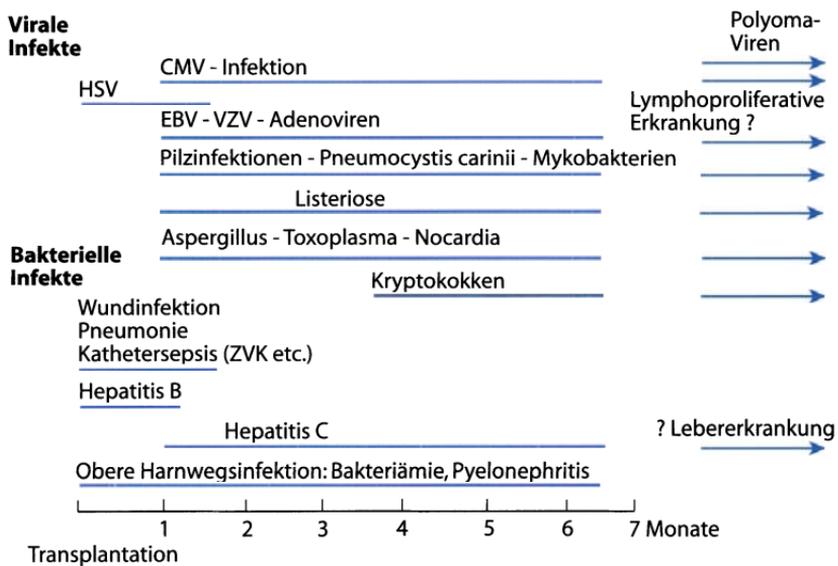
Mindestens eine Infektion im 1. Jahr nach Transplantation erleiden 80% aller Nierentransplantierten. Das Spektrum der Auslöser von Infektionen ist bei immunsupprimierten Patienten um die opportunistischen Keime erweitert. Je stärker die Immunsuppression, desto geringer die Abstoßungsgefahr, aber desto höher auch die Infektanfälligkeit. Je schwächer die Immunsuppression, desto höher die Gefahr einer Abstoßung und desto besser die Infektabwehr. Dabei spielt der Wirkmechanismus einzelner Medikamente eine geringere Rolle als das generelle Ausmaß der Immunsuppression. Infektionen können auch eine Abstoßung triggern, insbesondere bei immunmodulierenden Keimen wie den Herpesviren CMV und EBV, den Hepatitisviren HBV und HCV und natürlich auch HIV. Ehemalige

Peritonealdialysepatienten sind nach Transplantation infektfähiger als Hämodialysepatienten.

Infektionen durch einen bestimmten Erreger haben in der Posttransplantationsphase Zeiträume, in denen sie bevorzugt vorkommen (Abb. 13-3).

Im 1. Monat nach Transplantation kommen die typischen, auch bei nicht Transplantierten auftretenden, postoperativen Infektionen gehäuft vor. Dazu gehören Wundinfektionen durch Bakterien oder Pilze, Pneumonien, Katheterinfektionen etc. Erstaunlicherweise sind trotz der in dieser Zeit maximalen Immunsuppression die opportunistischen Infektionen (*Pneumocystis carinii*, Nocardiose, Listeriose) selten.

Zwischen 4 Wochen und 6 Monaten nach Transplantation kommen Infektionen mit immunmodulierenden Viren – insbesondere



**Abb. 13-3.** Zeitplan für das Auftreten von Infektionen nach Nierentransplantation. *CMV* Zytomegalievirus, *HSV* Herpes-simplex-Virus, *EBV* Epstein-Barr-Virus, *VZV* Varizella-zoster-Virus; evtl. Zusammenhang zwischen der EBV-Infektion und der lymphoproliferativen Erkrankung, Pfeile deuten Erkrankungen zwischen 6 Monaten und 2 Jahren nach TPL an, „?“ Infektionen mehr als 2 Jahre nach TPL. [Mod. nach Rubin RH (1994) Infection in the organ transplant patient. In: Rubin RH, Younh LS (eds) Clinical approach to infection in the compromised host. Plenum Press, New York]

CMV – besonders häufig vor. Diese können den Boden für eine weitere Infektion bereiten. In dieses Intervall fallen auch Infektionen durch HSV, HZV, Hepatitisviren, Mykobakterium tuberculosis und EBV. EBV kann die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen induzieren.

Infektionserkrankungen, die später als 6 Monate nach Transplantation auftreten, entsprechen bezüglich der Erreger weitgehend den die allgemeine Bevölkerung betreffenden Infektionen. Es gibt jedoch auch chronische Virusinfekte, die dann erst klinisch manifest werden (AIDS, chronische Hepatitis, lymphoproliferative Erkrankungen nach EBV, Chorioretinitis durch CMV).

Die meisten Zentren verabreichen bereits bei der Transplantation eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit breitem Wirkspektrum, sowie ein CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir. Trimethoprim-Sulfamethoxazol wird zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten und speziell zu Pneumocystisprophylaxe eingesetzt. Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, Anomalien der ableitenden Harnwege oder neurogener Blasenentleerungsstörung wird es als Dauerantibiose verabreicht. Alternativ können Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxazin, Ofloxazin) eingesetzt werden.

### 13.7.2 Zytomegalie (CMV)

Das Zytomegalievirus ist eines der 4 Herpesviren. Die Infektionsrate der Bevölkerung mit CMV steigt mit dem Alter bei insgesamt hoher Durchseuchungsrate. Die Transfusion von Blut ist eine potenzielle Infektionsquelle, der Gebrauch von Leukozytenfiltern kann die Virustransmission deutlich verringern. Mehr als 2/3 aller Spender und Empfänger von Organtransplantaten haben Antikörper gegen CMV als Zeichen einer durchgemachten, wenn auch klinisch vielleicht nicht manifesten Infektion. Man unterscheidet eine **CMV-Infektion** von einer **CMV-Erkrankung**. Von Infektion spricht man bei:

- Serokonversion von IgG zu IgM,
- einem 4fachen Anstieg des IgG-Titers,
- Nachweis von CMV-Antigen in infizierten Zellen,
- Isolation des Virus aus Kulturen.

### 13.7.2.1 Klinik

**CMV-Erkrankung** bedeutet das Auftreten von klinischen Symptomen wie Fieber, Leukopenie und Organmanifestationen (z. B. Pneumonie, Hepatitis, Pankreatitis, Kolitis, Meningoenzephalitis). Eine symptomatische CMV-Infektion tritt meist zwischen 1–4 Monaten nach Transplantation auf, die CMV-Chorioretinitis gelegentlich auch später. Kardinalsymptom ist eine Leukopenie, die bei Protokollen mit Azathioprin zu einer Dosisreduktion oder Umsetzen auf Mykophenolat zwingt. Die häufigste klinische Manifestation ist ein der Mononukleose ähnliches Bild mit Fieber, Myalgien, Arthralgien, Schwäche, Leukopenie, milder Lymphozytose und gelegentlich leichtem Transaminasenanstieg.

Unter CMV-induzierter Transplantatglomerulopathie versteht man ein klinisches Bild mit verschlechterter Transplantatperfusion und akuter Tubulusnekrose. Dieses Syndrom ist weder in seiner klinischen Signifikanz, noch in seiner Abgrenzung von einer durch eine CMV-Infektion getriggerten Abstoßung, noch in seiner Häufigkeit gesichert.

### 13.7.2.2 Therapie

Die Behandlung richtet sich insgesamt nach der Schwere der Erkrankung. OKT3 muss abgesetzt, Azathioprin reduziert und ggf. durch Mykophenolat ersetzt werden. Die i.v.-Gabe von Ganciclovir wird an die Nierenfunktion angepasst. Man behandelt normalerweise über 3 Wochen und verabreicht ggf. ergänzend Hyperimmunglobulin (s. unten). Eine gleichzeitige Infektion mit opportunistischen Keimen (*Pneumocystis carinii*, Nocardiose, Listeriose) muss ausgeschlossen werden.

#### **Prophylaxe**

Eine CMV-Prophylaxe ist insbesondere in folgenden Situationen wichtig:

- Bei der Transplantation von Organen CMV-positiver Spender auf CMV-negative Empfänger zur Vermeidung einer Neuinfektion,
- bei CMV-positiven Empfängern zur Vermeidung einer Reaktivierung,

- bei CMV-positiven Empfängern und CMV-positiven Spendern zur Vermeidung einer Infektion mit einem anderen Virussubtyp.

Die meisten Zentren geben derzeit Ganciclovir als Prophylaxe. Da die Bioverfügbarkeit oralen Ganciclovirs nicht besonders gut ist, wird primär die i.v.-Applikation gewählt, evtl. gefolgt von einer oralen Therapie. Aciclovir vermindert zwar auch die Erkrankungsrate aber im Unterschied zu Ganciclovir ist die Infektionsrate unverändert. Valaciclovir – eine Weiterentwicklung von Aciclovir – hat interessanterweise im Unterschied zu letzterem gute prophylaktische Wirkung gegen CMV und eine bessere Bioverfügbarkeit als Ganciclovir.

Eine CMV-Prophylaxe mit CMV-Hyperimmunglobulin (Cytoglobin, Cytotect Biotest) existiert bereits seit den 1980er Jahren. Eine Infektion wird zwar nicht verhindert, aber die Rate an CMV-Erkrankungen, an parasitären oder pilzinduzierten Superinfektionen sowie an Leukopenie wird signifikant reduziert.

### 13.7.3 Hepatitis C

Veränderungen der Leberwerte findet man bei 7–24% von Organempfängern. Leberversagen ist die Todesursache bei 8–28% nierentransplantierten Patienten. Etwa 50% der Lebererkrankungen bei Nierentransplantierten wird durch HCV verursacht, der Rest durch HBV, CMV, EBV, Medikamentennebenwirkung (Azathioprin, Ciclosporin A), Alkohol oder Häm siderose.

Empfänger HCV-positiver Organe entwickeln 4-mal so häufig eine Hepatitis. Die Auswirkung auf die Überlebensrate sowie die Transplantatüberlebensrate ist jedoch umstritten. Britische und amerikanische Untersuchungen zeigten, dass die Nierentransplantation auch beim anti-HCV-positiven Patienten der Dialysebehandlung überlegen ist. Bei der Transplantation zwischen HCV-positivem Spender und Empfänger können gleiche oder unterschiedliche Genotypen des HC-Virus vorliegen. Nach aktueller Datenlage hat dies keine Auswirkung auf die Schwere einer Hepatitis. HCV-positive Empfänger entwickeln signifikant häufiger eine – meist chronisch aktive – Hepatitis. Selten kommt es auch zu einer rasch progredienten, mit Cholestase und schwerer Fibrose einhergehenden sog. „fibrosierenden cholestatischen Hepatitis“.

### 13.7.3.1 Diagnostik

Endgültige Sicherheit über den HCV-Status des Spenders gibt nur der RNA-Test, auch die ELISA-Systeme der 2. Generation haben noch eine geringe Rate falsch-positiver Ergebnisse. Eine Leberbiopsie zur Bestimmung des Ausmaßes der Hepatitis ist sehr gut geeignet, die Qualität der prognostischen Aussage bezüglich des Verlaufs nach Transplantation bei anti-HCV-positiven Patienten zu verbessern. Für die Prognose bei normaler Leberhistologie fehlen Studien. Bei ausgeprägten Leberparenchymschäden, die bei Dialysepatienten auch bei fast normalen Transaminasen vorkommen können, sollte die Indikation zur Transplantation mit Vorsicht gestellt werden.

### 13.7.3.2 Therapie

Nierengesunde Patienten mit Hepatitis C können mit Interferon- $\alpha$  und bei einer Kreatinin-Clearance  $>50$  ml/min zusätzlich mit Ribavirin behandelt werden. Da die Gabe von Zytokinen Abstoßungen triggert, ist eine Nierentransplantation eine Kontraindikation für Interferon- $\alpha$ . Derzeit wird die Auswirkung einer Interferon- $\alpha$ -Therapie bei Dialysepatienten mit Hepatitis C vor Nierentransplantation auf das Auftreten eines Rezidiv der Erkrankung nach Transplantation untersucht. Ribavirin kann bei ausreichender Transplantatnierenfunktion die Viruslast mindern.

## 13.7.4 Hepatitis-C-induzierte Nierenerkrankungen bei Nierentransplantierten

Proteinurie beim Nierentransplantierten mit HCV-Infektion kann auf eine HCV-assoziierte Erkrankung des Transplantats hinweisen. Beschrieben sind:

- Membranproliferative Glomerulonephritis,
- membranöse Glomerulonephritis,
- thrombotische Mikroangiopathie/HUS,
- FSGS,
- akute Transplantatglomerulopathie,

- chronische Transplantatglomerulopathie,
- Abstoßung (umstritten).

Die Diagnose einer HCV-assoziierten Transplantaterkrankung wird histologisch gestellt. Therapeutische Erfahrungen mit Interferon- $\alpha$  sind auch für die HCV-assoziierte Transplantaterkrankung aufgrund der Triggerung von Abstoßungen ungünstig. Erfahrungen mit Ribavirin sind für HCV-assoziierte Glomerulopathien nur bei Lebertransplantierten mit rekurrenter Hepatitis C beschrieben, nicht für Nierentransplantierte. Unter Ribavirin sank zwar die Proteinurie, die Virämie nahm jedoch nicht ab. Dies spricht für einen von der Viruslast unabhängigen glomerulären Pathomechanismus.

### 13.7.5 Harnwegsinfektionen nach NTPL

Harnwegsinfektionen sind mit 30–40% die häufigsten Infektionen nach Nierentransplantation. Sie werden meist durch gramnegative Enterokokken ausgelöst, gelegentlich auch durch *Corynebacterium urealyticum*. Letzteres ist schwer zu isolieren und resistent gegenüber den üblicherweise zur Behandlung von Harnwegsinfekten eingesetzten Antibiotika. Die Behandlung muss mit Vancomycin erfolgen.

Neben den üblichen Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion kommen nach Nierentransplantation noch weitere prädisponierende Faktoren wie Dauerkatheter, Ureterläsionen und Immunsuppression hinzu. Auch an Infektionen der verbliebenen Eigennieren z. B. durch vesikoureteralen Reflux oder Steine muss gedacht werden.

Noch während des stationären Aufenthalts auftretende Harnwegsinfekte weisen meist einen schweren Verlauf auf. In 90% der Fälle ist das Transplantat infiziert, bei 10% findet sich eine Bakteriämie. Es muss auf jeden Fall initial parenteral behandelt werden.

Bis 3 Monate nach Transplantation ambulant auftretende Harnwegsinfekte können zwar oral behandelt werden, die Therapie sollte jedoch für 6 Wochen durchgeführt werden. Später gleicht sich der Verlauf von Harnwegsinfekten immer mehr denen der Normalbevölkerung an. Gehäufte Harnwegsinfekte sind mit einem erhöhten Risiko chronischer Abstoßung assoziiert, sodass aggressive Diagnostik und Therapie indiziert sind (s. auch Kap. 4 „Harnwegsinfektionen bei Nierentransplantierten“).

## 13.8 Rezidiv der Grunderkrankung

### 13.8.1 Anti-GBM-Glomerulonephritis – Goodpasture-Syndrom

Die Antikörperproduktion bei diesem Krankheitsbild ist normalerweise selbstlimitierend. Nach dem Verschwinden der Antikörpertiter (meist 1 Jahr) ist die Rezidivrate verschwindend gering. Allerdings findet man in bis zu 50% der transplantierten Organe lineare IgG-Ablagerungen an der glomerulären Basalmembran. Bei nach Verschwinden der Antikörper transplantierten Patienten mit Rezidiv findet man gehäuft Hämaturie und Proteinurie, der Transplantatverlust ist jedoch gering.

Patienten mit Alport-Syndrom können nach Nierentransplantation eine „De-novo“-anti-GBM-Glomerulonephritis entwickeln. In ihren Eigennieren ist das Goodpasture-Antigen nicht nachweisbar, sodass eine „gesunde“ Spenderniere sozusagen ein Goodpasture-Mismatch mit sich bringt, gegen welches dann vom Empfänger Antikörper produziert werden.

### 13.8.2 IgA-Glomerulonephritis

Die Rezidivrate der IgA-Glomerulonephritis liegt bei etwa 50%, wobei Lebendspenden häufiger Rezidive erfahren (bis zu 83%). Nicht jede histologische Läsion führt zu klinischen Symptomen. Der Verlauf ist ähnlich den IgA-Glomerulonephritiden in nativen Nieren langsam, die Transplantatverlustrate durch das Rezidiv ist gering (etwa 75% 5-Jahres-Transplantatüberleben). Lebendspenden werden daher als ethisch akzeptabel erachtet. Ciclosporin A hat keinen Einfluss auf Häufigkeit, Schwere und Verlauf der Rezidive. Insgesamt ist das Transplantatüberleben (Leichenniere) von Patienten mit IgA-Glomerulonephritis vermutlich besser als bei anderen Grunderkrankungen.

### 13.8.3 Fokal segmentale Glomerulosklerose

Hier liegt die Rezidivrate bei etwa 20%. Es existieren jedoch Abgrenzungsprobleme zu den sekundären Glomerulosklerosen. Patienten <20 Jahren mit rasch progredienter Niereninsuffizienz durch FSGS, haben im Transplantat eine Rezidivrate von fast 50% und sind oft nach etwa 3 Jahren erneut dialysepflichtig. Das Rezidiv präsentiert sich oft mit nephrotischer Proteinurie. Die Patienten erleiden häufig akute Abstoßungen und ein ANV in der 1. Woche nach Transplantation. Ein Rezidiv im Ersttransplantat erhöht das Risiko eines Rezidivs in Folgetransplantaten. Geschwindigkeit und Kontinuität der Rezidive lässt einen im Serum zirkulierenden pathogenen Faktor vermuten. Temporäre Verbesserungen der Proteinurie nach Behandlung mit Proteinadsorptionsssäulen (Plasma-separation) unterstützen diese These.

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs sollte bei der aggressiven Form der FSGS und bei Patienten mit FSGS-Rezidiv im Ersttransplantat keine Lebendspende durchgeführt werden.

### 13.8.4 Membranoproliferative Glomerulonephritis

Eine membranoproliferative Glomerulonephritis rezidiert häufig im Transplantat. Bei Typ I in 20–30%, bei Typ II in 50–100% der Fälle. Für den seltenen Typ III liegen nur Einzelfallstudien mit Rezidiven vor. Klinisch zeigt sich eine Proteinurie und bei Typ I auch häufig Hämaturie. Rezidive bei Typ I führen in 30–40%, bei Typ II in 10–20% (mindestens) zum Transplantatverlust. Eine effektive Therapie ist nicht bekannt. Eine Hepatitis-C-assoziierte MPGN kann ebenfalls im Transplantat auftreten.

### 13.8.5 Membranöse Glomerulonephritis

Die membranöse Glomerulonephritis rezidiert eher selten (3–5%). Betroffen sind hauptsächlich Patienten mit rasch progredientem Verlauf der primären Erkrankung. Die Rezidive treten nach etwa 10 Monaten auf und führen bei 30–50% zum Transplan-

tatverlust. Häufiger als das Rezidiv ist eine mit chronischer Abstoßung assoziierte membranöse „De-novo“-Glomerulonephritis, die 18–21 Monate nach TPL auftritt und klinisch als Proteinurie auffällt.

### 13.8.6 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

HUS-Rezidive im Transplantat sind für 20–50% der Patienten beschrieben worden. Unklar ist jedoch, wie hoch der Anteil sekundärer hämolytisch-urämischer Syndrome durch vaskuläre Abstoßung oder Ciclosporintherapie ist. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind infektiöse Diarrhö, primäres HUS vom autosomal-rezessiven Typ, höheres Alter, Lebendspende, Gabe von Ciclosporin oder Tacrolimus und kurzes Intervall zwischen primärem HUS und Transplantation.

Therapeutisch kann sowohl ATG als auch Ciclosporin (mit Vorsicht) eingesetzt werden. Plasmapherese wurden ebenfalls erfolgreich eingesetzt. Beim Auftreten eines HUS unter Ciclosporin sollte die Cyclosporindosis reduziert werden. Vermutlich gilt gleiches für die extrem selten vorkommende TTP. Ein hämolytisch-urämisches Syndrom im Transplantat bei anderer Grunderkrankung ist meist mit Ciclosporintoxizität, akuter vaskulärer Abstoßung oder HIV assoziiert. Prophylaktisch kann niedrig dosierte Acetylsalicylsäure oder Dipyridamol verabreicht werden.

### 13.8.7 Sklerodermie

Bisher sind nur etwa 80 Fälle von Nierentransplantation bei Sklerodermieerkrankung beschrieben. Die Transplantatüberlebenszeit ist kürzer als bei anderen Grunderkrankungen, nach 5 Jahren beträgt sie z. B. nur 47%. Die Rezidivrate ist aufgrund der Ähnlichkeit der renalen Sklerodermieläsionen mit den Veränderungen bei vaskulärer Abstoßung schwer einzuschätzen. Sie wird in der Literatur mit 20% angegeben und hat meist einen aggressiven Verlauf.

### **13.9 Chirurgische und urologische Probleme nach Nierentransplantation**

Die meisten chirurgischen und auch urologischen Probleme treten relativ früh nach Transplantation, oft noch während der stationären Nachbehandlung auf. Revisionen sollten vorzugsweise im Transplantationszentrum vorgenommen werden. Die wichtigsten Komplikationen sind:

- Lymphozele,
- Transplantatarterienstenose,
- Nahtinsuffizienz,
- Thrombose der Transplantatarterie oder -vene,
- obstruktive Uropathie durch Ureterstenosen (z. B. an der Insertionsstelle ins Blasendach, durch Ischämie des Ureters oder durch Blutkoagel),
- Refluxnephropathie bei kurzer Verlaufsstrecke des Ureters im Blasendach,
- Urinfistel mit oder ohne Urinom.

Lymphozelen sind Lymphansammlungen in unmittelbarer Umgebung des Transplantates. Sie kommen durch die Eröffnung von Lymphgefäßen sowohl des Transplantates als auch der iliakalen Lymphstränge des Empfängers zustande. Sie können Lymphabflussstörungen der unteren Extremität verursachen, Druck auf Ureter, Transplantatarterie und/oder Transplantatvene ausüben und sich infizieren. Diagnostisch stehen neben der Sonographie die Lymphographie der unteren Extremitäten und bei Infektion das Leukozytenszintigramm zur Verfügung. Die Therapie besteht z. B. in einer Marsupialisation ins Peritoneum.

### **13.10 Internistische Komplikationen nach Nierentransplantation**

#### **13.10.1 Hypertonie**

Etwa 60–80% der Nierentransplantierten entwickeln eine Hypertonie. Die häufigsten Ursachen sind:

- Verzögerte Funktionsaufnahme,
- Leichenniere von hypertensivem Spender (oder Spender mit positiver Familienanamnese),
- Hyperreninismus der verbliebenen Eigennieren,
- Ciclosporin- und Steroidtherapie,
- Transplantatarterienstenose,
- Salz- und Wasserretention,
- Grunderkrankungsrezidiv oder „de novo“ Glomerulonephritis im Transplantat.

Hochdruck unmittelbar nach TPL kann auch für Transplantatfehlfunktion, Ischämie oder Ciclosporintoxizität sprechen. Seit der Einführung von Ciclosporin ist auch die Inzidenz von Hypertonie nach Herz- oder Knochenmarktransplantation gestiegen.

#### 13.10.1.1 Transplantatarterienstenose

Die Inzidenz der Transplantatarterienstenose ist aufgrund veränderter chirurgischer Techniken rückläufig. Typisch für eine renovaskuläre Hypertonie durch Transplantatarterienstenose sind ein schwer einstellbarer Blutdruck, plötzliche Blutdruckentgleisungen evtl. mit Kreatininanstieg, in schweren Fällen Lungenödem oder akutes Nierenversagen. Auslöser oder erschwerend kann die Gabe von ACE-Hemmern sein.

Diagnostisch gewinnt die Kernspinoangiographie mit Flussmessung in der Arterie und im Parenchym neben der konventionellen Angiographie zunehmende Bedeutung (s. auch Kap. 17 „Arterielle Hypertonie“, Kap. 2 „Nephrologische Diagnostik“). Die MR-Angiographie mit Flussmessung ist mit fast 100% Sensitivität und Spezifität als Screeningmethode der stark untersucherabhängigen Duplexsonographie leicht überlegen. Die Captoprilszintigraphie hat eine deutlich geringere Sensitivität.

#### **Therapie der Transplantatarterienstenose**

Therapeutisch kann eine Angioplastie mit oder ohne Stent oder eine offene chirurgische Korrektur erfolgen. Die PTA hat eine Erfolgsquote von etwa 80% bei 20% Rezidivrate. Ist eine Abknickung (Kinking) ursächlich für die Engstelle, ist die PTA ohne Stent nutz-

los. Stents waren ebenfalls erfolgreich bei Rezidivstenosen. Die offene, chirurgische Korrektur ist aufgrund des narbigen Umfeldes schwierig (60–90% Erfolg) und sollte nur bei persistierender Hypertonie und anastomosennaher Stenose eingesetzt werden.

### 13.10.1.2 Antihypertensive Therapie bei Nierentransplantation

Die Zielsetzung antihypertensiver Therapie nach Transplantation ist neben der Vermeidung von Endorganschäden natürlich der Erhalt der Transplantatfunktion. Wenn ein Blutdruckanstieg nicht durch eine Abstoßung ausgelöst wurde, kann vorsichtige Reduktion von Ciclosporin den Blutdruck verbessern.

Kalziumantagonisten werden besonders gerne eingesetzt, da sie die cyclosporininduzierte Vasokonstriktion aufheben können. Hinzu kommt die unter Therapie mit Diltiazem mögliche Dosisreduktion von Ciclosporin A. Eine Verbesserung des Langzeitüberlebens des Transplantats durch Gabe von Kalziumantagonisten ist allerdings nicht bekannt.

Die Gabe von ACE-Hemmern nach Transplantation hat verschiedene Aspekte. Bei hypertensiven, proteinurischen Transplantierten reduzieren sie die Proteinurie. Die Senkung des Hämatokrits ist oft erwünscht, da viele Nierentransplantierte unter einer Erythrozytose leiden. In Synergie mit Ciclosporin können ACE-Hemmer jedoch gefährliche Hyperkaliämien erzeugen.

Selten ist eine Nephrektomie der Eigennieren zur Blutdruckkontrolle indiziert.

## 13.10.2 Stoffwechselstörungen

### 13.10.2.1 Lipide

Trotz normalisierter Nierenfunktion weisen viele Nierentransplantierte eine Lipidstoffwechselstörung – meist Hypertriglyzeridämie – auf. Diese wird hauptsächlich durch Steroide verursacht. Mechanismen sind eine periphere Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, erhöhte hepatische Synthese von VLDL aber auch die Verminderung der ACTH-Freisetzung. Auch Ciclosporin und Tacrolimus führen dosisabhängig zu einer Dyslipidämie.

Therapeutisch stehen Diät, Gewichtsabnahme und Versuch der Steroidreduktion im Vordergrund. Bei LDL-Spiegeln >160 mg/dl, bzw. hohem kardiovaskulären Risiko bereits bei 130–160 mg/dl ist eine niedrige dosierte Therapie mit Pravastatin auch bei gleichzeitiger Ciclosporin-gabe vermutlich vertretbar. Eine solche Therapie sollte auf jeden Fall erst nach Rücksprache mit der zuständigen Transplantationsambulanz begonnen werden.

### 13.10.2.2 Knochenstoffwechsel, Osteoporose

Eine erfolgreiche Transplantation kann viele der durch die terminale Niereninsuffizienz hervorgerufenen Knochenstoffwechselstörungen beheben. Die Plasmaspiegel von Phosphat, AP,  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Parathormon fallen, die Kalzifikationen nehmen ab. Aluminiumosteopathie, Hyperparathyreoidismus,  $\beta_2$ -Ablagerungen und diabetische Knochenstörungen können jedoch persistieren.

Die Persistenz eines Hyperparathyreoidismus ist häufig. Sie beruht meist auf einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, die Jahre bis zur Rückbildung benötigen kann. Adenome sind selten. Die etwa 10 Tage nach TPL auftretende Hyperkalzämie beruht auf der Resorption von Gewebekalzifikationen und der normalisierter Vitamin-D-Produktion (Albuminanstieg?). In Extremfällen kann eine Kalziphylaxie auftreten. Sinken Kalzium u. Parthormon nach 1 Jahr nicht ab (Kalzium >3,1 mmol/l), muss eine Parathyreidektomie erwogen werden.

Die Rückbildung der Aluminiumosteopathie nach Transplantation ist auch durch Dauertherapie mit Desferal nicht zu erreichen.

Hypophosphatämie nach Transplantation wird durch Hyperparathyreoidismus oder durch tubulären renalen Phosphatverlust verursacht. Folgen sind Muskelschwäche und Osteomalazie.

Die Progression der  $\beta_2$ -Amyloidose wird durch erfolgreiche Transplantation unterbrochen, da wieder ausreichend  $\beta_2$ -Mikroglobulin renal eliminiert wird. Alte Knochenzysten bleiben jedoch bestehen.

**Osteopenie** und **Osteonekrosen** sind die beiden wichtigsten Knochenkomplikationen nach Transplantation. Ursächlich sind fortbestehende Störungen des Kalziumstoffwechsels und die Auswirkungen der Immunsuppressiva – insbesondere der Steroide –

auf den Mineralstoffwechsel. Zwar konnte durch Ciclosporin die Steroiddosis gesenkt werden, die längere Lebensdauer führt jedoch zu einer höheren Gesamtdosis an Steroiden.

Die Inzidenz osteopenisch bedingter Frakturen bei Nierentransplantierten beträgt bis zu 22%. Der Verlust der Knochenmasse ist kurz nach Transplantation am höchsten. Nach etwa 1,5 Jahren liegt die Knochendichte von 60% der Patienten unterhalb der Frakturschwelle. Mit Hilfe der DEXA (Dual-Energy-X-ray-Absorptionsosteometrie) können Verlaufskontrollen der Knochendichte durchgeführt werden. Als klinische Meßgröße gilt die Desoxypyridinolinausscheidung im Morgenurin.

Therapieindikation besteht bei rascher, initialer Abnahme der Knochendichte. Diese führt klinisch zu Knochenschmerzen und Frakturen. Die Bedeutung von Immobilisation auf die Verschlechterung der Knochensituation ist immens. Therapieoptionen sind neben Minimierung der Steroiddosis die Gabe von Kalzium, Vitamin D, Kalzitonin oder Biphosphonaten (s. auch Kap. 12 „Nierenersatztherapie“).

Osteonekrosen treffen meist die gewichtstragenden Knochen. Häufig treten mehrere Nekrosen gleichzeitig auf. Die Inzidenz beträgt mehr als 15% in den ersten 3 Jahren. Auch hier sind Steroide ursächlich beteiligt. Die sensitivste Methode zur Belegung des klinischen Verdachts (Schmerzen) ist die Magnetresonanztomographie im T1-gewichteten Bild. Die Sensitivität des Knochenszintigramms ist deutlich geringer, jedoch dem einfachen Röntgenbild noch überlegen. Die Therapie ist chirurgisch (Gelenkersatz, Stabilisierung). Osteonekrosen sind irreversibel.

Ciclosporin kann zu Knochenschmerzen führen, die auf Kalziumantagonisten sehr gut ansprechen.

### 13.10.2.3 Harnsäurestoffwechsel

Nach Nierentransplantation ist hauptsächlich bei Ciclosporin-behandelten Patienten die renale Harnsäureausscheidung vermindert, was zu Hyperurikämie und gelegentlich zu Gichtarthropathien führt. Dies steht im Gegensatz zur Hämodialysebehandlung, dort sind Gichtanfälle trotz Hyperurikämie sehr selten. Auch Patienten

mit Gichtanamnese berichten, dass sie seit der Dialysepflichtigkeit seltener Gichtanfälle erleiden.

Die Behandlung von Hyperurikämie und Gicht unterliegt beim Nierentransplantierten einigen Besonderheiten. Zur Behandlung des Gichtanfalls ist Colchicin in einer Dosierung von 0,15–0,6 mg/1-mal/24 h das Mittel der Wahl, vorausgesetzt die Nierenfunktion ist normal oder nur gering eingeschränkt. Die hepatische Clearance von Colchicin ist durch die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus vermindert, höhere Dosen führen zu einer meist schleichend beginnenden Myoneuropathie. Die gut antiphlogistisch wirksamen, nichtsteroidalen Antiphlogistika können unter strenger Kontrolle des Serumkreatinins und ausreichender Hydrierung für wenige Tage eingesetzt werden. Ein Anheben der Steroiddosis für einige Tage (z. B. auf 20–30 mg Prednison/24 h) ist ebenfalls wirksam.

Wird der Abbau des aktiven Azathioprinmetaboliten 6-Mercaptopurin durch Allopurinol gehemmt, kumuliert die Substanz und das Risiko einer Knochenmarkssuppression steigt. Wird bei schweren Gichtfällen Allopurinol eingesetzt, so muss die Azathioprin-dosis um mindestens 50% reduziert werden und engmaschige Leukozytenkontrollen erfolgen. Besser ist es jedoch, von Azathioprin auf Mykophenolat umzusetzen. Bei normaler Transplantatfunktion und fehlender Steinanamnese können auch Urikosurika eingesetzt werden, bei manchen muss allerdings die Ciclosporindosis angepasst werden. Interessanterweise hat Losartan ebenfalls urikosurische Eigenschaften.

### 13.10.3 Erythrozytose

Etwa 10–15% der Nierentransplantierten haben eine Erythrozytose mit Hämatokritwerten >50%. Risikofaktoren sind Rauchen, Diabetes mellitus und ein Verlauf ohne Abstoßung. Erythropoetin-spiegel können dabei niedrig, normal oder hoch sein. Ursache sind verschiedene Wachstumsfaktoren und Bindungsproteine, welche die Sensitivität gegenüber Erythropoetin verändern. Die Erythrozytose kann mit ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten oder Theophyllin effektiv behandelt werden, wobei letzteres aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite fast nie eingesetzt wird.

### 13.10.4 Entwicklung von Neoplasmen nach Nierentransplantation

Die Erhaltungssimmunsuppression nach Organtransplantation ver-hundertfacht das Risiko an einem Neoplasma zu erkranken. Beson-ders häufig treten Hauttumoren (meist Spinaliome, selten Melano-me), Non-Hodgkin-Lymphome, „In-situ“-Zervixkarzinome, Vulva- und Perinealkarzinome, Nierenzellkarzinome (sowohl der Eigen-nieren als auch der Transplantatniere), hepatobiliäre Karzinome und verschiedene Sarkome (Kaposi-Sarkome) auf.

Die Inzidenz vieler in der Normalbevölkerung häufig vorkom-mender Tumoren ist nicht verändert (Lunge, Prostata, Kolon, inva-sive Uteruskarzinome). Das Risiko eines Mammakarzinoms ist so-gar 25–30% niedriger. Karzinome treten gehäuft bei etwa 40 Jahre alten Patienten ca. 5 Jahre nach Transplantation auf. Vulva- und Perinealkarzinome treten bevorzugt nach etwa 10 Jahren, andere Karzinome nach etwa 5 Jahren, Lymphome nach etwa 2,5 Jahren und das Kaposi-Sarkom nach etwas weniger als 2 Jahren auf.

Hauttumoren treten bevorzugt an sonnenlichtexponierten Haut-arealen auf und sind mit der Häufigkeit der Sonnenexposition kor-reliert. Es gibt einige Besonderheiten bezüglich Hauttumoren bei Transplantierten:

- Das Spinaliom ist häufiger als das Basaliom,
- das Merkel-Zellkarzinom ist häufiger,
- die Tumoren treten in jüngerem Alter auf, wachsen aggressiver und rezidivieren oft nach Resektion.

Bei Nierentransplantierten ist die Inzidenz eines Karzinoms in den Eigennieren 100fach erhöht. Bis auf die spezifische Erhöhung des Ri-sikos einer lymphoproliferativen Erkrankung durch EBV und des Ka-posisarkoms durch HSV-8, ist die Entwicklung der anderen Tumoren wohl am ehesten von der Gesamtimmunsuppression abhängig.

Therapeutisch kann beim Lymphom die Beendigung der Im-munsuppression und beim Kaposi-Sarkom die Reduktion von Ci-closporin zu einem Verschwinden des Tumors führen. Solide Tu-moren werden nach den sonst üblichen Standards und Schemata behandelt. Bei der Durchführung von Chemotherapien muss Aza-thioprin aufgrund der Knochenmarkssuppression meist abgesetzt werden.

Stellt man bei dem Spender später eine Tumorerkrankung fest, so entwickelten in einer Studie die Hälfte der Empfänger ein Malignom. Ciclosporin scheint die Tumorprogression und Invasion über die reine Immunsuppression hinaus zu stimulieren.

Bestand beim Empfänger ein Karzinom, so ist nach TPL in 22–27% mit Rezidiven zu rechnen. Bei Tumoren mit niedrigem Risiko (zufällig entdecktes Nierenzellkarzinom, „In-situ“-Karzinome, Basaliom und niedriggradiger Blasen-tumor) braucht keine Wartezeit bis zu einer Transplantation eingelegt zu werden. Bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko sollte mehr als 2 Jahre gewartet werden (malignes Melanom, Mammakarzinom, kolorektales Karzinom).

#### 13.10.4.1 Lymphoproliferative Erkrankungen

Lymphoproliferative Erkrankungen treten nach Organtransplantation 30- bis 50-mal häufiger auf, ihre Inzidenz beträgt 1%. Ihre Verläufe und Verteilung unterscheiden sich von denen der Normalbevölkerung.

Zum Beispiel sind normalerweise ca. 2/3 der Lymphome Non-Hodgkin-Lymphome, bei Transplantierten dagegen sind es 93%. Extranodales Auftreten, Beteiligung des zentralen Nervensystems und Infiltration des Transplantats sind häufig. EBV-induzierte B-Zellproliferation spielt eine wichtige ursächliche Rolle.

Insgesamt kommen **3 Formen der EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen** bei Transplantierten vor.

- In 55% der Fälle eine gutartige polyklonale B-Zell-Lymphoproliferation mit mononukleoseartigem Krankheitsbild und normalen zytogenetischen Parametern ohne Hinweis auf maligne Transformation.
- Bei etwa 30% liegt das gleiche mononukleoseartige Bild auch mit polyklonalen B-Zell-Proliferationen, allerdings mit Zeichen früher maligner Zellentartung vor.
- Am seltensten ist ein ausschließlich extranodales Wachstum solider Tumoren von monoklonaler B-Zell-Herkunft mit malignen Charakteristika in der Zytogenese.

Es gibt jedoch auch Lymphome ohne EBV-Assoziation, d.h. eine negative EBV-Serologie gibt keine Sicherheit. Eine nach Transplan-

tation erworbene EBV-Infektion stellt aufgrund der fehlenden Immunität ein größeres Risiko dar als eine vorbestehende Infektion. Weitere Risiken für eine lymphoproliferative Erkrankung sind Therapiezyklen mit OKT3 oder ein sogenannter CMV-Mismatch (Spender positiv, Empfänger negativ).

Alle 3 Risikofaktoren zusammen – fehlende EBV-Immunität, CMV-Mismatch, OKT3-Gabe – erhöhen das Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung um den Faktor 654.

Das Ausmaß der Immunsuppression spielt ebenfalls eine Rolle. Die Entwicklung der lymphoproliferativen Erkrankung findet hauptsächlich im 1. Jahr statt, denn zu diesem Zeitpunkt ist die totale Immunsuppression am höchsten.

Die Diagnose einer EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen setzt höchste Aufmerksamkeit und Misstrauen allen Auffälligkeiten gegenüber voraus. Sie wird gestellt, wenn aus dem Tumor entnommenes Gewebe lymphoid ist und folgende Bedingungen erfüllt, die in einer Konsensuskonferenz festgelegt wurden:

- EBV-Infektion in vielen Zellen,
- mono- oder oligoklonale Zellpopulationen,
- Zerstörung der normalen Gewebestruktur durch den lymphoproliferativen Prozess.

Durch eine perioperative Gabe von **Ganciclovir** sowie Reduktion der **Tacrolimus**dosis konnte bei Hochrisikopatienten mit EBV-Mismatch die Inzidenz der EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen signifikant gesenkt werden. Angeregt durch retrospektive Analysen wird derzeit die prophylaktische Gabe von Ganciclovir parallel zu OKT3 getestet.

Neue Entwicklungen umfassen die Gabe von **B-Zell-Antikörpern**, ein in Pilotstudien bereits erfolgreich eingesetztes Therapieprinzip. Die Immuntherapie mit lymphokinaktivierten, **autologen Killerzellen** ist noch umstritten. Die **Infusion von Spenderleukozyten** unter der Rationale des Vorhandenseins von gegen EBV-sensibilisierten zytotoxischen T-Zellen in den Leukozytenseparationen hatte dagegen bei 3 von 5 Knochenmarktransplantierten einen 10- bis 16-monatigen Teilremissionserfolg.

Bezüglich der **Photochemotherapie** gibt es noch keine Empfehlungen, lediglich positive Erfahrungen bei Lungentransplantationen. Es werden photosensibilisierende Substanzen verabreicht, die

sich bevorzugt in malignen stoffwechselaktiven Lymphozyten anreichern. Die Leukozyten werden dann nach Leukopherese extrakorporal bestrahlt, maligne Lymphozyten sterben bevorzugt ab.

Bei lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation kann von einer 25–35% Überlebensrate ausgegangen werden. T-Zell-Lymphome haben eine sehr schlechte Prognose.

### 13.10.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten

Infektionen als früher häufigste Todesursache Nierentransplantierten sind von kardiovaskulären Erkrankungen (ca. 50%) abgelöst worden. Wichtiger Risikofaktor ist die Urämiedauer vor Transplantation, die zu einer Beschleunigung der Arteriosklerose beiträgt. Es gelten ansonsten die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie für die restliche Bevölkerung:

- Höheres Lebensalter,
- Diabetes mellitus, verschlechterte Glukosetoleranz durch Steroide, Ciclosporin oder Tacrolimus; 3-Jahres-Überlebensrate 15% niedriger als bei Nichtdiabetikern,
- männliches Geschlecht,
- Rauchen,
- Hypertonie,
- Hypercholesterolämie, Dyslipidämie, Hypertriglyzeridämie durch Steroide,
- Hyperhomocysteinämie (Effekt der Therapie mit Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> ist weder für Nierentransplantierte noch für andere Gruppen gesichert),
- hohes Lipoprotein (a).

### 13.10.6 Psychiatrische Komplikationen

Häufige psychische Probleme nach Nierentransplantation sind Depression, Ängstlichkeit, Non-Compliance und psychische Folgen von Sexualfunktionsstörungen. Immunsuppressiva, besonders Steroide können zu psychiatrischen Störungen wie Euphorie, Delir, Halluzinationen oder Psychosen führen.

Bei der Behandlung mit Psychopharmaka ist die Wechselwirkung mit den auch Ciclosporin verarbeitenden Enzymsystemen zu beachten. Für Fluoxetin wurde ein nur geringer Einfluss auf die Ciclosporinspiegel gefunden (s. oben). Medikamenten-Non-Compliance ist häufig bei hoher Anzahl von Medikamenten, Depression, schwarzer Hautfarbe, männlichem Geschlecht, zunehmendem Abstand von Transplantation, Arbeitslosigkeit und sog. „White-collar“-Berufen (Büroberufen).

## **13.11 Ergebnisse der Nierentransplantation**

### **13.11.1 Transplantatüberleben**

#### **13.11.1.1 Kurzzeitergebnisse**

Unter Kurzzeitüberleben wird üblicherweise die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate verstanden. Diese ist seit Einführung von Ciclosporin A – also in etwa den letzten 20 Jahren – deutlich gestiegen. Dies gilt allerdings hauptsächlich für die nicht vorsensibilisierten Patienten.

Die Ergebnisse für stark HLA-vorsensibilisierte Patienten haben sich leider nicht wesentlich verbessert. Im Schnitt lag die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate Ende der 1970er Jahre bei etwa 55%, in der ersten Hälfte der 1980er bei etwa 75% und in der zweiten Hälfte der 1980er Jahre bei fast 90%. Dabei hatten 16–35jährige Transplantationskandidaten besonders gute Resultate. Das Gleiche gilt für eine kurze kalte Ischämiezeit und gute initiale Transplantatfunktion.

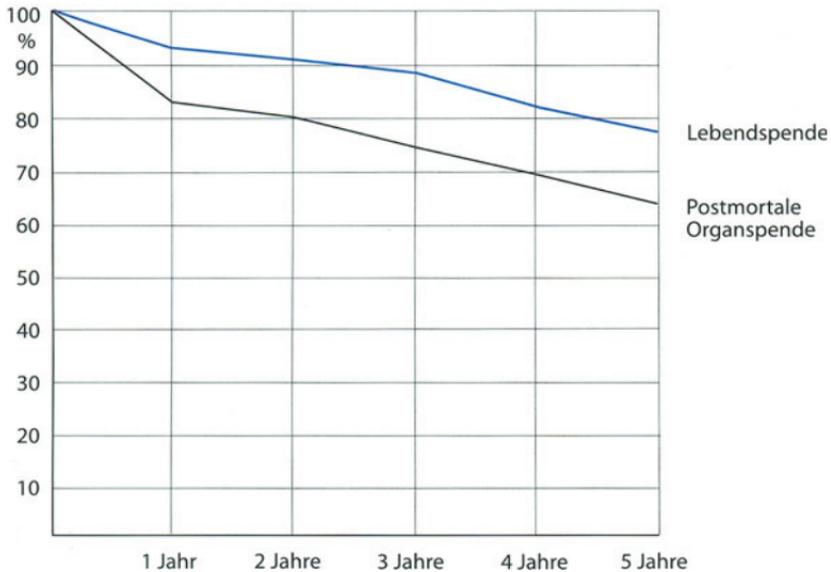
Die 1- bis 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten für Lebendspenden und postmortale Organspenden sind in Abb. 13-4 dargestellt. Die aktuellen Transplantationsstatistiken werden im jeweiligen Jahresbericht der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) veröffentlicht.

CTS-Studie (Deutschland 1985 -1998)

### Funktionsraten\* nach Nierentransplantation

n = 23917

\* nach Kaplan-Meier



**Abb. 13-4.** Die Ergebnisse der Lebendspende sind signifikant besser als die der Übertragung von postmortal gespendeten Nieren. Die 1-Jahres-Funktionsrate im CTS-Kollektiv liegt in Deutschland bei 93%, nach 5 Jahren funktionieren noch 78% der transplantierten Organe. (Mit frdl. Genehmigung der Deutschen Stiftung Organtransplantation, Organspende und Transplantation in Deutschland, 5. Bericht 1999, S. 35, Abb. 42)

#### 13.11.1.2 Langzeitergebnisse

Die Transplantationshalbwertszeit ist die Zeit, innerhalb derer die Hälfte der zu einem bestimmten Zeitpunkt verpflanzten Organe nicht mehr funktioniert. Sie wird erst ab dem 1. Jahr nach Transplantation berechnet. Das sie in den letzten 2 Jahrzehnten nicht wesentlich gestiegen ist bedeutet, dass der positive Effekt von Ciclosporin auf das Kurzzeitüberleben von Nierentransplantaten nicht auf das Langzeitergebnis übertragbar ist. Letzteres wird negativ beeinflusst durch:

- Hypertensive Nierenschädigung,
- chronische Ciclosporintoxizität,

- Rezidiv der Grunderkrankung,
- Hyperfiltration.

Evtl. positiv wirken dagegen vermutlich ACE-Hemmer.

### 13.11.2 Patientenüberleben

Eine Nierentransplantation vermindert das Mortalitätsrisiko der meisten Patienten. Unter den Todesursachen Nierentransplantierte sind die Infektionen rückläufig, die kardiovaskulären Ursachen nehmen zu. Kardiovaskuläre Erkrankungen vor Transplantation sind der wichtigste Risikofaktor vorzeitigen Versterbens. Als generelle Risikofaktoren für das Patientenüberleben werden betrachtet:

- *Organherkunft*: Die Patientenüberlebensrate sinkt in folgender Reihenfolge sowohl bei Betrachtung der 1-Jahres- als auch der 2- und 5-Jahres-Überlebensraten: Verwandtenlebendspende, Lebendspende von Nichtverwandten, Leichenniere.
- *Alter*: Sehr junge und sehr alte Menschen haben eine höhere Mortalität.
- *Begleiterkrankungen*: Systemische – vor allem vaskuläre – Begleiterkrankungen wie z.B. Hypertonie oder Diabetes erhöhen das Mortalitätsrisiko.
- *Immunsuppression*: Gesamtausmaß als Wegbereiter potenziell tödlicher Infektionen.
- *Transplantatfunktion*: Verzögerte Funktionsaufnahme geht mit höherer Mortalität einher.

Eine europäische Studie fand bei 1104 Nierentransplantierten nach 5 Jahren ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorliegen folgender Ausgangssituationen: männliches Geschlecht, Alter über 40 Jahren, Leichenniere (vs. Lebendspende), Diabetes mellitus, Hypertonie und Rauchen.

Beim Vergleich von 23 000 Dialysepatienten auf der Transplantationswarteliste mit 2300 Transplantierten schnitten letztere bezüglich der Mortalität deutlich besser ab: Die jährliche Todesrate betrug 3,8 pro 100 Patientenjahre bei Nierentransplantierten vs. 6,3 pro 100 Patientenjahre bei Dialysepatienten. Dies gilt ab der 2ten Woche nach Transplantation. Auch für Diabetiker, Zweittransplan-

tierte und die Altersgruppe der 60- bis 74-Jährigen wird verbessertes Patientenüberleben nach Transplantation beschrieben.

#### 13.11.2.1 Patientenüberleben nach Verlust der Transplantatfunktion

Der langfristige Verlauf von Patienten nach Verlust der Transplantatfunktion ist bisher nur unzureichend dokumentiert. Nach Verlust der Transplantatfunktion stellt sich die Frage, ob das Transplantat belassen werden kann. Gründe für eine Transplantatnephrektomie wären eine Infektion oder Verdacht auf Neoplasien im Transplantat selten auch Hypertonie. Die Immunsuppression kann bei völlig funktionslosem Transplantat (Urämie und Anurie) unter sonographischer Kontrolle der TPL-Größe reduziert werden. Bei guter Restdiurese sollte ein Kompromiss zwischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und Erhalt der Restfunktion des Transplantates gesucht werden.

#### 13.11.3 Vor- und Nachteile der kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation

Im Vordergrund steht für den Patienten die Freiheit von der chronischen Dialyse und der s.c.-Insulinapplikation. Die Verbesserung von Glukose, Insulin und Lipidmetabolismus können inzwischen für mehr als 5 Jahre aufrechterhalten werden. Die diabetischen Folgeerkrankungen kommen im Wesentlichen zum Stillstand oder zeigen Verbesserungen. Irreversible Schäden z.B. der Netzhaut oder sklerotische Glomeruli bleiben natürlich bestehen. Studien bezüglich der Makroangiopathie fehlen, mikroangiopathische Läsionen (Mal perforans) heilen besser und entstehen seltener.

Bis 1996 waren bei der Überprüfung von 190 Krankenhäusern weltweit 19 erfolgreiche Schwangerschaften bei 17 kombiniert transplantierten Patientinnen gemeldet. Dabei verlor eine Bauchspeicheldrüse und eine Niere ihre Funktion, eine akzelerierte Retinopathie trat auf.

Gegenüber alleinigen Nierentransplantationen bei Diabetikern hatten die kombiniert Transplantierten ein höheres Risiko früher Mortalität, chirurgischer Komplikationen und Sepsis. Die Morbidi-

tät (ausgedrückt durch Dauer des Primäraufenthalts, Frequenz der stationären Aufenthalte, Inzidenz von Thromboembolie und Lungenembolie, sowie Schwere der zur Aufnahme zwingenden Erkrankungen) war deutlich höher bei kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation. Durch die stärkere Immunsuppression steigt das Risiko für Malignome und Infektionen (insbesondere durch Pilze). Die bei Blasendrainage häufig auftretende Dehydratation und metabolische Azidose sind bei enteraler Drainage wesentlich seltener.

Eine erneut auftretende Hyperglykämie kann nicht nur Zeichen einer Pankreasabstoßung, sondern auch eines neu aufgetretenen, durch Steroide, Ciclosporin oder Tacrolimus begünstigten sekundären Diabetes sein. Selten ist ein neuer Autoimmunprozess mit Diabetesentwicklung unter Immunsuppression beschrieben worden.

### **13.12 Transplantationsgesetz und Organisation der Nieren- bzw. Organtransplantation in Europa**

Die *Eurotransplant Foundation* organisiert die Transplantation von Organen in Deutschland, Österreich, Belgien, Luxemburg, Niederlande und Slowenien. Diese Länder haben zusammen etwa 118 Mio. Einwohner. Die Organisation der Organverteilung wurde 1996 verbessert. Dadurch erreichte man mehr Transplantationen

- ohne Mismatch (+23%),
- von sogenannten „Langwartern“ (21% vs. 10%),
- hoch präsensibilisierter Patienten und
- von Kindern sowie
- weniger Transplantationen mit 5–6 Mismatches (<3%).

Die Diskrepanzen der beteiligten Länder bezüglich der Entnahme aus und Gabe von Organen in den Pool konnten deutlich reduziert werden. Eine Statistik der 1999 und in den ersten Monaten von 2000 in den Eurotransplant-Ländern durchgeführten Transplantationen ist in Tabelle 13-4 aufgelistet.

**Tabelle 13-4.** Transplantationen in Eurotransplant-Ländern – Januar bis Dezember 1999 und Januar bis April 2000

Land	Niere		Leber		Spittleber		Pankreas + Niere		Herz		Herz + Lunge	
	2000	1999	2000	1999	2000	1999	2000	1999	2000	1999	2000	1999
Österreich	116	110	40	39	2	2	8	5 <sup>a</sup>	22	24	0	0
Belgien/Luxemburg	143	120	57	52	2	4	7	8	28	35	2	1
Deutschland	637	577	197	169	37	31	78 <sup>b</sup>	63 <sup>b</sup>	133	127	2	9
Niederlande	104	99	36	29	6	1	10 <sup>c</sup>	5	18	13	0	0
Slowenien	20	(15)	4	(2)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	(0)	(0)
Anderer	0	8	1	2	0	0	0	0	1	1	0	0
<b>Insgesamt</b>	<b>1020</b>	<b>914</b>	<b>335</b>	<b>291</b>	<b>47</b>	<b>38</b>	<b>103<sup>d</sup></b>	<b>81<sup>c</sup></b>	<b>203</b>	<b>200</b>	<b>4</b>	<b>10</b>

<sup>a</sup> 1-mal nur Pankreas;

<sup>b</sup> 2-mal nur Pankreas;

<sup>c</sup> 3-mal nur Pankreas;

<sup>d</sup> 5-mal nur Pankreas.

## 13.12.1 Einwilligung und Spendebereitschaft

### 13.12.1.1 Einwilligungserklärung

Die Organentnahme ist in den einzelnen Ländern unterschiedlich geregelt:

Unter „**presumed consent**“ wird die Spendewilligkeit prinzipiell vorausgesetzt. Organe können bei Hirntod entnommen werden, es sei denn es besteht ein schriftlich hinterlegter Widerspruch. In manchen Ländern werden die Anverwandten trotzdem noch um ihr Einverständnis gefragt. Diese Regelung gilt in Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Luxemburg, Norwegen, Portugal, Schweden und manchen Kantonen der Schweiz.

Unter „**informed consent**“ versteht man ein freiwilliges Organspendesystem. Verwandte geben die Erlaubnis zum Todeszeitpunkt nach ihrer Kenntnis des Wunsches des Verstorbenen. Diese Regelung gilt in Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, den Niederlanden, Spanien, Großbritannien und einigen Kantonen der Schweiz.

Unter „**required request**“ versteht man die amerikanische Regelung, bei der ein Arzt mit den Angehörigen die Organentnahme besprochen hat.

In Italien musste sich im Frühjahr 1999 jeder Erwachsene innerhalb von 3 Monaten schriftlich entscheiden, ob er als Organspender zur Verfügung steht.

### 13.12.1.2 Spendebereitschaft

Die Kluft zwischen Angebot und Nachfrage hat sich bei *Eurotransplant* und *UKTS (United Kingdom Transplant Service)* im letzten Jahrzehnt verdreifacht; dort warten zusammen etwa 15000 Patienten. Mehr als 80.000 Patienten befinden sich in Europa und in den USA auf der Warteliste zur Nierentransplantation.

Trotz vieler Bemühungen der Transplantationsorganisationen die Spendebereitschaft der Bevölkerung zu verbessern, musste die *Deutsche Stiftung für Organtransplantation* für 1999 einen Rückgang der Spendebereitschaft berichten. Ebenso wurde eine höhere

Ablehnungsquote verzeichnet. Um diese senken zu können, ist es wichtig die Ursachen und Umstände der Ablehnung von Organspenden zu erforschen.

Eine Umfrage von 1999 deutet auf einen generellen Mangel an Auseinandersetzung mit dem Thema Organspende hin. Von den Personen, die sich über Organspende bereits Gedanken gemacht haben, befürworteten 78% Organspenden. Im Unterschied dazu ist das nur bei 44% der Befragten der Fall, die sich noch nicht damit auseinandergesetzt haben. Von den Befragten hatten sich 68% noch nicht mit dem Thema befasst.

Erschreckend wirken auch Nachrichten, wie z.B. in *JAMA Bd. 283*, dass manche amerikanische Versicherer beabsichtigen (z.B. *Medicare*), nach 36 Monaten keine Immunsuppression mehr zu bezahlen.

## Literatur

### Informationen über Organspende (Adressen, Literatur, Rechtslage) im Internet

<http://www.bzga.de/organ/adressen2.htm>  
<http://www.bzga.de/organ/literatur2.htm>  
<http://www.bmggesundheits.de/organ/>

### Weiterführende Literatur

- Broeders N, Wissing KM, Crusiaux A, Kinnaert P, Vereerstraeten P, Abramowicz D (1998) Mycophenolate mofetil, together with ciclosporin A, prevents anti-OKT3 antibody response in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 9: 1521-1525
- Bloom RD, Olivares M, Rehman L, Raja RM, Yang S, Badosa F (1997) Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation: A comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation* 64: 1689-1695
- Carpenter CB (1990) Immunosuppression in organ transplantation. *N Engl J Med* 322: 1224-1226
- Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C et al. (1997) Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 8: 1930-1941
- Feucht HE, Opelz G (1996) The humoral immune response towards HLA class II determinants in renal transplantation. *Kidney Int* 50: 1464-1475

- First MR, Alloway R, Schroeder TJ (1998) Development of Sang-35: A Ciclosporine formulation bioequivalent to Neoral. *Clin Transplant* 12: 518–524
- Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741–1751
- Frei U, Schindler R (2000) Nierentransplantation. In: Koch KM (Hrsg) *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer, München Jena, S 779–814
- Hammoud J, Haem J, Laurent B et al. (1996) Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 11: 54–58
- Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS et al. (1998) Clinical practice guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 9: 1697–1708
- Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche HU, Van Buren CT (1998) Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/ciclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 66: 1040–1046
- Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS (1994) The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival ( $t_{1/2}$ ). *Transplantation* 57: 857–859
- Opelz G, Mytilineos J, Scherer S et al. (1993) Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. *Transplantation* 55: 782–785
- Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G et al. (1997) Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63: 964–967
- Pascual M, Saidman S, Tolckoff-Rubin N et al. (1998) Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 66: 1460–1464
- Patton PR, Brunson ME, Pfaff WW et al. (1994) A preliminary report of diltiazem and ketoconazole. Their Ciclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. *Transplantation* 57: 889–892
- Sanfilippo F (1998) Transplantation tolerance – The search continues. *N Engl J Med* 339: 1700–1702
- Smit H, Molzahn M, Kirste G, Grupp R, Köhler A für die Deutsche Stiftung Organtransplantation (2000) *Organspende und Transplantation in Deutschland 1999, 5. Bericht*. Visuelle Kommunikation, Obertiefenbach
- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H et al. (1993) International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44: 411–422
- Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F (1998) Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 13: 711–715
- Vella JP, Sayegh MH (1997) Maintenance pharmacological immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Postgrad Med J* 73: 386–390
- Wuthrich RP, Weinreich T, Ambuhl PM, Schwarzkopf AK, Candinas D, Binswanger U (1999) Reduced kidney transplant rejection rate and pharmacoeconomic advantage of mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 14: 394–399