

# Intensivtherapie nach Transplantation solider Organe

*C. Lichtenstern, M. Müller, J. Schmidt, K. Mayer, M.A. Weigand*

- 80.1 Einleitung – 1037**
- 80.2 Hintergrund der Transplantationsmedizin – 1037**
- 80.3 Grundlagen der Abstoßungsreaktion – 1038**
- 80.4 Immunsuppressiva – 1038**
  - 80.4.1 Kortikoide – 1038
  - 80.4.2 Calcineurin-Inhibitoren – 1040
  - 80.4.3 Antiproliferativa – 1042
  - 80.4.4 Antilymphozyten-Antikörperpräparate – 1043
- 80.5 Infektiologische Komplikationen der Immunsuppression – 1043**
  - 80.5.1 Infektiologische Überwachung – 1044
  - 80.5.2 Antimikrobielle Prophylaxe – 1045
  - 80.5.3 Antimikrobielle Therapie – 1045
  - 80.5.4 Tumorerkrankungen als Komplikation einer immunsuppressiven Therapie – 1045
  - 80.5.5 HIV und Organtransplantation – 1046
- 80.6 Spezielle Intensivmedizin nach Nieren-/Nieren-Pankreas-Transplantation – 1046**
  - 80.6.1 Einleitung – 1046
  - 80.6.2 Komorbidität – 1046
  - 80.6.3 Operationstechnik – 1046
  - 80.6.4 Postoperative Intensivtherapie – 1047
- 80.7 Kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation – 1047**
  - 80.7.1 Operationstechnik – 1048
  - 80.7.2 Postoperative Intensivtherapie – 1048
- 80.8 Lebertransplantation – 1048**
  - 80.8.1 Einleitung – 1048
  - 80.8.2 Hämodynamische Effekte und hepatorenales Syndrom – 1049
  - 80.8.3 Hepatopulmonales Syndrom und portopulmonale Hypertension – 1049
  - 80.8.4 Hepatische Enzephalopathie – 1049
  - 80.8.5 Präoperative Intensivtherapie – 1049
  - 80.8.6 Operationstechnik – 1050
  - 80.8.7 Postoperative Intensivtherapie – 1050

## **80.9 Herztransplantation – 1051**

80.9.1 Einleitung – 1051

80.9.2 Präoperative Intensivtherapie – 1052

80.9.3 Postoperative Intensivtherapie – 1052

## **80.10 Lungentransplantation – 1054**

80.10.1 Einleitung – 1054

80.10.2 Präoperative Intensivtherapie – 1055

80.10.3 Operationstechnik – 1055

80.10.4 Postoperative Intensivtherapie – 1055

## **Literatur – 1056**

## 80.1 Einleitung

Der Intensivmedizin kommt eine zentrale Bedeutung in Rahmen der Transplantationsmedizin zu. Aufgrund ihrer marginalen Organfunktion benötigen die Patienten nicht selten bereits im Vorfeld der Transplantation eine intensivmedizinische Versorgung, zu der dann auch die Evaluation und Listung sowie die Koordination des zeitkritischen Transplantationsablaufs gehören können. Die direkte postoperative Betreuung nach komplexen Organtransplantationen bedarf fast ausschließlich der Versorgung im Rahmen von Überwachungsstationen, in denen sowohl direkt transplantationsassoziierte Komplikationen als auch Nebenerkrankungen eine intensivmedizinische Behandlungen notwendig machen. Sie zielt auf die Stabilisierung der Organfunktion, Behandlung begleitender Organdysfunktionen, adäquate Induktion der Immunsuppression und die möglichst frühe Wiedererlangung der Eigenständigkeit des Transplantierten ab.

Die spezifische intensivmedizinische Betreuung transplantierter Patienten dient der Erhaltung der Funktion des Transplantats, der Steuerung der immunsuppressiven Medikation sowie deren Nebenwirkungen und Interaktionen und Therapie von (spezifischen) Begleiterkrankungen. Das intensivmedizinische Vorgehen z. B. in Bezug auf Hämodynamik, Beatmung, Sedierung oder Therapie von Blutungen unterliegt dabei organspezifischen Zielwerten, um sekundären Schäden des Transplantats vorzubeugen. Die intensivmedizinische Betreuung von Transplantationspatienten ist immer eine interdisziplinäre Angelegenheit (■ Abb. 80.1).

➤ **Transplantationspatienten bedürfen nicht selten prä- und postoperativ einer interdisziplinären intensivmedizinischen Betreuung. Dabei kommt der Behandlung bestehender Organdysfunktionen und der Erhaltung der Transplantatfunktion eine zentrale Bedeutung zu.**

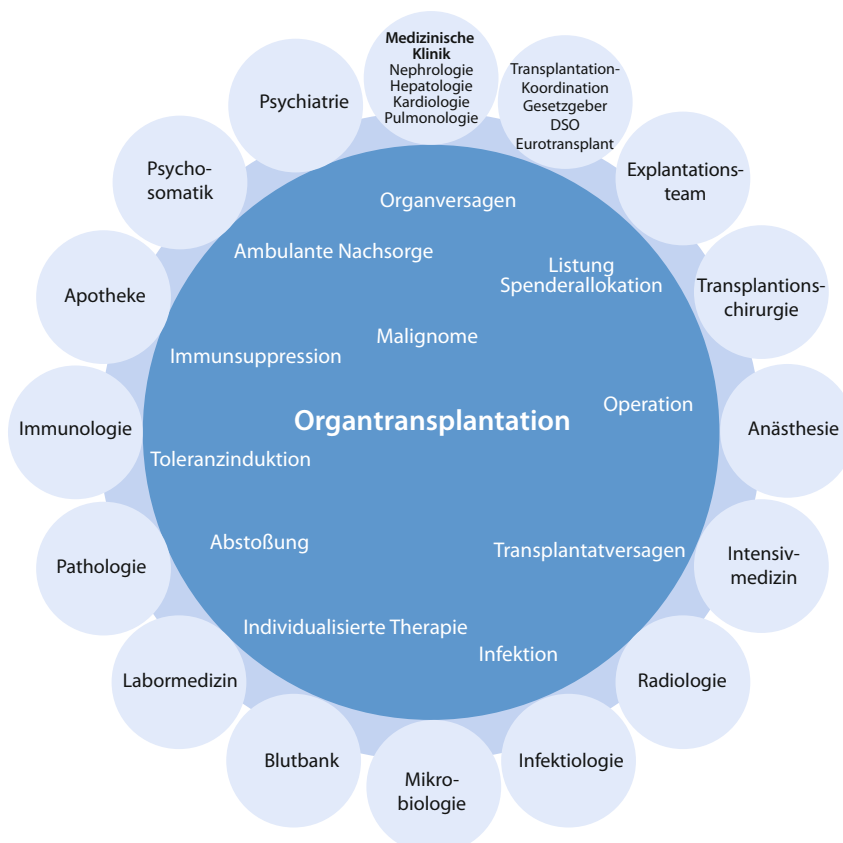
## 80.2 Hintergrund der Transplantationsmedizin

Erste Versuche mit der Transplantation von Organen vom Tier auf den Menschen und von einem Menschen zu einem anderen scheiterten Ende des 19. Jahrhundert. Bald erkannte man, dass im Gegensatz dazu Gewebeverpflanzungen innerhalb eines Individuums möglich waren. Die Erkenntnis, dass die Abstoßung fremder Gewebe Folge einer Immunisierung ist, wurde durch Peter Medawar 1945 beschrieben.

Das für die Erkennung körperfremder Gewebe entscheidende Human-Leukocyte-Antigen-System (HLA) wurde 1958 erstmals beschrieben. Ein erster Transplantationserfolg ergab sich 1954 mit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen durch Murray in Boston, USA. Im Jahr 1963 wurde dann erfolgreich die erste Lunge und im gleichen Jahr durch Starzl in Denver die erste Leber transplantiert. Christiaan Barnard wurde 1967 durch die erste Herztransplantation in Kapstadt weltberühmt. Der Patient überlebte diese Operation 18 Tage. Den entscheidenden Durchbruch erfuhr die Transplantationsmedizin 1976 mit der Entdeckung der immunsuppressiven Effekte von Ciclosporin A durch Jean Borel.

Die Induktion einer donorspezifischen Toleranz unter Erhaltung der eigenen Immunität ist die Zielvorstellung für die Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin. Bis heute wurden verschiedene Strategien hierzu beschrieben, die auf einer Induktionstherapie mit monoklonalen Antikörpern, einer Übertragung hämatopoietischer Stammzellen des Organspenders [43] und der Induktion von hemmenden Zellen, die die gegen das Spendergewebe gerichteten Lymphozyten regulieren, beruhen [39].

Die Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung unterliegt in Deutschland den Regelungen des Transplantationsgesetzes. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) ist die bundes-



■ **Abb. 80.1** Multidisziplinarität der Transplantationsmedizin

weite Koordinierungsstelle für die postmortale Organspende der vermittlungspflichtigen Organe Niere, Herz, Leber, Lunge, Pankreas und Dünndarm. Im Jahr 2009 wurden in Deutschland gut 1200 postmortale Organentnahmen und etwa 3900 Organtransplantationen durchgeführt. Für die Länder Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Slowenien, Kroatien und Deutschland wird bei der Stiftung Eurotransplant in Leiden (Niederlande) eine gemeinsame Warteliste der potenziellen Organempfänger geführt. An diese Vermittlungsstelle melden die Transplantationszentren die erforderlichen Daten der zur Organtransplantation gelisteten Patienten. Heute steht der Zahl der Patienten auf den Wartelisten ein eklatanter Mangel an Spenderorganen gegenüber.

Aktuelle Tumorerkrankungen, die durch die Transplantation nicht kurativ behandelt sind, stellen eine **Kontraindikation** für eine Transplantation dar, wobei im Falle von kurativ behandelten oder chronischen Tumorerkrankungen individuell entschieden werden muss. Suchterkrankungen sowie andere psychiatrische Erkrankungen, die eine mangelnde Therapiebindung in der Folge der Transplantation sehr wahrscheinlich machen, schließen eine Transplantation ebenfalls aus.

### 80.3 Grundlagen der Abstoßungsreaktion

Die genetisch fremden Gewebe eines transplantierten Organs induzieren z. B. durch die Zelloberflächenmerkmale des ABO-Systems oder die auf allen kernhaltigen Zellen ausgeprägten Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) eine Abwehrreaktion des Empfängers. Nicht körpereigene MHC werden als Antigen erkannt und lösen so die entscheidende T-Zell-Reaktion aus. Eine möglichst genaue Übereinstimmung der MHC-Typen von Spender und Empfänger (identisch bei eineiigen Zwillingen) erhöht die Akzeptanz des Fremdgewebes.

Man unterscheidet eine akute und eine chronischen Form der Abstoßungsreaktion. Die kurz nach der Transplantation **perakut** verlaufende humorale Abstoßungsreaktion wird durch im Empfängerorganismus präexistierende Antikörper gegen Lymphozyten, Monozyten und/oder Endothelien vermittelt. Es folgt nach einer Komplementaktivierung eine Embolisation der Blutgefäße des Transplantats, die quasi nicht therapierbar ist. Eine im Vorfeld der Transplantation durchgeführte Cross-match-Untersuchung macht diese Variante der Abstoßung unwahrscheinlich.

Die zweite **akute** Abstoßungsreaktion wird durch zytotoxische T-Lymphozyten vermittelt und tritt häufig in der Frühphase nach einer Transplantation auf. Hiervon ist die **chronische** Abstoßungsreaktion zu unterscheiden, bei der sowohl humorale als auch zelluläre Mechanismen eine Rolle spielen. Eine solche Reaktion verläuft in der Regel über Monate bis Jahre, ist durch eine progrediente Fibrosierung, Vaskulopathie mit Proliferation von Endothel- und Gefäßmuskulzellen gekennzeichnet und im Gegensatz zur akuten Abstoßungsreaktion meist schlecht behandelbar.

Die immunologische Auseinandersetzung mit den transplantierten Geweben führt auch unter Immunsuppression zu histologisch nachweisbaren entzündlichen Veränderungen. Das Maß der Abstoßungsreaktion wird anhand von Transplantatbiopsien untersucht. Nach der Transplantation werden unabhängig vom klinischen Zustand in einem festen zeitlichen Schema sog. Protokollbiopsien entnommen, die es ermöglichen, therapiebedürftige Abstoßungen vor einer klinisch manifesten Organdysfunktion zu entdecken [12]. Die histologischen Befunde werden nach organspezifischen internationalen Klassifikationen eingeordnet

■ Nieren-, Lebertransplantate: BANFF-Kriterien [59, 63],

■ Herz-, Lungentransplantate: Klassifikationen der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [71, 79]).

Um eine frühe Schädigung des transplantierten Organs noch vor Einwachsen der Gefäßanschlüsse zu vermeiden, wird mit einer hochdosierten Immunsuppression begonnen, die im weiteren Verlauf reduziert werden kann. Die Kombination mehrerer Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkprinzipien verringert dabei das Auftreten assoziierter Nebenwirkungen. Das Ausmaß der notwendigen Immunsuppression ist abhängig von:

- Zeitpunkt nach der Transplantation (Initialphase, Frühphase, Langzeitverlauf),
- Art der Transplantation (absteigend: Herz/Lunge, Niere, Leber),
- Aktivität des Immunsystems (Alter: Kinder, Erwachsene),
- anderen individuellen Faktoren (z. B. HLA-Mismatch, Ischämiezeit).

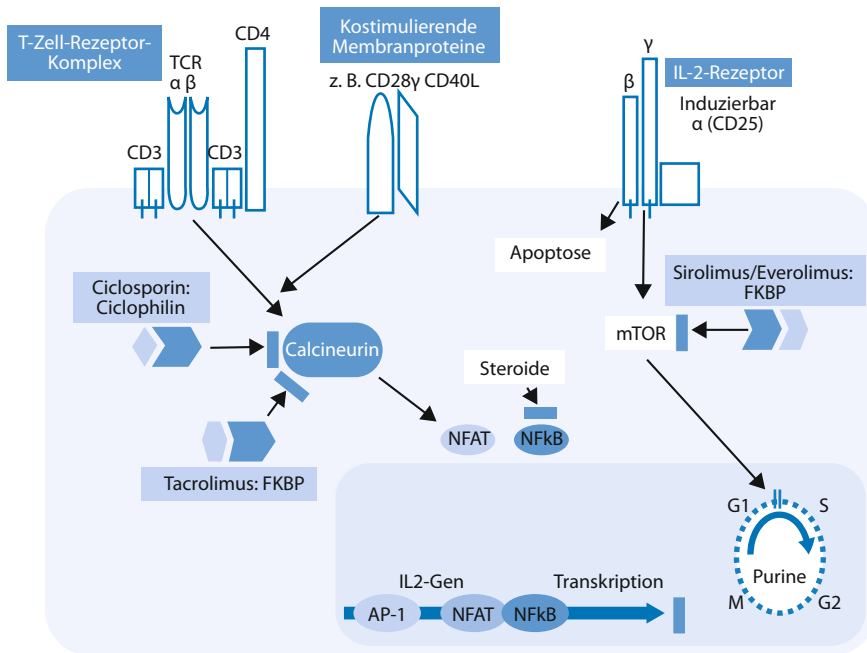
## 80.4 Immunsuppressiva

Kortikosteroide wirken unspezifisch antiinflammatorisch. Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) hemmen die Immunreaktion durch Blockierung der IL-2-Produktion in der T-Zelle. DNA-Synthesehemmer wirken unspezifisch (Azathioprin) bzw. »spezifisch« (MPA, MMF) antiproliferativ auf Lymphozyten. mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) blockieren spezifisch die T-Zell-Proliferation durch Unterbrechung der intrazellulären Signalweiterleitung nach Aktivierung des IL-2-Rezeptors. Polyklonale Antikörper und Anti-CD3-Antikörper wirken durch Elimination von T-Zellen immunsuppressiv, während die monoklonalen Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor die Proliferation aktivierter T-Zellen blockieren.

### 80.4.1 Kortikoide

Kortikoide bewirken nach Bindung intrazellulärer Rezeptoren eine Hemmung der Transkription der Gene proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1, IL-2; ■ Abb. 80.2). Damit üben sie einen unspezifisch entzündungshemmenden Einfluss auf Leukozyten aus. Bekannte unerwünschte Wirkungen der Steroide sind Flüssigkeitsretention, diabetische Stoffwechsellaage, Hypercholesterinämie und Osteoporose.

Im Rahmen der Transplantation werden Kortikoide in hohen Dosen zunächst parenteral und später enteral verabreicht, um eine frühe Abstoßung während des Einheilens des transplantierten Organs zu verhindern. Dazu wird Prednisolon oder Methylprednisolon (500–1000 mg; 10 mg/kg KG) intravenös appliziert (■ Tab. 80.1). In den ersten postoperativen Tagen kann Prednisolon in einer Dosierung von bis zu 1,5–5 mg/kg KG (zumeist aufgeteilt in 2 oder 3 Dosen) gegeben werden, bevor es in den folgenden Tagen/Wochen weiter reduziert und ganz ausgeschlichen werden kann. Hohe intravenöse Kortikoidboli werden auch im Fall einer akuten Abstoßungsreaktion verwendet, z. B. Methylprednisolon 10 mg/kg KG/Tag über 3 Tage.



■ **Abb. 80.2** Wirkungsmechanismus der Immunsuppressiva an der T-Helferzelle

■ **Tab. 80.1** Dosierung, Verfügbarkeit, Zielspiegel der Immunsuppressiva

Gruppe	Wirkstoff	Bioverfügbarkeit	Dosierung	Zielspiegel (Erwachsene)	Interaktionen
Kortikoide	Prednisolon Methylprednisolon	>90%	Methylprednisolon: 3–5×500 mg i.v. Stoßtherapie bei Abstoßung  Prednison: initial bis 1,5 mg/kg KG, anschließend Reduktion nach Schema des Transplantationszentrums		Cyclosporin A: Kortikoidwirkung ↓ CsA-Spiegel ↑ Enzyminduktoren für CYP-450 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon): Kortikoidwirkung ↓ Nichtsteroidale Antiphlogistika und Salicylate: gastrointestinale Blutungsgefahr ↑
Calcineurininhibitoren	Cyclosporin A (Microemulsion)	30–60%	I: 2×2,5–3,75 mg/kg KG E: 2×0,5–2 mg/kg KG	I: 100–375 ng/ml (Talspiegel) 800–1700 ng/ml (C2-Spiegel) E: 75–250 ng/ml (Tal-Spiegel) 500–800 ng/ml (C2-Spiegel)	CYP-450 Substrate (Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, Kalziumantagonisten, Allopurinol, Danazol, Metoclopramid, Methylprednisolon): Cyclosporin A-Spiegel ↑ CYP-450 Induktoren (Barbiturate, Carbamazepin, Johanniskraut, Metamizol, Nafcillin, Octreotid, Orlistat, Phenytoin, Probuco, Rifampicin, Sulfadimidin u. Trimethoprim (nur i.v.), Sulfinpyrazon, Terbinafin, Ticlopidin): Cyclosporin A-Spiegel ↓ Grapefruit/Grapefruitsaft bewirkt irreversible Hemmung von CYP-450 (3A4): Cyclosporin A-Blutspiegel ↑↑ Nephrotoxische Substanzen: Nephrotoxizität ↑ Kortikoide: Häufigkeit zerebraler Krampfanfälle ↑ Diclofenac Bioverfügbarkeit von Diclofenac ↑

Tab. 80.1 Fortsetzung

Gruppe	Wirkstoff	Bioverfügbarkeit	Dosierung	Zielspiegel (Erwachsene)	Interaktionen	
Calcineurininhibitoren (Forts.)	Tacrolimus	5–67%	I: 2×0,05 mg/kg KG E: 2×0,025 mg/kg KG	I: 5–18 ng/ml (Talspiegel) E: 3–15 ng/ml (Talspiegel)	CYP-450 Substrate (► oben): Tacrolimus-Spiegel ↑ CYP-450 Induktoren (► oben): Tacrolimus-Spiegel ↓ Grapefruit/Grapefruitsaft bewirkt irreversible Hemmung von CYP-450 (3A4): Tacrolimus-Blutspiegel ↑↑ Nephro-, neurotoxische Substanzen Nephro-/Neurotoxizität ↑ Kortikoide: Tacrolimus ↑↓	
Antiproliferativa	Purinsynthesehemmer	Azathioprin	85%	I: 1×3–5 mg/kg KG E: 1×1–2 mg/kg KG		Allopurinol Xanthinoxidase (Aza-Dosisreduktion auf 25 %) ↓ Muskelrelaxantien Wirkung ↓ Warfarin gerinnungshemmende Wirkung ↓ Zytostatika/myelosuppressive Mittel: Myelotoxizität: ↑
		MMF, MPA	>90%	2×500 mg bis 2×1500 mg	1,0–4,5 µg/ml (mit CNI) 2,0–4,5 µg/ml (ohne CNI)	Aciclovir, Ganciclovir: Plasmakonzentrationen von Aciclovir/Ganciclovir + MPA ↑ Antazida, Colestyramin, gallensäurenbindende Arzneimittel: MPA-Exposition ↓ Ciclosporin A: MPA-Plasma-AUC ↓ Tacrolimus: MPA-Plasma-AUC ↑, MPAG-Plasma AUC ↓, Tacrolimus-AUC ↑?
	mTOR-Inhibitoren	Sirolimus	10–15%	<b>Loading Dose:</b> 6 mg 1×2 mg/Tag	4–12 ng/ml (mit CNI und Kortikoid) 12–20 ng/ml (mit Kortikoid) 5–10 ng/ml (mit Aza oder MMF)	CYP-450 Substrate (► oben): Sirolimus ↑ CYP-450 Induktoren (► oben): Sirolimus ↓ Kontraindiziert: Voriconazol
		Everolimus	16%	I: 2×0,75mg/Tag E: nach Spiegel	3–8 ng/ml	CYP-450 Substrate (► oben): Everolimus ↑ CYP-450 Induktoren (► oben): Everolimus ↓
Antikörperseren	Polyklonale Ak	Nur i.v.	Nach Präparat			
	Anti-CD3-Ak	Nur i.v.	5 mg/Tag i.v. für 10–14 Tage			
	Anti-IL-2R-Ak	Nur i.v.	Nach Präparat			

Abkürzungen: I=Induktionsdosis, E=Erhaltungsdosis. Ak=Antikörper.

### 80.4.2 Calcineurin-Inhibitoren

Das intrazelluläre Enzym Calcineurin bindet die durch den T-Zell-Rezeptor intrazellulär freigesetzten Kalziumionen und aktiviert danach die zytosolische Komponente des Transkriptionsfaktors NF-AT, das verbunden mit seiner nukleären Komponente unter anderem die Synthese von Interleukin-2 (IL-2) bewirkt. Die Calcineurin-Inhibitoren (CNI) [Ciclosporin A, Tacrolimus (FK507)] blockieren die Bindung von Kalziumionen an die spezifische Bindungsstelle am Calcineurin und entfalten so ihre immunsuppressive Wirkung v. a. über die Hemmung der Freisetzung von IL-2 aus T-Zellen (► Abb. 80.2).

Calcineurin-Inhibitoren besitzen eine dosisabhängige nephrotoxische Wirkung, die bei intravasaler Hypovolämie schnell zur Entwicklung eines akuten Nierenversagens führen kann. Der Einsatz weiterer potenziell nephrotoxischer Medikamente ist deshalb kritisch abzuwägen. CNI begünstigen die Entstehung eines Hypertonus und einer Osteoporose. Zusätzlich kann CNI eine Reihe von neurologischen Nebenwirkungen verursachen, wie z. B. Tremor, Kopfschmerzen, Parästhesien und die CNI-assoziierte posteriore Leukenzephalopathie mit Verwirrung, Koma, Krampfanfällen, kortikaler Blindheit und Lähmungen (► Tab. 80.2).

■ **Tab. 80.2** Nebenwirkungen der Immunsuppressiva

	Kortikoide	Calcineurin-inhibitoren		Antiproliferativa				Antikörperpräparate		
		Ciclosporin A	Tacrolimus	Azathioprin	MMF, MPA	Siroli-mus	Everoli-mus	Polyklonale Ak	Anti-CD3-Ak	Anti-IL2R-AK
Arterieller Hypertonus	+++	+++	++	-	-	+	+	-	-	-
Nephrotoxisch	-	+++	+++	-	-	+	+	+	-	-
Diabetes mellitus	+++	- (?)	+	-	+	-	-	-	-	-
Hyperlipidämie	++	++	+	-	-	+++	+++	-	-	-
Osteoporose	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Neurologische Symptome	+	++	++	+	+	-	-	-	-	-
Knochenmarkdepression	-	+	+	+++	+++	++	++	-	-	-
Gastrointestinale Beschwerden	+	+	+	+	+++	++	++	-	+	+
Wundheilungsstörungen	+	-	-	+	+	++	++	-	-	-
Myalgie/ Arthralgie	+	-	-	+	-	++	++	+	+	+
Hirsutismus	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Apopezie	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Gingivahypertrophie	-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktionen/ Anaphylaxie	-	-	-	-	-	-	-	+++	++	+
Fieber, Schüttelfrost	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	+
Dermatitis/ Akne	+	-	+	+	-	++	++	-	-	-
Malignome	-	++	++	?	?	-	-	++	+	+

- nicht berichtet, + selten, ++ häufig, +++ sehr häufig beschrieben.

### Ciclosporin A

Ciclosporin A bildet intrazellulär mit Cyclophilin einen Komplex, der dann an Calcineurin bindet und dessen Aktivierung durch Kalziumionen hemmt. Es steht zur intravenösen und oralen Applikation zur Verfügung, wobei die orale Bioverfügbarkeit auch der neueren Mikroemulsionen großen inter- und intraindividuellen Unterschieden unterliegt (30–60%).

Ciclosporin A wird 2-mal täglich im Abstand von 12 h (■ Tab. 80.1). Die enterale Resorption von Ciclosporin A ist dabei u. a. auch vom Gallefluss abhängig, was z. B. für Lebertransplantierte von großer Relevanz ist. Ciclosporin A wird über Cytochrom P 450 (CYP 450) (Isoenzym 3A4) in der Leber verstoffwechselt. Daraus

ergeben sich vielfältige Möglichkeiten von Arzneimittel- bzw. Nahrungsmittelinteraktionen, wie z. B. Azol-Antimykotika, diverse Antibiotika, aber auch Johanniskrautpräparate und Grapefruitsaft [CYP 450-(3A4)-Blockade].

Die Halbwertszeit liegt in Abhängigkeit von der Leberfunktion bei 6–20 h. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der variablen Bioverfügbarkeit von Ciclosporin A ist eine strenge Wirkspiegelüberwachung in der Intensivmedizin unbedingt notwendig. In der Regel werden Talspiegel 12 h nach Applikation bestimmt (Zielspiegel: 80–250 ng/ml). Da die Absorptionsschwankungen in den ersten Stunden am größten sind, kann auch eine Messung 2 h nach der Applikation durchgeführt werden (Zielspiegel: 500–

1200 ng/ml). Dies korreliert genauer mit dem Plasmakonzentrationsverlauf und kann deshalb bei schwierigen Fällen zu einer verbesserten Einstellung führen [56].

### Tacrolimus

Tacrolimus geht intrazellulär einen Komplex mit dem Immunophilin FKBP ein, das ebenfalls die kalziumabhängige Calcineurin-Aktivierung und damit die IL-2-Synthese hemmt. Es ist seit 1994 in Deutschland zur Immunsuppression nach Organtransplantation zugelassen [36, 77]. Auch Tacrolimus kann sowohl enteral als auch parenteral verabreicht werden, wobei die enterale Verfügbarkeit ebenfalls einer hohen Variabilität (5–67%) unterliegt. Tacrolimus wird täglich 2-mal im Abstand von exakt 12 h gegeben (■ Tab. 80.1), um die angestrebten Vollblutspiegel von 5–15 ng/ml zu erreichen. Eine neue Galenik erlaubt auch eine einmalige orale Tagesgabe (Advagraf).

Die Elimination von Tacrolimus geschieht ebenfalls hauptsächlich über CYP 450-(3A4) in der Leber. Die Halbwertszeit liegt bei 12–16 h. Außerdem bewirkt Tacrolimus über Calcineurin in den Inselzellen in einem stärkeren Maße als Ciclosporin A eine Reduktion der Insulinsekretion und begünstigt einen Diabetes mellitus. Darüber hinaus kommt es unter Tacrolimus tendenziell häufiger zu neurologischen Nebenwirkungen als unter Ciclosporin A.

### 80.4.3 Antiproliferativa

Diese Gruppe von Immunsuppressiva hemmt die Proliferation der nach Antigenkontakt stimulierten Lymphozyten entweder unspezifisch durch Störung der Nukleinsäuresynthese oder durch selektive Blockade der intrazellulären Signaltransduktion in den T-Zellen.

#### Unselektive Purinsynthesehemmer: Azathioprin, 6-Mercaptopurin

Azathioprin wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt, das als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese zu einer allgemeinen Proliferationshemmung führt (■ Abb. 80.2). Aufgrund des unselektiven Wirkungsmechanismus wirken diese Substanzen bei hohen Dosierungen hämatotoxisch. Personen mit einer Unterfunktion der Thiopurin-Methyltransferase (Untersuchung in Speziallaboratorien) bzw. im Fall einer Komedikation mit Xanthinoxidasehemmern (Allopurinol) sind hiervon besonders betroffen. Weitere Nebenwirkungen von Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitiden und cholestatische Hepatitiden. Heute werden bevorzugt T-Zell-selektive Antiproliferativa verwendet.

#### T-Zell-»selektive« Purinsynthesehemmer: Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure

Mycophenolatmofetil (MMF) wird im Magen zur wirksamen Substanz Mycophenolsäure (MPA) hydrolysiert, das auch direkt als magensaftresistente Darreichung angeboten wird (1 g MMF äquivalent zu 0,72 g MPA). Diese Substanzen besitzen eine T-Zell-spezifische antiproliferative Wirkung, da sie durch Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase die De-novo-Purinsynthese blockieren, auf die T- und B-Zellen in ihrer Proliferation angewiesen sind (■ Abb. 80.2). Andere Zellen besitzen zumeist die Möglichkeit, über den »salvage pathway« Purine wiederzuverwerten und sind deshalb weniger MPA-empfindlich, woraus sich eine geringere knochenmarkdepressive Potenz ergibt. MPA wird im Dünndarm resorbiert (Bioverfügbarkeit >90%) und unterliegt nach Glucuronidierung in der Leber einem enterohepatischen Kreislauf, da es nach Ausschei-

dung mit der Galle von Dünndarmbakterien wieder in MPA abgebaut und reabsorbiert wird.

Beide Substanzen werden 2-mal täglich verabreicht und besitzen eine Halbwertszeit von etwa 16 h. Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Bauchschmerzen und Übelkeit sind die häufigsten Nebenwirkungen, wobei eine Zytopenie gleichwohl in seltenen Fällen auftritt. Die Kombination dieser spezifischen Antiproliferativa mit Calcineurin-Inhibitoren erlaubt deutlich niedrigere CNI-Zielspiegel als eine Kombination mit Azathioprin, was sich positiv auf potenzielle Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie auswirkt.

#### mTOR-Inhibitoren: Sirolimus, Everolimus

Sirolimus und Everolimus bilden wie Tacrolimus mit dem Immunophilin FKBP einen Komplex, der aber nicht Calcineurin, sondern die zytosolische Proteinkinase »mammalian target of Rapamycin« (mTOR) deaktiviert (■ Abb. 80.2). Dadurch blockieren sie die IL-2-Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion und Aktivierung von T-Killerzellen und stoppen den Zellzyklus dieser Zellen in der G<sub>1</sub>-Phase, während andere Effekte wie die IL-2-vermittelte Apoptose erhalten bleiben. mTOR-Inhibitoren hemmen aufgrund ihres späteren Angriffspunktes die T-Zell-Proliferation auch noch 24 h nach Antigenkontakt. Sirolimus und Everolimus sind insbesondere für die Immunsuppression nach Nierentransplantationen attraktiv, da sie für sich allein nicht nephrotoxisch sind [42, 55]. Allerdings wird für die Kombination mit den Calcineurin-Inhibitoren eine Verstärkung der nephrotoxischen Wirkung beschrieben. Eine mögliche kompetitive Hemmung in Kombination mit Tacrolimus am gemeinsamen Angriffspunkt FKBP scheint klinisch wenig bedeutsam [50, 52].

Sirolimus ist für Nierentransplantierte für die initiale Kombination mit Ciclosporin A und für eine Dauertherapie ohne Ciclosporin A zugelassen. Die synergistischen immunsuppressiven Effekte beider Substanzen erlauben eine Dosisreduktion von Ciclosporin A bis hin zum kompletten Ausschleichen, oder alternativ auch eine Reduktion der Dosierung von Kortikoiden. Sirolimus wird einmal täglich gegeben. Es steht ausschließlich in einer enteralen Darreichung zur Verfügung, die einer gewissen inter- und intraindividuellen Schwankung unterliegt (10–15% Bioverfügbarkeit).

Der Abbau geschieht über CYP 450 (3A4) in der Leber mit einer Halbwertszeit von etwa 60 h. Wirkspiegelmessungen sind deshalb unbedingt notwendig, wobei in der Kombination mit Ciclosporin A ein Sirolimus-Talspiegel von 4–12 ng/ml im Vollblut angestrebt wird. Da beide Substanzen bei gleichzeitiger Verabreichung schlecht steuerbar miteinander interagieren, sollen sie versetzt in einem Abstand von etwa 4 h gegeben werden. Im Fall des Absetzens von Ciclosporin A muss die Sirolimus-Dosis wegen der dann fehlenden Interaktion etwa 3- bis 4-mal höher dosiert werden, um den therapeutischen Zielspiegel der Monotherapie von 12–20 ng/ml zu erreichen.

Die antiproliferative Wirkung von Sirolimus beeinflusst auch glatte Gefäßmuskulzellen und Malignomzellen, woraus eine günstige Beeinflussung der Langzeitprognose abgeleitet wird [14, 34]. Sirolimus führt dosisabhängig zu einer Hyperlipidämie, die häufig eine begleitende Behandlung mit Statinen notwendig macht. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombotische Mikroangiopathie, Arthralgie und Akne.

Auch Everolimus besitzt eine geringe Bioverfügbarkeit (ca. 16%) und wird ebenfalls über CYP 450 (3A4) verstoffwechselt (Halbwertszeit etwa 28 h), weswegen eine Wirkspiegelüberwachung (Zielbereich: 3–8 µg/l) notwendig ist. Es besteht ein vergleichbares Interaktionspotenzial wie für Sirolimus. Unter Everolimus lassen



sich die Ciclosporin A-Dosierung und damit die nephrotoxischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie reduzieren. Everolimus ist für Patienten nach Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin A zugelassen. Dabei war es in einer Dreifachkombination mit Ciclosporin A und einem Kortikoid gleichwertig zu MMF bei Nierentransplantierten und überlegen zu Azathioprin bei Herztransplantierten [23].

#### 80.4.4 Antilymphozyten-Antikörperpräparate

Globulinpräparate richten sich gegen Merkmale von Lymphozyten und führen entweder zu deren Depletion (polyklonale Seren, Anti-CD3-Seren) oder zur Blockierung des aktivierenden IL-2-Rezeptors. Sie sind entweder tierischen Ursprungs oder werden rekombinant hergestellt. Antikörperpräparate werden zur immunsuppressiven Induktion auch wegen der Möglichkeit, die Dosierung anderer Immunsuppressiva (z. B. CNi) zu reduzieren, oder zur Behandlung der (steroidrefraktären) Abstoßungsreaktionen eingesetzt.

##### Polyklonale Seren

Diese Antikörperpräparate reagieren aufgrund ihrer polyklonalen Zusammensetzung mit einer Vielzahl von Merkmalen menschlicher T-Zellen. Dadurch bewirken sie infolge einer raschen Elimination (Zelllyse) der gebundenen Lymphozyten eine rasch einsetzende starke Immunsuppression [8]. Da es sich um tierische Globuline (Kaninchen, Pferd) handelt, ist insbesondere bei einer wiederholten Gabe mit allergischen Reaktionen, einschließlich Fieber, Übelkeit, Serumkrankheit, Immunkomplexnephritis, oder Thrombozytopenie zu rechnen. Im Rahmen von wiederholten Gaben wurde das Auftreten von Lymphomen und monoklonalen Gammopathien beschrieben. Die Halbwertszeiten liegen je nach Präparat bei 2–14 Tagen.

##### Monoklonale Antikörper

**Anti-CD3-Antikörper** (OKT<sub>3</sub>) ist ein von Mäusen stammender monoklonaler Antikörper, der an CD<sub>3</sub>, ein dem T-Zell-Antigen-Rezeptor (TCR) assoziiertes Protein, bindet und so die Antigenbindung an T-Zellen verhindert. OKT<sub>3</sub> aktiviert die T-Zelle, ohne dass ein weiteres Antigen an den TCR binden kann, und bewirkt eine folgende Zytokinausschüttung. Nach Unterbindung der T-Zell-Proliferation folgt die rasche Depletion des gesamten T-Zell-Pools durch Lyse oder Apoptose mit einer ausgeprägten suppressiven Wirkung (spezifische zelluläre und sekundär humorale Immunität).

OKT<sub>3</sub> wird v. a. bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Als spezifische Nebenwirkung ist das Zytokinfreisetzungssyndrom mit Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Kopfschmerz, Tremor, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Muskel- und Gelenkschmerzen zu nennen. Patienten können im Verlauf einer Therapie Antikörper gegen OKT<sub>3</sub> bilden, die zu einem Wirkungsverlust und allergischen Reaktionen führen können. Die Gefahr von Virusinfektionen, insbesondere CMV, und einem EBV-assoziierten lymphoproliferativen Syndrom ist bei einer Therapie mit OKT<sub>3</sub> deutlich erhöht.

Die rekombinanten **IL-2-Rezeptor-Antikörper** Basiliximab und Daclizumab verhindern durch Rezeptorblockade nur die IL-2-vermittelte T-Zell-Proliferation. Dabei werden spezifisch die nach Antigenkontakt aktivierten T-Zellen an ihrer Proliferation gehindert, während ruhende T-Zellen unbeeinflusst bleiben. Auch die alternative IL-15-abhängige Proliferation wird unterbunden, da IL-15 ebenfalls am blockierten Rezeptor bindet. Beide Substanzen wurden bisher zusätzlich zu einem Standardschema aus Ciclosporin A und Steroiden zur Induktion der immunsuppressiven Therapie ver-

abreicht, wodurch sich die Rate akuter Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantationen um ca. 30% senken ließ. Ihre Wirkdauer erstreckt sich auf eine bis mehrere Wochen. Beide Präparate werden am Tag der Transplantation und dann in einem festen Schema in den folgenden Wochen appliziert. Sie besitzen beide ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil quasi ohne allergische Reaktionen, da aufgrund der rekombinanten Herstellung nur der bindende Fab-Anteil des Antikörpers von einem immunisierten Mausklon stammt, während der übrige Fc-Anteil humanen Charakter hat.

Weitere neue Antikörperpräparate sind auf dem Markt, und ihr Nutzen im Rahmen von Organtransplantationen befindet sich in der klinischen Untersuchung. Alemtuzumab ist ein Anti-CD52-Antikörper, der zu einer Depletion von Lymphozyten, Monozyten, NK-Zellen und Thymozyten sowohl im peripheren Blut als auch in den Lymphknoten führt, während lymphozytäre Gedächtniszellen erhalten bleiben. Alemtuzumab könnte aufgrund seiner breiten Wirksamkeit bei der Induktion einer Toleranzentwicklung Anwendung finden. Weitere Angriffspunkte sind eine negative Regulation der Kostimulation des T-Zell-Rezeptors über CD28 mittels CTLA-4 (Belatacept) oder die Interaktion antigenpräsentierender Zellen mit T-Zellen über LFA-1; CD11a (Efalizumab).

##### Fazit

Man unterscheidet 4 Immunsuppressivklassen:

- Kortikoide,
- Calcineurin-Inhibitoren,
- Antiproliferativa,
- Antikörperpräparate.

Sie beeinflussen im Wesentlichen die Funktion bzw. Proliferation der für die Abstoßungsreaktion verantwortlichen T-Lymphozyten (Abb. 80.2). Die Doppeltherapie aus einem CNi und einem Kortikoid stellt bis heute ein Basisregime dar.

Insbesondere die Problematik der Nephrotoxizität der CNi lässt aber nach Alternativen suchen. Antiproliferativa erlauben als Ergänzung in einer Dreifachtherapie, die CNi-Dosis zu reduzieren oder diese bei niedriger Abstoßungsgefahr evtl. vollständig zu ersetzen. Antikörperpräparate können ergänzend zur Induktion der Immunsuppression oder zur Therapie der akuten Abstoßung angewendet werden.

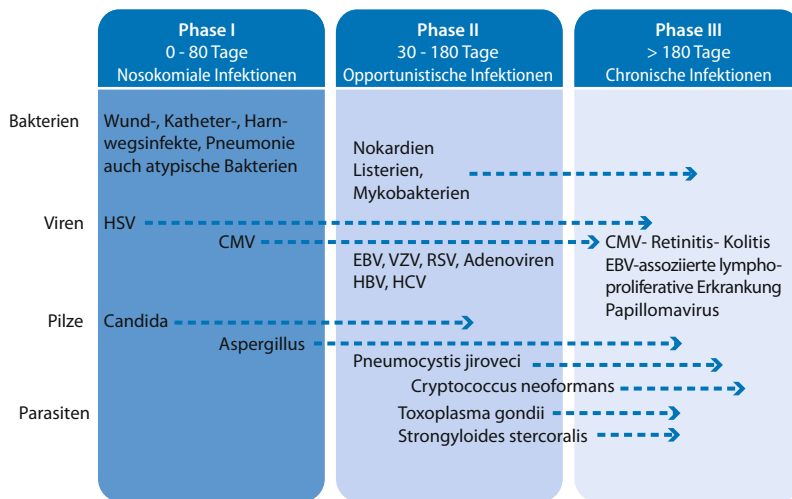
Es gilt, für jeden Patienten eine individuelle Langzeitkombination mit entsprechenden Wirkspiegeln zu finden.

## 80.5 Infektiologische Komplikationen der Immunsuppression

Immunsuppressiva bedingen eine erhöhte Infektanfälligkeit, reduzieren die klinischen Symptome einer Infektion und begünstigen deren foudroyanten Verlauf. Das Spektrum wahrscheinlicher Infektionserreger ist insbesondere um Viren, Pilze und intrazelluläre Bakterien erweitert.

Eine strenge Expositionskontrolle gegenüber potenziellen Pathogenen ist entscheidend und beinhaltet z. B. eine besondere Aufmerksamkeit beim Patientenkontakt, restriktive Indikationen zu invasiven Techniken/Applikationen und die Beachtung entsprechender baulicher Voraussetzungen. Prophylaktische Therapien sollen bei vorliegender Evidenz entsprechend durchgeführt werden. Eine empirisch kalkulierte antiinfektive Therapie muss dem spezifischen





■ **Abb. 80.3** Infektionsrisiken im zeitlichen Verlauf nach Organtransplantation (HSV=humanes Herpesvirus, CMV=Zytomegalievirus, EBV=Epstein-Barr-Virus, VZV=Varizella-zoster-Virus, RSV=«respiratory syncytial virus», HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus). (Mod. nach [27])

Keimspektrum Rechnung tragen. Im Fall einer Sepsis muss auch die Reduktion/Pausierung der Immunsuppression, begleitet von einer engmaschigen Abstoßungsdiagnostik, erwogen werden.  
Das große Interaktionspotenzial von Immunsuppressiva z. B. mit einer Reihe von Antinfektiva, muss beachtet werden.

Die Reduktion der Aktivität der T-Zell-vermittelten Immunreaktion durch Immunsuppressiva prädisponiert insbesondere für Infektionen durch Viren, bestimmte Parasiten, Pilze und intrazelluläre bakterielle Erreger bzw. Mykobakterien [18]. Zusätzlich erhöht die Schwächung der angeborenen unspezifischen und der humoralen Immunität, z. B. durch Kortikoide, die Gefahr für Infektionen durch Bakterien und respiratorische Viren. Bereits vorliegende Virusinfektionen mit intrinsisch immunmodulierenden Effekten (CMV, EBV, HBV oder HCV) begünstigen das Auftreten weiterer Infektionserkrankungen. Mit der Transplantation können persistierende intrazelluläre Erreger, wie z. B. CMV oder Toxoplasma gondii, durch das Transplantat vom Spender auf den Empfänger übertragen werden. Für Transplantationspatienten besteht im Rahmen einer stationären Behandlung ein erhöhtes Risiko für bekannte Erreger nosokomialer Infektionen wie z. B. Pseudomonas aeruginosa, multiresistente Bakterien (z. B. MRSA, VRE, ESBL) und Clostridium difficile.

Oberflächliche und tiefe Wundinfektionen durch Bakterien bzw. Candida spp., Pneumonien (u. a. durch Aspergillus spp.), Harnwegsinfekte und katheterassoziierte Infektionen können als perioperative nosokomiale Infektion innerhalb des 1. Monats auftreten (■ Abb. 80.3). Ab dem 2. Monat spielen klassische opportunistische Infektionen eine zunehmende Rolle:

- CMV
  - wichtigste Virusinfektion,
  - abhängig von Serostatus, Immunsuppression, HLA-Kompatibilität und CMV-Status des transplantierten Organs: 10–50%,
  - häufig ist das transplantierte Organ das Ziel der Infektion,
- Pneumocystis jiroveci,
- Aspergillus spp. und
- Candida spp.
  - innerhalb der ersten 3 Monate (postoperativ) und in Phasen verstärkter Immunsuppression,
- Nokardien,

- Toxoplasma gondii,
- Listerien.

Ab ca. 6 Monaten nach der Transplantation stellen Pneumokokken, bakterielle Harnwegsinfekte, respiratorische Viren (einschließlich Influenzaviren), Herpes zoster und sehr selten eine CMV-Retinitis die Hauptgefahren dar.

Diese zeitliche Abgrenzung gilt für Patienten mit wiederholten akuten oder einer chronischen Abstoßung aufgrund der intensivierten Immunsuppression nur bedingt. Auch Patienten mit chronischen immunmodulierenden Virusinfektionen bleiben deutlich gefährdeter für Infektionen.

### 80.5.1 Infektiologische Überwachung

Eine umfangreiche infektiologische Diagnostik soll das Vorhandensein viraler und bakterieller Infektionen bei Spender und Empfänger vor der Transplantation untersuchen.

Serologische Tests mit Nachweis von Antikörpertiteranstiegen sind unter Immunsuppression selten hilfreich, weshalb einem direkten Erregernachweis, z. B. mittels Kultur oder über kulturunabhängige Verfahren wie PCR, eine bedeutendere Rolle zukommt. Aber auch allgemeine Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, C-reaktives Protein und Procalcitonin (PCT), das auch unter Immunsuppression eine gute Sensitivität und Spezifität für bakterielle und fungale Infektionen besitzt, bleiben hilfreich [10, 45, 62]. Besonders zur Differenzialdiagnose kann PCT wichtige Hinweise liefern, da es im Fall von viralen Infektionen bzw. bei Abstoßungsreaktionen zu keinem PCT-Anstieg kommt.

Aufgrund der möglichen Reaktivierung bzw. Neuinfektion mit CMV, die für die Morbidität und Letalität des Transplantierten von großer Relevanz ist, werden nach der Transplantation für 3–6 Monate wöchentliche Screening-Untersuchungen mittels quantitativem pp65-Antigentest aus Leukozyten des peripheren Blutes und/oder der direkte PCR-Nachweis empfohlen [67, 68]. Bei einer neu auftretenden Leukopenie und im Fall von unklaren Durchfällen muss ebenfalls frühzeitig an eine akute CMV-Infektion gedacht werden [41]. Andere Herpesviren verursachen kurz nach der Transplantation seltener Infektionen. Trotzdem sollten im Verdachtsfall frühzeitig serologische Untersuchungen und ein Antigennachweis durchgeführt werden.

Serologische Untersuchungen sind zur Diagnose von Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Personen in der Regel nicht aussagekräftig. Der Nachweis pilzlicher Antigene wie dem Polysaccharid 1,3- $\beta$ -D-Glucans, einem Bestandteil der Pilzzellwand (Ausnahmen: Zygomyceten, Kryptokokkus), sowie PCR-Verfahren gewinnen hier zunehmend an Gewicht. Der Galactomannan-Antigen-Test aus Serum oder aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) deutet besonders bei mehrfach positiven Befunden mit einer hohen Sensitivität auf Aspergillusinfektionen hin. Eine engmaschige infektiologische Überwachung (Tab. 80.3) trägt dem besonderen Risiko transplantierter Patienten Rechnung.

## 80.5.2 Antimikrobielle Prophylaxe

Im medizinischen Umgang mit immunsupprimierten Patienten ist zur Vermeidung einer Exposition besonders mit nosokomialen Keimen eine aseptische Arbeitsweise selbstverständlich. Auch ein ausreichender Impfschutz gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Mumps, Influenza, Streptococcus pneumoniae, Hepatitis B (ggf. Hepatitis A) und Varicella zoster (wenn keine Immunisierung vorliegt) sollte vor Beginn der medikamentösen Immunsuppression bestehen. Unter einer immunsuppressiven Therapie sind Impfungen eingeschränkt wirksam, aber nicht gänzlich ineffektiv, wobei Lebendimpfungen kontraindiziert sind.

Aufgrund der bedeutenden Morbidität und Letalität von Infektionen durch CMV und Pneumocystis jiroveci sind für Organtransplantierte hierzu vielfach Prophylaxeregimes etabliert. Die in mo-

nozytären Zellen des Organempfängers persistierenden Zytomegalieviren können unter Immunsuppression reaktiviert werden oder auch durch Spenderzellen (Transplantat, Bluttransfusion) auf diesen übertragen werden. Je nach CMV-Status von Organempfänger und -spender liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CMV-Infektion ohne Prophylaxe bei 20–70%. Eine CMV-Infektion, die sich mit Fieber, Leukopenie, Thrombopenie, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis oder interstitieller Pneumonie darstellen kann, korreliert negativ mit der Langzeittransplantatfunktion, bedingt eine höhere Gesamtleitfähigkeit und erhöht die Inzidenz von Infektionen.

Ganciclovir (alternativ das enteral besser verfügbare Prodrug Valganciclovir), Foscarnet und Cidofovir sind gegen CMV virostatisch wirksam, wobei zur Prophylaxe zumeist Valganciclovir [61] oder Ganciclovir für 1–4 Monate oral gegeben wird [3, 4, 64].

Bei ca. 10% aller Patienten kommt es im ersten halben Jahr nach der Transplantation besonders in Phasen einer CMV-Infektion oder einer abstoßungsbedingt intensivierten Immunsuppression zu einer Pneumozystits-Pneumonie (PCP), die mit einer hohen Letalität verbunden ist [5]. Eine primäre Prophylaxe mit Cotrimoxazol, das zusätzlich auch einen effektiven Schutz gegen Toxoplasmen bietet, ist nicht nur für die besonders gefährdeten Lungentransplantationspatienten etabliert. Therapeutisch werden hochdosiertes Cotrimoxazol (bei bedeutsamer Hypoxie in Kombination mit einem Kortikoid) oder alternativ Pentamidin eingesetzt. Wegen der hohen Rate an Rezidiven muss nach überstandener Infektion die Prophylaxe dauerhaft durchgeführt werden.

Nach Lungentransplantation wird zusätzlich regelhaft eine aspergilluswirksame antimykotische Prophylaxe gegeben.

Tab. 80.3 Diagnostische Maßnahmen bei Infektionsverdacht

Allgemein	Klinische Untersuchung
Bildgebung	Thoraxröntgenaufnahme, ggf. hochauflösendes Thorax-CT
	Abdomensonographie, ggf. CT, MRT bei abdominalen Symptomatik
	(Transösophageale) Echokardiographie bei Verdacht auf Endokarditis
Mikrobiologische Diagnostik	Blutkulturen aus peripherem Blut, ggf. zusätzlich aus ZVK
	Spezifische Antikörper-Antigen-Tests: Viren-PCR, pp65 (CMV), Aspergillus-Galactomannan-Antigen, 1,3- $\beta$ -D-Glucan, Legionellenantigen im Urin
	Urin-, Stuhlkultur: Clostridium-difficile-Toxin/Enterotoxin, Rota-, Noroviren
	Tiefes Trachealsekret: CMV, HSV, RSV, Legionellen, Mykobakterien, Pneumozystis, Pilze
	Wundabstrich, Drainageflüssigkeiten
	Punktionsmaterial
	Liquorkultur
Klinisch-chemische Diagnostik	Leukozyten, Differenzialblutbild, Hb, Thrombozyten
	CRP, PCT, Interleukin-6
	Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Retentionsparameter, Leberwerte, Laktat

## 80.5.3 Antimikrobielle Therapie

Eine empirische antiinfektive Therapie muss bei immunsupprimierten Patienten aufgrund verschleierter Symptome und der Gefahr eines perakuten Verlaufs frühzeitig eingeleitet und nach Erhalt mikrobiologischer Befunde angepasst werden. Bezüglich der Gestaltung der infektiösen Therapie sind auch Infektionen durch atypische und multiresistente Pathogene zu beachten. Bei schweren septischen Verläufen muss auch die Immunsuppression angepasst bis ausgesetzt werden, da die immunologische Kompetenz auch unter adäquater antiinfektiver Therapie mitentscheidend für die Überwindung einer Infektion bleibt [2, 17]. Der Einsatz von nephrotoxischen Pharmaka inkl. der Aminoglykoside und von Amphotericin B muss vor dem Hintergrund der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren sorgfältig abgewogen werden.

## 80.5.4 Tumorerkrankungen als Komplikation einer immunsuppressiven Therapie

Im langfristigen Verlauf treten unter Immunsuppression bei ca. 15% der Patienten maligne Tumoren auf, wobei es sich überwiegend um dermale Plattenepithelkarzinome handelt. Deshalb sollten Organtransplantierte regelmäßig hautärztlich untersucht werden. Neben einer chirurgischen Therapie kann die Reduktion oder die Umstellung der Immunsuppression hilfreich sein.

Zusätzlich treten unter Immunsuppression vermehrt Lymphome auf. Hierfür gelten eine Epstein-Barr-Virusinfektion und die Gabe von Anti-T-Zell-Antikörper als Hauptrisikofaktoren.

### 80.5.5 HIV und Organtransplantation

Vor dem Hintergrund der verbesserten Lebenserwartungen und -qualität stellt eine HIV-Infektion heute keine absolute Kontraindikation für eine Transplantation dar. Im Gegenteil drängt sich die Frage nach einer Transplantation z. B. für Patienten mit einer simultanen HIV- und HCV-Infektion oder aufgrund der nephrotischen Komplikationen der »highly active anti-retroviral therapy« (HAART) aktuell vermehrt auf.

Stabil hohe T-Helfer-Zell-Zahlen und die Abwesenheit Aids-definierender Erkrankungen in der jüngeren Vergangenheit sind Voraussetzung für die Transplantation. Die Erhaltung der T-Helfer-Zell-Konzentrationen unter weitergeführter HAART sowie eine vor dem Hintergrund der relevanten Interaktionen kalkulierte Wirkstoffauswahl und engmaschige Dosisüberwachung der immunsuppressiven Medikation sind entscheidende Punkte in der Betreuung dieser Patienten.

### 80.6 Spezielle Intensivmedizin nach Nieren-/Nieren-Pankreas-Transplantation

Die intensivmedizinische Betreuung von Nierentransplantierten ist zumeist aufgrund von sekundären Komplikationen der Niereninsuffizienz notwendig. Zur Erhaltung der Transplantatfunktion sind entscheidend:

- die Überwachung der Organperfusion,
- ein adäquater Volumenstatus und
- die Vermeidung einer nephrotischen Medikation.

#### 80.6.1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich ca. 3000 Personen neu auf die Warteliste für eine Nierentransplantation aufgenommen. Insgesamt warten aktuell etwa 10.000 Personen auf eine Nierentransplantation, wobei pro Jahr ca. 2200 Nierentransplantationen nach postmortalen Organspende und ca. 500 im Rahmen einer Lebendspende durchgeführt werden [21].

Mit der Nierentransplantation ist sowohl eine deutlich längere Lebenserwartung und eine bessere Lebensqualität im Vergleich mit allen anderen Nierenersatzverfahren verbunden [78]. Deshalb wäre grundsätzlich eine präemptive Transplantation vor dem Beginn der Dialysepflichtigkeit anzustreben. Diese ist allerdings aufgrund der geringen Verfügbarkeit von postmortalen Spenderorganen nur im Rahmen einer Lebendspende umsetzbar. Die häufigsten Ursachen der zur Transplantation führenden Erkrankungen sind Diabetes mellitus, Glomerulonephritiden, hypertensive Nierenerkrankung, polzystische Nierenerkrankung (► Übersicht).

#### Indikationen zur Nierentransplantation

- Diabetische Nephropathie bei primär insulinpflichtigem Diabetes mellitus
- Diabetische Nephropathie bei nicht primär insulinpflichtigem Diabetes mellitus
- Chronisch nephritisches Syndrom, diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis
- Polyzystische Niere
- Hypertensive Nierenerkrankung
- Nephrotisches Syndrom

Die Patienten leiden oft an sekundären Komplikationen der Niereninsuffizienz und der Grunderkrankung wie Diabetes mellitus und Hypertonus, sodass Nebenerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Folgen der arteriellen Hypertension und des Diabetes in weiteren Endorganen, sekundärer Hyperparathyreoidismus und Osteopathien gehäuft auftreten können.

► In der akuten präoperativen Vorbereitung zur Transplantation muss der Patient nochmals dialysiert werden, um ohne Überwässerung oder Hyperkaliämie transplantiert werden zu können.

#### 80.6.2 Komorbidität

Die Langzeitprognose von Patienten nach Nierentransplantation ist selten durch die Transplantatfunktion selbst limitiert. Auch 5 Jahre nach postmortaler Transplantation ist bei etwa 70% der Patienten eine ausreichende Nierenfunktion gegeben. Die bedeutsamen kardiovaskulären Nebenerkrankungen (z. B. arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen) sind die häufigsten Todesursachen der Patienten nach einer Nierentransplantation [28, 58]. Neben der Organerhaltung und Behandlung der Komplikationen der Immunsuppression ist damit die entschlossene Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihrer Risikofaktoren (einschließlich Rauchen) entscheidend für die Prognose dieser Patienten.

#### 80.6.3 Operationstechnik

Die Transplantation erfolgt extraperitoneal in die Fossa iliaca in unmittelbarer Nähe der Iliakalgefäße, mit denen A. renalis und V. renalis des Transplantates end-zu-seit-anastomosiert werden. Eine linke Spenderniere wird zumeist rechts implantiert und umgekehrt. Der Transplantatoureter wird so in den M. detrusor der Harnblase anastomosiert, dass eine Antirefluxplastik entsteht. Bereits intraoperativ kommt es häufig zu einer Funktionsaufnahme des Transplantats, allerdings bedürfen auch einige Patienten aufgrund einer fehlenden initialen Transplantatfunktion einer postoperativen Dialyse. Zumeist kommt es innerhalb der folgenden 2 bis 3 Wochen zur Funktionsaufnahme des Transplantats.

## 80.6.4 Postoperative Intensivtherapie

### Monitoring und Zielgrößen

Patienten nach Nierentransplantation werden postoperativ in der Regel spontanatmend in den Überwachungsbereich übernommen. Im Vordergrund stehen eine engmaschige Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung sowie die Überwachung der Transplantatfunktion v. a. anhand von Serumkreatinin und Harnstoff. Um eine ausreichende Perfusion des Transplantats zu gewährleisten, ist auf die Vermeidung einer Hypovolämie und von hypotensiven Phasen zu achten. Die regelgerechte Transplantatperfusion wird direkt nach Aufnahme und im weiteren Verlauf durch tägliche Duplexsonographien überwacht.

Flüssigkeit und Elektrolyte werden entsprechend der Diurese substituiert. Kristalloide sind dabei Mittel der 1. Wahl. Der Stellenwert von Kolloiden bei der Flüssigkeitssubstitution nach Nierentransplantation ist heute nicht sicher zu bewerten, allerdings ist im Zweifel der Einsatz von Albumin oder evtl. Gelatine zu favorisieren. Hydroxyethylstärke gilt wegen der Gefahr der Tubulusnekrose als kontraindiziert.

### Transplantatdysfunktion

Für die zumeist passagere frühe Transplantatdysfunktion sind in der Regel eine Hypovolämie, hypotensive Phasen oder Probleme an den Gefäßanschlüssen wie Thrombosen, Embolien oder Stenosen der A. bzw. V. renalis verantwortlich. Darüber hinaus können postrenale Harnabflussstörungen durch Stenosen an der Ureteranastomose, ischämisch bedingte Ureterleckagen, äußere Kompression des Ureters, z. B. durch Hämatome, verlegte Ureterschienen und Blasenkatheter, sowie Lymphozelen oder Serome auftreten. Diagnostisch sind bildgebende Verfahren hierbei zielführend.

Die nephrotoxische Wirkung der Induktionsbehandlung mit hochdosiertem Ciclosporin A (CNI) sowie eine frühe Polyomavirusinfektion können intrarenale Ursachen für eine frühe Transplantatdysfunktion sein. Bei einer primären Oligurie oder Anurie ist zu beachten, dass eine folgende Hyperhydratation zu einer Beeinträchtigung der Transplantatperfusion führen kann. Bei ausreichendem Volumenstatus ist eine diuretische Stimulation mit Furosemid zulässig, sollte aber engmaschig reevaluiert und bei Persistenz der Funktionseinschränkung beendet werden. Bei reduziertem Herzzeitvolumen ist Dobutamin das Mittel der Wahl. Bei einer Anuriedauer von >24 h sollte eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden, wobei bezüglich des Volumenentzuges auf die Vermeidung einer intravasalen Hypovolämie zu achten ist. Die Anwendung von Dopamin im akuten Nierenversagen ist nicht angezeigt.

### Akute Abstoßung

Bei bis zu 1/3 der Patienten kommt es innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation zu einer akuten Abstoßung. Sie wird durch eine Biopsie histologisch gesichert. Die akute Abstoßung wird mit Kortikoiden allein oder in Kombination mit Antikörperpräparaten und/oder Plasmapherese behandelt.

### Chronische Abstoßung

Die chronische Transplantatnephropathie zeichnet sich aus durch eine langsame Verschlechterung der Transplantatfunktion, die häufig mit einer nicht nephrotischen Proteinurie einhergeht. Maßgeblich verantwortlich scheinen kardiovaskuläre Risikofaktoren zu sein. Andere Ursachen, wie toxische Schäden, z. B. durch CNI, eine neuerliche Glomerulonephritis, eine Rekurrenz der Grunderkrankung oder Polyomavirusinfektionen lassen sich histologisch von der chronischen Transplantatnephropathie unterscheiden.

### Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie beginnt perioperativ mit einer Kombination aus CNI, Antiproliferativum und Kortikoid. Sie kann durch eine Induktionsbehandlung mit T-Zell-Depletion (Antithymozytenantikörper, OKT3) und die Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab und Dacluzimab ergänzt werden. Calcineurin-Inhibitorfreie Protokolle wurden zur Vermeidung der CNI-assoziierten Toxizität entwickelt, sind aber im Vergleich bezüglich der Abstoßungshäufigkeit und bezüglich des Transplantatüberlebens zumindest in der frühen Phase nach Transplantation eher unterlegen [1, 46]. Bei histologisch gesicherter Calcineurin-Inhibitortoxizität, sollte auf ein Calcineurin-Inhibitor-freies Protokoll bestehend aus mTOR-Inhibitor, Mycophenolat und evtl. Kortikoid umgestellt werden. Eine permanente Kombination aus CNI mit mTOR-Inhibitoren besitzt eine deutlich erhöhte Nephrotoxizität und ist deshalb nur in einer individuellen Abwägung sinnvoll [51]. Eine umfassende Leitlinie zur Versorgung von Nierentransplantierten wurde aktuell von einer internationalen Expertengruppe erarbeitet [16].

## 80.7 Kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation

➤ Die häufig schwerwiegenden sekundären Komplikationen eines unkontrollierten Typ-1-Diabetes (z. B. KHK) und die mögliche postoperative Transplantationspankreatitis machen die intensivmedizinische Überwachung nach Pankreastransplantation obligat.

Die Transplantation von insulinsezernierenden Geweben durch Pankreas- oder Inselzelltransplantation stellt eine Möglichkeit der kausalen Therapie eines komplikationsträchtigen Typ-1-Diabetes dar. Man kann verschiedene Konzepte des  $\beta$ -Zellersatzes unterscheiden:

- Bei Patienten mit noch intakter Nierenfunktion als alleinige Transplantation,
- bei Patienten, die bereits zuvor eine Niere eines anderen Spenders erhalten haben, sowie
- bei Patienten, die zeitgleich Pankreas und Niere vom gleichen Spender erhalten.

Bei der **Inselzelltransplantation** werden im Gegensatz zur soliden Pankreastransplantation Inselzellen (mehrerer Spenderorgane) zunächst isoliert, aufgereinigt und schließlich transkutan direkt in die Pfortader appliziert. Die Isolation und Reinigung der Inselzellen ist technisch sehr aufwendig und setzt ein großes Maß an Erfahrung voraus, sodass sie weltweit nur an wenigen Zentren durchgeführt wird.

Die solide Pankreas- bzw. eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation wurde in Deutschland im Jahr 2008 an 23 Zentren 137-mal durchgeführt. Bei der Entscheidung über eine Transplantation müssen die verbesserte Lebensqualität und der Einfluss sekundärer Diabeteskomplikationen gegenüber dem Risiko der Operation und der Immunsuppression abgewogen werden. Darüber hinaus gilt die Pankreastransplantation als indiziert, wenn eine fortgeschrittene Nephropathie auch eine Nierentransplantation notwendig macht. Inwieweit diabetische Folgekomplikationen durch die Pankreastransplantation positiv beeinflussbar sind, ist vom Zeitpunkt der Transplantation abhängig. Trotzdem bleibt festzustellen, dass Patienten nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation eine bessere Langzeitprognose aufweisen als solche nach alleiniger Nierentransplantation, was auf eine Reduktion so-

wohl der Hypoglykämierate als auch der kardiovaskulären Letalität zurückzuführen ist [22, 54, 69].

### 80.7.1 Operationstechnik

Die Empfindlichkeit des Pankreasgewebes gegenüber chirurgischer Manipulation und die suffiziente Drainage des exokrinen Sekrets des Pankreas stellen die beiden Hauptprobleme der Transplantation dar. In der Regel wird das Organ als pankreatikoduodenales Segment zusammen mit der Milz unter möglichst geringer Manipulation entnommen und konserviert. Bei simultaner Implantation von Pankreas und Nieren wird zunächst das Pankreas transabdominell in der rechten Fossa iliaca platziert. Von dort wird zur enterischen Ableitung das Dünndarmsegment mit dem Empfängerjejunum anastomosiert. Alternativ kann auch eine Ableitung des Pankreassekretes in die Blase erfolgen, was aufgrund erheblicher Infektionsprobleme als unterlegene Technik gilt. Die Gefäßversorgung geschieht zumeist über die Iliakalgefäße, wobei auch eine venöse Drainage in die V. portae möglich ist, die der physiologischen Situation am ehesten entspricht. Die Nierentransplantation erfolgt dann anschließend in die kontralaterale Fossa iliaca.

### 80.7.2 Postoperative Intensivtherapie

#### Monitoring und Zielgrößen

Zusätzlich zu den Vorgaben, die aus einer simultanen Nierentransplantation resultieren, erfordert die Überwachung der Funktion des Pankreas mit der Möglichkeit der Entwicklung einer systemischen Inflammation auf dem Boden einer Transplantatpankreatitis sowie die postoperativ nicht seltenen kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen eine mehrtägige intensivmedizinische Überwachung.

#### Komplikationen

Die Pankreastransplantation ist mit einer relevanten Komplikationsrate und Letalität verknüpft. Dabei spielen chirurgische Komplikationen (Anastomosenleckagen, Transplantatpankreatitis, Peritonitis und Wundinfektionen) sowie medizinische Komplikationen, insbesondere Myokardischämien, eine wichtige Rolle.

#### Abstoßungsdiagnostik

Bei der simultanen Transplantation ist die Nierenbiopsie richtungsweisend für die Beurteilung einer Abstoßung. Sie kann allerdings durch eine selektive Pankreasbiopsie ergänzt werden, wenn eine Diskrepanz zwischen guter Nieren- aber reduzierter Pankreasfunktion erkennbar wird.

## 80.8 Lebertransplantation

Mit Einführung des MELD-Systems werden vermehrt Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz und entsprechend bedeutenden begleitenden Organdysfunktionen transplantiert. Die Anwendung von Organersatzverfahren, die Überwachung der Transplantatfunktion, die Beachtung entsprechend veränderter Pharmakokinetik und evtl. eine spezifische Gerinnungssubstitution sind komplexe Anforderungen an die Intensivmedizin im Rahmen von Lebertransplantationen. Hämodynamisch ist besonders auf die Vermeidung eines rechtsventrikulären Versagens mit Leberstauung zu achten.

### 80.8.1 Einleitung

Aktuell werden in Deutschland an 22 Zentren jährlich etwa 1100 Lebertransplantationen nach postmortalen Organspende durchgeführt [21]. Zusätzlich werden an einigen Zentren Lebendspenden vorgenommen, bei denen das Transplantat durch eine empfangerorientierte Mehrsegmentresektion oder Hemihepatektomie links gewonnen wird. Auch die Aufteilung einer postmortalen Leberspende (Splitlebertransplantation) auf 2 Spender ist möglich und wird insbesondere im Rahmen der Transplantation von Kindern praktiziert.

Die Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung und ein akutes Leberversagen sind die klassischen Indikationen für die Lebertransplantation (■ Tab. 80.4). Die Lebertransplantation hat sich aber auch zu einer etablierten onkologischen Therapieoption, z. B. beim hepatozellulären Karzinom entwickelt. Viele verschiedene chronische Lebererkrankungen führen bei Fortschreiten zu Fibrose und Zirrhose der Leber, in deren Folge sich eine portale Hypertension sowie Störungen der Synthese- und Entgiftungsleistung der Leber ergeben. Symptome der fortgeschrittenen Zirrhose sind Aszites, Ikterus, Hypalbuminämie, hepatische Enzephalopathie, bedeutsame Muskeldystrophie, Lethargie, Osteoporose, rezidivierende spontane bakterielle Peritonitiden, hepatorenales und hepatopulmonales Syndrom und der refraktäre Pruritus.

Ein akutes Leberversagen kann sich auch ohne eine vorexistierende chronische Lebererkrankung, z. B. im Rahmen von Intoxikationen oder Virusinfektionen, entwickeln. Seit Dezember 2006 gilt für die Einstufung der Dringlichkeit einer Listung zur Lebertransplantation das »model of end stage liver disease« (MELD). Durch eine an der 3-Monats-Letalität orientierten Organvergabe versucht man mit dem MELD-System, die Sterblichkeit auf der Warteliste zu senken (► Übersicht und ■ Tab. 80.5).

#### Berechnung des MELD-Scores

$$= 10 \times [0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643]$$

Der MELD-Score basiert ausschließlich auf objektiven Laborbefunden (Kreatinin, INR, Serumbilirubin), während das Child-Turcotte-Pugh-System auch weniger objektive Parameter wie das Ausmaß von Aszites und Enzephalopathie einbezieht. Daraus ergibt sich verglichen mit der vorherigen Vergabep Praxis eine Bevorzugung von kränkeren Patienten mit einem höheren perioperativen Risiko [26]. Ein MELD-Wert >30 ist mit einer höheren postoperativen Letalität assoziiert.

■ **Tab. 80.4** Häufige Indikationen zur Lebertransplantation. (Nach [73])

Kategorie	Erkrankung
Akutes Leberversagen	Intoxikationen Akute Virushepatitis
Chronische Lebererkrankungen	Chronische Virushepatitis Alkoholische Leberzirrhose Primär biliäre Zirrhose Primär sklerosierende Cholangitis
Metabolische Erkrankungen	$\alpha_1$ -Antitrypsinmangel M. Wilson Hereditäre Hämochromatose Amyloidose
Malignome	Hepatozelluläres Karzinom Hepatoblastom Cholangiozelluläres Karzinom
Andere	Budd-Chairi-Syndrom Polyzystische Lebererkrankung Echinokokkose

■ **Tab. 80.5** MELD Score (Berechnung des individuellen Wertes)  
► Übersicht

MELD-Wert	3-Monats-Letalität [%]
6	1
15	5
20	11
24	21
28	37
30	49
35	80
40	98

► **Für Patienten mit einem akuten Leberversagen gelten für eine hochdringliche High-Urgency-(HU-) Listung Ausnahmeregelungen, die nicht an die Kriterien des MELD-Scores gebunden sind.**

Neben dem reinen Labor-MELD-Wert (»Lab-MELD«) wurde für Indikationen abseits der chronischen Lebererkrankung wie z. B. bei Malignomen oder metabolischen Erkrankungen ein Regelwerk von »standard exceptions« (SE) etabliert, das zur Bestimmung der Allokationspriorität einen »Match-MELD-Score« vergibt [13]. Ein Alter über 65 Jahre ist eine relative Kontraindikation, da die Ergebnisse einer Lebertransplantation bei diesen Personen deutlich schlechter sind als bei jüngeren Patienten. Darüber hinaus können vorliegende Gefäßverschlüsse eine Transplantation undurchführbar machen. Bei einem fortgesetzten Alkoholabusus und einer fehlenden Abstinenz von mindestens 6 Monaten ist eine Transplantation nach dem Transplantationsgesetz verboten.

## 80.8.2 Hämodynamische Effekte und hepatorenales Syndrom

Die portale Hypertension bildet den Ausgangspunkt einer Reihe von spezifischen pathophysiologischen Veränderungen, die durch eine vermehrte Freisetzung von Vasodilatoren (z. B. Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenmonoxid (CO), Prostaglandine, Glukagon) u. a. im Splanchnikusgebiet zur Eröffnung von portovenösen und portosystemischen Shunts mit Volumen-Pooling im Splanchnikusstromgebiet, einer verringerten kardialen Vorlast, erniedrigten system- und pulmonalarteriellen Widerständen sowie einer kompensatorischen Tachykardie bei deutlich erhöhtem Herzzeitvolumen ( $S_{cv}O_2$  hoch) führt [49]. Mit dem Fortschreiten der Leberinsuffizienz führt die relative Hypovolämie trotz Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur Minderperfusion der Nieren und der Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms (HRS) [32]. Das HRS ist bei fortgeschrittener Lebererkrankung ein wesentlicher prognostischer Faktor.

## 80.8.3 Hepatopulmonales Syndrom und portopulmonale Hypertension

Die oben genannten Vasodilatoren bewirken über eine Dilatation intrapulmonaler Gefäße und die Eröffnung von intrapulmonalen Rechts-links-Shunts eine Behinderung der Gasdiffusion und Ausbildung eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses, die zu einer zentralen Zyanose führen. Das hepatopulmonale Syndrom geht mit einer deutlichen Erhöhung der Letalität einher. Selten entwickeln Patienten mit Leberzirrhose eine klinisch bedeutsame portopulmonale Hypertension (PPH), die wahrscheinlich aus der Proliferation von Endothelien und glatten Muskelzellen der pulmonalen Gefäßbahn als Folge der hyperdynamen Zirkulation resultiert. Die portopulmonale Hypertension spricht oft gut auf die inhalative oder intravenöse Gabe von Prostaglandinanaloga an [37, 76].

Auch eine restriktive Ventilationsstörung infolge von Aszites und Pleuraergüssen stellt eine durch die Lebererkrankungen vermittelte pulmonale Dysfunktion dar.

## 80.8.4 Hepatische Enzephalopathie

Aufgrund der eingeschränkten Eliminationsleistung der Leber oder nach Anlage eines TIPS kommt es zur Anhäufung von Toxinen (z. B. Ammoniak), die ursächlich für die hepatische Enzephalopathie sind. Beim akuten Leberversagen kann sich dabei ein lebensgefährliches Hirnödem entwickeln, während chronische Verläufe klinisch weniger imponant sind. Die enterale Gabe von Lactulose und eine Ansäuerung des Stuhls fördern die Ammoniakausscheidung. Eine weitere Therapieoption stellt die enterale oder intravenöse Zufuhr von Ornithin-Aspartat dar.

## 80.8.5 Präoperative Intensivtherapie

Präoperativ sind die Erhaltung der Organfunktionen, die Durchführung einer notwendigen Nierenersatztherapie und die begleitende Behandlung von Infektionen entscheidend. Bei einer fortgeschrittenen hepatischen Enzephalopathie ist zum Schutz vor einer Aspiration die endotracheale Intubation und Beatmung frühzeitig zu erwägen.

### 80.8.6 Operationstechnik

Unterschiede bezüglich der Transplantationstechnik betreffen die Art der hepatovenösen Anastomose und der Gallenganganastomose. Die klassische Technik mit Klemmung der V. cava inferior blieb aufgrund der hämodynamischen Effekte trotz des Einsatzes von Bypasssystemen ein sehr komplikationsträchtiges Verfahren.

Bei den heute praktizierten Techniken (Piggyback oder Seit-zu-Seit Anastomose) bleibt der kavale Rückstrom wegen der partieller V.-cava-Ausklemmung erhalten, was erhebliche Vorteile bezüglich hämodynamischer Stabilität, Blutung/Transfusionsbedarf, folgender Organdysfunktionen und Operationsdauer bringt. Auch die klassisch durchgeführte Cholezystojejunostomie oder -duodenostomie wurde wegen höherer Komplikationsraten zugunsten einer direkten End-zu-End- bzw. Seit-zu-Seit-Gallenganganastomosen verlassen, die zusätzlich endoskopisch-interventionell kontrolliert und therapiert werden können. T-Drainagen schaden mehr, als sie nützen, und sollten keine Anwendung mehr finden.

### 80.8.7 Postoperative Intensivtherapie

Die Überwachung und Optimierung der hämodynamischen und respiratorischen Situation, der rasche Ausgleich einer Hypothermie sowie die Kontrolle etwaiger Blutungskomplikationen ist die Aufgabe der frühen postoperativen Intensivtherapie.

#### Monitoring und Zielgrößen

Das entscheidende Ziel der hämodynamischen Steuerung in der frühen postoperativen Phase ist eine Optimierung des hepatischen Einflusses und Ausflusses, um eine günstige Transplantatperfusion zu erzielen. Dazu wird der zentrale Venendruck (5–10 mm Hg) so niedrig eingestellt, wie es zur Erzielung eines adäquaten HZV (CI 2,5–3) mit ausreichendem systemischem Perfusionsdruck (MAP 60–90 mm Hg) notwendig ist.

Die Überwachung des pulmonalarteriellen Drucks mittels Swan-Ganz-Katheter ist hilfreich, da dieser in der frühen postoperativen Phase oft auch bei Patienten ohne bekannte PPH erhöht ist. Dabei muss auch mit dem Auftreten einer akuten Rechtsherzinsuffizienz gerechnet werden. Zur Therapie einer pulmonalen Hypertonie kommen inhalatives Iloprost oder/und Stickstoffmonoxid (NO) zum Einsatz. Bei der Abschätzung der kardialen Vorlast sind Echokardiographie, PiCCO und die kontinuierliche ZVD-Messung hilfreich. Eine transösophageale Echokardiographie ist auch bei Patienten mit Ösophagusvarizen ohne aktuelle Blutungsanamnese komplikationsarm durchzuführen.

Die Transplantatfunktion wird anhand engmaschiger laborchemischer Kontrollen überwacht. Die Perfusion des Transplantats sowie dessen parenchymatöse Struktur werden direkt nach Aufnahme auf der Intensivstation und in der Folge mindestens einmal täglich (duplex-)sonographisch überprüft. Aufgrund der Gefahr von Thrombosen in den angeschlossenen Gefäßen wird zur Verbesserung der Rheologie ein niedriger Hämatokrit von ca. 25% (Hb 6,5–8,5 g/dl) bei Patienten mit unkompliziertem postoperativem Verlauf ohne symptomatische kardiale Ischämie oder Blutung angestrebt.

In der Regel wird der Patient intubiert und beatmet auf die Intensivstation übernommen. Sowohl das intraoperative anästhesiologische Management als auch die postoperative Analgosedierung sollte mit kurzwirksamen Substanzen durchgeführt werden, um eine möglichst frühe Extubation innerhalb weniger Stunden zu ermöglichen.

### Transplantatdysfunktion

Die Transplantatdysfunktion zeigt sich laborchemisch anhand einer mangelnden Lebersyntheseleistung (Quick/INR, Cholinesterase, Albumin), durch einen fehlenden Abfall bzw. Wiederanstieg der Transaminasen, Anstieg der Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT) und eine erhöhte Laktatdehydrogenase. Klinisch können Blutungen, eine neu auftretende hämodynamische Instabilität, Flüssigkeitseinlagerungen, Aszitesbildung und Varizenblutung auf die Transplantatdysfunktion mit erneuter portaler Hypertension hindeuten.

➤ **Transkutane Messungen der ICG-Elimination (LiMON) [25] sowie neuere Atemtestverfahren (Limax) zur Quantifizierung der Cytochrom-P 450 (1A2)-Aktivität erlauben bereits früh eine zuverlässige Prognose über die Transplantatfunktion [72].**

Eine primäre Non-Funktion des Transplantats tritt in 1–5% der Fälle auf und zeigt sich im Verlauf der ersten 2 Tage nach Transplantation. Ursächlich kommen ein schwerwiegender Reperfusionsschaden, Perfusionsprobleme des Transplantats oder eine fulminante Cholestase in Frage.

Ist die Ursache durch eine operative Revision nicht zu beheben, bleibt therapeutisch nur die sofortige Listung zur hoch dringlichen Retransplantation übrig.

#### Operationassoziierte Komplikationen

**Blutungen.** Die Kombination von Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörung und Mangel an Gerinnungsfaktoren, mögliche Parenchymverletzungen während der Multiorganentnahme und die Gefäßanastomosen stellen Risiken für postoperative Blutungen dar (Inzidenz ca. 10–15%). Deshalb sind eine engmaschige Überwachung der Blutgerinnung und eine bedarfsgerechte Substitution von Gerinnungsfaktoren (Frischplasma, PPSB, Fibrinogen, rekombinanter Faktor VII, Faktor XIII) und Thrombozyten im Blutungsfall zügig zu gewährleisten. Bettseitige Diagnosesysteme wie Thrombelastographie und Multiplate können eine zeitnahe Evaluation der Gerinnungssituation und der durchgeführten Substitutionsmaßnahmen ermöglichen. Eine operative Revision mit Hämatomausräumung geschieht in Abhängigkeit der Dynamik der Blutung.

**Gefäßkomplikationen.** Thrombosen der A. hepatica (bis 10%) führen zum Anstieg der Transaminasen und früh zu Gallengangnekrosen. Diese können durch den Einsatz der sog. Branch-patch-Technik reduziert werden, bei der die Aufzweigungen der A. hepatica propria und A. gastroduodenalis spender- und empfängerseits durchtrennt und als »umbrella« anastomosiert werden. Zu den Risikofaktoren gehören die Verwendung von Interponaten, eine vorbestehende arterielle Stenose im Stromgebiet des Truncus coeliacus, eine postoperative Hyperkoagulation, ein hoher Hämatokrit und eine Dissektion der A. hepatica. Die operative Revision oder eine radiologische Intervention (Lyse, PTA) müssen umgehend nach Diagnosestellung eingeleitet werden. Tritt eine arterielle Minderperfusion spät nach der Lebertransplantation auf, ist eine Retransplantation aufgrund von Gallengangnekrosen und intrahepatischen Abszessen häufig unumgänglich.

Pfortaderstenosen oder -thrombosen, sowie Komplikationen der V.-cava-Anastomose sind deutlich seltener. Flussbehinderungen in der Pfortader können erneut Zeichen der portalen Hypertension bis hin zu schweren Leberfunktionsstörungen hervorrufen. Die chirurgische Revision und Thrombektomie haben hier zur nächst Priorität. Stenosen an der kavalen Anastomose oder der V. cava selbst sind zumeist auf operative Probleme (»kinking«, Naht) zurückzuführen. Diagnostisch kann neben der Duplexsonographie eine Ka-



thetervogographie helfen. Liegt eine geringgradige Stenose vor, ist eine Ballondilatation mit Stentanlage anzustreben, da die operative Revision technisch schwierig ist.

**Gallenwegskomplikationen.** Stenosen im Anastomosenbereich werden in bis zu 1/5 der Fälle beobachtet. Neben operativen Ursachen kann eine chronische Abstoßung, eine arterielle Minderperfusion oder ein Konservierungsschaden (»ischemic type biliary lesion«) ursächlich sein. Intrahepatisch lokalisierte Strikturen haben eine deutlich schlechtere Prognose als Anastomosenstenosen. Zusätzlich können Insuffizienzen oder Leckagen zu intraabdominellen Biliomen führen. Endoskopisch- und radiologisch-interventionelle Therapieverfahren (Stentung, Dilatation, Papillotomie, Drainagenanlage, PTCD) sind heute Mittel der 1. Wahl zur Behandlung der Gallenwegskomplikationen und machen operative Revisionen meist unnötig.

### Akute Abstoßung

Eine **frühe akute Abstoßung** wird innerhalb von 5–30 Tagen nach Transplantation in 15–35% der Fälle diagnostiziert und ist fast immer mit einer Kortikoidstoßtherapie erfolgreich zu therapieren. Die **späte akute Abstoßung** (10–20%) ist im Gegensatz dazu oftmals schwerer zu therapieren und führt nicht selten zu einer chronischen Abstoßung.

Klinische Zeichen der akuten Abstoßung sind Fieber, Bauchschmerzen, Hepatosplenomegalie, gelegentlich Aszites, eine Transaminasenerhöhung, Erhöhung von  $\gamma$ -GT, AP und Bilirubin. Die Diagnose wird histologisch durch Leberbiopsie gesichert. Komplikationen an Gefäßen, Gallenwegen, eine CMV-Infektion, Reinfektion des Transplantates mit Hepatitis B oder C oder eine toxische Medikamentenwirkung sind differenzialdiagnostisch zu bedenken.

### Chronische Abstoßung

Bei etwa 4% der Lebertransplantierten entwickelt sich eine chronische Abstoßung mit einer schlechenden Verschlechterung der Transplantatfunktion, die sich durch einen kontinuierlichen Anstieg von Bilirubin und Cholestaseparameter bei gering erhöhten Transaminasen und lange erhaltener Synthesefunktion zeigt. Histologisch werden eine progredient verlaufende cholestatische Hepatopathie mit Rarefizierung der intrahepatischen Gallengänge (»vanishing bile duct syndrome«) diagnostiziert. Therapeutisch sind Immunsuppressionsstoßtherapie mit Kortikoiden oder Antikörperpräparaten nur selten erfolgreich, sodass schließlich die erneute Listung zur Transplantation geplant werden muss.

### Immunsuppression

Postoperativ wird die Immunsuppression regelhaft als Kombination von CNI mit Kortikoiden begonnen. Bei Patienten mit einer deutlichen Einschränkung der renalen Funktion kann zur Dosisreduktion der CNI primär eine Dreifachkombination mit MMF/MPA erfolgen. Alternativ kann 3–6 Monate nach der Transplantation eine Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor erwogen werden, die aufgrund der erhöhten Rate von A.-hepatica-Thrombosen und Wundheilungsstörungen in der frühen Phase nach Lebertransplantation kontraindiziert sind. Die Kortikoide können innerhalb von 6–12 Monaten zumeist ausgeschlichen werden. Antikörperpräparate spielen bei den in Erprobung befindlichen Konzepten zur Toleranzinduktion nach Lebertransplantation eine Rolle [29].

## 80.9 Herztransplantation

Aufgrund einer marginalen kardialen Funktion bedürfen zur Herztransplantation gelistete Patienten häufig bereits präoperativ einer intensivmedizinischen Behandlung. Regelhaft ist eine differenzierte Unterstützung der Transplantatfunktion mittels Inotropika notwendig, die ein engmaschiges Monitoring (z. B. Echokardiographie, Pulmonalkatheter) erfordert.

### 80.9.1 Einleitung

In den letzten Jahren wurden in Deutschland an 24 Kliniken jährlich knapp 400 Herz- und Herz-Lungen-Transplantationen durchgeführt [21]. **Indikation** für die Herztransplantation ist die irreversible Herzerkrankung im Endstadium (NYHA IV) trotz optimierter medikamentöser Therapie mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von 6–12 Monaten bzw. einer geschätzten 1-Jahres-Überlebensrate ohne Herztransplantation von unter 50% (► Übersicht). Grundlage der Indikationsstellung ist die progrediente Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, die z. B. durch die Spiroergometrie im Verlauf und Herzinsuffizienzprognose-Scores (Heart Failure Survival Score, Seattle Heart Failure Score) evaluiert wird.

#### Die häufigsten Indikationen für Herztransplantation

- Dilatative Kardiomyopathie
- Koronare Herzerkrankung einschließlich ischämischer Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Angeborene Herzfehler
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Die Bestimmung des pulmonalarteriellen Widerstands und die Überprüfung der medikamentösen Beeinflussbarkeit sind von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung zur Herztransplantation. Vor dem Hintergrund der Knappheit von Spenderorganen müssen vor der Listung alternative operative Optionen wie eine Myokardrevaskularisation, der Klappenersatz oder die Resektion eines linksventrikulären Aneurysmas erwogen werden [75]. Bei Vorliegen eines Linksschenkelblocks und/oder einer asynchronen ventrikulären Erregungsausbreitung im NYHA-Stadium III kann eine biventrikuläre Schrittmacherimplantation erfolgen, die in etwa 2/3 der Fälle eine klinische Verbesserung bringt.

Die Implantation intrakorporaler mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme (ventrikuläre »assist devices«; VAD) sind weitere Alternativen. Hierbei stellen medikamentös austherapierte reversible Herzerkrankungen (z. B. Myokarditis) als »bridging to recovery« ebenso eine Indikation für den Einsatz eines VAD dar wie Patienten die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen als nicht transplantabel eingeschätzt werden (»destination therapy«) [66]. Am häufigsten werden VAD jedoch bei Patienten eingesetzt, die sonst die Wartezeit auf ein Spenderherz nicht überleben würden (»bridging to transplantation«).

Die klassischen **Nebenerkrankungen** der zur Herztransplantation gelisteten Patienten ergeben sich aus der chronischen Herzinsuffizienz wie z. B. Nieren-, Leberinsuffizienz und neurologischen Komplikationen. Relative **Kontraindikationen** stellen eine hochgradige COPD, ein schwerer Diabetes mellitus mit Ne-

phropathie, eine fortgeschrittene periphere Verschlusskrankheit und eine schwere Leberzirrhose dar. Langzeitbetrachtungen deuten auf einen Anstieg der Posttransplantationsletalität mit zunehmendem Alter hin, wobei heute ein Alter von 70 Jahren als obere Altersgrenze für eine Herztransplantation gilt. Hauptgrund für eine Ablehnung einer Transplantationslistung ist die fixierte pulmonale Hypertonie (transpulmonaler Gradient  $>15$  mm Hg; pulmonalarterieller Gefäßwiderstand  $>400$  dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$ ). Die Implantation eines linksventrikulären »assist device« ist hier eine Therapiealternative, in deren Folge evtl. eine Reevaluation nach mehrmonatiger Therapie erfolgen kann [24].

### 80.9.2 Präoperative Intensivtherapie

Im Vorfeld der Transplantation richtet sich die Therapie nach den Vorgaben der Herzinsuffizienzbehandlung mit dem Ziel des Erhalts und der Stabilisierung der vitalen Organfunktionen. Häufig sind die Patienten präoperativ katecholaminpflichtig und respiratorisch grenzgradig kompensiert. Aufgrund des chronisch aktivierten sympathischen Nervensystems sind die kardialen  $\beta_1$ -Rezeptoren down-reguliert. Hierdurch und durch eine partielle Entkopplung der  $\beta$ -Rezeptoren von der cAMP-Synthese ist die myokardiale Reaktion auf  $\beta$ -Mimetika deutlich reduziert. Daher kann auch eine sehr vorsichtige Narkoseeinleitung zu einer klinisch bedeutsamen Abnahme der kardialen Pumpfunktion führen, der dann mit einer adaptierten Katecholamintherapie begegnet werden muss.

➤ **Die Koordination des zeitlichen Ablaufs der Herztransplantation ist aufgrund der geringen Ischämietoleranz des Spenderorgans organisatorisch aufwendig, um unnötige Verzögerungen und Risiken für den Organempfänger zu vermeiden. Für voroperierte Patienten muss eine längere chirurgische Präparationszeit vorgesehen werden.**

Intraoperative Kernpunkte für einen positiven Transplantationsverlauf stellen eine ausreichend lange Reperfusiondauer, die aggressive Behandlung einer pulmonalen Hypertonie und die adäquate Therapie eines kardialen Pumpversagens dar.

### 80.9.3 Postoperative Intensivtherapie

Ziele der Intensivtherapie der unmittelbar postoperativen Phase nach Herztransplantation sind die Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Funktionen und die Behandlung begleitender Organdysfunktionen.

➤ **Aufgrund von Ischämie und Reperfusion des Spenderorgans ist eine diastolische Funktionsstörung nahezu regelhaft und durch ein restriktives Füllungsverhalten der Ventrikel gekennzeichnet.**

Das transplantierte Herz ist funktionell denerviert und reagiert aufgrund des unterbrochenen Barorezeptorenreflexes besonders empfindlich auf eine Hypovolämie. Indirekt wirkende Sympathomimetika und Parasympathikolytika wie Atropin sind am Herzen nur reduziert bzw. gar nicht wirksam.

#### Monitoring und Zielgrößen

Zur postoperativen Überwachung gehört ein umfangreiches hämodynamisches Monitoring (Tab. 80.6) mittels

- pulmonalarterielle und evtl. linksatriale Druckmessung, einschließlich der Messung von HZV und pulmonal- sowie systemvaskulären Widerständen,

■ **Tab. 80.6** Hämodynamische Zielgrößen nach Herztransplantation. (Nach [15])

Parameter	Zielgröße
Rhythmus	Sinusrhythmus, alternativ (wenn möglich) AAI-SM, DDD-SM
Blutdrücke	MAP $>65$ mm Hg ZVD 8–12 mm Hg (abhängig von der Beatmung)
HZV	CI $>2$ l/min/m $^2$ S $_v$ O $_2$ $>70\%$ oder S $_{cv}$ O $_2$ $>65\%$
Echokardiographie	LV-EDAI 6–9 cm $^2$ /m $^2$
PiCCO	ITBVI 850–1000 ml/m $^2$ GEDVI 640–800 ml/m $^2$
PAK	PAWP 12–15 mm Hg
Diurese	$>0,5$ ml/kg KG/h
Laktat	$<3$ mmol/l

- wiederholte Echokardiographie und
- engmaschiger rhythmologischer Diagnostik (12-Kanal-EKG).

#### Globales Pumpversagen

Eine global eingeschränkte myokardiale Kontraktilität ist zumeist Folge einer langen Ischämiezeit, einer operativen Komplikation oder einer ungenügenden Organprotektion. So könnte z. B. bei einem hypertrophierten Spenderherz die Kardioplegie die Innenschicht nur ungenügend erreicht haben. Nicht erkannte Koronarstenosen und Luftembolien in die Koronararterien können umschriebene Myokardischämien zur Folge haben, die sich echokardiographisch als regionale Wandbewegungsstörungen darstellen.

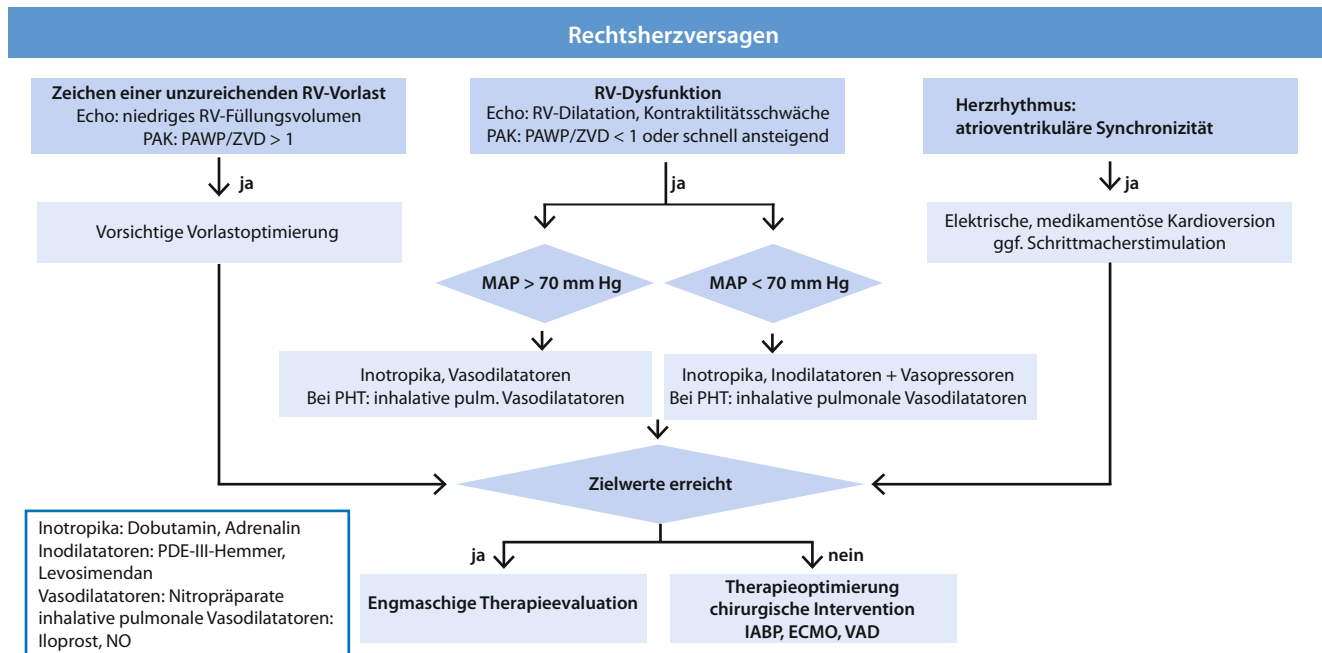
Die Ausbildung eines Reperfusionsoedems ist das morphologische Korrelat der myokardialen Zellschädigung infolge von Ischämie und Reperfusion. Zusätzlich kann eine inadäquate ventrikuläre Entlastung bei Ex- bzw. Implantation zu deren Überdehnung mit nachfolgender Gefügedilatation geführt haben. Ausflusstraktobstruktionen, Klappendysfunktionen und ein ungenügender Volumenstatus können echokardiographisch als Gründe für das Pumpversagen ausgeschlossen werden.

Zur Therapie des biventrikulären Versagens kommen Inotropika und nachlastsenkende Medikamente unter strenger Überwachung der Gefäßwiderstände zum Einsatz. Weiterhin muss die Korrektur einer (operationsbedingten) Volumenüberladung, die Behandlung begleitenden Elektrolytverschiebungen und die Optimierung des Säure-Basen-Haushalts erfolgen. Bei ungenügender Stabilisierung sollte frühzeitig der Einsatz einer IABP sowie einer ECMO erwogen werden.

➤ **Das transplantierte Herz besitzt die Fähigkeit, sich auch Tage nach der Transplantation zu erholen, sodass diese Verfahren über einen längeren Zeitraum erfolgreich angewandt werden können.**

#### Rechtsherzversagen

Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz ist die häufigste Ursache eines frühen Transplantatversagens. Sie ist in der Regel die Folge des erhöhten pulmonalarteriellen Widerstands des Empfängers, der sich auf dem Boden der im Vorfeld der Transplantation bestehenden chronischen Linksherzinsuffizienz sekundär ausgebildet hat. Rezi-



■ **Abb. 80.4** Therapie des Rechtsherzversagens. (Mod. nach [15])

divierende Lungenembolien und primäre Ursachen, die mit einem Umbau der Lungenstrombahn einhergehen, können ebenfalls ursächlich sein. Das an den pulmonalen Hypertonus nicht adaptierte Spenderherz kann dabei rasch dilatieren und eine hochgradige Trikuspidalinsuffizienz ausbilden.

Als operationsbedingte Ursachen für das Rechtsherzversagen können eine unzureichende Entlüftung des rechten Herzens mit konsekutiver Luftembolie sowie Flussbehinderungen an den Nahtstellen des Atriums (hoher ZVD, niedriger PAP, echokardiographisch kleiner rechter Ventrikel) und der Pulmonalarterie (hoher ZVD, hoher PAP, echokardiographisch großer rechter Ventrikel) auftreten.

Echokardiographisch imponiert das Rechtsherzversagen mit einer rechtsventrikulären Dilatation, die mit einer bedeutsamen Trikuspidalklappeninsuffizienz, Kontraktilitätseinschränkung und Abflachung des Ventrikelseptums einhergeht. Weitere klinische Zeichen einer zunehmenden Rechtsherzinsuffizienz sind:

- Tachykardie
- Abweichung der elektrischen Herzachse (Steiltyp, überdrehter Rechtstyp oder S<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>-Typ),
- Erhöhung des transpulmonalen Gradienten >15 mm Hg,
- Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstands >240 dyn×s×cm<sup>-5</sup> und
- Anstieg des rechtsatrialen Drucks.

Infolge der kavalen Stauung entwickelt sich im weiteren Verlauf eine

- Leberfunktionsstörung mit Transaminasen- und Bilirubinanstieg.

Ein Perikarderguss als Ursache des Rechtsherzversagens muss echokardiographisch ausgeschlossen werden.

Zur Verhinderung eines Rechtsherzversagens sind eine kritische präoperative Evaluation und eine großzügige Indikationsstellung zur prophylaktischen/präemptiven Senkung des pulmonalarteriellen Widerstandes zu empfehlen [20]. Therapeutisch anzustreben ist eine Kombination von

- Nachlastsenkung durch Erniedrigung des Pulmonalgefäßwiderstands,

- Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast und des koronaren Perfusionsdrucks, Inotropieunterstützung und
- Erhalt der atrioventrikulären Synchronizität (■ Abb. 80.4).

Zusätzlich kommen in erster Linie Inodilatoren wie Phosphodiesterasehemmer (z. B. Milrinon) und der Kalzium-Sensitizer Levosimendan sowie  $\beta$ -Mimetika und zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks auch Vasokonstriktoren (Noradrenalin), und die Inhalation von Iloprost oder/und NO zum Einsatz [6]. Eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration ist zusätzlich einer der potentesten Dilatoren in der pulmonalarteriellen Strombahn ventilierter Lungenareale. Zur weiteren Entwöhnung von den inhalativen pulmonalen Vasodilatoren kann frühzeitig orales Sildenafil eingesetzt werden [11].

Ein durch die atriale Dilatation entstandenes Vorhofflimmern sollte aggressiv antiarrhythmisch behandelt werden (elektrische Kardioversion und/oder Amiodaron) und ggf. bei therapiebedingter Sinusbradykardie oder AV-Blockierung eine Schrittmacherstimulation erfolgen. Der Einsatz einer IABP kann über die Verbesserung der Koronarperfusion auch bei Rechtsherzversagen erwogen werden. Bei einem drohenden Versagen der konventionellen Therapie sollte der Einsatz einer ECMO und evtl. die nachfolgende Implantation eines VAD zur Überbrückung bis zur Erholung, einer Retransplantation oder als abschließende Versorgung erwogen werden.

### Trikuspidalklappeninsuffizienz

Implantationsbedingt kann es besonders bei einem Größenmissverhältnis der atrialen Anteile des Herzens bei der Operationstechnik nach Lower und Shumway zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) kommen [47]. Ein vorbestehender pulmonaler Hypertonus und ein akutes Rechtsherzversagen können diesen Befund noch verstärken. Das Risiko für eine TI steigt mit der Anzahl schwerer Abstoßungsreaktionen und der durchgeführten Myokardiopsien [7]. Eine Nachlastsenkung mit Iloprost oder NO sowie Inotropika wird zur konservativen Therapie eingesetzt. Ist die TI klinisch relevant, sollte eine operative Trikuspidalklappenrekonstruktion erwogen werden.

## Abstoßung

Eine **frühe hyperakute Abstoßungsreaktion** kann Folge des Vorhandenseins oder der Bildung von Antikörpern durch den Organempfänger gegen Zelloberflächenmoleküle vom HLA-Typ des Spenderorgans sein. Klinisch imponiert die schnelle Ausbildung eines biventrikulären Pumpversagens bei initial guter Transplantatfunktion. Diese Problematik könnte durch eine im Vorfeld durchgeführte Crossmatch-Testung verhindert werden, für die aber aufgrund der geringen Ischämietoleranz des Spenderherzens bei der aktuellen Untersuchungstechnik nicht genügend Zeit bleibt.

### ▶ Eine Hochdosiskortikoidtherapie sowie die Elimination der Antikörper mittels Plasmapherese stellen die Therapie der Wahl dar.

Eine Elimination von B-Zellen durch Gabe von OKT<sub>3</sub> oder einem Immunsuppressivum mit gewisser B-Zell-Spezifität wie Cyclophosphamid kann zusätzlich erwogen werden.

Die **chronische Abstoßung** ist durch eine transplantationspezifische koronare Vaskulopathie gekennzeichnet. Sie ist bei mindestens 40% der Transplantierten innerhalb der ersten 5 Jahre nachweisbar und begründet den Großteil der transplantationsassoziierten Morbidität und Letalität [74].

## Nichtkardiale Komplikationen

**Störungen der Lungenfunktion** sind nach Herztransplantationen keine Seltenheit. Häufige Ursachen sind neben einer interstitiellen Flüssigkeitszunahme infolge einer systemischen Entzündungsreaktion eine postoperative Linksherzinsuffizienz, Pneumonien, Hämatothorax, Pneumothorax, Chylothorax und Atelektasen, auch z. B. im Rahmen einer Zwerchfellparese nach Verletzung des N. phrenicus.

**Nachblutungen** infolge einer postoperativen Verdünnungsagulopathie, einer gerinnungsrelevanten Leberfunktionsstörungen bei chronisch-venöser Stauung, einer Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten und direkten Thrombininhibitoren stellen ein ernsthaftes Problem in der postoperativen Phase dar. Eine durch Laboranalysen einschließlich Thrombelastographie gestützte Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren sollte zeitnah durchgeführt werden. Bei therapierefraktären diffusen Blutungen kann die Off-label-Gabe von aktiviertem Faktor VII als Heilversuch sinnvoll sein [30]. Echokardiographische Verlaufskontrollen zum Ausschluss einer Perikardtamponade sind für die Indikationsstellung zur operativen Revision angezeigt.

Nach Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation werden in ca. 6% der Fälle **neurologische Veränderungen** (Beeinträchtigungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Delir, Krampfanfälle, transitorische ischämische Attacken, Apoplex, Koma) verzeichnet, wobei Operationen am offenen Herzen wie die Herztransplantation mit einer noch höheren Inzidenz verbunden sind [65]. Mikroembolien, regionale und globale Minderperfusionen während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) oder auch eine inflammatorische Reaktion des Gehirns auf die EKZ sind hierfür ursächlich [57]. Bei einem verzögerten Aufwachen nach der Transplantation sollte eine weiterführende neurologische Diagnostik (CT, MRT, evozierte Potenziale) veranlasst werden.

Häufig besteht bei den Patienten bereits präoperativ als Folge der Herzinsuffizienz eine **eingeschränkte Nierenfunktion**. Perioperative Faktoren wie die EKZ, hämodynamische Instabilität oder nephrotoxische Medikamente (z. B. CNI) können postoperativ zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen [53]. Da die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer Zunahme der Letalität nach Herztransplantation assoziiert ist, sollte

ein akutes postoperatives Nierenversagen aggressiv behandelt werden [38]. Hierzu gehören eine Optimierung der Hämodynamik, die Gabe von Diuretika und die Vermeidung hoher CNI-Spiegel.

## Immunsuppression

Die frühe immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation besteht klassischerweise aus einer Kombination aus CNI, Antiproliferativum und Kortikoid. Sie kann durch eine Induktionsbehandlung mit T-Zell-Depletion (Antithymozytenantikörper, OKT<sub>3</sub>) oder die Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab und Dacluzimab ergänzt werden, die bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion einen späteren Start der CNI-Applikation erlauben. MMF/MPA erscheint Azathioprin überlegen. Der Einsatz der mTOR-Inhibitoren ist aufgrund ihrer antiproliferativen Eigenschaften attraktiv zur Prävention der koronaren Arteriopathie. Studien mit Sirolimus und Everolimus in Kombination mit CNI zeigten geringere ausgeprägte koronare Gefäßveränderungen, niedrige Abstoßungsraten, aber auch eine stärker ausgeprägte Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Kortikoide werden regelhaft nach 6–12 Monaten ausgeschlossen [44].

## 80.10 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation zielt besonders auf die Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Postoperativ ist auf besonderes Gewicht zu legen auf die Limitierung des pulmonalarteriellen Druckes, die Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung und die zügige Entwöhnung vom Respirator.

### 80.10.1 Einleitung

In Deutschland werden aktuell jährlich knapp 300 Lungentransplantationen durchgeführt [21]. Sie ist beim irreversiblen Organversagen trotz maximaler medikamentöser und apparativer Therapie indiziert (▶ Übersicht). Die Lungentransplantation kann als unilaterale oder bilaterale Transplantation durchgeführt werden. Indikationen für eine Doppellungentransplantation sind beispielsweise das Vorliegen einer zystischen Fibrose (CF) oder eine schwere pulmonale Hypertonie, während bei älteren Emphysem- bzw. Fibrosepatienten auch eine Einlungentransplantation mit gutem Ergebnis durchgeführt werden kann.

#### Indikationen zur Lungentransplantation (nach [40])

- COPD/Emphysem
- Idiopathische Lungenfibrose
- Zystische Fibrose (CF)
- $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel
- Idiopathische pulmonale Hypertonie
- Bronchiektasien
- Sarkoidose
- Retransplantation (BOS, non-BOS)  
(BOS=Bronchiolitis-obliterans-Syndrom bei chronischer Abstoßung)

Da die Kriterien des **idealen Spenders** (Alter <55 Jahre, Beatmung <48 h, normales Röntgenbild, <20 Packungsjahre, bronchoskopisch

kein putrides Sekret,  $pO_2/FiO_2 > 300$  mm Hg) nur selten erfüllt werden, besteht ein eklatanter Mangel an Spenderorganen. Durch Erweiterung der Spenderkriterien kann die Verfügbarkeit auch ohne Verschlechterung der Transplantationsergebnisse gesteigert werden [19].

Eine Lebendspende von einer Lunge oder von Lungenlappen zweier Spender wird bislang nur in den USA und Japan durchgeführt [60].

Die Lebenserwartung Lungentransplantierte (5-Jahres-Überlebensrate 50–60%) liegt deutlich unter der der Normalbevölkerung, wobei Infektionen die Hauptodesursache darstellen [40]. Im Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung weisen retrospektive Analysen auf einen Überlebensvorteil bei zystischer Fibrose, pulmonaler Hypertonie und idiopathischer Lungenfibrose hin [3], während beim Emphysem nur in 1/3 der Fälle ein Gewinn von mehr als 1 Jahr erreicht wird [34]. Die entscheidende Motivation für die Lungentransplantation ist die deutliche Verbesserung der Lebensqualität [35, 48, 70].

### 80.10.2 Präoperative Intensivtherapie

Die progrediente Verschlechterung der pulmonalen Funktion von zur Lungentransplantation gelisteter Patienten macht nicht selten eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. Die nichtinvasive Beatmung (NIV) ist besonders bei Patienten mit Lungenemphysem und Hyperkapnie bzw. respiratorischer Azidose das Mittel der Wahl. Auch Patienten mit progredienter Hypoxie und Belastung der Atempumpe können von der NIV profitieren. Eine invasive Beatmung ist so lange wie möglich zu vermeiden, da diese Patienten aufgrund der Immobilisation und begleitender Organdysfunktionen eine deutlich schlechtere Prognose nach der Transplantation haben. Extrakorporale Verfahren wie der »interventional lung assist« (ILA) als arteriovenöses nicht pumpengetriebenes Verfahren zur  $CO_2$ -Elimination und die ECMO können bei einem respiratorischen Versagen, das unter invasiver oder nichtinvasiver Beatmung nicht adäquat zu stabilisieren ist, eingesetzt werden, stellen aber größte Anforderungen an das Transplantationsteam.

### 80.10.3 Operationstechnik

Soweit möglich, wird auf den Einsatz einer EKZ intraoperativ verzichtet, da hiermit eine höhere perioperative Morbidität, z. B. infolge von Blutungen und schwerwiegenderen Reperfusionsschäden, verbunden ist. Dazu muss nach Entnahme des ersten Lungenflügels der Gasaustausch über eine Einlungenbeatmung des zunächst verbliebenen nativen Lungenflügels erfolgen. In dieser Phase ist ein Rechtsherzversagen möglich, da es im Rahmen der Reduktion der pulmonalen Strombahn zu einem nicht beherrschbaren pulmonalarteriellen Druckanstieg kommen kann. Darüber hinaus kann sich eine bedrohliche Hypoxie entwickeln. Zur Transplantation der Gegenseite erfolgt dann die isolierte Beatmung der ersten transplantierten Lunge. Ein Reperfusionsschaden und eine primäre Transplantatdysfunktion stellen in dieser Phase Probleme dar.

Neben der klassischen Thorakosternotomie (Clamshell-Inzision) wurden minimalinvasive Verfahren (anterolaterale Thorakotomie ohne Sternotomie) entwickelt, die kosmetisch vorteilhaft und mit einer Reduktion der postoperativen Schmerzen und Wundheilungsstörungen einhergehen. Neben den Gefäßanastomosen erfolgt bei der Lungentransplantation die Anastomose an den Hauptbronchien, bei einer kombinierten Herz-Lungen-Transplantation an der distalen Trachea.

### 80.10.4 Postoperative Intensivtherapie

Das Ziel der Intensivtherapie in der unmittelbar postoperativen Phase nach Lungentransplantation ist die Stabilisierung der kardio-pulmonalen Funktion und evtl. bestehender zusätzlicher Organdysfunktionen.

#### Monitoring und Zielgrößen

Für die postoperative Therapiesteuerung und Überwachung sollte je nach Grunderkrankung ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PAK oder PiCCO zur Messung genutzt werden. Zusätzlich sind die Echokardiographie, die intermittierende oder kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sättigung, bronchoskopische Kontrollen der Anastomosen und Ultraschall von Thorax und Abdomen zu empfehlen.

➤ **Regelmäßige radiologische Kontrollaufnahmen der Lunge mittels konventioneller Technik stellen eine Basisdiagnostik dar, die bei Bedarf um computertomographische Untersuchungen erweitert werden muss.**

Bei vorbestehender und postoperativer pulmonaler Hypertonie muss die frühzeitige inhalative Therapie mit Iloprost oder NO erwogen werden. Im Hinblick auf ein mögliches Reperfusionsoedem der Lunge wird ein restriktives Flüssigkeitsmanagement angestrebt.

Die **Beatmung** sollte zur Vermeidung einer Hyperinflation druckkontrolliert erfolgen. Insbesondere bei der unilateralen Lungentransplantation des Emphysepatienten kann es unter maschineller Beatmung aufgrund der Ausatembehinderung der nativen Lunge zu einer gefährlichen Überblähung kommen. Gegebenenfalls muss eine selektive Zwei-Lungen-Beatmung über einen doppellumigen Tubus durchgeführt werden. Die Steuerung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und des PEEP erfolgen nach Kriterien der protektiven Beatmung anhand des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und der arteriellen Sauerstoffsättigung. Ziel ist eine frühzeitige Extubation, was auch beim Sedationsregime entsprechend berücksichtigt werden muss. Auch die präoperative Adaptation des Patienten an eine Hyperkapnie kann ein Problem darstellen, das sich im Verlauf zurückbildet.

#### Transplantatdysfunktion

Die primäre Transplantatdysfunktion mit dem klinischen Bild eines fortschreitenden Lungenversagens (ARDS) stellt die häufigste Komplikation in der postoperativen Intensivbehandlung dar. Ursächlich hierfür können ein Reperfusionsschaden, eine Obstruktion der Pulmonalvenen und eine fulminante akute Abstoßung sein. Die symptomatische Therapie entspricht der des ARDS mit lungenprotektiver Beatmung sowie einer großzügigen Indikationsstellung für NO bzw. Iloprost. Bei einer primären Transplantatdysfunktion oder einer schweren pulmonalen Hypertonie können zur Überbrückung extrakorporale Lungenersatzverfahren (ILA, ECMO) notwendig sein.

#### Operationsbedingte Komplikationen

Die Denervierung des Transplantats geht mit einem abgeschwächten Hustenreflex, einer verringerten mukozilären Clearance, die die Ausbildung von Atelektasen und Pneumonien begünstigen, und einem reduzierten Atemantrieb bei Hyperkapnie einher. Läsionen des N. phrenicus mit konsekutiver Zwerchfellparese (zumeist passager), ein Hämatothorax, Verletzungen des Ductus thoracicus mit Chylothorax und bronchopleurale Fisteln sind weitere operationsbedingte Komplikationen. Eine fibrinöse Bronchitis infolge von Schleimhautschämien der zentralen Atemwege aufgrund der transplantationsbedingten Unterbindung der bronchialarteriellen Perfu-

sion kann Atelektasen, Infektionen und Blutungen hervorrufen, die im postoperativen Verlauf wiederholte interventionelle Bronchoskopien erforderlich machen.

Atemwegskomplikationen mit Nekrosen und Obstruktionen treten gehäuft bei einem Größenmissverhältnis zwischen Spender- und Empfängerorgan und primären Perfusionsproblemen an den bronchialen Anastomosen auf. Zur Entfernung von Granulationsgewebe werden interventionelle Techniken (z. B. Lasertherapie) bis hin zur Stentimplantation eingesetzt, die auch bei bronchialen Stenosen genutzt werden. Infolge von Elektrolytstörungen oder Ischämien sowie der Operation am Herzen entwickeln sich postoperativ relativ häufig atriale Tachykardien (Vorhofflimmern, -flattern).

### Intestinale Komplikationen

Schwerwiegende intestinale Komplikationen in Form von Kolonperforationen und Ileus sind nicht selten nach Lungentransplantationen, treten schon früh postoperativ auf und sind mit einer hohen Letalität verbunden. Neben einem Alter von >50 Jahren, einer vorbestehenden Divertikulose und einer hochdosierten Kortikoidtherapie ist eine zystische Fibrose (CF) als Grunderkrankung der Hauptrisikofaktor für diese intestinalen Komplikationen [31]. Patienten mit CF entwickeln aufgrund des primär zähen, flüssigkeitsarmen Stuhls auch unabhängig von einer Lungentransplantation oft ein distales intestinales Obstruktionsyndrom (DIOS). Eine intestinale Minderperfusion infolge von sehr restriktiver Flüssigkeitsgabe, Opiode und Infektionen werden ebenfalls als Ursachen angeführt.

Prophylaktisch ist auf eine ausreichende Hydratation und die schnelle Reduktion von Opioiden zu achten. Zusätzlich sollten Acetylcystein und Quellmittel frühzeitig gegeben werden sowie Darmspülungen bei Zeiten durchgeführt und periphere Opiatantagonisten erwogen werden. Der konservativ nicht therapierbare Ileus muss zügig operativ versorgt werden. Eine operationsbedingte, häufig passagere, Vagusläsion kann zu Magenentleerungsstörungen führen. Eine symptomatische Therapie mit Metoclopramid und Erythromycin und ggf. eine Duodenalsonde können hier Abhilfe schaffen.

### Akute Transplantatabstoßung

Die akute Transplantatabstoßung zeigt sich anhand unspezifischer Symptome wie Husten, subfebrilen Temperaturen und Luftnot. Weitere Probleme wie Hypoxämie, Pleuraerguss, interstitielle Infiltrate oder ein Abfall der Lungenfunktion können auftreten, sind aber nicht beweisend für eine Abstoßung. Klinisch ist dies nicht von einer CMV-Pneumonitis oder einer anderen Infektion zu unterscheiden, weshalb nur eine Bronchoskopie mit BAL und ggf. transbronchialen Biopsien Gewissheit schaffen kann. Die akute Abstoßung ist nach einer Kortikoidstherapie meist vollständig reversibel.

### Chronische Transplantatabstoßung: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Im Verlauf des 2. Jahres nach Transplantation tritt typischerweise das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) unter der Ausbildung einer obstruktiven Ventilationsstörung auf. Wiederholte akute Abstoßungen, virale Infekte, mangelhafte Therapieadhärenz, Aspiration und Mikroaspirationen bei gastroösophagealem Reflux gelten als Trigger des BOS. Unter einer Langzeittherapie mit Azithromycin konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden [33]. Hinweise auf die Entwicklung eines BOS können auch aus einer progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion abgeleitet werden, die mit elektronischen Geräten täglich von den Patienten gemessen werden kann.

➤ Aufgrund der bedeutsamen Überblähung sind Lungentransplantierte mit fortgeschrittenem BOS sehr schwer maschinell zu beatmen und von der Beatmung zu entwöhnen.

### Immunsuppression

Die frühe immunsuppressive Therapie nach Lungentransplantation besteht klassischerweise aus einer Kombination aus CNI, Antiproliferativum und Kortikoid. Eine Induktionsbehandlung mit T-Zell-Depletion oder mit den Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab und Dacluzimab erlaubt einen späteren Start der CNI-Applikation. Die mTOR-Inhibitoren werden aufgrund der relevanten Rate pulmonaler Komplikationen aktuell nicht regelhaft eingesetzt [9].

### Literatur

- 1 Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S et al. (2005) Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 16: 2234–2240
- 2 Anglicheau D, Lautrette A, Scieux C et al. (2002) Lowering immunosuppression is safe and effective to treat altered pattern of CMV infection in renal transplant recipients on valganciclovir prophylaxis. *Transplant Proc* 34: 2826–2827
- 3 Anonymous (2004) The CARL guidelines. CMV disease and kidney transplant: prophylaxis for cytomegalovirus infection in patients following renal transplantation. *Nephrology (Carlton)* 9 Suppl 3: S27–S31
- 4 Anonymous (2000) European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl 7: 1–85
- 5 Anonymous (2004) Pneumocystis jirovecii (formerly Pneumocystis carinii). *Am J Transplant* 4 Suppl 10: 135–141
- 6 Augoustides Jg, Ochroch Ea (2005) Inhaled selective pulmonary vasodilators. *Int Anesthesiol Clin* 43: 101–114
- 7 Aziz TM, Saad RA, Burgess MI et al. (2002) Clinical significance of tricuspid valve dysfunction after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 21: 1101–1108
- 8 Beiras-Fernandez A, Thein E, Hammer C (2003) Induction of immunosuppression with polyclonal antithymocyte globulins: an overview. *Exp Clin Transplant* 1: 79–84
- 9 Bhorade Sm, Stern E (2009) Immunosuppression for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 6: 47–53
- 10 Boeken U, Feindt P, Micek M et al. (2000) Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg* 8: 550–554
- 11 Boffini M, Sansone F, Ceresa F et al. (2009) Role of oral sildenafil in the treatment of right ventricular dysfunction after heart transplantation. *Transplant Proc* 41: 1353–1356
- 12 Bohmig Ga, Regele H, Horl Wh (2005) Protocol biopsies after kidney transplantation. *Transpl Int* 18: 131–139
- 13 Bundesärztekammer (2008) Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 Transplantationsgesetz. *Dtsch Arztebl* 104: B1261–B1264
- 14 Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R et al. (1995) Effects of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibition of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506. *Transplantation* 59: 390–395
- 15 Carl M, Alms A, Braun J et al. (2007) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 48: S1–S32
- 16 Chapman Jr (2010) The KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*
- 17 Chou Nk, Ko Wj, Chi Nh et al. (2006) Sparing immunosuppression in heart transplant recipients with severe sepsis. *Transplant Proc* 38: 2145–2146

- 18 Ciesek S, Manns Mp, Strassburg Cp (2006) Folgeerkrankungen nach Organtransplantation. *Internist (Berl)* 47: 252–265
- 19 De Perrot M, Snell Gi, Babcock Wd et al. (2004) Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant* 23: 1127–1134
- 20 Deng Mc, Gradaus R, Hammel D et al. (1996) Heart transplant candidates at high risk can be identified at the time of initial evaluation. *Transpl Int* 9: 38–45
- 21 Deutsche, Stiftung, Organtransplantation In:
- 22 Duckworth W, Abaira C, Moritz T et al. (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139
- 23 Dunn C, Croom Kf (2006) Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 66: 547–570
- 24 Etz Cd, Welp Ha, Tjan Td et al. (2007) Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 83: 1697–1705
- 25 Faybik P, Krenn Cg, Baker A et al. (2004) Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl* 10: 1060–1064
- 26 Ferraz-Neto Bh, Zurstrassen Mp, Hidalgo R et al. (2008) Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score > or = 30. *Transplant Proc* 40: 797–799
- 27 Fishman Ja, Rubin Rh (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741–1751
- 28 Foley Rn, Parfrey Ps, Sarnak Mj (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112–119
- 29 Geissler Ek, Schlitt Hj (2009) Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 58: 452–463
- 30 Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A et al. (2009) Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 120: 21–27
- 31 Gilljam M, Chaparro C, Tullis E et al. (2003) GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest* 123: 37–41
- 32 Gines P, Guevara M, Arroyo V et al. (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362: 1819–1827
- 33 Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T et al. (2008) Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 85: 36–41
- 34 Gregory Cr, Huang X, Pratt Re et al. (1995) Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 59: 655–661
- 35 Gross Cr, Savik K, Bolman Rm, 3rd et al. (1995) Long-term health status and quality of life outcomes of lung transplant recipients. *Chest* 108: 1587–1593
- 36 Haddad Em, Mcalister Vc, Renouf E et al. (2006) Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005161
- 37 Hadengue A, Benhayoun Mk, Lebrec D et al. (1991) Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 100: 520–528
- 38 Hamour Im, Omar F, Lyster Hs et al. (2009) Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 24: 1655–1662
- 39 Herold Kc, Hagopian W, Auger Ja et al. (2002) Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346: 1692–1698
- 40 Hertz Mi, Aurora P, Christie Jd et al. (2008) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 27: 937–942
- 41 Humar A, Michaels M (2006) American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 6: 262–274
- 42 Kahan Bd (2000) Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356: 194–202
- 43 Kawai T, Cosimi Ab, Spitzer Tr et al. (2008) HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 358: 353–361
- 44 Khush Kk, Valentine Ha (2009) New developments in immunosuppressive therapy for heart transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs* 14: 1–21
- 45 Kornberg A, Grube T, Wagner T et al. (2000) Differentiated therapy with prostaglandin E1 (alprostadil) after orthotopic liver transplantation: the usefulness of procalcitonin (PCT) and hepatic artery resistive index (RI) for the evaluation of early graft function and clinical course. *Clin Chem Lab Med* 38: 1177–1180
- 46 Larson Ts, Dean Pg, Stegall Md et al. (2006) Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 6: 514–522
- 47 Lower Rr, Shumway Ne (1960) Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 11: 18–19
- 48 Macnaughton Kl, Rodrigue Jr, Cicale M et al. (1998) Health-related quality of life and symptom frequency before and after lung transplantation. *Clin Transplant* 12: 320–323
- 49 Martin Py, Gines P, Schrier Rw (1998) Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339: 533–541
- 50 Mcalister Vc, Peltekian Km, Malatjalian Da et al. (2001) Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 7: 701–708
- 51 Meier-Kriesche Hu, Schold Jd, Srinivas Tr et al. (2005) Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant* 5: 2273–2280
- 52 Mendez R, Gonwa T, Yang Hc et al. (2005) A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 80: 303–309
- 53 Molina Ej, Sandusky Mf, Gupta D et al. (2009) Outcomes after heart transplantation in patients with and without pretransplant renal dysfunction. *Scand Cardiovasc J*
- 54 Morath C, Zeier M, Dohler B et al. (2010) Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 549–552
- 55 Mulay Av, Cockfield S, Stryker R et al. (2006) Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 82: 1153–1162
- 56 Nashan B, Bock A, Bosmans JI et al. (2005) Use of Neoral C monitoring: a European consensus. *Transpl Int* 18: 768–778
- 57 Nussmeier Na, Miao Y, Roach Gw et al. (2009) Predictive value of the National Institutes of Health Stroke Scale and the Mini-Mental State Examination for neurologic outcome after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*
- 58 Ojo Ao, Hanson Ja, Wolfe Ra et al. (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307–313
- 59 Ormonde Dg, De Boer Wb, Kierath A et al. (1999) Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg* 5: 261–268
- 60 Patterson Ga (2004) Living lobar lung transplantation: is it a necessary option? *Am J Transplant* 4: 1213–1214
- 61 Pescovitz Md, Rabkin J, Merion Rm et al. (2000) Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2811–2815
- 62 Qedra N, Wagner F, Jonitz B et al. (2001) Procalcitonin (PCT) is a new biological marker for the diagnosis of non-viral infections after transplantation of intrathoracic organs. *J Heart Lung Transplant* 20: 239
- 63 Racusen Lc, Solez K, Colvin Rb et al. (1999) The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713–723
- 64 Reasonable Rr, Emery Vc (2004) Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27–29 February 2004. *Herpes* 11: 77–86
- 65 Roach Gw, Kanchuger M, Mangano Cm et al. (1996) Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 335: 1857–1863

- 66 Rose Ea, Gelijns Ac, Moskowitz Aj et al. (2001) Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345: 1435–1443
- 67 Rowshani At, Bemelman Fj, Van Leeuwen Em et al. (2005) Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79: 381–386
- 68 Schnitzler Ma, Woodward Rs, Brennan Dc et al. (1997) The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 29: 428–434
- 69 Smets Yf, Westendorp Rg, Van Der Pijl Jw et al. (1999) Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353: 1915–1919
- 70 Stavem K, Bjortuft O, Lund Mb et al. (2000) Health-related quality of life in lung transplant candidates and recipients. *Respiration* 67: 159–165
- 71 Stewart S, Winters Gl, Fishbein Mc et al. (2005) Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 24: 1710–1720
- 72 Stockmann M, Lock Jf, Riecke B et al. (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 250: 119–125
- 73 Strassburg Cp, Manns Mp (2009) [Liver transplantation: indications and results]. *Internist (Berl)* 50: 550–560
- 74 Taylor Do, Stehlik J, Edwards Lb et al. (2009) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 28: 1007–1022
- 75 Tjan Td, Kondruweit M, Scheld Hh et al. (2000) The bad ventricle--revascularization versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 48: 9–14
- 76 Vachier F, Moreau R, Hadengue A et al. (1997) Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 27: 492–495
- 77 Webster A, Woodroffe Rc, Taylor Rs et al. (2005) Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003961
- 78 Wolfe Ra, Ashby Vb, Milford El et al. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725–1730
- 79 Yousem Sa, Berry Gj, Cagle Pt et al. (1996) Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 15: 1–15