

Transplantationsmedizin in der Intensivmedizin

*G. Michels, A. Ruhparwar, T. Welte, J. Gottlieb, S. Teschner, V. Burst, J. Mertens,
D. Stippel, G. Herter-Sprie, M. von Bergwelt-Baildon, S. Theurich, J. Vehreschild,
Ch. Scheid, J. Chemnitz, M. Kochanek*

- 24.1 Herztransplantation – 548**
- 24.2 Lungentransplantation – 553**
- 24.3 Nierentransplantation – 557**
- 24.4 Lebertransplantation – 561**
- 24.5 Stammzelltransplantation – 571**
- Literatur – 583**

24.1 Herztransplantation

G. Michels, A. Ruhparwar

Allgemeines

➤ Die postoperative intensivmedizinische Behandlung von Patienten nach Herztransplantation basiert häufig auf Erfahrung und deren Weitergabe zwischen den Transplantationszentren (hohe Variabilität).

- Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Herztransplantation beträgt ca. 70–80 % (1-Jahres-Überlebensrate: ca. 80–90 %).
- Im Jahr 2009 wurden in Deutschland 363 Herztransplantationen in 25 Kliniken durchgeführt. 2009 wurden 773 Patienten zur Transplantation angemeldet.
- 1967 wurde in Kapstadt die weltweit erste Herztransplantation vorgenommen (Prof. Christiaan Barnard).
- Faktoren, welche den frühen postoperativen Verlauf nach Herztransplantation beeinflussen: präoperativer Zustand (Begleiterkrankungen), chronische Medikation und Funktion des Transplantates
- Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (meist ischämische Herzerkrankung und Kardiomyopathien) unter maximaler konservativer Therapie und nach Ausschöpfung invasiver Therapieoptionen (z. B. CRT, ICD)
- Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit → Score-Systeme:
 - Seattle Heart Failure Model (www.seattleheartfailuremodel.org)
 - Heart Failure Survival Score (HFSS)
- Diagnostik (im Vorfeld):
 - Nichtinvasive Diagnostik: EKG, laborchemische Untersuchungen, Immunologie (HLA-Typisierung, PRA [»panel-reactive antibody«]), Mikrobiologie (Serologie, Virologie, Mykologie, Bakteriologie), Echokardiographie, Spiroergometrie, Sonographie des Abdomens, Karotis-Doppler-Sonographie, Konsile (HNO, Zahnarzt, Psychiatrie, Gynäkologie/Urologie), ggf. CT-Bildgebung oder weitere Konsile
 - Invasive Diagnostik: Links- und Rechtsherzkatheter (mit Ilomedin/Iloprost)
- Möglichkeiten des Organersatzes:
 - Orthotope Herztransplantation (bilateral nach Lower und Shumway, bikaval oder totalorthotop)

- Ggf. Bridging-Therapie → mechanische Kreislaufunterstützung
 - Hämodynamische Grenzwerte: Herzindex <2 l/min/m², MAP <60 mmHg, mPAP >20 mmHg, Diurese <20 ml/h
 - Parakorporale Systeme: mono- oder biventrikuläre Unterstützung mit dem Excor-System (pneumatische [pulsatile] Systeme, d. h. mit Druckluft)
 - Axial- oder Zentrifugalpumpen (z. B. Heartware HVAD, Heartmate II, Incor, Jarvik 2000): kontinuierlicher Fluss ohne Pulsation (kein Puls tastbar)
 - Kunstherz (»total artificial heart«): Implantation eines biventrikulären Systems nach Exzision des erkrankten Herzens
- Richtlinien zur Organtransplantation: § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2, 4 und 5 Transplantationsgesetz (letzte Änderungen 2011)

Indikationen und Kontraindikationen

(■ Tab. 24.1, ■ Tab. 24.2, ■ Tab. 24.3)

Intensivmedizinische Nachsorge

Besonderheiten nach Herztransplantation

- Monitoring von Arrhythmien und Hämodynamik
- Monitoring von Abstoßungen (EKG, Echokardiographie, Myokardbiopsie)
- Monitoring der Immunsuppression (Spiegelbestimmungen, Blutbild)
- Einhaltung von strengen Hygienemaßnahmen
- Beachtung der kardialen Denervierung (erhöhte Ruhefrequenz)
- Transplantatschämie

Hämodynamisches Monitoring

- Bestimmung von Widerständen, Drücken und Herzzeitvolumen
- Insbesondere Messung des pulmonalen Gefäßwiderstands über den Pulmonalkatheter zum frühzeitigen Erkennen eines Rechtsherzversagens
- Echokardiographie

Immunsuppression

Intra- und frühpostoperative Immunsuppression (Induktionstherapie)

- **Steroide:** 500–1000 mg Methylprednisolon i.v. zu Beginn oder während der Operation

■ **Tab. 24.1** Indikationen zur Herztransplantation

Absolute Indikationen	Relative Indikationen
<p>VO₂ max <10 ml/kgKG/min (mit Erreichen der anaeroben Schwelle) Therapierefraktäre ventrikuläre Arrhythmien Refraktärer kardiogener Schock Einschränkung der intra-/postoperativen Rechts Herzversagens macht und nicht durch eine Bypassoperation oder Angioplastie therapierbar ist NYHA-Stadium IV trotz optimaler Therapie</p>	<p>VO₂ max 11–14 ml/kgKG/min und starke Einschränkung der Alltagsbelastbarkeit Rezidivierende kardiale Dekompensation</p>

Anmerkung: s. auch Francis et al. 2010 sowie www.ishlt.org/

■ **Tab. 24.2** Kontraindikationen zur Herztransplantation

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<p>Fixierte pulmonale Hypertonie (PVR >4–6 WE in Ruhe ohne Abnahme auf <3–4 WE durch Vasodilanzien; transpulmonaler Gradient [mPAP-PCWP] >15 mmHg), da erhöhte Gefahr des intra-/postoperativen Rechts Herzversagens Akute und chronische Infektion Akutes Magen- und Duodenalulkus Maligne Tumorerkrankungen (abhängig von der Tumorart, Rezidivfreiheit innerhalb der letzten 5 Jahre) Systemerkrankungen mit schlechter Prognose (z. B. extrakardiale Manifestation einer Amyloidose) Ausgeprägte Lungenparenchymerkrankung Leberinsuffizienz (Bilirubin >5 mg/dl) Divertikulitis Fehlende Patienten-Compliance Aktives Suchtproblem (Nikotin, Drogen oder Alkohol)</p>	<p>Akute Lungenembolie (≤1 Monat) Pulmonal-arterieller Gefäßwiderstand (PVR >3–4 WE) Schwer einstellbarer insulinpflichtiger Diabetes mellitus Schwere Niereninsuffizienz Ausgeprägte Osteoporose Ausgeprägtes Übergewicht Biologisches Alter >65 Jahre (»Old for old«-Programm) Instabile psychosoziale Situation</p>

■ **Tab. 24.3** Dringlichkeitsstufen der Herztransplantation

Dringlichkeit	Kriterien der Listung
<p>Hohe Dringlichkeit: HU (»high urgent«) (>80 % der tatsächlichen Organempfänger)</p>	<p>Intensivstationsbehandlungsbedürftigkeit (ITS, IMC) CI <2,2 l/min/m² und S_vO₂ <55 % Inotrope Therapie: Katecholaminpflichtigkeit (Dobutamin >7,5 µg/kgKG/min oder Milrinon >0,5 µg/kgKG/min) Zeichen eines Organversagens: Serum-Natrium <136 mmol/l, Kreatininanstieg, Transaminasenanstieg, Zeichen eines neurologischen Defizits Reevaluierung aktuell noch alle 7 Tage bzw. demnächst alle 8 Wochen (inklusive Rechts Herzkatheter)</p>
<p>Elektiv: T (»transplantable«)</p>	<p>Diese Patientengruppe erfüllt die Kriterien zur Aufnahme auf die Warteliste zur Herz- bzw. Herz-Lungen-Transplantation, jedoch nicht die HU-Kriterien. Die Tage der Wartezeit im T-Status werden berücksichtigt (1 Tag = 1 Pkt.).</p>
<p>Nicht transplantabel: NT (»not transplantable«)</p>	<p>Progredientes Multiorganversagen Vorliegen von absoluten Kontraindikationen bzgl. einer HTX Die Tage der Wartezeit im NT-Status werden bei der Berechnung der Wartezeit im HU-Status nicht berücksichtigt.</p>

Anmerkung: Der ehemalige U-Status (»urgent«) wurde im April 2011 von der Eurotransplant International Foundation in Leiden abgeschafft. Weitere Informationen unter www.eurotransplant.org.

- Ggf. additiv **ATG** (Antithymozytenglobulin) je nach Zentrum:
 - Unmittelbar postoperativ: intrakutane Injektion von ATG zum Ausschluss/Nachweis einer möglichen allergischen Reaktion
 - 4 h postoperativ: Beginn der Induktionstherapie mit ATG (1,5 mg/kgKG) i.v. über 6 h (Cave: Nierenversagen)
 - Die Erfolgskontrolle findet täglich durch Bestimmung der absoluten T-Lymphozyten-Zahl (Normwert: 1300–2300 Zellen/ μ l) bis zum Erreichen therapeutischer Spiegel von Calcineurininhibitoren statt.
 - Ziel: T-Zell-Depletion auf <100 Zellen/ μ l; in der Regel ist dadurch eine einmalige Applikation von ATG ausreichend; postoperatives Nierenversagen und Überimmunsuppression (erhöhte Gefahr von Infektionen, Wundheilungsstörungen und Inzidenz maligner Tumoren) können somit vermieden werden.
- Die Induktionstherapie kann auch mit IL-2-Rezeptorantagonisten (z. B. 20 mg Basiliximab als Kurzinfusion) durchgeführt werden.

Basisimmunsuppression (initial Dreierkombination):

- Beginn der Basisimmunsuppression: ab dem 1. postoperativen Tag
- **Tripelimmunsuppression:** Tacrolimus plus MMF (Mycophenolatmofetil) plus Steroide (nach 6–12 Monaten kann die Steroidtherapie ausgeschlichen werden)
- **Erhaltungstherapie (Zweierkombination):** Tacrolimus plus MMF (alternative Regimes: Tacrolimus plus Sirolimus, Ciclosporin plus MMF, Sirolimus/Everolimus plus MMF)

Komplikationen nach Herztransplantation (Tab. 24.4)

Pumpversagen (»Low-cardiac-output«-Syndrom)

- Hintergrund: immunologische (hyperakute Abstoßung, jedoch eher selten) oder nicht immunologische Ursachen (z. B. hämodynamische Instabilität durch myokardiale Kontraktilitätsstörungen)
- Monitoring:
 - Hämodynamisches Monitoring (insbesondere Rechtsherzkatheter und Echokardiographie)
 - Rhythmologisches Monitoring (kontinuierliches EKG-Monitoring, täglich 12-Kanal-EKG)
- Maßnahmen:
 - Hämodynamische Optimierung → medikamentös (Katecholamine, Levosimendan)
 - Schrittmacherstimulation
 - IABP und ECMO (ggf. belassen der Systeme über die 48-h-Grenze)
 - Ggf. Plasmapherese bei V. a. hyperakute Abstoßung

Rechtsherzversagen

- Hintergrund: Das Transplantat ist nicht auf eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast (pulmonale Hypertonie) eingestellt, sodass die Gefahr des akuten Rechtsherzversagens besteht (Abfall des CI, Anstieg des PVR und des ZVD).
- Monitoring:
 - Messung des pulmonalen Widerstands mittels Pulmonalkatheter, u. a. Bestimmung des rechtsventrikulären Cardiac Power-Index (CPI): $rvCPI = CI \times mPAP \times 0,0022$ (W/m²)
 - Tägliche echokardiographische Kontrollen (Fragestellungen: Dilatation von RA und RV, paradoxe Septumbewegung, hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, dilatierte V. cava)

Tab. 24.4 Komplikationen nach Herztransplantation

Frühkomplikationen	Spätkomplikationen
Pumpversagen	Akute und chronische Abstoßung
Rechtsherzversagen	Transplantatavaskulopathie
Trikuspidalklappeninsuffizienz	Auswirkungen der Immunsuppression: Arzneimittelnebenwirkungen (Niereninsuffizienz, Osteoporose, arterielle Hypertonie), neu auftretende Tumoren/Zweitumorerkrankungen (Spinaliom, Basaliom, lymphoproliferative Erkrankung), Infektionen
Frühinfektionen (bakteriell, fungal)	Psychosoziale Probleme
Hyperakute und akute Abstoßung	Spätinfektionen (CMV)
Arrhythmien (langsame Sinusknoten- oder AV-Überleitungsstörungen)	
Multiorganversagen (Leber-, Nierenversagen)	

■ **Tab. 24.5** Echokardiographische Abschätzung des RA-Drucks über Weite und Kollaps der V. cava inferior

Weite [cm]	Inspiratorischer Kollaps	Geschätzter RA-Druck (ZVD) [mmHg]
<1,7	Vollständig	0
1,7–2,	>40 %	<5 (Normalbefund)
>2,1 cm	>40 %	5–10
>2,1 cm	<40 %	10–15
>2,1 cm	Fehlt	>15

Abkürzung: RA-Druck = rechter Vorhofhofdruck

■ **Tab. 24.6** Korrelation der TAPSE mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF)

TAPSE [mm]	RV-EF [%]
5	20
10	30
15	40
20	50
>20	>50 (Normalbefund)

Abkürzung: TAPSE = »tricuspid annular plane systolic excursion«, systolische Bewegung der Trikuspidalklappenebene

inferior, TAPSE [»tricuspid annular plane systolic excursion«]; ■ Tab. 24.5, ■ Tab. 24.6)

- Maßnahmen:
 - Allgemeines: ausreichende F_iO_2 → Sauerstoff vermindert die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, senkt den PAP und verbessert das HZV
 - Steigerung der rechtsventrikulären Inotropie: Dobutamin (ggf. Adrenalin), Milrinon und Levosimendan
 - Optimierung der Vorlast: kontrolliertes Volumenmanagement; bei dilatiertem RV und eingeschränkter Pumpfunktion sollte versucht werden, den RV durch vorsichtige Gabe von Nitraten und/oder Diuretika zu entlasten (im Gegensatz dazu wird eine Volumengabe bei fehlender pulmonaler Hypertonie gut toleriert)
 - Senkung der Nachlast: z. B. NO-Beatmung, Prostaglandinderivate (Epoprostenol, Alprostadil)
 - Weitere Optionen: Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems (z. B. rechtsventrikuläre Impella-Pumpe) oder

atriale Septostomie (trotz maximaler Therapie und schwerer pulmonaler Hypertonie)

- Anmerkung: Levosimendan wirkt auch auf den rechten Ventrikel im Falle einer Rechtsherzinsuffizienz

Trikuspidalklappeninsuffizienz

- Hintergrund: Verziehung des Trikuspidalklappenannulus bei der biatrialen Implantationstechnik (nach Lower und Shumway) sowie Potenzierung durch Erweiterung des Annulus im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz/Gefügedilatation
- Monitoring: tägliche echokardiographische Kontrollen
- Maßnahmen: primär bikavale bzw. total-orthotope Implantationstechnik, kausaler Therapieansatz (chirurgische Korrektur), supportive Therapie mit NO oder Ilomedin sowie Dobutamin (ggf. Adrenalin), Milrinon und Levosimendan zur Steigerung der rechtsventrikulären Kontraktilität

Infektionen

- **Akute postoperative Phase** (1. Monat): meist bakterielle Infektionen (meist als nosokomiale Pneumonie, Katheter- oder Wundinfektionen, intrathorakale Infektionen)
- **Intermediäre postoperative Phase** (2.–6. Monat): bakterielle, virale oder fungale Infektionen (CMV, Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Schimmelpilze)
- **Späte Posttransplantationsphase** (>6 Monate): häufig CMV-Reaktivierung, ansonsten unter Berücksichtigung der Immunsuppression kein wesentlich erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zur gesunden Population
- Monitoring:
 - Procalcitoninbestimmung (Anstieg bei Infektionen und nicht bei Abstoßungen, dagegen CRP-Anstieg bei Abstoßungen und Infektionen)

- Bestimmung des CMV-pp65-Proteins bzw. CMV-DNS-Nachweis (PCR)
- Maßnahmen (Infektophylaxe):
 - Patienteneinzelbox
 - Perioperative Antibiotika-/Antimykotikaprophylaxe
 - Einhaltung hygienischer Maßnahmen
 - Regelmäßige mikrobiologische Diagnostik

- Intramyokardiales EKG (Ableitung über epikardial angelegte Schrittmacherdrähte)
- Zytoimmunologie (Differenzierung von T-Lymphozyten- und Monozytensubpopulationen mittels FACS [»fluoreszenz activated cell sorting«, FACS-Durchflusszytometrie])
- Bildgebung: Echokardiographie und/oder MRT
- Biomarker (Troponine, BNP [B-Typ-natriuretische-Peptid])
- Maßnahmen: je nach Abstoßungsart und klinisch-pathologischem Schweregrad

Abstoßung (■ Tab. 24.7)

- Abstoßungen sind innerhalb der ersten 2 Jahre nach Herztransplantation für ca. 20 % der Todesfälle verantwortlich.
- Formen der Abstoßung: **zelluläre** und **humorale/vaskuläre** Abstoßung
- Monitoring:
 - Endomyokardbiopsie (transjuguläre/-femorale Technik; Cave: in 10–15 % falsch-negative Ergebnisse, sog. »sampling error«)

Akute Abstoßung (■ Tab. 24.8, ■ Tab. 24.9, ■ Tab. 24.10)

➤ **Die akute Abstoßung ist die Hauptursache für den frühen Transplantatverlust bei der Herztransplantation.**

■ Tab. 24.7 Klinische Einteilung der Abstoßungsreaktionen

Hyperakute Abstoßung (Stunden)	Akute Abstoßung (Tage bis Wochen)	Chronische Abstoßung (Monate bis Jahre)
Humorale Abstoßung, präformierte Antikörper (Anti-HLA-Ak, Anti-AB0-Ak) mit Aktivierung von Komplement- und Gerinnungssystem → Endothelschädigung, Thrombozytenaggregation, intravasale Gerinnung → thrombotischer Verschluss der Gefäße im Transplantat → akutes Transplantatversagen	Meist zelluläre, aber auch antikörpervermittelte Alloimmunprozesse (APC = antigenpräsentierende Zellen) → Aktivierung von T-Lymphozyten)	Humorale und zelluläre Prozesse (CD4-T-Effektorzellen vom TH ₁ -Typ) mit chronisch entzündlichen vaskulären und interstitiellen Veränderungen (die chronische Abstoßung ist die häufigste Indikation zur Retransplantation)

Anmerkung: weitere Informationen unter www.ishlt.org

■ Tab. 24.8 Histopathologische Einteilung der akuten Abstoßung

Histopathologische Einteilung der humoralen Abstoßung	Histopathologische Einteilung der zellulären Abstoßung nach Billingham (ISHLT-Klassifikation)	
Immunfärbungen: IgG, IgM, IgA, Komplementablagerungen, CD68-Färbung der Makrophagen	Grad 1a (1R)	Fokales Infiltrat ohne Nekrosen
	Grad 1b (1R)	Diffuses Infiltrat ohne Nekrosen
	Grad 2	Fokale Myozytennekrose
	Grad 3a (2R)	Multifokales Infiltrat und/oder myozytäre Zerstörung
	Grad 3b (3R)	Diffuser inflammatorischer Prozess mit Nekrosen
	Grad 4 (3R)	Nekrose, Ödem, Hämorrhagie, Vaskulitis

Anmerkung: Da es sich bei der akuten Abstoßung meist um eine führende zelluläre Abstoßung handelt, wird die Klassifikation der ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) angewandt.

Ambulante Nachsorge

- Ziel: Wiedereingliederung des HTX-Patienten ins Alltagsleben und frühzeitige Aufdeckung von Komplikationen
- Patientenbezogene Maßnahmen: Führen eines Tagebuchs (Blutdruck, Puls, Temperatur, Körpergewicht, Allgemeinbefinden)
- Strukturierte Kontrollen: (emotionale) Betreuung, körperliche Untersuchung, Laborchemie (inklusive Spiegelbestimmung der Immunsuppressiva), EKG, CMV-Diagnostik (CMV-Ak, CMV-pp65-Protein, CMV-DNS-Nachweis [PCR]), Echokardiographie, Myokardbiopsie

(initial monatlich); jährliches Screening nach Malignomen

24.2 Lungentransplantation

G. Michels, T. Welte, J. Gottlieb

Allgemeines

- Die Lungentransplantation ist ein Therapieverfahren für Patienten im Endstadium von Lungenerkrankungen mit nur noch begrenzter Prognose.

■ Tab. 24.9 Abstoßungstherapie bei akuter Abstoßung

Abstoßungstherapie bei zellulärer Abstoßung		Abstoßungstherapie bei humoraler Abstoßung
Grad 1	Ggf. Umstellung der Basisimmunsuppression	Beeinflussung der B-Lymphozyten: z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat
Grad 2	Ggf. Kortisonstoßtherapie (500–1000 mg Methylprednisolon i.v. über 3 Tage) und Umstellung/Erhöhung der Basisimmunsuppression	
Grad 3 und 4	Kortisonstoß plus Antithymozytenglobulin; alternativ z. B. Orthoclone OKT3 oder Muromonab-CD3, d.h. monoklonale Antikörper gegen das CD3-Oberflächenantigen auf T-Lymphozyten	

■ Tab. 24.10 Übersicht über die Immunsuppressiva

Gruppe	Substanzen und Dosierung ^a
Kortikosteroide	Prä- oder intraoperativ: 500–1000 mg Methylprednisolon i.v. Tag 0: 2-mal 125 mg Tag 1: 1-mal 125 mg Tag 2: 1-mal 100 mg Erhaltungsdosis (für 6 Monate): 1-mal 5 mg/Tag
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin A: 1 mg/kgKG i.v. bzw. 3–6 mg/kgKG p.o. (Spiegel: 200–300 ng/ml [1. Jahr], 100–200 ng/ml [ab 2. Jahr]) Tacrolimus: 2–10 mg/Tag p.o. (Spiegel: 10–15 ng/ml [1. Jahr]; 9–14 ng/ml [ab 2. Jahr])
mTOR-Inhibitoren	Everolimus: 1,5–3 mg/Tag (Spiegel: 3–8 µg/l) Sirolimus: 2–6 mg/Tag (Spiegel: 5–14 µg/l)
Purinsyntheseinhibitoren	MMF (Mycophenolatmofetil): 2–3 g/Tag (Spiegel: 1,5–4 µg/ml)
Purinantimetabolit	Azathioprin: 1–2 mg/kgKG; bei MMF-Unverträglichkeit
Antikörper	ATG (Antithymozytenglobulin): Tag 0, 4 h postoperativ, 1,5 mg/kgKG ALG (Antilymphozytenglobulin): 10–15 mg/kg Monoklonale Antikörper (OKT3): 5 mg/kgKG IL2-Rezeptorantagonisten – Basiliximab: 20 mg; Daclizumab: 1 mg/kgKG

^a Zielspiegel: je nach Schema, nüchtern 12 h nach letzter Einnahme

Anmerkungen: Nebenwirkungsprofil wichtiger Immunsuppressiva: ■ Tab. 24.22

- Die **5-Jahres-Überlebensrate** nach Lungentransplantation beträgt ca. **50–60 %** (1-Jahres-Überlebensrate: ca. 70–80 %).
- Die Doppellungentransplantation ist hinsichtlich des Langzeitergebnisses der Einzellungentransplantation überlegen.
- Im Jahre 1981 gelang zum ersten Mal eine erfolgreiche Herz-Lungen-Transplantation (Reitz, Stanford) und erst 1983 die erste einseitige sowie 1986 die erste beidseitige Lungentransplantation.
- Respiratorisches Management des Lungenspenders (im Fall von Hirntod):
 - Vermeidung der Lungenminderperfusion (MAP \geq 60 mmHg)
 - Steroidgabe zur Verbesserung des Gasaustausches (Methylprednisolon 15 mg/kgKG/Tag)
 - Bronchoskopie zur Beurteilung der anatomischen Verhältnisse sowie Beseitigung von Atelektasen oder Fremdkörpern
 - Recruitment
- Überbrückungsmaßnahmen bis zur Lungentransplantation (»bridge to transplant«):
 - Nichtinvasive oder invasive Beatmung
 - Extrakorporale Verfahren als Ultima ratio: z. B. ECMO
- Voraussetzungen zur Lungentransplantation:
 - Klinisch und funktionell fortgeschrittene Lungenerkrankung mit reduzierter Lebenserwartung (5-Jahres-Überlebensrate $<$ 50 %)
 - Ausschöpfung aller therapeutischer Alternativen
 - Psychische und soziale Stabilität
 - Lebensalter unter 60–65 Jahre
 - Blutgruppenkompatibilität
 - Eingeschränkte Lebensqualität ($<$ 5/10 auf der visuellen Analogskala) und hohe Motivation
- Möglichkeiten der Lungentransplantation
 - Einseitige Lungentransplantation (SLTX), d. h. lediglich ein Lungenflügel wird transplantiert
 - Doppelseitige bzw. bilaterale Lungentransplantation (DLTX)
 - Herz-Lungen-Transplantation (HLTX), d. h. hier werden Herz plus Lunge en bloc transplantiert

Indikationen

➤ **Das Lungenemphysem (finale COPD) stellt weltweit die häufigste Indikation zur Lungentransplantation dar. Etwa ein Drittel der Indikationen sind rauchassoziiert (!). In den letzten 5 Jahren fand ein eindeutiger Shift zur Lungenfibrose als häufigste Indikation statt.**

- Lungenemphysem (GOLD-Stadium IV)
- Idiopathische Lungenfibrose
- Idiopathische pulmonale Hypertonie
- Mukoviszidose (zystische Fibrose)
- Sarkoidose
- Bronchiektasen
- Lymphangioliomyomatose
- Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Kontraindikationen (■ Tab. 24.11)

Intensivmedizinische Nachsorge

Postoperative Nachsorge

- **Hämodynamik** (Kontrolle und Optimierung): insbesondere des rechten Herzens (Rechtsherzversagen, Pulmonalkatheter), Cave: arterielle Hypertonie ($<$ 140/90 mmHg) bei vorbestehender pulmonaler Hypertonie

■ **Tab. 24.11** Kontraindikationen zur Lungentransplantation

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Maligne Tumorerkrankungen (Rezidivfreiheit in den letzten 2–5 Jahren) Extrapulmonales Organversagen von Leber/Niere Koronare Mehrgefäßkrankung oder eingeschränkte Pumpfunktion Unkontrollierte extrapulmonale Infektionen Adipositas (BMI $>$ 30 kg/m ²) Nikotin-, Drogen-, Alkoholabhängigkeit (während der letzten 6 Monate) Schwere psychiatrische Erkrankungen Non-Compliance	Alter $>$ 60–65 Jahre Kontrollierte Beatmung mit Analgosedierung (ausgenommen intermittierende NIV-Beatmung) Schwere muskuläre Dekonditionierung Besiedelung der Atemwege mit panresistenten Erregern ohne effektive Antibiotikatherapie Ausgedehnte Divertikulose/Divertikulitis Systemerkrankungen Übergewicht (BMI $>$ 27 kg/m ²) Untergewicht (BMI $<$ 17 kg/m ²) Schwere, symptomatische Osteoporose Eingeschränkte Compliance, z. B. Sprachbarriere Mangelnde soziale Unterstützung

- Vermeidung einer **primären Transplantatdysfunktion**: falls hämodynamisch vertretbar, dann in den ersten 48 h eher eine negative Bilanz anstreben sowie ggf. NO-Behandlung
- **EKG-Kontrollen**: atriale Arrhythmien sind in den ersten 4 Wochen nach Lungentransplantation häufig (Vorhofflimmern/-flattern)
- **Beatmung**: Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung
- **ECMO**: auch elektiv bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie (dann erst Extubation und Wach-ECMO für 5–7 Tage)
- **Echokardiographie**: Nachweis/Kontrolle der Rechts- und Linksherzfunktion (v. a. bei pulmonaler Hypertonie)
- **Medikamentenmonitoring** (Immunsuppressiva): Beachtung von Neben- und Wechselwirkungen der Immunsuppression (■ Tab. 24.22, ■ Tab. 24.23)
- **Bronchoskopische Kontrollen**: tägliche Kontrolle der Anastomosen, Fibrinabtragung
- **Infektionsmonitoring**:
 - Bronchoalveoläre Lavage (BAL) bzw. Bronchi-
allavage (BL) (Bronchialsekret)
 - Antibiotikaprophylaxe für 3–14 Tage (bei Mu-
koviszidose)
 - Antimykotische Prophylaxe (z. B. inhalatives
Amphotericin B, später Triazolpräparate)
 - Aggressive Therapie von interkurrenten In-
fekten
- Darmmotilität (oraler Kostaufbau erst nachdem der Patient abgeführt hat)
- Drainagenmanagement (Förderrate: < oder >200–400 ml/Tag, Luftleck, Blut?)
- Nierenfunktion (Diurese, Retentionsparameter)

Intra- und frühpostoperative Immunsuppression (Induktionstherapie)

- Nicht einheitlich praktiziert (etwa 60 % der Zentren weltweit)
- **Steroide**: 500–1000 mg Methylprednisolon i.v.
- Am gebräuchlichsten **ATG** (Antithymozytenglobulin) *oder* **IL-2-Rezeptorantagonisten**

Basisimmunsuppression

- **Tripeltherapie**: Calcineurininhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus), Zellzyklusinhibitoren (Mycophenolatmofetil, Azathioprin oder mTOR-Inhibitoren) und Steroide (Prednisolon)
- Nebenwirkungsprofil wichtiger Immunsuppressiva: ■ Tab. 24.22

➤ Calcineurininhibitoren sollten, wenn möglich, oral oder enteral über Magensonde appliziert werden.

Prophylaktische Maßnahmen

- **Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie**: lebenslange Prophylaxe mit Cotrimoxazol
- **Cytomegalievirusinfektion (CMV)**:
 - Prophylaxe mit Valganciclovir über 3 Monate
 - bei CMV-seronegativem Spender und Empfänger wird statt Valganciclovir von Beginn an Aciclovir angewandt
- **Pilzprophylaxe**: Azolpräparate (zentrum-spezifisch, zum Teil lebenslang)

Komplikationen nach Lungentransplantation (■ Tab. 24.12)

Primäre Transplantatdysfunktion (»primary graft dysfunction«)

- Schwere Form des sog. Ischämiereperfusions-schadens
- Auftreten in den ersten 3 Tagen nach Transplan-tation
- Hohe Mortalität (40 % nach 30 Tagen) → häu-
figste Todesursache in den ersten 30 Tagen nach Lungentransplantation
- Klinik und Therapie ähneln dem ARDS (suppor-tiv, Beatmung, NO, ECMO)

Thoraxchirurgische Komplikationen

- Nervale Komplikationen: Läsionen des N. phre-nicus mit Zwerchfellparese oder Läsionen des N. vagus mit Magenentleerungsstörung, N. re-currens (Stimmbandparese)
- Verletzungen des Thorax: Pneumo-/Hämato-thorax, Chylothorax (Verletzungen des Ductus thoracicus) oder bronchopleurale Fisteln

Infektionen

- Infektionen stellen mit 27 % die Haupttodes-
ursache nach Lungentransplantation dar
- Auftreten: insbesondere in den ersten 6 Mona-
ten nach Transplantation
- Ursachen: Immunsuppression, verminderter
Hustenreflex, reduzierte mukoziliäre Clea-
rance
- Bakterielle Infektionen: nosokomial, v. a. Sta-
phylococcus aureus, gramnegative Erreger
- Pilzinfektionen: Aspergillus spp., Scedospor-
ium, Zygomyceten
- Virusinfektionen: meist CMV-Infektion,
ambulant erworbene respiratorische Virusin-
fektionen (»community acquired respiratory
virus«, CARV)

■ Tab. 24.12 Komplikationen nach Lungentransplantation

Frühkomplikationen

Hyperakute/akute Abstoßung
 Infektionen
 Primäre Graft-Dysfunktion (»primary graft dysfunction«, PGD)
 Probleme der Gefäß- und Bronchusanastomosen:
 z. B. Nachblutungen/endobronchiale Blutungen (Gefäßarrosion, Nahtinsuffizienz) oder obstruktives Granulationsgewebe
 Fibrinöse Bronchitis (basierend auf einer Schleimhautischämie)
 Akutes Nierenversagen
 Phrenikusläsionen
 Pleurakomplikationen (Pneumothorax, Hämatothorax, Pleuraerguss, Chylothorax, Empyem)
 Posteriore Leukenzephalopathie
 Gastrointestinale Komplikationen (Gastroparese, Ileus, Darmperforationen, Divertikulitis)

Spätkomplikationen

Chronisches Transplantatversagen (Bronchiolitis-obliterans-Syndrom)
 Infektionen (bakteriell, viral, Pilze)
 Thrombotische Mikroangiopathien (atypisches HUS)
 Bronchusstenosen
 Chronische Niereninsuffizienz
 Arterielle Hypertonie
 Hyperlipidämie
 Diabetes mellitus
 Neoplasien (z. B. Plattenepithelkarzinome der Haut, Lymphome)
 Neurologische Spätkomplikationen (z. B. Polyneuropathien)

Abstoßung

Diagnostische Kriterien der Lungenabstoßung (Working Formulation 2006)

Akute Abstoßung → Blutgefäße

- **A0:** keine akute zelluläre Abstoßung; unauffälliges Lungenparenchym ohne mononukleäre Infiltrate, Hämorrhagien oder Nekrosen
- **A1:** minimale akute zelluläre Abstoßung; fokale schütterere mononukleäre perivaskuläre Infiltrate durch aktivierte Lymphozyten in alveolarisiertem Lungenparenchym
- **A2:** geringgradige akute zelluläre Abstoßung; perivaskuläre Infiltrate um Venolen und Arteriolen durch aktivierte Lymphozyten und eosinophile Granulozyten sowie Makrophagen in alveolarisiertem Lungenparenchym (in Übersichtsvergrößerung erkennbar); Endothelialitis möglich; keine mononukleäre Infiltration der Septen; lymphozytäre Bronchiolitis möglich
- **A3:** mittelgradige akute zelluläre Abstoßung; dichte lymphozytäre Infiltrate um Venolen und Arteriolen mit Endothelialitis, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten; entzündliche Infiltration der Septen und Alveolen; evtl. Hyperplasie der Pneumozyten Typ II
- **A4:** schwergradige akute zelluläre Abstoßung; diffuse perivaskuläre, interstitielle und alveoläre Infiltration durch mononukleäre Zellen, Pneumozytenschädigung, Nekrose und Hämorrhagien

Akute Abstoßung → Atemwege (lymphozytäre Bronchiolitis)

- **B0:** keine Entzündung der Atemwege; keine mononukleären Infiltrate
- **B1R:** geringgradige Entzündung der Atemwege (»low grade«); Nachweis schütter verteilter oder zirkumferenzieller mononukleärer Zellen in der Submukosa von Bronchiolen, evtl. eosinophile Granulozyten; kein Nachweis von intraepithelialen Lymphozyten oder Epithelschädigung
- **B2R:** schwergradige Entzündung der Atemwege (»high grades«); dichte Infiltrate durch aktivierte mononukleäre Zellen mit eosinophilen Granulozyten. Nachweis intraepithelialer Lymphozyten mit Epithelschädigung, evtl. Nekrosen, Ulzera, mukopurulenten Exsudat mit neutrophilen Granulozyten
- **Grad BX:** nicht graduierbare Entzündung der Atemwege; z. B. »sampling error«

Chronische Abstoßung → Atemwege (Bronchiolitis-obliterans-Syndrom)

- **C0:** keine Bronchiolitis obliterans
- **C1:** Nachweis einer Bronchiolitis obliterans mit oder ohne begleitende mononukleäre Infiltrate

Chronische Abstoßung → Blutgefäße

- **D0:** keine chronische Transplantatvaskulopathie.
- **D1:** Nachweis bindegewebiger konzentrischer Verbreiterung der Intima von Arterien oder Venen.
- Anmerkung: Die D-Kategorie sollte nur an offenen Lungenkeilbiopsien beurteilt werden.

- **Hyperakute Abstoßung:**
 - Seltene Form der Lungentransplantatabstoßung
 - Meist antikörpervermittelt
- **Akute Abstoßung:**
 - Lymphozytäre Infiltration von Arteriolen und Bronchiolen (Kategorie A und B)
 - Klassifikation nach transbronchialer Biopsie (nicht immer zuverlässig)
 - Steroidgabe als therapeutische Maßnahme: Methylprednisolon 15 mg/kgKG/Tag für 3 Tage
- **Chronisches Transplantatversagen (Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, BOS):**
 - Meist obstruktive Ventilationsstörung
 - Histologie: Obliteration von Bronchiolen
 - Auftreten: durchschnittlich 2–3 Jahre nach Transplantation, 50 % sind nach 5 Jahren betroffen, Haupttodesursache (respiratorisches Versagen) nach dem 1. Jahr
 - Therapie: Makrolide, Photopherese, Montelukast, Retransplantation in ausgewählten Fällen

hirntoten Organspenders >65 Jahre für Empfänger >65 Jahre

- Acceptabel-Mismatch-Programm (AM-Program): hochimmunisierte Patienten, die risikoadaptiert bevorzugt transplantiert werden
- High-urgent-Programm: Notfalltransplantation bei fehlendem Dialysezugang und/oder Suizidgefahr

Lebendspende

- Blutgruppenkompatibel oder -inkompatibel
- Cross-over: zwischen 2 Paaren werden blutgruppenkompatibel Lebendspenden realisiert

Indikationen

- Dialysepflichtige, chronische Nierenerkrankung
- Bei zeitnah bevorstehender Dialyseeinleitung bei chronischer Nierenerkrankung auch primäre (präemptive) Nierentransplantation durch Lebendspende möglich

24.3 Nierentransplantation

S. Teschner, V. Burst

Allgemeines

Formen der Nierentransplantation Postmortale Organspende

- Niere eines hirntoten Organspenders
- Sonderformen
 - Eurotransplant Senior Programm (ESP): auch »old for old« genannt: Niere eines

Kontraindikationen (■ Tab. 24.13)

Betreuung eines nierentransplantierten Patienten auf Intensivstation

- **Kreatininanstieg → mögliche Ursachen:**
 - Exsikkose
 - Harnwegsinfekt
 - CMV- und BK-Polyomavirus-Infektion
 - Nephrotoxizität bei Überdosierung der Immunsuppressiva, speziell Ciclosporin/Tacrolimus
 - Interstitiell-allergische Nephritis, z. B. durch neue Medikation

■ Tab. 24.13 Kontraindikationen zur Nierentransplantation

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Positiver Cross-match Blutgruppeninkompatibilität ohne entsprechende Vorbereitung Aktive Tumorerkrankung Aktive Infektion pAVK-Stadium IV Psychiatrische Erkrankung, die eine Nachsorge und Compliance verhindert Primäre Oxalose Aktives Suchtproblem (Drogen oder Alkohol)	Schwere pAVK mit drohender Beinischämie Spender mit bekanntem Malignom Spender mit bekannter Virusinfektion, wenn Empfänger diese nicht hat (z. B. HCV, HBV, HIV) Nicht gesicherte Nachsorge Aktiver Drogenkonsum Schwere Komorbidität

- Durchblutungsstörung → Embolie, Thrombose, Anastomosenstenose
- Rekurrenz der Grunderkrankung oder De-novo-Erkrankung
- Abstoßung
- Harnaufstau → postrenales Nierenversagen (z. B. Ureterstenosen, v. a. frühpostoperativ)
- **Klassische** (z. B. CMV) und **opportunistische Infektionen** (z. B. Aspergillose, Nocardiose, Pneumocystis jiroveci) unter Immunsuppression
- **Weitere Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, z. B. Zytopenien**

Diagnostik bei nierentransplantierten Patienten

Anamnese

- Zeitpunkt der Transplantation? Bisherige Abstoßungen? CMV-Status? Letzter Kreatinin-Wert?
- Veränderungen der Medikation, speziell der Immunsuppression oder neue Antibiotika?
- Wann war die letzte Spiegelkontrolle der Immunsuppressiva, Ergebnis?
- Gewichtsverlauf, Diuresemenge, Diureseauffälligkeiten?
- Fieber, Schmerzen, Durchfall oder Erbrechen?

Untersuchung

- Dialyseshunt vorhanden, perfundiert, Infektszeichen?
- Transplantat in der Fossa iliaca, meist rechts → Druckschmerz? Verhärtetes Organ?
- Gründliche Untersuchung auf Infektszeichen
- Tremor? (Hinweis auf eventuelle Tacrolimus-Überdosierung, selten auch bei Ciclosporin)

Labor

- (Differenzial-)Blutbild, CRP, Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff), Blutzucker
- Spiegelbestimmung bei Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus
- **Spiegelbestimmungen immer als 12-h-Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme der Immunsuppression!**
Nach Blutabnahme immer Medikationseinnahme, Anpassung der Abenddosis und folgenden Tagesdosis nach Spiegelgehalt.
- **Urinuntersuchung:** Urin-Stix oder Urinsediment, ggf. Spontanurin und Bestimmung von Eiweiß und Kreatinin (Quotient ergibt Proteinurie/Tag)

- **Virologie:** bei Transplantatfunktionsverschlechterung PCR mit Viruslastbestimmung von CMV und BK-Polyomavirus im Blut
- **Sonographie:** Beurteilung des Transplantates (Größe? Harnstau? Akute Schädigungszeichen wie verwaschenes und echoreiches Parenchym? Lymphozele?)
- **Farbkodierte Duplexsonographie** bei Verdacht auf Durchblutungsstörung oder Abstoßung (Anstieg des Resistance-Index?)
- **Kontrastmittelprophylaxe:**
 - Vor Untersuchungen mit Kontrastmittel → strenge Indikationsstellung
 - Prophylaxe: Hydrierung, ACC 600 mg 1-0-1 am Tag vor und am Tag der Untersuchung
 - Pausierung von Diuretika und potenziell nephrotoxischen Substanzen (keine NSAR!)

Intensivmedizinische Nachsorge

Intra- und frühpostoperative Immunsuppression

- **Steroide:** prä- oder intraoperativ hohe intravenöse Dosis gemäß Protokoll, dann Reduktion über 4 Monate auf 5 mg/Tag
- **Induktionstherapie:** ATG (*Antithymozytenglobulin*) oder *IL2-Rezeptorantagonist Basilimab* gemäß Protokoll

Basisimmunsuppression (initial Dreierkombination)

- **Beispiele für gängige Kombinationstherapie:** CsA-MMF bzw. MPA-Pred oder Tac-MMF bzw. MPA-Pred (■ Tab. 24.14)
- **Lebenslange Einnahme** immunsuppressiver Medikamente (!)
- Umgang mit Immunsuppressiva: Rücksprache mit einem in der Transplantation erfahrenen Arzt bzw. Nephrologen und dem Transplantationszentrum
- Neben den gemeinsamen Nebenwirkungen der Immunsuppression mit **erhöhter Infektanfälligkeit** und **erhöhtem Risiko für Neoplasien** besitzen die Substanzen spezifische Nebenwirkungsprofile.
- Vorsicht beim Austausch von Immunsuppressiva mit Generika
- Vorsicht bei Komedikation von Azathioprin mit Allopurinol:
 - Bei Addition von Allopurinol: potenzierte Azathioprinwirkung mit Aplasiegefahr!
 - Beim Absetzen von Allopurinol: Wirkverlust von Azathioprin → Dosissteigerung
- Austausch p.o.- gegen i.v.-Applikation:

■ **Tab. 24.14** Aktuell eingesetzte Immunsuppressiva

Substanzklasse	Wirksubstanz	Dosierung (Spiegel)
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin A	Zielspiegel und initiale Dosierung gemäß immunsuppressivem Protokoll des Zentrums
	Tacrolimus (FK-506)	
mTOR-Inhibitoren	Rapamycin/Sirolimus	
	Everolimus	
Purinantimetabolit	Azathioprin	Ziel: MCV <102 µl, Lymphozyten 900–1100/µl
Purinsyntheseinhibitor	Mycophenolat(mofetil)	I.d.R. 2-mal 1000 mg/Tag
	Mycophenolat(natrium)	I.d.R. 2-mal 760 mg/Tag
Steroide	Prednison u. a.	Erhaltungstherapie mit 5 mg/Tag
Antikörper	IL2-Rezeptorantagonist: Basiliximab	20 mg i.v. im OP und am Tag 4 nach OP
	T-Zell-depletierende Antikörper: ATG, ALG, OKT3	Beginn im OP, Fortführung gemäß immunsuppressivem Protokoll

Abkürzungen: mTOR = »mammalian target of rapamycin«; IL2 = Interleukin 2; ATG/ALG = Antithymocyten-/Antilymphozyten-globulin; Nebenwirkungsprofil wichtiger Immunsuppressiva ■ Tab. 24.22

■ **Tab. 24.15** Komplikationen nach Nierentransplantation

Frühkomplikationen	Spätkomplikationen
Abstoßung Harnwegsinfekt Lymphozele Urinleckage Wundinfektion Transplantatarterienstenose Nachblutung Verzögerte Funktionsaufnahme (»delayed graft function«)	CMV- oder Polyomaviruskrankung Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie Malignome (Haut, solide Tumoren, PTLD [»posttransplantation lymphoproliferative disease«, EBV-assoziiert]) Steroid- oder Tacrolimus-induzierter Diabetes mellitus Abstoßung Infektiologische Komplikationen durch Überimmunsuppression Osteoporose, arterielle Hypertonie durch Immunsuppressiva

- MMF: Dosis identisch, Applikation in 5%iger Glukoselösung über jeweils 2 h
- Ciclosporin/Tacrolimus: Applikation in Glasflaschen in 5%iger Glukoselösung (Substanzen werden an Plastik adsorbiert), Dosis 50 % der oralen Dosis, Infusion über 4 h, 12-h-Intervall einhalten, unbedingt Spiegelkontrollen und ggf. Dosisanpassung

➤ **Speziell Immunsuppressiva weisen eine Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen auf. Vor der Erweiterung der Medikation müssen unbedingt die Fachinformationen beachtet werden, um gefährliche Spiegelschwankungen zu vermeiden! Beispiele: Clarithromycin, Rifampicin, Flucanazol etc.**

Komplikationen nach Nierentransplantation (■ Tab. 24.15)

Abstoßung (■ Tab. 24.16)

- Es gibt **2 Hauptformen** der Abstoßung, die auch parallel vorkommen können.
- Im **ersten Jahr** und speziell in den **ersten 3–6 Monaten** nach der Transplantation, besteht ein hohes Risiko für eine Abstoßung, daher ist in dieser Zeit die Immunsuppression am intensivsten.
- Eine Abstoßung muss rasch und sicher, d. h. in der Regel durch eine Nierenbiopsie, erkannt und behandelt werden, da das Organ sonst teilweise oder komplett irreversibel geschädigt werden kann.

■ Tab. 24.16 Abstoßungen und Therapieoptionen

Typ	Hauptmechanismus	Therapie
Zellulär	Schädigung des Organs nach T-Lymphozyten-Aktivierung	i.v.-Steroidstoß für 3 Tage <i>und</i> T-Zell-Depletion mit speziellen Antikörpern (z. B. ATG, OKT3)
Humoral <i>oder</i> antikörpervermittelt	Schädigung des Organs durch Antikörper und Komplement	i.v.-Steroidstoß für 3 Tage <i>und</i> Entfernung der Antikörper durch Plasmaaustausch <i>oder</i> Immunadsorption, evtl. B-Zell-Depletion mit speziellen Antikörpern (z. B. Rituximab)
Gemischt akut		
Chronisch	Subakute T-Zell- oder antikörpervermittelte Abstoßung	Erhöhung der Immunsuppression und Verzicht auf nephrotoxische Immunsuppressiva

- Vor einer empirischen Abstoßungsbehandlung müssen die anderen Ursachen für einen Kreatininanstieg ausgeschlossen sein.

- **Jeder Patient mit Verdacht auf eine Abstoßung sollte zusammen mit einem Nephrologen betreut werden.**
Veränderungen der Immunsuppression oder eine Therapie der Abstoßung *müssen vorher mit einem in der Transplantation erfahrenen Arzt bzw. Nephrologen und dem Transplantationszentrum abgestimmt sein!*

Sonderform ABO-inkompatible Nierentransplantation (■ Tab. 24.17)

- Die Sonderform der Lebendspende, die sog. *blutgruppeninkompatible Nierentransplantation*, wird seit einigen Jahren vermehrt durchgeführt.
 - Ziel: Anzahl der Lebendspenden zu erhöhen und die Wartezeiten zu verkürzen
 - Anmerkung: Besonders Patienten mit der seltenen Blutgruppe B und der Blutgruppe O profitieren von diesem Verfahren.
- Prinzip: Elimination der CD20-positiven B-Zellen mittels Rituximab (MabThera™) und die Adsorption der Isoagglutinine
- Postoperativ bleiben die CD20-positiven B-Zellen für mehr als ein halbes Jahr eliminiert → danach kommt es zu einer Erholung dieser Zellpopulation
- Obwohl die Blutgruppenantikörper im postoperativen Verlauf erneut ansteigen, kommt es nicht zu einer antikörpervermittelten Abstoßung.

- ! **Cave**
Abweichende Transfusionsregeln!

■ Tab. 24.17 Transfusionsregime bei ABO-inkomptibler Nierentransplantation

Empfängerblutgruppe	Blutgruppe des empfangenen Organs	Transfusion mit Blutgruppe
0	A	EK 0 Plasma AB TK 0
0	B	EK 0 Plasma AB TK 0
0	AB	EK 0 Plasma AB TK 0
A	AB	EK A oder O Plasma AB TK A
A	B	EK A oder O Plasma AB TK A
B	AB	EK B oder O Plasma AB TK B
B	A	EK B oder O Plasma AB TK B

Abkürzungen: EK = Erythrozytenkonzentrat, Plasma = FFP (»fresh frozen plasma«), TK = Thrombozytenkonzentrat

24.4 Lebertransplantation

J. Mertens, D. Stippel, G. Michels

Allgemeines

- Die 5-Jahres-Funktionsrate nach einer Lebertransplantation liegt bei der Übertragung von postmortal gespendeten Organen bei 55 %. Dieses Ergebnis für Deutschland ist um 15 % schlechter als die Ergebnisse in international publizierten Studien. Als Ursache ist die deutlich höhere Sterblichkeit im ersten Jahr nach Transplantation zu nennen.
- Im Jahr 2009 wurden in Deutschland 1119 Lebertransplantationen nach postmortaler Organspende und 60 nach einer Lebendspende durchgeführt. 2009 wurden 1853 Patienten zur Lebertransplantation angemeldet.
- Die erste Lebertransplantation erfolgte 1967 in Pittsburgh, Pennsylvania (Thomas E. Starzl); in Deutschland nahmen Alfred Gütgemann und T.S. Lie 1969 die erste Lebertransplantation an der Universitätsklinik Bonn vor.
- Die Mehrzahl der Lebertransplantationen wird in orthotoper Position (OLT) nach Hepatektomie unter Verwendung von Leichenorganen durchgeführt, ggf. Split- oder Lebendspende-Lebertransplantation.
- Die überwiegende Mehrzahl der Transplantationen wird in der sog. »Piggy-back«-Technik durchgeführt, d. h. die intrahepatische V. cava des Empfängers wird erhalten. Hierdurch kann ein extrakorporaler Bypass während der Operation vermieden werden.
- Die intensivmedizinische Betreuung und Nachsorge im Rahmen der Lebertransplantation ist häufig zentrumspezifisch.

Indikationen ■ Tab. 24.18, ■ Tab. 24.19

Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Lebertransplantation

- Abwägen zwischen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation
- Es existieren spezifische Prognoseindizes für cholestatische Lebererkrankungen (PSC, PBC).
- Des Weiteren stehen allgemeine Indizes zur Verfügung, wie z. B. die prognostische Child-Pugh-Klassifikation: 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Child-A-Stadium (5–6 Punkte) 90–100%, im Child-B-Stadium (7–9 Punkte) ca.

80 % und im Child-C-Stadium (10–15 Punkte) ca. 50 %

- Therapierefraktärer Aszites oder das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis sind Indikatoren für eine schlechtere Prognose (1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit <50 %).
- Bessere prognostische Vorhersagewerte durch den im Jahre 2002 – vom U.S.-amerikanischen United Network for Organ Sharing (UNOS) eingeführten – MELD-Score (»model of endstage liver disease«):
 - Basiert auf dem Kreatininwert, der Gerinnung (INR) und dem Serumbilirubinwert – daher **lab-MELD**, beschreibt die 3-Monats-Mortalität eines Leberkranken (www.labor-imbach.de/MELD-Score.351.0.html oder www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html)
 - Beispiele für 3-Monats-Mortalität: Score <9: 1,9 %, Score 40: 71,3 %
 - Siehe auch »MELD-exception rules« (die »standard exceptions« präzisieren für einzelne Indikationen die Allokationspriorität, indem ein sog. **match-MELD**-Punktwert vergeben wird)
- Für Patienten mit einem MELD-Score >17 ist ein Überlebensvorteil durch die Transplantation nachgewiesen, der mit steigendem MELD-Score dramatisch steigt.
- Dem gegenüberzustellen ist die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation von etwa 60–70 % bei im Allgemeinen guter Leberqualität.

Akute Indikationen (»high urgency«, HU) zur Lebertransplantation

(ELAS Eurotransplant Manual Version, 27. August 2010)

- Transplantatversagen, z. B. hyperakute Abstoßung (<15 Tage nach Transplantation)
- Akute Krise eines Morbus Wilson
- Akutes Budd-Chiari-Syndrom
- Lebensbedrohliches Lebertrauma
- Anhepatischer Status bei akutem Leberversagen mit toxischem Lebersyndrom
- Akutes Leberversagen ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung, dabei müssen die Kings-College- oder die Clichy-Kriterien erfüllt sein
- **Kings-College-Kriterien:**
 - Patienten mit Paracetamolintoxikation: pH-Wert <7,3 oder Erfüllung folgender Trias:



Quick-Wert <7 % (INR >6,5, PTT >100 s), Serumkreatinin >3,4 mg/dl und Enzephalopathie Grad III oder IV

- Patienten ohne Paracetamolintoxikation
 - *allgemeine Gruppe*: Quick-Wert <7 % (INR >6,5, PTT >100 s) oder Erfüllung von mindestens 3 der folgenden 5 Kriterien: ungünstige Ätiologie (kryptogene Hepatitis, Non-A-Non-B-Hepatitis, Halothanreaktion, idiosynkratische Medikamentenreaktion), Ikterus >7 Tage vor Enzephalopathie, Alter <10 oder >40 Jahre, Quick-Wert <15 % (INR



>3,5 bzw. PTT >50 s), Serumbilirubin >17,5 mg/dl

■ **Clichy-Kriterien:**

- Hepatische Enzephalopathie Grad III/IV und
- Faktor V <20 % bei Patienten <30 Jahren oder
- Faktor V <30 % bei Patienten ≥30 Jahren

► Die drei häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation stellen die alkoholtoxische Leberzirrhose, das hepatozelluläre Karzinom und die Zirrhose nach Virushepatitis dar.

■ Tab. 24.18 Allgemeine Indikationen für eine Lebertransplantation

Hauptindikation	Erkrankungen
Akutes Leberversagen	Verschiedene Ursachen (► Abschn. 12.7, fulminante Hepatitis und akutes Leberversagen)
Chronische nicht cholestatische Lebererkrankungen	Chronische Virushepatitiden B,C,D Autoimmunhepatitis (AIH) Alkoholische Leberzirrhose
Chronische cholestatische Lebererkrankungen	Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Biliäre Atresie Alagille-Syndrom (Fehlbildungen mit Gallenganghypoplasie, Pulmonalstenose, Wirbelkörperanomalien und Augenveränderungen) Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
Metabolisch bedingte Lebererkrankungen	α1-Antitrypsinmangel Morbus Wilson Hereditäre Hämochromatose Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) Kryptogene Leberzirrhose Tyrosinämie Glykogenspeicherkrankheiten
Metabolische Erkrankungen extrahepatischer Morbidität	Amyloidose Hyperoxalurie
(Primäre) Lebermalignome	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Hepatoblastom Fibrolamelläres Karzinom Hämangioendotheliom Cholangiozelluläres Karzinom Metastatische neuroendokrine Tumoren
Diverses	Budd-Chiari-Syndrom »Venookklusive disease« (VOD) Polyzystische Lebererkrankungen Echinokokkose

Kontraindikationen (■ Tab. 24.19)**Intensivmedizinische Nachsorge****Postoperative Nachsorge**

- Optimierung und Kontrolle der **Hämodynamik**, um eine optimale Leberperfusion zu gewährleisten und eine Leberstauung zu vermeiden, wie z. B. Volumenmanagement mit einem Ziel-ZVD von ca. 10 cmH₂O
- Tägliche **Doppler-sonographische Kontrollen**: Beurteilung der Flussverhältnisse von V. portae und A. hepatica (frühzeitige Detektion einer Pfortaderthrombose oder eines A.-hepatica-Verschlusses)
- Regelmäßige **laborchemische Kontrollen** zur kontinuierlichen Kontrolle der Transplantatfunktion: Leberenzyme (GOT, GPT), Bilirubin, Gerinnungsparameter
- **Drugmonitoring**: Spiegelbestimmungen der Immunsuppressiva
- Regelmäßige mikrobiologische Diagnostik zur frühzeitigen Detektion von Infektionen: CMV-PCR, Aspergillen- und Candida-Serologie, bakteriologische/mykologische Abstriche Mundhöhle, Leiste, Urin-Stix/Sediment/Blutkulturen, BAL oder Bronchialsekret
- **Beatmungstherapie**: frühe Extubation anstreben; bei weiterem Beatmungsbedarf sollte ein PEEP <6 mmHg gewählt werden, um den venösen Abfluss aus dem Transplantat nicht zu behindern
- **Ernährungstherapie**: frühzeitige enterale Ernährung; ansonsten gängige parenterale Infusionstherapie (laktatfreie Infusionslösungen)

- Kontrolle der **Nierenfunktion**: adaptierte Diuretikatherapie oder ggf. CVVH (kontinuierliche venovenöse Hämofiltration)
- Substitution von **Gerinnungsfaktoren**: Gabe von FFP bei unzureichender Synthese von Faktor V im Rahmen einer initialen Transplantatdysfunktion, Kontrolle des Fibrinogens und ggf. Substitution
- **Thrombozytensubstitution**: bei Thrombozytenzahlen <20.000/μl ohne Blutungszeichen oder 20.000–50.000/μl mit Blutungszeichen
- **Thromboseprophylaxe**: Heparin über i.v.-Perfusor oder niedermolekulare Heparine s.c.

Immunsuppression

➤ **Zur Immunsuppression nach Lebertransplantation stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung.**

- **Induktionstherapie**:
 - Steroide und ggf. Mycophenolatmofetil (MMF) in Kombination mit Basiliximab oder ATG
 - Die Induktion mit Antikörpern und MMF wird gewählt, um bei kritischer Nierenfunktion ein Nierenversagen durch Tacrolimus zu vermeiden.
- **Erhaltungstherapie bzw. Basisimmunsuppression** (ab dem 1. postoperativen Tag):
 - Tripeltherapie bestehend aus Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin A), Mycophenolatmofetil (MMF) oder mTOR-Inhibitoren (Sirolimus/Everolimus) und Steroiden
 - Häufige Dreifachkombination: Tacrolimus, Prednisolon und Mycophenolat

■ **Tab. 24.19** Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Manifeste Infektionserkrankungen, v. a. HIV-Infektion Sepsis mit Multiorganversagen Extrahepatische Malignome (Rezidivfreiheit, je nach Tumor, mindestens 2 Jahre nach kurativer Therapie) Akute Psychose Non-Compliance Fortgesetzter Alkoholabusus (6 Monate Karenz ist erforderlich) Portalvenen- und Mesenterialvenenthrombose Schwere kardiopulmonale Erkrankungen, z. B. (porto-)pulmonale Hypertonie: rechter Vorhofdruck >60 mmHg stellt eine absolute Kontraindikation für Lebertransplantation dar Pulmonale Hypertonie (PAPsys >60 mmHg)	Extrahepatisches hepatozelluläres Karzinom Fortgeschrittenes cholangiozelluläres Karzinom Multiorganversagen ohne akuten Leberausfall als Grunderkrankung Hepatopulmonales Syndrom mit hohem Shuntanteil Ausgeprägte Malnutrition Schwere Osteopenie Alter: keine strikte Altersgrenze; im Allgemeinen wird jedoch ein Alterslimit von 65 Jahren angegeben (evtl. ältere Patienten, wenn sie »biologisch« jünger sind) Nikotinabusus Psychosoziale Probleme Eingeschränkte Compliance

- Ausschleichen der Steroide innerhalb von 14 Tagen (Ausnahme: Autoimmunhepatitis)
- Stabilisierung der Nierenfunktion durch Reduktion der Tacrolimus-Dosierung und Kombination mit MMF oder Sirolimus/Everolimus
- Tacrolimus-Talspiegel: ca. 8 ng/ml
- Sirolimus/Everolimus-Talspiegel: 3–6 ng/ml

Komplikationen nach Lebertransplantation (■ Tab. 24.20)

Primäre Non-Funktion (PNF)

- Inzidenz: 1–8 % d. F.
- Auftreten: Tag 1–2 nach orthotoper Lebertransplantation (OLT)
- Ursachen: lange Ischämiezeit (>12 h), Organspenderalter >65 Jahre sowie Ischämievorschädigung des Transplantats (z. B. A.-hepatica-Verschluss)
- Zeichen der PNF: initial schlechte Leberfunktion, starker Anstieg der Leberenzyme, kein oder geringer Gallefluss, Enzephalopathie und/oder Koagulopathie bis hin zum hepatischen Koma
- Therapie: Retransplantation

Nachblutungen

- Inzidenz: 10–15 % d. F.
- Ursachen:
 - Verletzungen bei der Spenderoperation (rechter Leberlappen, Gallenblasenbett, A. cystica, kleine Veneneinmündungen im Bereich der V. cava)
 - Verletzungen bei der Empfängeroperation (rechte Nebenniere, Gefäßanastomosen)
 - Meistens unzureichende Transplantatfunktion – Sistieren der Blutung nach Substitution mit

Gerinnungsfaktoren (FFP/PPSB/Fibrinogen) und Aufnahme der Transplantatfunktion

- Ausgeprägte Thrombozytopenien oder Thrombozytenfunktionsstörungen
- Selten heparinassozierte Blutungen
- Im späteren Verlauf sind Nachblutungen bedingt durch Interventionen (z. B. Leberpunktion) oder Ruptur eines mykotischen Aneurysmas (meist A. hepatica).
- Maßnahmen: Hämatomausräumung nach Konsolidierung der Gerinnungssituation beschleunigt den Heilungsprozess und vermindert das Risiko von intraabdominellen Infektionen/Abszessentwicklung.

Abstoßung (■ Tab. 24.21)
Vaskuläre Komplikationen
A.-hepatica-Thrombose

- Inzidenz: 2,5–10 %
- Erhöhtes Risiko: bei Verwendung eines A.-iliaca-Interponats zur Rekonstruktion oder falls Interponat auf die infrarenale Aorta und nicht auf die suprazöliakale Aorta anastomosiert wurde
- Weitere Risikofaktoren: Anatomie von Spender und Empfänger (abberierende Arterien), initiale Transplantatfunktion (Ödem) sowie immunologische Faktoren (akute oder chronische Abstoßung)
- **Frühpostoperative A.-hepatica-Thrombose:** sofortige Thrombektomie in 50–88 % erfolgreich, andernfalls führt sie zum akuten Transplantatversagen mit erforderlicher akuter Retransplantation. Symptome: deutlicher Anstieg der Transaminasen und Funktionsverlust des Transplantats (Cholinesterase, Quick-Erniedrigung, Bilirubinanstieg)

■ Tab. 24.20 Komplikationen der Lebertransplantation

Frühkomplikationen	Spätkomplikationen
Primäres Transplantatversagen (»primary nonfunction«) Nachblutungen: allgemeine chirurgische Nachblutungen bis hin zu Hirnblutungen Galleleckage/Gallengangstenose Thrombose der Leberarterie Pfortaderthrombose Hyperakute/akute Abstoßung Neurologische Frühkomplikationen: meist Durchgangssyndrom Frühinfektionen: CMV-, EBV- sowie weitere Infektionen, u. a. atypische Pneumonien (Pneumozystis) oder Mykosen (Candida, Aspergillen)	Nephrotoxizität: insbesondere bedingt durch Immunsuppressiva wie z. B. Tacrolimus oder postoperatives hepatorenales Syndrom Neurologische Spätkomplikationen bzw. Neurotoxizität, z. B. unter Tacrolimus Metabolische Komplikationen: Störungen des Glukosestoffwechsels unter immunsuppressiver Therapie (»post transplant« Diabetes mellitus) Rezidiv der Grunderkrankung »Ischemic type biliary lesion« (ITBL) Spätinfektionen: opportunistische Infektionen durch Aspergillen, CMV u. a. Viren, z. B. VZV, EBV, HHV-6

- **Späte A.-hepatica-Thrombose:** kompromittieren die Transplantatfunktion geringer, hier ist das führende klinische Zeichen die progrediente Schädigung des Gallenwegesystems
 - Symptome: Erhöhung der Cholestaseparameter, Cholangitiden, Ausbildung von intrahepatischen Abszessen, Sepsis
 - Therapie: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) + Dilatation + Stentimplantation (s. unter Gallenwegskomplikationen), perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)
 - Mit der Zeit (Wochen, Monate, Jahre) kommt es jedoch zur kompletten Destruktion des Gallenwegesystems mit der Notwendigkeit zur elektiven Retransplantation. Indikation frühzeitig stellen, bevor (septische) Komplikationen eine Retransplantation unmöglich machen.

A.-hepatica-Stenose oder Spender-Truncus-coeliacus-Stenose

- Führen ebenfalls zu Veränderungen des Gallenwegesystems
- Bei frühem Auftreten: ggf. chirurgische Revision, ansonsten Versuch der Ballondilatation.

Portalvenenthrombose

- Inzidenz: 0,3–3,0 %
- Risikofaktoren: zuvor angelegter portokavaler Shunt, vorangegangene Pfortaderthrombose, hypoplastische Empfänger- oder Spenderpfortader
- **Frühpostoperativ** kann es zu einer deutlichen Transplantatdysfunktion mit hämodynamischer Instabilität, Aszitesbildung und Varizenblutung kommen. Bei guter Transplantatfunktion kann eine Thrombektomie mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Bei ausgeprägter Transplantatdysfunktion/Lebersversagen Retransplantation
- **Späte Thrombose:** meist asymptomatisch, gelegentlich Aszites- und Varizenbildung. Therapie: evtl. rt-PA-Lysetherapie, chirurgische Thrombektomie meist nicht erfolgreich. Bei Miteinbeziehung der V. mesenterica superior ist in der Regel dann auch eine Retransplantation nicht mehr möglich. Ggf. Anlage eines Warren-Shunts (splenoreneraler Shunt).

Pfortaderstenose

- Symptomatische Stenosen
- Überwiegend im Anastomosenbereich lokalisiert
- Diagnostik: Doppler-Sonographie, ggf. weiterführende Diagnostik (Angio-CT, Angiographie)

■ Tab. 24.21 Einteilung der Abstoßungsreaktionen

Hyperakute Abstoßung	Akute Abstoßung	Chronische Abstoßung
<p>Inzidenz: sehr selten Zeitraum: innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Reperfusion Antikörpervermittelte Reaktion gegen das Gefäßsystem des Transplantates Therapie: ggf. Retransplantation</p>	<p>Inzidenz: 10–20 % Zeitraum: zwischen dem 5. und 15. postoperativen Tag Oftmals mit einem verkürzten Transplantatüberleben assoziiert, schwerer zu therapieren, führt oft zu einer chronischen Abstoßung Diagnose: Klinik (Fieber, Malaise, Bauchschmerzen, Hepatosplenomegalie, gelegentlich Aszites), Laborchemie (Erhöhung von Transaminasen, GGT, AP und Bilirubin), Histologie Differenzialdiagnosen: Gefäßkomplikationen, Gallenwegskomplikationen, CMV-Infektion, Reinfektion des Transplantats mit Hepatitis B oder C, Toxizität von Cyclosporin (Überdosierung) Therapie: Kortikoidtherapie: 500–1000 mg Methylprednisolon an 3 (oder mehr) aufeinanderfolgenden Tagen oder Gabe von 1000 mg als Bolus und schrittweise Reduktion über 6 Tage von 200 mg/Tag auf 20 mg/Tag (weniger Infektionen, effektivere Therapie). In 70–80 % ist ein Therapiezyklus erfolgreich, selten ist ein zweiter o.g. Zyklus notwendig. Andere Therapieoptionen bei steroidresistenter Abstoßung (10 % der Fälle): OKT3 oder Muromonab-CD3 (meiste Erfahrung), ATG, Mycophenolatmofetil, Anti-Leukin-Ak, Sirolimus oder Tacrolimus Beachte: Abstoßungstherapie bei Patienten mit Hepatitis C Beschleunigung der Fibroseprogression und erhöhte Mortalität unter Kortikoidtherapie oder T-Zell-Depletion</p>	<p>Inzidenz: ca. 4 % entwickeln eine chronische Abstoßung Klinik: schleichende, kontinuierliche Verschlechterung (Wochen, Monate, Jahre) der Transplantatfunktion, Laborchemie (Anstieg des Bilirubins und der Cholestaseparameter, geringer Anstieg der Transaminasen) Histologische Unterscheidung: »vanishing bile duct syndrome« (schwere progredient verlaufende cholestatische Hepatopathie mit Rarefizierung der intrahepatischen Gallengänge) und arteriosklerotische Abstoßung Chronische Abstoßung: ab einem Verlust von 50 % der Gallengänge Die Lebersynthese bleibt lange erhalten! Therapie: elektive Retransplantation</p>

- Dilatation transhepatisch mittels Ballondilatation möglich
- Evtl. chirurgische Neuanlage der Anastomose

V.-cava-Stenose (infra- oder suprahepatisch)

- Inzidenz: selten 1–2 %
- Hohe Mortalität: 50–75 %
- **Suprahepatische V.-cava-Stenose:**
 - Besonders gefährlich, da hier der lebervenöse Abfluss kompromittiert ist: fulminantes Leberversagen/Verschlechterung der Transplantatfunktion, Aszitesbildung, akutes Nierenversagen, hämodynamische Instabilität (gleiche Symptomatik wie Budd-Chiari-Rezidiv)
 - Diagnose: Doppler-Sonographie kann Hinweise liefern, Methode der Wahl ist die Cavographie
 - Therapie bei geringgradigen Stenosen: Ballondilatation und Stentimplantation, oftmals jedoch operative Revision der Anastomose (oftmals technisch schwierig), Retransplantation
- **Infrahepatische V.-cava-Stenose:**
 - Weniger gefährlich, da sie in der Regel nicht zur Transplantatdysfunktion führt, leichter Anstieg der Transaminasen
 - Jedoch therapierefraktärer Aszites, akutes Nierenversagen/Niereninsuffizienz, Einflussstauung der Extremitäten
 - Diagnostik: s. unter suprahepatische V.-cava-Stenose
 - Therapie: falls symptomatisch, dann Cavographie plus Dilatation plus Stentimplantation oder Rekonstruktion

Gallenwegskomplikationen

➤ **Gallenwegskomplikationen bilden die häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation (10–25 %).**

- Inzidenz: eine Abhängigkeit des Auftretens konnte in randomisierten Studien nicht einer spezifischen Technik zugeordnet werden (Seit-zu-Seit versus End-zu-End, mit/ohne T-Drainage oder biliodigestiv), 6 randomisierte Studie zeigen widersprüchliche Ergebnisse
- Weitere Risikofaktoren: akute A.-hepatica-Thrombose oder späte Thrombose/Stenose (Minderperfusion der Gallenwege s. oben), verlängerte Ischämiezeit des Transplantats bzw. Reperfusionsschaden (»ischemic type biliary lesions«), Infektionen (CMV), ABO-Mismatch (chronische Abstoßung), »Non-heart-beating«-Spender, primär sklerosierende Cholangitis

- Zu den Komplikationen gehören: Insuffizienzen (T-Drainage, Anastomose [zusammen 1,3–10 %], Zystikusstumpf, Biliome), Strikturen und Stenosen (Anastomosenstrikturen [2,5–20 %], Nicht-Anastomosen- und diffuse intrahepatische Strikturen), Gallensteine/Casts

➤ **Patienten mit Gallenwegskomplikationen müssen auch nach zunächst erfolgreicher Therapie regelmäßig überwacht werden. Die Indikation zur chirurgischen Intervention/Retransplantation sollte immer wieder neu überdacht werden, da die Letalität durch septische Gallenwegskomplikationen hoch ist.**

- Diagnostik:
 - **Laborchemie:** Transaminasen, GGT, AP, Bilirubin
 - **Sonographie und Doppler-Sonographie der Lebergefäße:**
 - Thrombosenangiographie, Angio-CT: bei V. a. hepatica-Stenose
 - Abdomensonographie: bei V. a. Gallenwegsobstruktion, ggf. MRCP (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie), ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie), PTC (perkutane transhepatische Cholangiographie)
 - **Leberbiopsie:** ggf. um Abstoßung oder Rekurrenz der Grunderkrankung auszuschließen
- Therapie:
 - **Insuffizienzen/Leckage:** ERC (endoskopische retrograde Cholangiographie) mit Stentanlage (Verbleiben des Stents für 2–3 Monate), falls kein Erfolg chirurgisches Vorgehen
 - **Biliome:** große Biliome, die nicht mit dem Gallenwegesystem kommunizieren und so mittels ERC und Stenting nicht versorgt werden können, sollten perkutan drainiert werden, zusätzlich Antibiotikagabe
 - **Anastomosenstenose (AS):** wiederholte ERC mit Ballondilatation (6–8 mm) und Platzieren von mehreren Plastikstents (7–11,5 Fr) mit geplanter Stentwechsel alle 2–3 Monate und Steigerung der Anzahl und Größe der platzierten Stents; meist 3–5 oder mehr Sitzungen notwendig
 - **Nicht-Anastomosenstenosen (NAS), diffuse intrahepatische Strikturen:** schwieriger zu behandeln als AS. ERC plus Ballondilatation (4–6 mm) plus Stentanlage plus programmierter Stentwechsel; ca. 30–50 % dieser Patienten müssen im weiteren Verlauf jedoch erneut transplantiert werden

- **Gallensteine, Sludge, Casts:** ERC plus Papillotomie plus Exzision
- **Papillenstenose, Sphincter-oddi-Dysfunktion:** endoskopische Papillotomie
- Sonstiges: Pleuraerguss, subkapsuläre Nekrosen

Infektionen

➤ **Aufgrund der Immunsuppressiva können Zeichen und Symptome einer Infektion oftmals fehlen oder abgeschwächt auftreten.**

- Antiinfektiöse Medikamente können Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva haben.
- Infektionen können schwerer und rascher verlaufen als bei Immunkompetenten.
- Kolonisationen vor Transplantation mit MRSA (Methicillin-resistenter Staph. aureus) und VRE (Vancomycin-resistenter Enterokokkus) können nach Transplantation zu Infektionen führen, stellen jedoch keine Kontraindikation für eine Transplantation dar.

Identifikation von Risikofaktoren für eine Infektion vor einer Transplantation

- Serologie: CMV (Status von Empfänger und Spender), HSV, VZV, EBV, HIV, Hepatitis B, D und C, Treponema pallidum
- Urinuntersuchungen inklusive Urinkultur
- Tuberkulosestest
- Röntgen-Thorax
- Sputumkulturen
- Spezielle Tests, je nach Patient/Endemiegebiet → Serologie: Strongyloides stercoralis, Leishmaniose, Histoplasma capsulatum, Trypanosoma cruzi etc.

Prävention von Infektionen/Impfungen

- Patienten auf der Warteliste sollten geimpft werden, da das Ansprechen auf eine Impfung nach Transplantation aufgrund der Immunsuppression nicht optimal sein kann.
- Aber auch nach Transplantation sollten Patienten regelmäßig geimpft werden.
- In der Regel sollten Lebendimpfstoffe nach Transplantation vermieden werden.
- Impfungen: Tetanus, Diphtherie, Polio, Hepatitis A und B, Pneumokokken, Neisseria meningitidis, Influenza

Prophylaktische antibiotische Therapie

- Indikation: Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen
- Posttransplantat werden Antibiotika verabreicht, um die mit der Operation **assozierten Infektio-**

nen (Wundinfektionen, intraabdominelle Infektionen) zu minimieren.

- In einigen Zentren wird **Trimethoprim-Sulfamethoxazol** für 3–12 Monate prophylaktisch gegeben (Dosis: 1 Tablette/Tag oder 2 Tabletten 3-mal/Woche) um Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien zu verhindern. Diese Therapie hilft auch gegen: Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Toxoplasma gondii und viele der gewöhnlichen Erreger von Harnwegs-, Bronchial- und Magen-Darm-Infektionen.
- Alternativen: Dapson, Pentamidin, jedoch weniger breites Spektrum
- **CMV:** Prophylaktische Therapie bedeutet, dass Anti-CMV-Medikamente den Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Reaktivierung/Infektion bereits prophylaktisch verabreicht werden. Ein besonders hohes Risiko für eine Reaktivierung/Infektion mit CMV haben CMV-negative Empfänger mit einem CMV-positiven Spenderorgan (CMV R-/D+), sodass hier eine prophylaktische Therapie empfohlen wird. Alle übrigen Konstellationen erhalten eine präemptive Therapie (Valganciclovir oder Ganciclovir).
- Patienten, die keine prophylaktische Therapie gegen CMV erhalten, erhalten speziell in amerikanischen Zentren eine Therapie gegen HSV und VZV für die ersten 3–6 Monate (Aciclovir, Valaciclovir etc.)

Prophylaktische antimykotische Therapie/Pilzinfektionen

- Pilzinfektionen stellen einen wesentlichen Grund für die hohe Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation dar.
- Folgende Risikofaktoren indizieren nach einem Konsensuspapier die prophylaktische Therapie: Nierenversagen, Retransplantation oder 2 der folgenden Kriterien: Kreatinin >2 mg/dl, >40 Erythrozytenkonzentrate, biliodigestive Anastomose, >11 h Operationsdauer, präoperative Pilzkolonisation
- Randomisierte Studien zeigen einen positiven Effekt für liposomales Amphotericin B.
- Prospektive Beobachtungsstudien in Hochrisikogruppen liegen für Echinocandine vor.
- Konazole werden wegen resistenter Candida-Stämme und Aspergillus-Infektion als ungeeignet beurteilt.
- Die meisten Zentren setzen Echinocandine ein.

Tuberkulose

- Isoniazid und Rifampicin sind sicher und sollten Patienten mit einer latenten Tuberkulose und

einem Risiko für eine Reaktivierung nach der Transplantation bereits vor der Transplantation gegeben werden.

Präemptive CMV-Therapie

- Die (R-/D+)-Situation macht eine prophylaktische Therapie mit Ganciclovir/Valciclovir erforderlich (TTS-Leitlinie Level II/III).
- Anti-CMV-Medikamente werden nur präemptiv gegeben, wenn es Anhalt für eine Replikation (CMV-pp65 oder PCR positiv) gibt.
- Auch diese Strategie reduziert das Risiko von CMV-Reaktivierung und Infektion.

Infektionen bis 1 Monat nach Lebertransplantation

- Es treten im Wesentlichen die gleichen Infektionen auf wie bei immunkompetenten Patienten nach Operationen: v. a. bakterielle Infektionen, meist nosokomial aufgrund von Kathetern, Stents, zentralen Venenkathetern, Drainagen, anderen Fremdkörpern, Nekrosen oder längerer endotrachealer Beatmungsdauer.
- 2 Prädilektionsstellen: Lungen und Bauchraum
- **Lunge:** v. a. bei verlängerter Beatmungsdauer: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*
- **Abdomen:** intraabdominelle Abszesse, Peritonitis aufgrund von Operationskomplikationen, v. a. Darmkeime; intrahepatische Abszesse: möglicherweise assoziiert mit A.-hepatica-Thrombose, Cholangitis; möglicherweise T-Drain-Okklusion, Wundinfektionen
- Therapie: Bei V. a. eine Infektion sollte mit einem Breitspektrumantibiotikum begonnen werden, bevor die Identifikation des Keims und das Resistogramm vorliegen.
- Auch **Candida-Infektionen** treten gehäuft innerhalb des ersten Monats nach Transplantation auf. Eine Fungämie geht mit einer hohen Mortalität einher (s. unter prophylaktische Therapie).
- Außer HSV sind **virale Infektionen** in dieser Zeit selten. Patienten die vor orthotoper Lebertransplantation HSV-positiv sind und keine Prophylaxe erhalten, bekommen in 50 % d. F. eine Reaktivierung.

Infektionen 1–6 Monate nach Lebertransplantation

- Aufgrund der hohen kumulativen Dosis an Immunsuppressiva treten in dieser Zeit v. a. opportunistische Infektionen auf.

■ CMV-Infektion:

- Auftreten einer CMV-Infektion ohne Prophylaxe: bei 50–60 % kommt es zur Reaktivierung.
- 20–30 % von diesen Patienten entwickeln eine CMV-assoziierte Erkrankung (Pneumonitis, Enteritis, Hepatitis).
- Mit Prophylaxe: Oftmals wird die CMV-Reaktivierung durch die Prophylaxe nur verschoben und nicht verhindert, sodass diese nach Absetzen der Prophylaxe auftritt.
- Symptome: Fieber, Leukopenie, Thrombopenie, Malaise, Arthralgien, Pneumonie, Gastroenteritis, Hepatitis
- Differenzialdiagnostik: Abstoßung, Retinitis
- Diagnostik: CMV-pp65, CMV-DNA, ggf. Leberbiopsie etc.

■ Andere Virusinfektionen: EBV, VZV, RSV, HHV-6, Influenza, Adenovirus

- **EBV:** wichtigste Virusinfektion, verschiedene klinische Symptome bis hin zum »mononucleose-like syndrome« oder »posttransplantation lymphoproliferative disease« (PTLD)
- **Aspergillus-Infektionen:** Möglicherweise führt die CMV-Prophylaxe zu einem späteren Auftreten von Aspergillus-Infektionen, da die CMV-Reaktivierung der größte Risikofaktor für eine Aspergillus-Infektion ist (meist Lunge, andere Manifestationen: ZNS).

Infektionen über 6 Monate nach Lebertransplantation

- Das Auftreten von opportunistischen Infektionen in diesem Zeitraum ist selten bei Patienten mit guter Transplantatfunktion, da die immunsuppressive Therapie deutlich reduziert ist.
- Patienten nach OLT entwickeln in dieser Zeit die gleichen Infektionen wie die Allgemeinbevölkerung, jedoch häufiger. Infektionen wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* können sehr rasch und schwer verlaufen (s. auch unter Impfung).
- Bei schlechter Transplantatfunktion oder hoher Immunsuppression treten die gleichen Infektionen wie in der Zeit von 1–6 Monate nach OLT auf.

Infektionen nach Transplantation <1 Monat nach OLT

- Infektionen mit resistenten Keimen:
 - MRSA
 - VRE
 - **Candida** spp. (non-albicans)

- Aspiration
- Katheterinfektionen
- Wundinfektionen
- Anastomoseninsuffizienzen/Ischämie
- Clostridium-difficile-Kolitis
- Vom Spender übertragene Infektionen (selten, ungewöhnlich): HSV, Rhabdovirus, HIV, Trypanosoma cruzi etc.
- Empfängerassoziierte Infektionen/Kolonisation: Aspergillus, Pseudomonas

1–6 Monate nach OLT

- Mit PCP und Antiviralprophylaxe (CMV, HBV):
 - BK-Polyomavirus
 - Clostridium-difficile-Kolitis
 - HCV-(Re-)Infektion
 - Adenovirus
 - Influenza
 - Cryptococcus neoformans
 - Mycobacterium tuberculosis
- Ohne Prophylaxe:
 - Pneumocystis jirovecii
 - HSV, VZV, CMV, EBV
 - HBV
 - Listeria, Nocardia, Toxoplasmose, Strongyloides, Leishmania, T. cruzi
- Anastomosenkomplikationen

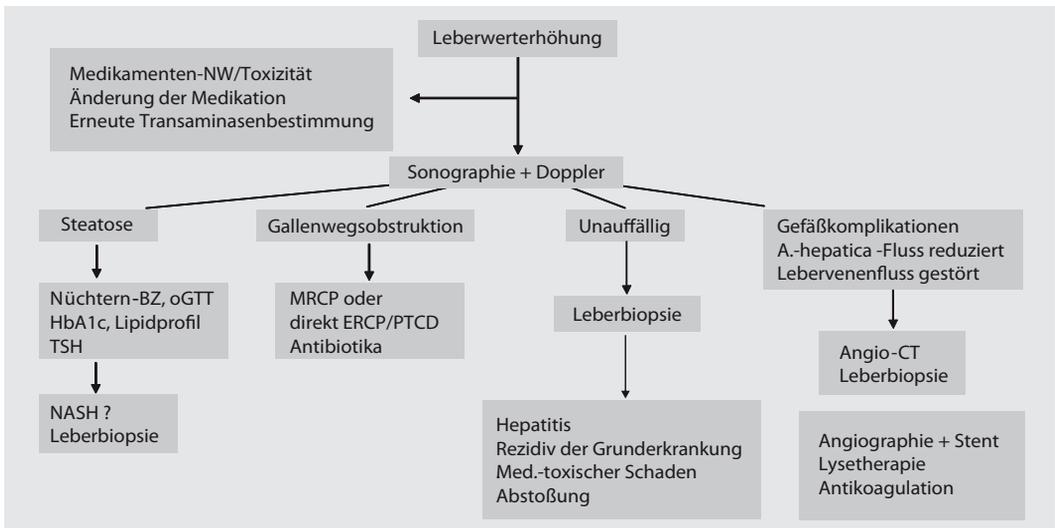
>6 Monate nach OLT

- Ambulant erworbene Pneumonie, Harnwegsinfekt
- Aspergillus
- Nocardia, Rhodococcus
- Späte Virusinfektionen:
 - CMV
 - Hepatitis B, C
 - HSV-Enzephalitis
- Hautkrebs
- Lymphome

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Medikamenten

(■ Tab. 24.22, ■ Tab. 24.23)

- Die primäre Immunsuppression kann von Zentrum zu Zentrum variieren.
- In der Regel erhalten Patienten nach einer Lebertransplantation in den ersten Monaten eine **Dreifachkombination** mit Tacrolimus (oder Cyclosporin), Prednisolon und Mycophenolat.
- Die einzelnen Immunsuppressiva werden nach entsprechenden Spiegelkontrollen, Wirksamkeit, Zeit nach Transplantation und Verträglichkeit individuell angepasst.



■ **Abb. 24.1** Vorgehen bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) und erhöhten Leberwerten. BZ = Blutzucker, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, HbA = Hämoglobin-A, TSH = thyroideastimulierendes Hormon, NASH = nicht alkoholische Steatohepatitis, MRCP = Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie, ERCP = endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, PTCD = perkutane transhepatische Cholangiodrainage

■ Tab. 24.22 Nebenwirkungsprofil wichtiger Immunsuppressiva

Nebenwirkungen	Ciclosporin A	Tacrolimus (mTOR-I)	Kortison	MMF	Sirolimus (mTOR-I)	Azathioprin
Nephrotoxizität	+++	+++	-	-	+ (Proteinurie)	-
Neurotoxizität ^a	++	++	+ (psychiatrisch)	+ (Kopfschmerz)	-	-
Diabetogen	-(?)	+	+++	-	-	-
Gastrointestinale Nw.	+	+	+	+++	++	+ (Pankreatitis)
Arterielle Hypertonie	+++	++	+++	-	+	-
Hyperlipidämie	++	+	++	-	+++	-
Hirsutismus/ Hypertrichose	+	-	-	-	-	-
Gingivahyperplasie	+	-	-	-	-	-
Alopezie	-	+	-	+	-	+
Osteoporose	+	+	+++	-	-	-
Adipositas	-	-	++	-	-	-
Knochenmarksschaden (Leukopenie)	+	+	-	+++	++	+++
Pneumonie	-	-	-	-	+	-
Myalgie/Arthralgie	-	-	+	-	++	+
Lymphome/Malignome	++	++	-	?	-	?
Wundheilungsstörung	-	-	+	+	++	+
Dermatitis	-	+	+	-	++ (orale Ulzera, Akne)	-

Abkürzungen: MMF = Mycophenolatmofetil, mTOR-I = mTOR-Inhibitoren, ? = Inzidenz unbekannt, - nicht, + selten, ++ häufig, +++ sehr häufig berichtet

^a Hauptsächlich periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Tremor, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle,

■ Tab. 24.23 Häufig verabreichte Medikamente mit Wechselwirkungen mit Calcineurininhibitoren (CNI: Ciclosporin A, Tacrolimus)

Erniedrigen den Spiegel von CNI	WW mit erhöhter Nephrotoxizität	Erhöhen den Spiegel von CNI
Carbamazepin	Aciclovir	Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil)
Phenobarbital	Allopurinol	Antimykotika (Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Ketokonazol, Voriconazol)
Phenytoin	Aminoglycoside	Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin)
Caspofungin	Amiodaron	Cisaprid
Rifampicin	Amphotericin B	Metoclopramid
	ACE-Hemmer	Statine (Atorvastatin, andere)
	Azole (Antimykotika)	Amiodaron
	Cephalosporine	Cimetidin
	Cimetidin	Ethinylestradiol
	Ciprofloxacin	Lansoprazol
	Diuretika	Methylprednisolon
	Erythromycin	Omeprazol
	Firate	Proteaseinhibitoren
	NSAR	Grapefruchtsaft
	Ranitidin/H ₂ -Rezeptorblocker	
	Vancomycin	
	Sulfonamide/Trimethoprim	

Abkürzungen: CNI = Calcineurininhibitoren, WW = Wechselwirkungen

24.5 Stammzelltransplantation

G. Herter-Sprie, M. von Bergwelt-Baildon,
S. Theurich, J. Vehreschild, Ch. Scheid, J. Chemnitz,
G. Michels, M. Kochanek

Allgemeines

- **Autologe Transplantation:**
 - Bei der autologen Transplantation werden patienteneigene, zuvor mittels Leukapherese gesammelte und kryokonservierte Stammzellen nach einer sequenziellen Hochdosistherapie transplantiert.
 - Ziel ist eine schnellere Rekonstitution nach Chemotherapie.
- **Allogene Transplantation:**
 - Hierbei werden nach einer Chemotherapie – ggf. kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung – Stammzellen eines gesunden Spenders transplantiert. Alternativ kann auch eine reduzierte Konditionierung durchgeführt werden (»reduced intensity conditioning«, RIC-Transplantation).
 - Der therapeutische Effekt der Stammzelltransplantation (SZT) entsteht durch die Immunantwort der Stammzellen gegen Tumorzellen.
 - Es kommen bevorzugt Stammzellen eines verwandten Spenders zum Einsatz, die mittels einer Leukapherese aus dem peripheren Blut gesammelt werden.
 - Steht kein geeigneter verwandter Stammzellspender zur Verfügung, wird in weltweiten Stammzellregistern nach einem passenden, nicht verwandten Spender gesucht.
 - Voraussetzung für eine Stammzellspende ist die HLA-Typisierung, für die eine einfache Blutentnahme ausreicht.

Indikationen

- **Autologe SZT:** Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom
- **Allogene SZT:** akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom, myelodysplastische Syndrome, aplastische Anämie, Fanconi-Anämie, angeborene Immundefekte

Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Komplikationen nach Stammzelltransplantation

- Infektiöse Komplikationen (häufigster ICU-Aufnahmegrund)
- Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD); allogene Stammzelltransplantierte)
- Neurologische Komplikationen (meist medikamentös-immunologisch vermittelt, z. B. Mikroangiopathie)
- Andere Komplikationen: gastrointestinale Blutungen, Arrhythmien, Thrombosen, transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM), »veno-occlusiv disease« (VOD) bzw. sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS)

Infektiöse Komplikationen (■ Abb. 24.2)

- Sowohl der Infektionserreger als auch der Zeitpunkt ist individuell sehr unterschiedlich.
- In der Regel kommt es zu einer intensivmedizinischen Aufnahme aufgrund einer bakteriellen Infektion, die häufig mit einer Sepsis bzw. septischem Multiorganversagen einhergeht.
- SZT-Patienten sind häufig Patienten mit komplexen Krankheitsbildern. Es ist daher dringend erforderlich, dass nach Aufnahme auf eine Intensivstation sofort Kontakt mit dem Transplantationszentrum aufgenommen und die Therapie eng abgestimmt wird.
- SZT-Patienten benötigen häufig eine zum Teil sehr lange **Infektionsprophylaxe**.

Dosierung

Infektionsprophylaxe nach autologer SZT

- Nur Valaciclovir: 500 mg 1-1-1 bis Tag 100^a
- ZVK-Infektionsprophylaxe: mittels lokalem Chlorhexidin

Infektionsprophylaxe nach allogener SZT

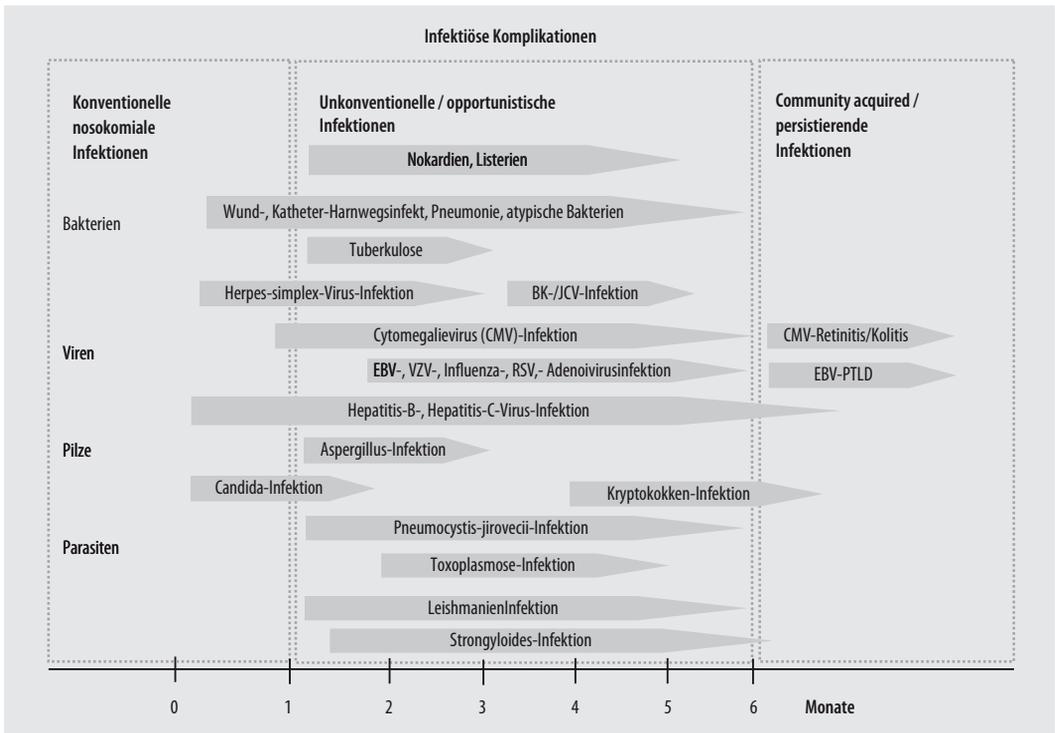
- Valaciclovir:
 - Dosierung: 500 mg 1-1-1 (Niereninsuffizienz!)
 - Gabe bis Tag 100
 - Schutz vor HSV und VZV, aber nicht vor CMV und EBV, daher PCR-Monitoring und präemptive Therapie für CMV und EBV
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol:
 - Dosierung: 1-0-0 montags, mittwochs und freitags

- Ab sicherer Erholung des Knochenmarks (»Engraftment«) aufgrund potenzieller Stammzelltoxizität bis Tag 365
- Bei Unverträglichkeit oder anhaltender Knochenmarktoxizität alternativ Pentamidin-Inhalation alle 4 Wochen
- Posaconazol-Saft:
 - Dosierung: 5 ml (= 200 mg) 1-1-1
 - Gabe bis Tag 100
- ZVK-Infektionsprophylaxe: mittels lokalem Chlorhexidin
- Das Tragen von Mundschutz (ggf. Atemmaske) und Schutzkittel ist nur bei besonderen Infektionserregern notwendig.

^a Die Tage der Hochdosis- bzw. Konditionierungstherapie werden rückwärts gezählt (z. B. Tag -12 bis Tag -1. Der Tag der Stammzelltransplantation ist Tag 0. Anschließend wird wieder aufwärts gezählt.

Diagnostik bei Verdacht auf eine Infektion nach SZT (Differenzialdiagnostik Infektion/GvHD)

- Bei **Mukositis**: 1-mal Abstrich → Hygiene (Erregeranzucht inklusive Pilze und Resistenzbestimmung) und 1-mal Virologie (PCR für: HSV, VZV, CMV)
- Bei **Diarrhö**: Stuhl → Mikrobiologie (Clostridium-difficile-Toxin) und 1-mal Virologie (PCR für: HSV, VZV, CMV, Adenovirus)
- Bei **Fieber** (>38 °C): Blutkulturen (BK) zentral und peripher
- Bei **persistierendem Fieber** >96 h:
 - BK zentral und peripher wiederholen
 - Bestimmung von Procalcitonin
 - Aspergillus-Antigen (Galaktomannan) täglich für 5 Tage
 - CT-Thorax nativ
 - Ggf. BAL-Material zur mikrobiologischen Abklärung auf pathogene Erreger, inkl. Mykobakterien, Mykoplasmen, Pneumocystis carinii bzw. Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma



■ **Abb. 24.2** Übersicht über mögliche infektiöse Komplikationen und ihr zeitliches Auftreten. Die Abbildung stellt eine grobe Übersicht dar. Sowohl die Dauer der Infektion als auch das Auftreten der Infektion kann individuell deutlich variieren. (Mod. nach Fishman u. Rubin 1998)

gondii, Aspergillen (Galaktomannan aus BAL-Material), Candida; Virologie-PCR für: CMV, HSV, VZV, HHV-6, RSV, Influenza-, Parainfluenza; Urin: Legionella-Antigen

■ Zusätzlich bei allogener SZT:

- Bei **Diarrhö**: Stuhl → Virologie (PCR für: HSV, VZV, CMV, Adenovirus, Norovirus, Rotaviren)
- Bei **hämorrhagischer Zystitis**:
 - Urin → Hygiene (Erregeranzucht und Resistenzbestimmung)
 - Urin → Virologie (PCR für: BK-Virus, Adenovirus, CMV)
 - Blut → Virologie (PCR für: BK-Virus)
- Bei **persistierendem Fieber** nach Eskalation: Toxoplasmoseserologie
- Unklarer **Transaminasenanstieg**: PCR für HBV, HCV, HSV, VZV, EBV, CMV, Adenovirus

■ Maßnahmen generell bei Fieber unter auto- loger/allogener SZT:

- Stationäre Aufnahme und i.v.-Antibiotikatherapie nach Materialgewinnung (mindestens 2 BK-Paare, Urin, ggf. Stuhl, Schleimhaut oder Hautabstriche)
- Gründliche körperliche Untersuchung zum Ausschluss von Abszessbildung
- Monitoring nach allogener SZT:
 - Montags + donnerstags: CMV- und EBV-PCR aus Blut
 - Montags: BK-Virus-PCR aus Blut und Urin, Adenovirus-PCR aus Blut

Therapie einer Infektion nach SZT Fieber bei autologer Stammzell- transplantation

- Piperacillin/Tazobactam 3-mal 4,5 g i.v.
 - Bei ESBL-Kolonisation: Meropenem 3-mal 1 g
 - Bei VRE-Kolonisation: zusätzlich Linezolid 2-mal 600 mg
 - Bei MRSA-Kolonisation: zusätzlich Vancomycin 2-mal 1000 mg
- Bei Fieberpersistenz >96 h:
 - Eine automatische Eskalation auf ein Glykopeptid ist nicht notwendig. Bei Soor: Fluconazol 200 mg 1-0-0 (Tag 1), gefolgt von Fluconazol 100 mg 1-0-0 (Folgetage) (falls noch kein anderes Antimykotikum!)
 - Bei unklarem, nicht pilzverdächtigem Lungeninfiltrat und erwarteter weiterer

Neutropeniedauer >2 Tage: Caspofungin 70 mg 1-0-0 (Tag 1), gefolgt von Caspofungin 50 mg 1-0-0 (Folgetage), Patienten über 80 kg bekommen weiter 70 mg täglich

Fieber bei allogener Stammzell- transplantation

- Piperacillin/Tazobactam 3-mal 4,5 g i.v. (Prophylaxe absetzen!)
- Bei Fieberpersistenz >96 h: zusätzlich Vancomycin 1000 mg 1-0-1
- Bei unklarem, nicht pilzverdächtigem Lungeninfiltrat im CT:
 - Beibehalten von Posaconazol bei guten Plasmaspiegeln
 - Alternativ nach Rücksprache mit der Infektiologie liposomales Amphotericin B (Ambisome) 3 mg/kgKG i.v., Absetzen von Posaconazol
- Bei weiterer Fieberpersistenz: Meropenem 1 g 1-1-1 statt Piperacillin/Tazobactam

CMV-Reaktivierung

- Nach Erstdnachweis von Virusgenomen engmaschiges Monitoring (quantitative PCR montags, mittwochs und freitags)
- Bei **wiederholtem** Nachweis von >1000 Kopien/ml oder **einmalig** >5000 Kopien/ml Therapiebeginn mit:
 - **Pre-Engraftment**: Foscarnet 60 mg/kgKG 1-0-1 für 14 Tage (Cave: Nierentoxizität, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz [s. Fachinformation], genitale Ulzera). Alternativen: Ganciclovir oder Cidofovir bei ausbleibendem therapeutischem Erfolg
 - **Post-Engraftment**: Ganciclovir i.v. 5 mg/kgKG 1-0-1 für mindestens 14 Tage, dann Ganciclovir 5 mg/kgKG 1-0-0, bis CMV-PCR 14 Tage negativ ist. Alternativ: Valganciclovir 450 mg 2-0-2 für 21 Tage, dann Erhaltungstherapie mit Valganciclovir 450 mg p.o. 2-0-0. Die Therapie mit Ganciclovir und Valganciclovir muss von engmaschigen Blutbildkontrollen begleitet und die Dosis evtl. angepasst werden. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Cave: Ganciclovir/Valganciclovir in Kombination mit Mycophenolatmofetil (Cellcept) mit deutlich erhöhter Myelotoxizität!
- Bei Nichtansprechen sollte eine Resistenztestung angestrebt werden.

- Flankierend, wenn möglich, Reduktion der Immunsuppression.

! Cave

Response-Beurteilung normalerweise erst nach 7–10 Tagen

EBV-Reaktivierung

- Nach Erstdiagnose von Virusgenomen engmaschiges Monitoring (quantitative PCR montags, mittwochs und freitags)
- Bei positiver EBV-PCR (2-mal >5000 Kopien/ml): Rituximab 375 mg/m² i.v., Wiederholung wöchentlich für bis zu 4 Gaben bei EBV-Persistenz
- Flankierend, wenn möglich, Reduktion der Immunsuppression

Hämorrhagische Zystitis (HC)

- Diagnostik:
 - Urin → Hygiene (Erregeranzucht und Resistenzbestimmung)
 - Urin → Virologie (PCR für BK-Virus, Adenovirus, CMV)
 - Blut → Virologie (PCR für BK-Virus)
- Auftreten bis Tag 7 meist als Folge einer Cyclophosphamid-Exposition, nach Tag 14 meist als BK-Virus-Cystitis
- Grad 1: Makrohämaturie
- Grad 2: Makrohämaturie plus Koagel
- Grad 3: Makrohämaturie plus Koagel plus Kreatininanstieg und Blasen tamponade
- Patienten, die länger als 2 Wochen einen positiven BK-Virus-Nachweis im Urin haben, entwickeln zu 50 % eine HC
- Ein Anstieg der BK-Virus-Last im Blut auf über 10.000 Kopien/ml hat eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 95 % für die Entwicklung einer HC
- Anlage eines Blasenspülkatheters durch die Urologie; Spülmenge sollte ausreichend sein, so dass keine Koagel mehr auftreten (mind. 1 Beutel [3 l] pro Tag)
- Bei BK-Virus-Nachweis und HC: Cidofovir intravesikal über Spülkatheter, 5 mg/kgKG auf 50 ml, 1 h belassen; ggf. auch lokale analgetische Begleittherapie notwendig (Lidocainzusatz o. ä.). In Einzelfällen kann eine systemische Therapie mit Cidofovir oder Leflunomid (Loading-Dosierung: 100 mg über 3 Tage, dann 20 mg; *Cave*: zahlreiche Nebenwirkungen, inklusive Knochenmarksuppression) erwogen werden.

Enterokolitis

- Diagnostik: Stuhl in Mikrobiologie und Virologie, Koloskopie anstreben (Biopsien in Virologie [CMV, Adenovirus, Rotavirus, HSV, VZV, EBV] und Mikrobiologie)
- Bei allogenen Stammzelltransplantationen möglichst Stuhlvisite durch SZT-erfahrenen Arzt, da sich GvHD-Stuhl häufig sicher identifizieren lässt (stark übelriechend, »grünlich gehackt« oder wässrig mit Schleimhautfetzen)
- Bei starken Schmerzen regelmäßig Sonographie der Blase auf Restharn
- Therapie entsprechend Ursache:
 - **Clostridium difficile**: Vancomycin 125 mg p.o. 1-1-1-1, Alternative bei Unverträglichkeit: Metronidazol 400 mg p.o. 1-1-1; falls keine orale Zufuhr möglich, Metronidazol 400 mg i.v. 1-1-1 (schwache Datenlage)
 - **CMV**: siehe CMV-Reaktivierung. Eine negative CMV-Last im Blut schließt eine CMV-Kolitis nicht aus!
 - **Adenoviren**: Therapie der ersten Wahl ist die Reduktion der Immunsuppression. Im Einzelfall kann die Gabe von Cidofovir 5 mg/kgKG 1-mal wöchentlich mit flankierender Probenecid-Gabe erwogen werden.
- **Wichtige Differenzialdiagnose: GvHD** (andere Manifestationen? Zeitpunkt nach Engraftment? Histologische Sicherung anstreben [s. oben]!).

! Cave

Eine zu spät behandelte GvHD, insbesondere des Darms, hat eine äußerst schlechte Prognose. (s. auch: akute GvHD des Darms).

! Cave

Weitere Eskalation nur nach Rücksprache mit Zentrum!

Therapie einer Infektion bei autologer SZT:

- Bei Patienten nach autologer Transplantation und vollständigem Engraftment ist von einem bis zu 12 Monate dauernden leichten Immundefekt auszugehen.
- Ohne Vorliegen von Aplasie sind sie jedoch wie immunkompetente Tumorpatienten zu behandeln (gezielte Fokussuche, Asservation von Urin, Blut, Stuhl, Abstriche bei Mukositis etc.), dann gerichtete Antibiotikatherapie.
- Anders als bei Fieber in Aplasie oder immunsupprimierten, allogenen transplantierten Patienten ist eine empirische, an-

tiinfektive Soforttherapie nicht prinzipiell indiziert.

- ─ **Daher auch hier unbedingt Rücksprache mit dem Transplantationszentrum halten.**

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

- ─ Die GvHD ist eine lebensbedrohliche Komplikation für den Transplantatempfänger nach einer allogenen SZT.
- ─ Bei der GvHD reagieren die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten des Spenders gegen den Empfängerorganismus.
- ─ Ein erhöhtes Risiko einer GvHD besteht bei einem nicht verwandten Spender, bei unterschiedlichem Geschlecht von Spender und Empfänger und in Abhängigkeit von der Art des Transplantats (periphere Blutstammzellen > Knochenmark).
- ─ Die verwendeten Chemotherapeutika zur Konditionierung sowie die Immunsuppression können ebenso eine entscheidende Rolle spielen.

- ─ Man unterscheidet eine **akute GvHD**, die meist innerhalb der ersten 3 Monate auftritt, von einer **chronischen GvHD**, die nach Tag 100 nach SZT auftritt.
- ─ Im Allgemeinen verläuft eine chronische GvHD blander, erfordert dafür aber eine mitunter dauerhafte Immunsuppression.
- ─ Prinzipiell können alle Organsysteme befallen sein, am häufigsten aber äußern sich die Symptome an Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt.
- ─ Um einer GvHD vorzubeugen, benötigen Patienten einer allogenen SZT eine optimale immunsuppressive Therapie (■ Tab. 24.24, ■ Tab. 24.25)

- **Speziell Ciclosporin A, aber auch die anderen Medikamente weisen eine Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen auf. Vor der Erweiterung der Medikation müssen unbedingt die Fachinformationen beachtet werden, um gefährliche Spiegelschwankungen zu vermeiden!**

■ **Tab. 24.24** 4 Stadien des Organbefalls (Arora et al. 2009)

Stadium	Haut	Leber: Bilirubin [mg/dl]	Darm: Diarrhö
I	Exanthem bis 25 % der KÖF	2–3	0,5–1 l
II	Exanthem 25–50 % der KÖF	3–6	1–1,5 l
III	Generalisiertes Exanthem	6–15	>1,5 l
IV	Hautablösung und Blasenbildung	>15	>1,5 l plus Koliken, Blutungen, Ileus

Abkürzung: KÖF = Körperoberfläche

■ **Tab. 24.25** Aktuell eingesetzte Immunsuppressiva

Substanzklasse	Wirksubstanz	Dosierung (Spiegel)
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin A (CsA)	2 mg/kgKG 1-0-1 (250–350 µg/ml) i.v. oder p.o.
	Tacrolimus (FK-506)	2-mal 0,03 mg/kgKG/Tag (8–12 ng/ml)
mTOR-Inhibitoren	Rapamycin/Sirolimus	1–2 mg p.o. (8–12 ng/ml)
	Everolimus	2-mal 0,75 mg p.o. (Ziel: 8–12 ng/ml)
Purinsynthese-Inhibitor	Mycophenolat(mofetil) (MMF)	4-mal 500 mg/Tag i.v. oder p.o. (keine Spiegelbestimmung)
Zytostatikum/ Folsäureantagonist	Methotrexat (MTX)	10 mg/m ² als i.v.-Bolus
Steroide	Prednison	1 mg/kgKG (Dosis muss individuell angepasst werden)

Anmerkung: Dosierungsempfehlung (stets Rücksprache mit einem Transplantationszentrum). Die Immunsuppressivumspiegelmessung sollte während des gesamten Intensivaufenthalts täglich erfolgen!

— Praktische Anwendungen:

- Generell erfolgt die GvHD-Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation ab Tag -1 i.v.
- Je nach Protokoll besteht die GvHD-Prophylaxe aus einer 2er-Kombination: Ciclosporin A + Mycophenolat(mofetil) oder Ciclosporin A + Methotrexat.
- Nach stabilem Engraftment und suffizienten Vollblutspiegeln kann eine sukzessive Umstellung auf eine orale Applikation erfolgen.
- Bei mangelnder Resorptionsfähigkeit des Darms (Enteritis mit Diarrhö oder Darm-GvHD) wird die i.v.-Gabe belassen.
- Bei i.v.-Gabe von spiegelgesteuerten Immunsuppressiva ist zu beachten:
 - Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren sind lipophil und sollten daher mit der parenteralen Ernährung über einen Schenkel laufen.
 - Die Gabe des Calcineurininhibitors/mTOR-Inhibitors sollte streng alle 12 h erfolgen, jeweils über 4 h.
 - Der Medikamentenspiegel wird als Talbestimmung gemessen. Es ist auf die Blutentnahme vor Medikamentengabe aus einem anderen Schenkel zu achten!
- Nebenwirkungen von Ciclosporin A:
 - Akute (exazerbierte) Niereninsuffizienz
 - Unkontrollierbare Hyperbilirubinämie/Leberinsuffizienz
 - Neurotoxizität (starker Tremor, ausgeprägte akrale Parästhesien/Schmerzen, Verwirrtheit, Somnolenz, epileptiforme Störungen)
 - Arterielle Hypertonie
 - Mikroangiopathie, Fragmentozytose
- Umstellung des Calcineurin-/mTOR-Inhibitors von i.v. auf p.o.:
 - Erfahrungsgemäß kann die Dosis 1:1 übernommen werden (z. B. bei CSA Sandimmun Optoral Lösung 1 ml = 100 mg; Sandimmun Optoral Kapseln à 25 mg oder 100 mg).
 - Es sollten nie beide Immunsuppressiva gleichzeitig umgestellt werden.
- Posaconazol (häufig zur antimykotischen Prophylaxe gegeben) erhöht den Ciclosporin-A-Spiegel.
- Ciclosporin A führt zu renalen Mg^{2+} -Verlusten. Daher empfiehlt sich ein tägliches Monitoring von Mg^{2+} und Ciclosporin A. Eine Substitution kann i.v. oder p.o. erfolgen.

- Aufgrund der Nebenwirkungen von Immunsuppressiva ist eine tägliche laborchemische Kontrolle des Differenzialblutbilds, der Retentionswerte, der Elektrolyte, der Leberwerte und des verabreichten Immunsuppressivums (Ciclosporin-A-/Tacrolimus-Intoxikation: s. Übersicht) essenziell. Die Kontrolle der Gerinnungsparameter kann 2-mal pro Woche erfolgen. Einmal wöchentlich empfiehlt sich die Bestimmung von Fragmentozyten und des Haptoglobins. Bei V. a. immunsuppressivuminduzierte Toxizität unbedingt Rücksprache mit Transplantationszentrum halten, bevor eine Änderung der Medikation erfolgt. Ein unzureichender Immunsuppressivumspiegel kann zu einer GvHD Grad III-IV führen, die dann evtl. nur noch sehr schwierig zu behandeln ist.

Vorgehen bei immunsuppressivuminduzierten Nebenwirkungen

V. a. Ciclosporin-A-induzierte Nebenwirkungen/Intoxikation

- Ciclosporin-A-Spiegel in den unteren Zielbereich senken; ggf. Pausieren der Gabe bis zum Erreichen des Zielspiegels, ansonsten Reduktion um $\frac{1}{3}$ der zuletzt gegebenen Dosis; Gabe von Opiaten bei starken Schmerzen
- Umstellen von Ciclosporin A auf Tacrolimus (nicht zum Zeitpunkt des Engraftments); Beginn mit Tacrolimus 1 mg 1-0-1 (Zielspiegel: 8–12 ng/ml), sobald Ciclosporin-A-Spiegel unter 100 $\mu\text{g/ml}$ gefallen ist
- Wenn Umstellung zum Zeitpunkt des Engraftments notwendig, dann zusätzliche Gabe von Prednisolon über 3 Tage (1 mg/kgKG)
- Umstellen von Ciclosporin A auf MMF (CellCept) 500 mg 1-1-1-1, falls noch nicht appliziert
- Umstellen von Ciclosporin A auf Sirolimus: Loading-Dosis 4–6 mg 1 0-0, dann Erhaltungsdosis 2 mg 1-0-0 (Zielspiegel: 8–12 ng/ml)

V. a. Tacrolimus-induzierte Nebenwirkungen/Intoxikation

- Ähnliche Nebenwirkungen wie unter Ciclosporin A, aber weniger Neuro-/Hepatotoxizität
- Dosisreduktion in unteren Zielbereich
- Umstellung auf Alternativpräparate, falls noch nicht gegeben: Sirolimus (Loading-Dosis 4–6 mg 1-0-0, dann Erhaltungsdosis 2 mg 1-0-0, Zielspiegel 8–12 ng/ml)

- Diagnostik und Primärtherapie der akuten GvHD:
 - Die sichere Differenzialdiagnose zwischen infektiöser – insbesondere viraler – und einer anderen akuten Organschädigung (GvHD) kann nur bioptisch erfolgen.
 - Der Therapiebeginn darf bei klinisch begründetem Verdacht auf eine akute GvHD jedoch nicht durch eine verzögerte Biopsieentnahme aufgeschoben werden!
 - Geringfügige oder nur grenzwertig positive Virusnachweise gehen oft mit einer GvHD einher (als Trigger).
- Allgemeingültige Prinzipien der Primärtherapie einer akuten GvHD:
 - Zusätzlich zur GvHD-Prophylaxe wird Prednisolon 2 mg/kgKG als tägliche Einmaldosis verabreicht
 - Steroide hoch dosiert beginnen und dann zügig wieder reduzieren (bei milder/gut kontrollierter GvHD rasche Prednisolon-Reduktion: alle 3 Tage Tagesdosis halbieren, bei GvHD Stadium III plus GvHD eines weiteren Organs langsames Ausschleichen: alle 5 Tage um -10 % der Tagesdosis)
 - Ciclosporin-A-Spiegel im hohen Zielspiegelsbereich halten
- Steroidbegleitmedikation bei Langzeittherapie (>14 Tage):
 - Regelmäßige Blutzuckerkontrollen, ggf. Acarbose 50–100 mg 1-1-1 oder Insulin s.c.; bei Blutzuckerentgleisungen oder anderen Unverträglichkeiten (Unruhe) auch auf 2 Tagesdosen aufteilbar
 - Bei hohem CMV-Risiko (CMV-negativer Spender und CMV-positiver Empfänger): Prophylaxe mit Valganciclovir (Valcyte) 450 mg 1-0-1 oder 1-0-0 (bei Knochenmarkinsuffizienz)
 - Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D₃ (Vigantoletten 1000 I.E. 1-1-1) und Kalzium (z. B. Calcium-D₃-Ratiopharm BT 1-0-1)
 - Infektionsprophylaxe mit Chinolonen erwägen in Abhängigkeit von der begleitenden Immunsuppression und der Infektionsrate
- Beurteilung des Therapieansprechens: Die akute GvHD gilt als **steroidrefraktär**:
 - Progress innerhalb der ersten 3 Tage nach Therapiebeginn
 - Keine Besserung nach 7 Tagen
 - Keine komplette Remission nach 14 Tagen
- Epilepsie (fokal, generalisiert)
- Fokal neurologische Paresen (motorisch, sensorisch)
- Intrazerebrale Blutungen
- Meningitis/Enzephalitis
- Posteriores reversibles enzephalopathisches Syndrom (PRES)
- Alle neurologischen Komplikationen können Ausdruck derselben Ursache bzw. Erkrankung sein und müssen daher diagnostisch entsprechend abgeklärt werden, da unterschiedliche Therapieoptionen bestehen.
- Empfohlenes diagnostisches Workup:
 - Neurologische Untersuchung
 - CT-Schädel mit KM, wenn möglich
 - Liquorpunktion, wenn möglich (Cave: Gerinnung und Thrombozytenzahl): Zellzahl, Zucker, Eiweiß, LDH, Virologie, Bakteriologie, FACS-Untersuchung (»fluorescence activated cell sorting« = Durchflusszytometrie), Zytospin
 - EEG
 - NMR (»nuclear magnetic resonance«)
- In der Regel kann man mit diesem Untersuchungsgang die Hauptdifferenzialdiagnosen abklären und dann eine entsprechende Therapie einleiten.
- Bei Nachweis einer intrakraniellen Blutung ist die Durchführung eines NMR nicht mehr zwingend erforderlich.

Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM)

- Mikroangiopathie mit Hämolyse und Thrombozytopenie, die grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation auftreten kann
- Diagnosekriterien (International Working Group Definition 2007):
 - Fragmentozyten im peripheren Blut >4 % (Cave: übliche Angabe in Promille)
 - De novo, prolongierte oder progressive Thrombozytopenie <50.000/µl oder Abfall um >50 %
 - Abrupter und anhaltender Anstieg der LDH
 - Hämoglobinabfall oder Anstieg des Transfusionsbedarfs
 - Abfall des Haptoglobins:
 - Wenn alle Kriterien erfüllt sind, Sensitivität und Spezifität >80 %!
 - Unter Ciclosporin A findet sich häufig eine diskrete Vermehrung von Fragmentozyten auf wenige Promille, jedoch ohne Hb-relevante Hämolyse und ohne renale

Neurologische Komplikationen

- Folgende neurologische Komplikationen können auftreten:

■ Tab. 24.26 Vorgehen bei GvHD-Formen

GvHD-Form	Klinik	Diagnostik	Therapie
Haut-GvHD	Kleinfleckiges makulopapulöses Exanthem an den Prädilektionsstellen (Dorsum/Schultergürtel, Bauchhaut, Dekolleté, Ober- und Unterarmnennenseiten); häufig Pruritus	2-mal Hautbiopsie mittels 5-mm-Stanze aus betroffenem Areal, keine Vergleichshistologie notwendig; wichtig: Lokalanästhesie nicht intraepidermal sondern subepidermal injizieren (mechanische Gewebsalteration) Ein Biopsat in NaCl (Virologie: PCR für CMV, EBV, HSV, ParvoB19, HHV-6, VZV), zweite Biopsie in Formalin für Pathologie	Stadium I tolerieren und abwarten; hochnormale CsA-Spiegel anstreben; tägliche Kontrolle! Ggf. zusätzliche lokale Behandlung mit steroidhaltiger Salbe (z. B. Dermoxin-Salbe) bei starkem Pruritus Stadium >I (>25 % KOF) und/oder rascher Progress: Prednisolon 2 mg/kgKG/Tag
Leber-GvHD	Generell nicht spezifisch; Hyperbilirubinämie, ggfs. Ikterus und Cholestase der kleinen intrahepatischen Gallengänge (deutliche Erhöhung der γ -GT), ggf. Leberdruckschmerz, später Zeichen der akuten Leberinsuffizienz	1. Ausschluss einer akuten viralen Genese im peripheren Blut (PCR für: HBV, HCV, EBV, CMV, HSV, VZV, Cocksackie-, Adenovirus)	1. Nach Möglichkeit Absetzen bzw. Dosisreduktion aller hepatotoxischer Medikamente, Ausnahme CsA (ggfs. Umstellung)
		2. Aufgrund der deutlich erhöhten Komplikationsrate einer Leberbiopsie sollte diese nur bei persistierenden und nicht anderweitig erklärbaren <i>isolierten</i> Leberschädigungen (d. h. ohne weitere GvHD-Zeichen anderer Organsysteme oder ohne Hinweis auf Medikamententoxizität oder fehlendem Nachweis einer Virusreaktivierung im peripheren Blut) durchgeführt werden. Insbesondere betrifft dies den V. a. eine isolierte <i>chronische</i> GvHD der Leber.	2. Bei Bilirubin ges. >3 mg/dl Gabe von Prednisolon 2 mg/kgKG/Tag über 7–14 Tage, anschließend Dosisreduktion alle 5 Tage um –10 % der Tagesdosis
		3. Falls Biopsie erforderlich: Gerinnungsoptimierung Thrombozyten >50.000/ μ l und normale plasmatische Gerinnung Proben für Virologie in NaCl (PCR für: CMV, EBV, HSV, VZV, HBV, HCV, Adenovirus) Proben für Histologie in Formalin	3. Supportiv: Gerinnungssubstitution, parenterale Ernährung unter Kontrolle der Blutfettwerte und Lipase
Darm-GvHD	Diarrhö (Stadium >II, d. h. >1000 ml/Tag), »grünlicher, gehackter« Aspekt, zunehmend wässrig, Blut oder Schleimhautbeimengungen, Krämpfe	1. Bei langsam progredienter Diarrhö: zunächst Stuhlproben für Mikrobiologie (Durchfallerreger inkl. C.-difficile-Toxin) und Virologie (PCR für CMV, EBV, HSV, HHV-6, Adenoviren; Antigen für Noro-, Rota-, Astroviren); Dringlichkeitsvermerk für Virologie auf dem Anforderungsschein (Ergebnis nach 24 h!)	1. Optimierung der CsA-Dosis (hohe Zielspiegel)



■ Tab. 24.26 Fortsetzung

GvHD-Form	Klinik	Diagnostik	Therapie
		<p>2. Bei rasch progredienter Diarrhö: Sigmoidoskopie am selben Tag! Wenn unsicher, dann Koloskopie am Folgetag anstreben; bei schwer durchführbaren Abführmaßnahmen aufgrund des klinischen Zustands u. U. Rektoproktoskopie zunächst ausreichend, Untersuchung des ileozökalen Übergangs jedoch sensitiver zur Sicherung der Diagnose GvHD! Proben für Virologie in NaCl (PCR für: CMV, EBV, HSV, Adenovirus, VZV, ParvoB19) Proben für Histologie in Formalin: ggf. Verschickung in spezialisiertes Zentrum (z. B.</p>	<p>2. Beginn mit Prednisolon 2 mg/kgKG/Tag <i>unmittelbar nach der Sigmoidoskopie</i>; bei Bestätigung der GvHD durch Histologie oder klinischem Ansprechen Fortführung der Therapie mit Prednisolon und Dosisreduktion alle 5 Tage um –10 % der Tagesdosis</p>
		<p>3. Vorher Substitution von Gerinnungsfaktoren (Ziel: Quick >70) und Thrombozyten (>30.000/μl)</p>	<p>3. Lokale Therapie mit Budesonid (Entocort) 3 mg 1-1-1 p.o.</p>
			<p>4. Bei Virusnachweis (insbesondere CMV) durch Virologie oder Pathologie (Eulenaugen!) oder bakteriellen Erregern entsprechende systemische Therapie</p>
			<p>5. Supportiv: Gerinnungssubstitution, parenterale Ernährung unter Kontrolle der Blutfettwerte und Lipase Cave: nicht selten Koexistenz von viraler Kolitis und Darm-GvHD, daher meist Behandlung beider Entitäten nötig Generell bei Darm-GvHD keine langfristige Nahrungskarenz anstreben!</p>

oder neurologische Symptome. Dies ist eine dosisabhängige Nebenwirkung von Ciclosporin A und in der Regel allein durch ein Absenken der Plasmaspiegel von Ciclosporin A zu beherrschen. **Dies ist keine TAM!**

- Therapie der TAM (nach Batts et al. 2007):
 - Absetzen von Ciclosporin A und Tacrolimus (auch Sirolimus, wenn in Kombination verabreicht)
 - Ersetzen durch MMF oder Steroide
 - Evtl. Plasmainfusionen; Plasmaaustausch nur im Einzelfall (Rücksprache mit Transplantationszentrum)

Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bzw. »vena occlusiv disease« (VOD)

- Schädigung des sinusoidalen Endothels durch toxische Metabolite der Chemotherapeutika, besonders bei hepatischer Vorschädigung
- Diagnosekriterien (Baltimore-Kriterien):
 - Tag 0–21 nach allogener SZT
 - Bilirubin >2 mg/dl
 - Hepatomegalie mit Leberdruckschmerz
 - Aszites (Verifizierung durch Sonographie)
 - Gewichtszunahme >5 %
 - SOS besteht, wenn Bedingungen 1 und 2 sowie mindestens 2 der Bedingungen 3–5 erfüllt sind.

Art der SZT	Allo Tx				
Tage seit SZT	30–50	50–100	100–180	<365	>365
Prophylaxe	Valaciclovir Posaconazol bei GvHD unter eskalierter Immunsuppression verlängern Pentamidin-Inhalation alle 4 Wochen oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol				
Virologisches Monitoring	Mo + Do: CMV-/EBV-PCR Mo: BKV-PCR aus Blut und Urin, Adenovirus-PCR aus Blut				
Transfusionen	Zelluläre Blutprodukte bestrahlen, TT verabreichen nach Bedarf, Blutgruppen von Spender und Empfänger an Blutbank melden				
Thromboseprophylaxe	Peripherer Zugang + Thrombozyten >50.000/µl: niedermolekulare Heparine ZVK: Heparinperfusor in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl: <50.000/µl: 2.500 I.E./24 h 50–100.000/µl: 5.000 I.E./24 h >100.000/µl: 10.000 I.E./24 h				
Art der SZT	Allo Tx				
Tage seit SZT	30–50	50–100	100–180	< 365	>365
Immunsuppressivum	MMF ¹	CsA ²			
GvHD-Zeichen	Tägliche Kontrolle: Hautexanthem (ganzer Körper)?, Schleimhäute, Diarrhö? Leberwerterhöhungen?				
Laborkontrollen	Immunsuppressivumspiegel, Differenzialblutbild, Retentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte, Entzündungszeichen (initial täglich, bei rascher Erholung alle 2 Tage) Gerinnung 2-mal pro Woche Unter Immunsuppression Fragmentozyten u. Haptoglobin 1-mal/ Woche				
Kost	während des ersten Jahres nach Tx zurückhaltend mit sehr fettreichen Nahrungsmitteln und Milchprodukten, keimarme Kost (schälen, kochen)				
Beachten!	Unter CsA Mg ²⁺ bestimmen, ggf. substituieren! CsA-Spiegel steigt bei gleichzeitiger Applikation von Posaconazol! Posaconazol nur mit Ranitidin als Ulkusprophylaxe (PPI mindern Serumkonzentration von Posaconazol)!				

■ **Abb. 24.3** Management der allogenen SZT. ¹ i.d.R. reduzieren ab Tag 30, ausschleichen bis Tag 50, ² i.d.R. reduzieren ab Tag 100, ausschleichen bis Tag 180. TT = Thrombozytenkonzentrate, BKV = BK-Virus, MMF = Mycophenolatmofetil, CsA = Ciclosporin A

- Prophylaxe:
 - Unfraktioniertes Heparin: 100 U/kgKG/Tag als kontinuierliche Infusion ab Konditionierung bis Tag 30; Beachte: Perfusor an Thrombozytenzahl anpassen (Thrombozytenzahl $>100.000/\mu\text{l}$ \rightarrow 10.000 I.E. Heparin pro 24 h, Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$ und $>50.000/\mu\text{l}$ \rightarrow 5.000 I.E. Heparin pro 24 h, Thrombozytenzahl $<50.000/\mu\text{l}$ \rightarrow 2.500 I.E. Heparin pro 24 h)
 - Ursodesoxycholsäure (Ursofalk) 600–900 mg/Tag p.o. ab Konditionierung bis Oralisierung von Ciclosporin A (kann sonst Resorption von Ciclosporin A aus Darm erhöhen) bei Patienten mit erhöhtem SOS-Risiko wie Zweittransplantation (auch Auto-allo-Konzept), Lebererkrankung, Konditionierung mit Busulfan oder Cyclophosphamid
- Monitoring:
 - Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1) im Serum (Sonderanforderung, ggf. nicht in jedem Haus zu bestimmen), höchste Spezifität und Sensitivität, ggf. Testergebnis erst nach mehreren Tagen
- Täglich: Fibrinogen, Quick, PTT
- Therapie (supportiv, spezifische Therapie \rightarrow Defibrotide [geringe Evidenz, in Deutschland nur über internationale Apotheke zu erhalten]):
 - Flüssigkeits- und Natriumrestriktion, Gabe von Diuretika (Schleifendiuretika und Spironolacton)
 - Erhalt des intravaskulären Volumens und der Nierenperfusion mit Albumin und Transfusionen (Hämatokrit $>30\%$)

Differenzialdiagnose Hyperbilirubinämie bei allogener SZT

- Ciclosporin-A-Intoxikation: isolierte Bilirubinerrhöhung, Kreatininanstieg, ggf. Kopfschmerzen, Hand-Fuß-Syndrom, Mikroangiopathie (Fragmentozyten \uparrow , LDH \uparrow , Haptoglobin \downarrow), neurologisch auffällig
- SOS: siehe oben, positive Baltimore-Kriterien, selten bei RIC (\gg reduced intensity conditioning \ll), häufig bei Lebervorschädigung
- Akute GvHD: Anstieg häufig kurz nach beginnendem Engraftment, parallel meist Haut-GvHD, Transaminasen relativ niedrig, γ -GT

Art der SZT	Auto Tx	
Tage seit SZT	<100	>100
Prophylaxe	Valaciclovir	Keine
Transfusionen	Zelluläre Blutprodukte bestrahlen, TT verabreichen nach Bedarf	Zelluläre Blutprodukte müssen nicht bestrahlt werden, TT verabreichen nach Bedarf
Thromboseprophylaxe	Peripherer Zugang + Thrombozyten $>50.000/\mu\text{l}$: niedermolekulare Heparine ZVK: Heparinperfusor in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl: $<50.000/\mu\text{l}$: 2.500 I.E./24 h $50-100.000/\mu\text{l}$: 5.000 I.E./24 h $>100.000/\mu\text{l}$: 10.000 I.E./24 h	
Laborkontrolle	Differenzialblutbild, Retentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte, Entzündungszeichen (initial täglich, bei rascher Erholung alle 2 Tage) Gerinnung 2-mal pro Woche	
Kost	Normal, keine Einschränkung	

■ Abb. 24.4 Management der autologen SZT

erhöht, ggf. Steroide als diagnostischer Test/Therapie

- TAM: Fragmentozyten plus Hämolysezeichen
- Intoxikation: häufig, nicht immer auch Transaminasen erhöht, meist nur Leber betroffen, diagnostischer Test: Kandidatenmedikamente (besonders Antimykotika) pausieren, danach rasch Abfall

➤ **Alle intensivpflichtigen Komplikationen eines Nicht-SZT-Patienten können auftreten. Man sollte bei der Komplexität gerade der allogenen SZT »allgemeine« Komplikationen nicht übersehen, wie z. B. Myokardinfarkt, Lungenembolie, Harnstau etc.**

Transfusion von Blutprodukten bei SZT

Transfusionen von Erythrozyten, Thrombozyten und Plasma können jederzeit unmittelbar vor und nach einer Stammzelltransplantation notwendig werden.

Folgende Besonderheiten sind bei SZT-Patienten zu beachten:

- Aufgrund der heutigen Standards zur Aufbereitung von Blutprodukten sind alle Produkte leukozytendepletiert, sodass das Risiko einer transfusionsassoziierten GvHD und einer CMV-Übertragung reduziert wird.
- Es sollten keine gepoolten Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden, weil diese von mehreren Spendern stammen und das Risiko einer transfusionsassoziierten GvHD erhöhen. Nur Thrombozytenapheresate eines Spenders verwenden.
- Zusätzlich müssen alle zellulären Blutprodukte (nicht FFP) – außer dem Stammzellpräparat und den Donorlymphozyten – für folgende Zeiträume bestrahlt werden (mindestens 25 Gy – bewirkt eine Inaktivierung noch vorhandener Leukozyten):
 - Autolog: 14 Tage vor Leukapherese bis Tag 100
 - Allogen: ab Konditionierung auf Dauer

■ Tab. 24.27 Transfusionstabelle für Blutprodukte ab Tag 0

Blutgruppe Spender	Blutgruppe Empfänger)	EK/TT	Plasma
A	A	A/0	A/AB
A	0	0	A/AB
A	B	0	AB
A	AB	A/0	AB
0	0	0	AB/A/B/0
0	B	0	B/AB
0	AB	0	AB
B	B	B/0	B/AB
B	AB	B/0	AB
AB	AB	AB/A/B/0	AB

Abkürzungen: EK = Erythrozytenkonzentrate, TT = Thrombozytenkonzentrate

■ Tab. 24.28 Rh-D-Tabelle

Empfänger	Spender	Erythrozyten	Thrombozyten	Plasma
+	+	+/-	+/-	+/-
+	-	-	+/-	+/-
-	+	-	+/-	+/-

- Bei allogenen Transplantationen mit CMV-negativem Spender und Empfänger: CMV-negative Blutprodukte anfordern! Wenn nicht möglich, kann auch CMV-unbekannt transfundiert werden, da bereits leukozytendepletiert.
- Bei ABO-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger gilt die Transfusionstabelle (■ Tab. 24.27) für Blutprodukte ab Tag 0 (Blutbank über SZT informieren!).
- Bezüglich Rhesus-Faktor vgl. ■ Tab. 24.28

Literatur

- Arora M, Nagaraj S, Witte J et al. (2009) New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplantation* 43:149–153
- Batts ED, Lazarus HM (2007) Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 40(8):709–719
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. (2010) The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 29(8):914–956
- de Wall C, Fuehner T, Wehmeier P et al. (2011) Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid after lung transplantation—is it clinically relevant? *Transplantation* 91(6): e33–34
- Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL (2009) Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 15(8):842–58
- Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338(24):1741–1751
- Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT et al. (2010) ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation* 122(6):644–672
- Golling M, Becker T, Broelsch C et al. (2004) Consensus recommendations for sirolimus in liver transplantation. *Z Gastroenterol* 42(11):1333–1340
- Gottlieb J (2008) Update on lung transplantation. *Ther Adv Respir Dis* 2(4):237–247
- Haddad H, Isaac D, Legare JF et al. (2009) Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. *Can J Cardiol* 25(4):197–205
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. (2009) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119(14):e391–e479
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. (2010) International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 89(7):779–795
- Lee SO, Razonable RR (2010) Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Hepatol* 2(9):325–336
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM et al. (2005) The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 5(2):307–313
- Smits JM, Nossent GD, de Vries E et al. (2011) Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotransplant. *J Heart Lung Transplant* 30(1):22–28
- Strüber M, Lange R, Gummert JF et al. (2007) Alternatives to heart transplantation. Symposium of the »Treatment of End-stage Heart and Lung Failure« working group on October 22, 2005 in Munich. *Thorac Cardiovasc Surg* 55 Suppl 2:S147–S167