

NEPHRO Script



Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

8. Jahrgang / Nr. 4 / 2005

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Alser Straße 21/8, 1080 Wien

P.b. GZ 02Z031654 M, Benachrichtigungspostamt 1080 Wien



Nierentransplantation

Faktor Lebensalter
Späte akute Abstoßung
Chronische „humorale“ Abstoßung
Erhöhte Malignom-Inzidenz
Komplikation Pneumonie

SEITE DES PRÄSIDENTEN

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Bei der diesjährigen Generalversammlung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) wurde ich als Nachfolger von Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Kovarik zum Präsidenten gewählt. Ich möchte mich auf diesem Weg bei allen Mitgliedern der Gesellschaft für das Vertrauen bedanken.

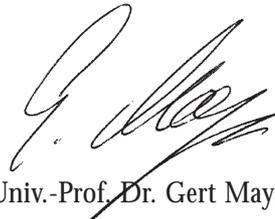
Die Veränderungen im Gesundheitswesen stellen auch die ÖGN vor große Herausforderungen. Um diese zu bewältigen, haben wir versucht, in einigen Briefen möglichst viele Mitglieder zur aktiven Mitarbeit zu gewinnen. Erfreulicherweise war das Echo groß und der Vorstand hat in der Sitzung vom 15.12.2005 beschlossen, motivierte Mitglieder in Arbeitsgruppen einzubinden, die sich mit speziellen Themenkomplexen beschäftigen (z. B. standespolitischen Fragen, Ausbildung und Zukunft, Register und Qualitätssicherung oder Kommunikation). Diese Arbeitsgruppen sollen dem erweiterten Vorstand entsprechende Maßnahmen vorschlagen und diese dann auch umsetzen.

Auch hier noch einmal ein Dankeschön an alle, die sich bereits gemeldet haben und hoffentlich noch melden werden. Je mehr Mitglieder mitarbeiten, desto aktiver, offener und letztendlich erfolgreicher wird unser Fach vertreten.

Die Zeitschrift „NephroScript“ ist nun seit einigen Jahren sehr erfolgreich etabliert und wird innerhalb der ÖGN weiterhin einen ganz besonderen Stellenwert innehaben. Das Konzept der Mischung aus Übersichtsarbeiten zu bestimm-

ten Themen und industriebezogenen Neuigkeiten soll beibehalten werden, zusätzlich wollen wir die Zeitschrift vermehrt zu „unserem“ Organ machen – sie soll regelmäßig über die Aktivitäten der ÖGN berichten und dieser als Diskussionsforum dienen. Um die Kommunikation mit den Mitgliedern der Gesellschaft noch weiter zu verbessern, habe ich noch die Bitte, dass alle Mitglieder der ÖGN (zu denen Sie hoffentlich auch zählen) mir ihre E-Mail-Adresse bekannt geben (nephrologie.hypertensiologie@i-med.ac.at). Als Bindeglied zwischen dem Verlag und der ÖGN wird in Zukunft der Sekretär der Gesellschaft, Herr Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, zur Verfügung stehen. Sollten Sie also Anregungen zur Gestaltung und/oder zum Inhalt der Zeitschrift haben, bitte ich Sie, sich mit ihm in Verbindung zu setzen (alexander.rosenkranz@uibk.ac.at).

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer

INHALT

03 Seite des Präsidenten

05 Editorial

06 Die späte akute Nierenabstoßung
Dr. Marcus Säemann

11 Antikörper-medierte chronische
Transplantatabstoßung
ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig
ao. Univ.-Prof. Dr. Heinz Regele

17 Pneumonie nach Nierentransplantation
ao. Univ.-Prof. Dr. Ojan Assadian
ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler

22 Malignome und Nierentransplantation
ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

27 Nierentransplantation im Kindesalter
ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Müller

30 Nierentransplantation bei älteren Patienten
Ass. Prof. Dr. Veronika Fabrizii

FREIE THEMEN

35 Fosrenol® (Lanthanumkarbonat)
vereint hohe Effizienz und Sicherheit

36 Aranesp® – Datenerhebung
einer Nierenambulanz

39 Sunitinib – Prototyp
eines Tyrosinkinasehemmers

05 Impressum

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Es steht außer Zweifel, dass die Transplantation das Nierenersatzverfahren der Wahl darstellt. So ist anhand neuerer Risikoanalysen auch statistisch belegt, dass das Mortalitätsrisiko nach Transplantation eklatant abnimmt. Dennoch haben aktuelle Registeranalysen gezeigt, dass trotz der zahlreichen Verbesserungen immunsuppressiver Therapien der chronische Transplantatverlust, neben Tod mit funktionierendem Transplantat, nach wie vor den Langzeiterfolg der Transplantation beeinträchtigt.

Die vorliegende Ausgabe von „NephroScript“ widmet sich zuerst ausgewählten, vor allem auch den ambulanten Bereich betreffenden Problemen bzw. Komplikationen, i. e. dem späten immunologisch bedingten Organschaden, der Pneumonie nach Transplantation sowie dem Auftreten von Malignomen beim Transplantatempfänger.

In zahlreichen Studien konnte der besonders ungünstige Langzeiteffekt später akuter Abstoßungen aufgezeigt werden. Die späte akute Abstoßung stellt, wie von *Dr. Marcus Säemann* ausführlich beschrieben, angesichts ihres schlechten Ansprechens auf Abstoßungstherapie und ihrer ungünstigen Prognose für die ambulante Nachsorge Langzeittransplantierte eine besondere Herausforderung dar. Der Artikel auf Seite 11 (*Prof. Dr. Georg Böhmig und Prof. Dr. Heinz Regele*) fokussiert auf die zunehmend evidente pathogenetische Rolle von Alloantikörpern in der Genese eines chronischen Transplantatschadens. Diagnostische und vor allem therapeutische Aspekte der chronischen „humoralen“ Abstoßung werden dabei kritisch diskutiert.

Moderne hocheffiziente immunsuppressive Therapieschemata mit dem ultimativen Ziel einer Abstoßungsprävention und Verlängerung des Transplantatüberlebens bergen das Risiko teilweise schwerwiegender Komplikationen. *Prof. Dr. Stefan Winkler und Prof. Dr. Ojan Assadian* behandeln epidemiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte einer potenziell lebensbedrohlichen Komplikation, der Pneumonie nach Transplantation.

EDITORIAL



ao. Univ.-Prof.
Dr. Georg Böhmig

Bei der Betreuung von Nieren-transplantierten sind wir, wie in einem Artikel von *Prof. Dr. Bruno Watschinger* beschrieben, mit einer deutlich erhöhten Inzidenz maligner Erkrankungen konfrontiert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenden Empfängerevaluation im Vorfeld der Transplantation sowie eines wachsamem Post-Transplant-Monitorings, welches ein rechtzeitiges Erkennen bzw. therapeutisches Management ermöglicht.

Ein individuell abgestimmtes Betreuungsregime orientiert sich wesentlich am Lebensalter des Transplantatempfängers. Die vorliegende Ausgabe von „NephroScript“ widmet sich im Weiteren der Thematik „Lebensalter und Transplantation“. Sowohl für Kinder als auch für ältere Empfänger sind in der Betreuung ganz besondere Faktoren zu berücksichtigen. Dies betrifft nicht nur die Wahl der immunsuppressiven Therapie sondern auch Besonderheiten bei Empfängervorbereitung, Allokation, Spenderauswahl sowie Komplikationsmanagement. Während *Prof. Dr. Thomas Müller* spezifische Aspekte der Nierentransplantation im Kindesalter behandelt, stellt *Ass.-Prof. Dr. Veronika Fabrizi* in ihrem Beitrag, unter Darstellung zentrumseigener Erfahrungen, die wesentlichen Eckpunkte der Betreuung älterer Transplantatempfänger dar.

Wir hoffen, dass Sie beim Lesen dieser Ausgabe von „NephroScript“ Freude haben und dass wir mit unserer Auswahl und Darstellung einiger für die Betreuung Nierentransplantierte so wichtiger Themenbereiche Ihr Interesse wecken können.

Frohe Festtage und ein erfolgreiches neues Jahr wünscht Ihnen

ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Alser Straße 21/8, 1080 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion:** Susanne Hinger, Peter Lex. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Lektorat:** Peter Lex. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 5.500 Halbjahresschnitt 2005, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren.



Die späte akute Nierenabstoßung

Dr. Marcus Säemann

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien

Obgleich die Einführung neuer immunsuppressiver Protokolle die Frequenz früher akuter Abstoßungen deutlich reduziert hat, scheint das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten nicht im selben Maß profitiert zu haben. Im Gegensatz dazu gilt es mittlerweile als gesichert, dass akute Abstoßungen, die nicht in der Frühphase nach Nierentransplantation auftreten, einen hohen Risikofaktor für einen folgenden Transplantatverlust darstellen.



Dr. Marcus Säemann

Die frühe akute Abstoßung nach Nierentransplantation stellt immer noch eine ernsthafte und häufige Komplikation dar und variiert in ihrer Gesamtinzidenz zentrumsabhängig zwischen 10 und 50 % innerhalb der ersten 6 Monate nach Nierentransplantation.

Definitionsgemäß spricht man von später akuter Abstoßung, wenn diese zumindest 6 Monate nach Organtransplantation auftritt, manche Studien stufen aber auch jene Abstoßungen, welche 3 Monate nach Nierentransplantation auftreten, als späte Ereignisse ein. Die Inzidenz später akuter Abstoßungsreaktionen variiert zwischen den einzelnen Zentren und über die Zeiträume der Verwendung verschiedener immunsuppressiver Therapien zwischen 2,5 und 38 %, wobei die höchsten Frequenzen an jenen Zentren beobachtet wurden, wo routinemäßig Protokollbiopsien durchgeführt werden. Demgemäß könnten die niedrigeren Frequenzen akuter später Abstoßungen (weniger als 12 % nach einem Jahr) eine falsch niedrige Zahl angeben. In einer repräsentativen rezenten Analyse an 1.036 nierentransplantierten Patienten über 14 Jahre entwickelten 39,4 % zumindest eine frühe akute und 11,4 % mindestens eine späte akute biopsisch gesicherte Abstoßung (Joseph J.T. et al., 2001). Von diesen akuten späten Abstoßungskrisen sollten sog. „subklinische Abstoßungen“ abgegrenzt werden, welche zwar auch spät auftreten können und histologisch eine typische Infil-

tration des Nierengewebes mit mononukleären Zellen aufweisen, jedoch klinisch nicht mit einem akutem Kreatininanstieg, d. h. ohne plötzliche Transplantatdysfunktion, imponieren. Im Folgenden sollen die potenziellen Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der akuten späten Nierenabstoßung als eigener klinischer Entität besprochen werden.

Späte Abstoßung: hohes Risiko für das Transplantat

Während eine oder wenige akute frühe Abstoßungsepisoden ohne signifikante vaskuläre und interstitielle Komponenten mit kompletter Wiederherstellung der Nierenfunktion im Gegensatz zu schweren und repetitiven Abstoßungskrisen, nach letzten größeren Studienergebnissen, keinen maßgeblichen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben müssen, so ist ein später Zeitraum nach Nierentransplantation, d.h. frühestens nach 3 bis 6 Monaten, während der die Abstoßungsreaktion auftritt, mit einem drastisch erhöhtem Risiko, das Transplantat zu verlieren, assoziiert (**Abbildung 1**). Bereits ältere Studien haben auf den Zusammenhang zwischen dem Auftreten später akuter Abstoßungen und der weiteren Entwicklung einer chronischen Transplantatverschlechterung (oder chronischen Abstoßungsreaktion) hingewiesen (Basadonna G.P. et al., 1993; Matas et al., 1994; Nickerson P. et al., 1998). In einer grundlegenden Studie konnten Legge et al. anhand von Daten von 31.600 Patienten, welche zum ersten Mal nierentransplantiert wurden, zeigen, dass eine robuste Beziehung zwischen Transplantatüberleben und der Zeitspanne, bis zu welcher die akute Abstoßung auftritt, besteht (Legge J.E. et al., 1997). Jene Abstoßungen, die nach einem halben Jahr nach Transplantation auftraten, reduzierten die Halbwertszeit transplantierten Nieren um ca. 40 % (8,3 vs. 5 Jahre), insgesamt war das Risiko, das Transplantat nach einer späten akuten Abstoßung zu verlieren, verdoppelt.

Rezente erhobene Daten (Sezer S. et al., 2003) haben zwar die Befunde früherer Studien, welche ein erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust nach später akuter Abstoßung de-

monstrierten, bestätigt, jedoch wurde kein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten später akuter Abstoßungen und der Inzidenz einer chronischen Transplantatnephropathie beobachtet. Dennoch besteht unabhängig davon und je nach Studie nach mindestens einer akuten späten Abstoßungsreaktion ein ca. 2- bis 5fach erhöhtes Risiko, das Nierentransplantat zu verlieren (*Joseph J.T. et al., 2001*). Schließlich gilt, dass das Risiko, sein Transplantat zu verlieren, proportional zum Zeitpunkt der Abstoßung steigt, d. h. je später die akute Abstoßungsperiode auftritt, desto kürzer ist die folgende Transplantatüberlebenszeit.

Risikofaktoren und potenzielle Mechanismen der akuten Spätabstoßung

Als Risikofaktoren für die frühe akute Abstoßung gelten Mismatches am HLA-DR-Lokus zwischen Spender und Empfänger sowie eine initial verzögerte Transplantatfunktion („delayed graft function“). Im Gegensatz dazu scheint sich in den bislang wenigen Studien zur späten akuten Abstoßung eine Assoziation mit a) jungem Empfängeralter, b) hohem Spenderalter, c) weiblichem Spendergeschlecht und d) Mismatches am MHCI-Lokus, speziell HLA-A-Mismatches, herauszukristallisieren (*Sijpkens Y. et al., 2003*). Die Gründe dafür sind sicher mit der besseren Immunitätslage bei jüngeren Empfängern zu erklären, andererseits ist aber die Non-Compliance-Rate bei diesen Patienten auch signifikant erhöht.

Non-Compliance: Tatsächlich existieren zur Non-Compliance selbst und dem Risiko einer späten akuten Abstoßung bei nierentransplantierten Patienten die meisten eindeutigen Studien (*De Geest S. et al., 1995; Vlaminc H. et al., 2004; Morrissey P. et al., 2005*). Zudem wiesen mehrere Subgruppenanalysen auf den Zusammenhang zwischen Non-Compliance und späten Abstoßungsreaktionen aufgrund signifikant niedrigerer Calcineurinhemmer-Spiegel bei Hochrisikopatienten hin. *Vlaminc und Mitarbeiter* verglichen in einer rezent publizierten prospektiven Studie über 5 Jahre die Inzidenz später akuter Nierenabstoßungen und die Veränderungen des Serumkreatinins zwischen Patienten, die entweder compliant (n = 117) oder non-compliant (n = 29) waren, und analysierten auch die Rolle anderer Risikofaktoren für das Auftreten später Abstoßungen. Die Autoren fanden Non-Compliance als wichtigsten Risikofaktor, welcher mit einem ca. 3fach erhöhten Risiko (!), eine späte akute Abstoßung zu erleiden und damit eine Nierenfunktionsverschlechterung zu entwickeln (Non-Compliance-Patienten vs. Compliance-Patienten: 21,2 % vs. 8 %), einhergeht. In derselben Studie waren die betroffenen Patienten in der Regel auch deutlich jünger, die Zahl der HLA-Mismatches stellte aber keinen sig-

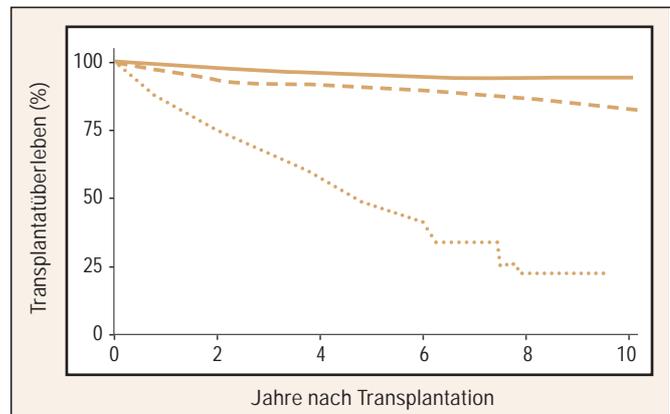


Abb. 1: Kaplan-Meier-Transplantatüberleben, zensuriert für andere Ursachen als chronische Abstoßung, für Nierentransplantate ohne akute Abstoßungen (Linie), mit frühen (strichlierte Linie) und mit späten akuten Abstoßungen (Punkte)

nifikanten Risikofaktor dar. Methodisch verwendeten und empfehlen auch die Untersucher für die unmittelbare Posttransplantphase Selbstprotokolle der Patienten, welche zwar die Inzidenz der Non-Compliance unterschätzen können, aber anderen Studien zufolge geeignet scheinen, kosteneffektiv und einfach durchführbar potenzielle Risikopatienten aus einem größeren Kollektiv herauszufiltern. Weiters berichten einige Zentren von der regelhaften Assoziation später akuter Abstoßungen und zu niedrigen Calcineurinhemmer-Spiegeln, was als weiterer Hinweis auf Non-Compliance als kausalem Risikofaktor hinweist (*Sumethkul et al., 1996; Sezer S. et al., 2003*).

Spezifische HLA-Mismatches: Die in einigen Arbeiten demonstrierte Assoziation mit MHCI-Mismatches weist auf die Bedeutung der sog. indirekten Alloreaktion als zeitlich später getriggertem Abstoßungsmechanismus hin, da hochimmunogene MHCI-Moleküle, entsprechend aufbereitet von professionellen Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers, den entsprechenden alloreaktiven T-Zellen präsentiert werden, welche schließlich die akute Abstoßung zu einem späten Zeitpunkt vermitteln. Tatsächlich konnte in Biopsien spät akut abstoßender Patienten mittels Zytokinanalyse gezeigt werden, dass, trotz histopathologisch starker Ähnlichkeit mit frühen Abstoßungen, die Qualität der Immunantwort eher einer Hypersensitivitätsreaktion vom späten Typ („delayed-type hypersensitivity reaction“ oder Typ-IV-Allergie) mit hauptsächlich CD4-positiven T-Zell-Infiltraten gleicht (*Ode-Hakim S. et al., 1996*).

Virale Infektionen: Eine Besonderheit bei der Ätiologie der späten akuten Abstoßung stellt die Assoziation mit viralen Infektionen dar. So wurde über Subgruppen spät akut abstoßender Patienten berichtet, denen eine klinisch symptom- ▶

lose CMV-Infektion vorausging und welche einen exzessiv hohen Anteil mit konsekutivem Transplantatversagen aufwiesen. Während hoch dosiertes Kortison ineffektiv war, führte die Behandlung mit Ganciclovir immerhin bei 80 % der Patienten zur Stabilisierung der Transplantatfunktion (*Reinke P. et al., 1995*). Da in den meisten Zentren bei CMV-Hochrisikokonstellation bereits prophylaktisch antiviral oftmals über einen längeren Zeitraum therapiert wird, ist vermutlich die Inzidenz dieser speziellen späten Abstoßung reduziert worden. Obwohl keine Studien zu dieser Thematik weiter publiziert worden sind, sollte dennoch die Möglichkeit einer CMV-getriggerten späten akuten Abstoßung, die auch mehrere Jahre nach Transplantation auftreten kann, in der Ära der antiviralen Prophylaxe immer in Erwägung gezogen werden, insbesondere da die CMV-Infektion, egal zu welchem Zeitpunkt sie auftritt, mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert ist. Darüber hinaus besteht vermutlich eine therapeutische Beeinflussbarkeit der späten akuten Abstoßung. Ähnliches wurde auch über EBV-Infektionen berichtet, wo eine Koinzidenz von EBV-Reaktivierung mit Expression viraler Kapsidantigene und erhöhter EBV-RNA im peripheren Blut mit späten akuten Abstoßungen beobachtet wurde (*Babel N. et al., 2001*). Selbst unter Hochdosissteroidtherapie konnten die abstoßenden Nieren nicht mehr gerettet werden. Über die mögliche Beeinflussung dieser EBV-getriggerten Abstoßung mit z. B. Ganciclovir sollen künftige Studien berichten.

Antikörper-mediert: Schließlich ist durch den rezent vermehrten Einsatz in der Diagnostik der humoralen Abstoßung mit Antikörpern gegen das Komplementspaltprodukt C_{4d} auch der Nachweis gelungen, dass späte akute Abstoßungsepisoden in mehr als 40 % der Fälle mit den histologischen Zeichen einer humoralen, d. h. Antikörper-medierten Abstoßung einhergehen und ebenfalls mit einem sehr hohen Risiko eines folgenden Transplantatverlustes assoziiert sind (*Poduval R.D. et al., 2005*).

Einfluss der Immunsuppression und therapeutische Optionen

Die Einführung und Standardisierung neuer Immunsuppressiva in der Nierentransplantation hat die Überlebensrate auf kurze und mittelfristige Sicht deutlich verbessert, indem die Zahl und der Schweregrad früher akuter Abstoßungen signifikant reduziert werden konnte.

Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus: Unter den Medikamenten, die auch einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz später akuter Abstoßungen hatten, ist Mycophenolat-Mofetil (MMF) hervorzuheben. Mehrere Arbeiten konnten

zeigen, dass Patienten, die mit MMF behandelt wurden, weniger häufig eine späte akute Abstoßungsreaktion erlitten, als solche, die mit Azathioprin behandelt worden sind (*Ojo AO et al., 2000; Meier-Kriesche HU et al., 2003; David K et al., 2005*). Das Ausmaß der Risikoreduktion gegenüber einer Azathioprin-basierten Immunsuppression wurde immerhin mit bis zu 65 % angegeben (*Meier-Kriesche H.U. et al., 2003*).

In einer retrospektiven Analyse fanden Budde et al. bei einer Kohorte von 27 Patienten, die sich rasch mit ihrer Nierenfunktionsleistung einschränkten, eine bioptisch verifizierte akute Abstoßung bei 16 Patienten, im Mittel 75 Monate nach Transplantation, die restlichen Patienten zeigten das Bild eines chronischen Transplantatversagens (*Budde R. et al., 2001*). Nachdem Hochdosiskortisongaben erfolglos waren, wurden die Patienten von Cyclosporin A auf Tacrolimus umgestellt. Damit konnte bei immerhin 11 Patienten die Transplantatfunktion wieder stabilisiert werden, während die Verabreichung von Tacrolimus bei schon chronisch vorgeschädigten Nieren mit einer weiteren Funktionsverschlechterung assoziiert war. Weiters beschrieben Loucaidou und Mitarbeiter, dass unter Tacrolimus späte akute Abstoßungen, selbst repetitive, nicht in eine chronische Transplantatnephropathie übergingen und in ihrer Analyse nur die schwere vaskuläre Abstoßungsreaktion ein Risiko für einen Transplantatverlust darstellte (*Loucaidou G. et al., 2002*). Diese Daten weisen darauf hin, dass bei Patienten mit späten akuten Abstoßungsepisoden, selbst bei Steroidresistenz ein Wechsel des Calcineurinhemmers therapeutisch effektiv sein kann. Weiters spricht die Datenlage hinsichtlich der Wahl des Antimetaboliten zur Prophylaxe der akuten späten Abstoßung deutlich für MMF.

Hohe Therapieresistenz: Obleich es wenige kontrollierte Studien mit dem Ziel gibt, die akute Spätabstoßung gezielt zu behandeln („intention-to-treat analysis“), so ergeben doch die publizierten Daten insgesamt das Bild einer schlechten therapeutischen Beeinflussbarkeit, selbst unter moderner Immunsuppression. Infolge dieser relativen Therapieresistenz ist vermutlich die Entwicklung chronischer zellulärer wie humoraler Abstoßungsmechanismen letztlich entscheidend für die Reduktion des Transplantatüberlebens. Dies mag auch die relative Nichtbeeinflussung des Nierentransplantatlangzeitüberlebens generell, trotz deutlich reduzierter Inzidenz der frühen akuten Abstoßungsepisoden, erklären. Ältere Arbeiten zeigten bereits eine hohe Steroidresistenz später akuter Abstoßungen, wobei selbst der Einsatz von z. B. OKT-3 nicht immer erfolgreich war. Damit erscheint es klinisch fraglich, ob späte akute Abstoßungsreaktionen, speziell wenn diese ein schon funktionell deutlich eingeschränktes Transplantat treffen, unter Einsatz aller therapeutischen Mittel, wie ►

etwa depletierender Antikörper, behandelt werden sollten oder ob es nicht genügt, neben einer Steroidbolusbehandlung beispielsweise die MMF-Dosis deutlich zu erhöhen und/oder den Calcineurinhemmer zu wechseln. Zweifelsohne können nur künftige kontrollierte Studien diese Frage wie auch andere mögliche immunsuppressive Schemata, die z. B. den Einsatz von IL-2-Rezeptor-Antagonisten beinhalten, und ihre Effizienz bei der späten akuten Abstoßung klären.

Nur frühe Diagnose senkt Abstoßungsrisiko: Zuletzt zeigen Zentren, an welchen routinemäßig Protokollbiopsien durchgeführt werden, dass die alleinige Erhöhung der Basisimmunsuppression nicht ausreichend ist, um späte akute Abstoßungen zu verhindern, sondern nur die rechtzeitige Diagnosesicherung das Risiko einer späten Abstoßung senken konnte (*Nickerson P. et al., 1999*), indem offenbar die Abstoßung in einem therapeutisch günstiger zu beeinflussendem Stadium diagnostiziert wurde.

Zusammenfassung und Ausblick

Die späte, d. h. nach mindestens einem halben Jahr nach Nierentransplantation auftretende Abstoßungsreaktion stellt einen hohen Risikofaktor für das Überleben des Transplantates dar. Grundsätzlich scheinen zwei Möglichkeiten zu existieren, die zu einer späten akuten Abstoßung führen können. Zum einen durch inadäquate Immunsuppression, insbesondere im weiteren Verlauf nach Transplantation, welche in der Hauptsache auf Non-Compliance des Patienten zurückzuführen ist. Zum anderen können späte akute Abstoßungen selbst bei scheinbar adäquater Immunsuppression auftreten und zeichnen sich deshalb durch schlechte therapeutische Beeinflussbarkeit aus. Ursache dafür sind wahrscheinlich eine fehlende Mindesttoleranz/-akzeptanz des Empfängers gegenüber dem Transplantat, da mehrere Studien auch eine Assoziation mit MHC-I-Mismatches gezeigt haben. Klinisch praktisch ist die Tatsache wichtig, dass späte akute Abstoßungsreaktionen das Nierentransplantatüberleben deutlich negativ beeinflussen. Dies bedeutet, dass bei fehlender gesicherter Datenlage hinsichtlich einer raschen Reduktion der Immunsuppression innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation, d. h. sowohl im Hinblick auf Kortikosteroidreduktion/-elimination als auch zu rasche Zielspiegelreduktion der Calcineurinhemmer-Konzentration ohne zwingende Gründe, wie z. B. floride Infektionen oder signifikante bioptisch gesicherte Calcineurinhemmer-Toxizität, die bestehenden Immunsuppressionsrichtlinien eingehalten werden sollten. Uneinigkeit herrscht leider im Bezug auf die Fortführung der immunsuppressiven Therapie hinsichtlich einer Minimierung und/oder Umstellung der Immunsuppressiva selbst im Langzeitverlauf. Dies gilt insbeson-

dere für die Calcineurinhemmer-Elimination bei Langzeittransplantierten. Es existieren zwar erste Arbeiten, die etwa eine Änderung der Calcineurinhemmer-Therapie auf Therapie mit mTOR-Inhibitoren im Bezug auf späte Abstoßungsreaktionen als sicher erscheinen lassen, die Zahl der Patienten sowie die untersuchten Zeiträume sind jedoch sicherlich noch zu kurz, um eine solche Umstellung generell als unproblematisch hinsichtlich des Risikos später Abstoßungen empfehlen zu können. Zudem sind weitere Studien nötig, welche die optimale Dauer und Menge von MMF, welches zumindest einen präventiven Effekt auf die späte Abstoßung aufweist, bestimmen. Konsens besteht jedoch bei den modifizierbaren Risikofaktoren, vor allem der Non-Compliance. Dazu zählt einerseits die ausreichende Visitationsfrequenz des Patienten und damit die Möglichkeit der Adaptation der individuellen Immunsuppression wie auch die erhöhte Aufmerksamkeit der Patientencompliance gegenüber, speziell bei Hochrisikopatienten, inklusive regelmäßiger Selbstprotokolle und Medikamentenchecks. Die Implementierung von Protokollbiopsien oder zumindest die großzügige Indikation zur Nierenbiopsie bei plötzlicher Transplantatdysfunktion erlaubt schließlich die Erkennung einer hohen Zahl an späten akuten Abstoßungen und ermöglicht so eine rasche Immunsuppressionsänderung, um damit eventuell das Risiko eines zu frühen Transplantatversagens zu minimieren. ■

NEPHRO Spot

Die späte akute Abstoßungsreaktion, welche definitionsgemäß nach mindestens einem halben Jahr nach Nierentransplantation auftritt, birgt ein deutlich erhöhtes Risiko in sich, das Transplantat zu verlieren. Eine Hauptursache für das Auftreten später akuter Abstoßungsreaktionen stellt die Non-Compliance vor allem jüngerer Patienten dar, die durch einen Mangel an Immunsuppression das Transplantatüberleben riskieren. Die zweite Hauptgruppe später akuter Abstoßungen tritt unter adäquater Immunsuppression auf und ist u. a. mit spezifischen HLA-Mismatches assoziiert, die auf eine prinzipiell erhöhte Abwehrneigung gegen das Transplantat hinweisen. Eine spezielle Gruppe später akuter Abstoßungen ist mit viralen Infektionen, v. a. CMV-Infektionen, assoziiert. Gemeinsam ist den späten akuten Abstoßungen eine schlechte therapeutische Beeinflussbarkeit. Ziel muss deshalb in erster Linie die Prävention durch individuelle Betreuung der Medikamentencompliance, speziell bei Hochrisikopatienten, wie auch großzügige Biopsieindikation bei Transplantatdysfunktion, im Idealfall die Protokollbiopsie, sein.

Antikörper-medierte chronische Transplantatabstoßung

ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig¹, ao. Univ.-Prof. Dr. Heinz Regele²

¹ Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

² Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

In diesem Beitrag soll die Bedeutung Antikörper-vermittelter Immunmechanismen in der Pathogenese der chronischen humoralen Nierentransplantatabstoßung, einer Sub-Entität der chronischen Transplantat-Nephropathie, besprochen werden. Aktuelle Studien haben wesentlich zu einem besseren Verständnis dieser Abstoßungsform, vor allem auch zu einer Verfeinerung der Diagnostik beigetragen. Die Effizienz spezifischer „anti-humoraler“ Strategien in der Therapie der prognostisch ungünstigen chronischen humoralen Abstoßung muss jedoch noch geklärt werden. Die kürzlich vorgeschlagene Effizienz einer Tacrolimus/Mycophenolat-Mofetil-Rescue-Therapie wird diskutiert.



ao. Univ.-Prof.
Dr. Georg Böhmig



ao. Univ.-Prof.
Dr. Heinz Regele

(Meier-Kriesche et al., *Am J Transplant* 4: 378, 2004). Diese Ergebnisse illustrieren, dass heute, neben Tod mit funktionierendem Transplantat, der Organverlust durch ein chronisches Transplantatversagen ganz im Vordergrund steht (Übersicht: Pascual et al., *N Engl J Med* 346: 580, 2002). Die immense Bedeutung des chronischen Transplantatversagens zeigt sich auch in einer rezent publizierten Analyse, in der reale Langzeitüberlebensdaten in einem großen Kollektiv von zwischen 1988 und 1995 transplantierten

Empfängern evaluiert wurden (Meier-Kriesche et al., *Am J Transplant* 4: 1289, 2004). Ganz im Widerspruch zu einer zuvor publizierten Kalkulation extrapoliierter Daten (Hariharan et al., *N Engl J Med* 342: 605, 2000) zeigte sich, dass die Halbwertszeiten sich über diesen Zeitraum tatsächlich nicht wesentlich geändert haben.

Die kontinuierliche Verschlechterung der Transplantatfunktion wird zwar häufig als chronische Abstoßung bezeichnet, der Nachweis einer immunologischen Transplantatschädigung kann jedoch in vielen Fällen nicht erbracht werden. Dieser saloppe Umgang mit dem Begriff Abstoßung und der Mangel an verlässlichen diagnostischen Indikatoren einer chronischen (i. e. langsam verlaufenden) Abstoßung führten zum Ersatz der Bezeichnung „chronische Abstoßung“ durch „chronische Transplantat-Nephropathie“ in der Banff-Klassifikation der Nierentransplantatabstoßung (Racusen et al., *Kidney Int* 55: 713, 1999).

Chronische Transplantat-Nephropathie

Eine chronische Transplantatdysfunktion ist in aller Regel mit einem bioptisch verifizierbaren morphologischen Schädigungsmuster assoziiert. Die chronische Transplantat-Nephropathie, abgekürzt CAN („chronic allograft nephropathy“), ist ein Begriff aus der Pathohistologie und beschreibt charakteristische morphologische Läsionen in den verschie-

Dank der kontinuierlichen Fortschritte in der Entwicklung neuer hocheffizienter immunsuppressiver Therapien konnte in den letzten Dekaden eine drastische Verbesserung der Nierentransplantat-Überlebensraten erreicht werden. Tatsächlich war es vor 1975 bei über 50 % der Nierentransplantationen zu einem Organverlust innerhalb des ersten Jahres gekommen. Akute Abstoßungskrisen waren dabei in der Anfangsphase der Transplantation eine wesentliche Verlustursache. Vor allem der Einsatz effizienter Abstoßungs- und Basistherapien, wie Calcineurin-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten, hat zu einer eindrucksvollen Reduktion der akuten Abstoßungsrate geführt. Die 1-Jahres-Überlebensraten für Leichentransplantate liegen aktuell in den meisten Zentren bei knapp 90 %. Ein Transplantatverlust durch akute Abstoßung ist heute selten. In einer kürzlich publizierten amerikanischen Analyse von etwa 60.000 Patienten (Scientific Registry of Transplant Recipients) konnte über eine aktuelle Zeitperiode (1995 bis 2000) ein deutlicher Rückgang der akuten Abstoßungsrate gezeigt werden. Dennoch war es über den gleichen Zeitraum zu keiner Reduktion der Transplantat-Verlustrate gekommen

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der chronischen humoralen Abstoßung

Klinik	Langsame Funktionsverschlechterung, Proteinurie
Serologie (seriell nach Transplantation)	Nachweis von Alloantikörpern post TX (CX, PRA)
Diagnostische Biopsie	
Immunhistochemie	C _{4d} -Ablagerungen in den PTC
Pathohistologie	Transplantat-Glomerulopathie, kapilläre Monozyten-Ansammlung
Elektronenmikroskopie	Lamellierung kapillärer Basalmembranen

Abkürzungen: CX = Crossmatch; PRA = Panel-reaktive Antikörper; PTC = peritubuläre Kapillaren

denen Kompartimenten der Transplantatniere, i. e. Glomeruli (Transplantat-Glomerulopathie), Tubuli (Tubulusatrophie), Interstitium (interstitielle Fibrose) und Gefäße (Transplantat-Vaskulopathie). Die Läsionen der CAN sind in der Banff-97-Klassifikation beschrieben und werden nach definierten Kriterien eingeteilt und graduiert (*Racusen et al., Kidney Int 55: 713, 1999*). Bemerkenswert ist die in Protokollbiopsiestudien beschriebene hohe Inzidenz (prognostisch ungünstiger) chronischer Läsionen bereits in der Frühphase nach Transplantation (bis 50 % nach wenigen Monaten). Der CAN liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Dieses umfasst immunologische („chronische Abstoßung“) und nicht-immunologische Schädigungsmechanismen. Letztere betreffen Spenderorgan-Vorschaden, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Rekurrenz der Grunderkrankung oder Infektionen (z. B. Polyoma). Verschiedene Faktoren können isoliert oder meist kombiniert eine chronische Dysfunktion bedingen. Ihre Erforschung und die Entwicklung individualisierter therapeutischer Strategien nimmt heute einen zentralen Stellenwert in der Transplantationsmedizin ein (*Übersicht: Pascual et al., N Engl J Med 346: 580, 2002*).

Definition der chronischen Abstoßung

Der Begriff „chronische Abstoßung“ beschreibt eine durch vorwiegend immunologische Schädigungsmechanismen bedingte chronische Transplantatdysfunktion und impliziert damit eine mögliche therapeutische Effizienz gezielter immunsuppressiver Maßnahmen. Die besondere diagnostische Herausforderung bei chronischer Transplantatdysfunktion besteht in der Tatsache, dass die erwähnten pathogenetisch unterschiedlichen (immunologische und nicht-immunologische) Mechanismen zu einem klinisch und morphologisch relativ einheitlichen Bild führen. Bezüglich der involvierten immunologischen Mechanismen legen klinische und experimentelle Untersuchungen nahe, dass, ebenso wie bei der akuten Abstoßung, sowohl zelluläre als auch humorale Immun-

reaktionen zur Entwicklung chronischer Transplantatschäden beitragen können. Einerseits weisen Protokollbiopsiestudien auf eine Bedeutung zellulärer Immunität hin. So zeigten Shishido und Mitarbeiter (*J Am Soc Nephrol 14: 1046, 2003*) in seriellen Protokollbiopsien eine Assoziation zwischen dem Auftreten rezidivierender subklinischer zellulärer Abstoßungen und dem Auftreten chronischer Läsionen der CAN. Andererseits gibt es zunehmend Hinweise, dass B-Zell-/Alloantikörper-medierte Immunmechanismen eine wesentliche Rolle in der Genese der chronischen Abstoßung spielen dürften (*Übersicht: Joosten et al., Transpl Int 16: 137, 2003*).

Diagnose der chronischen humoralen Abstoßung

Alloantikörper und chronisches Transplantatversagen: Zahlreiche serologische Studien weisen auf eine Bedeutung von Alloantikörpern in der Genese eines chronischen Transplantatversagens hin (*Übersichten: McKenna et al., Transplantation 69: 319, 2000; Joosten et al., Transpl Int 16: 137, 2003*). Serologische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei bis zu 60 % der Nierentransplantatempfänger nach Transplantation Alloantikörper detektiert werden können. Der Nachweis von Alloantikörpern erfolgt mit unterschiedlichen Methoden, welche mit unterschiedlicher Sensitivität den Nachweis Spender-spezifischer Reaktivitäten oder sog. Panel-Reaktivitäten (PRA; „panel reactive antibody“) zur Abschätzung des Ausmaßes einer Alloimmunisierung erbringen. Die klinischen Ergebnisse vorliegender Studien sind eindrucksvoll. So sind, oft bereits in der Frühphase nach Nierentransplantation nachweisbar, Alloantikörper eng mit dem Auftreten einer chronischen Transplantatdysfunktion (bzw. Transplantatverlust) assoziiert. Neben Antikörpern gegen HLA-Klasse-I-Antigenen wird auch Anti-HLA-Klasse-II-Antikörpern eine besondere Bedeutung in der Pathogenese der chronischen humoralen Abstoßung zugeschrieben. Zudem gibt es Hinweise auf eine klinische Bedeutung von Antikörpern gegen Nicht-HLA-Antigene (*Übersichten:*

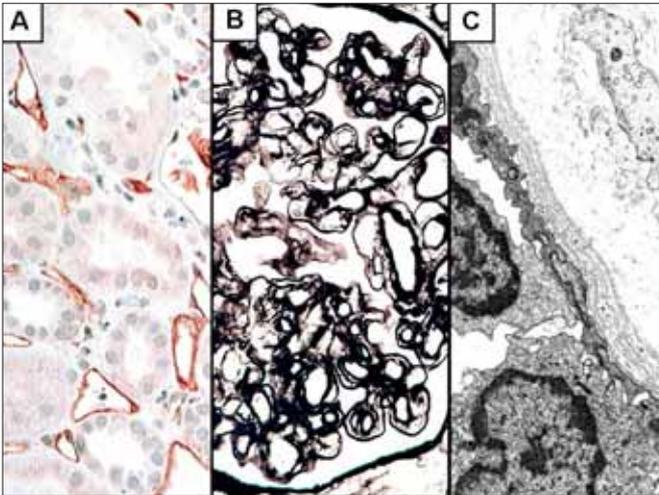


Abb. 1: Pathologie der chronischen humoralen Abstoßung. (A) Immunhistochemie: C_{4d}-Ablagerungen in den peritubulären Kapillaren. (B) Methenamin-Silber-Färbung: Basalmembran-Verdoppelungen in den glomerulären Kapillaren – Transplantat-Glomerulopathie. (C) Elektronenmikroskopie: Lamellierung der Basalmembran in einer peritubulären Kapillare

McKenna et al., *Transplantation* 69: 319, 2000; Joosten et al., *Transpl Int* 16: 137, 2003). Leider enthalten die meisten der klinischen/serologischen Studien keine Information über die morphologischen Läsionsmuster im Transplantat, wodurch ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen zirkulierenden Alloantikörpern und chronischem Transplantatschaden nur postuliert werden kann. Trotzdem legen diese Untersuchungen eine bedeutende pathophysiologische Bedeutung einer B-Zell-Alloreaktivität nahe.

C_{4d} – ein Marker für die chronische humorale Abstoßung: In etwa 30 % der aufgrund chronischer Dysfunktion durch-

geführten Nierentransplantatbiopsien kann der Nachweis linearer Ablagerungen des C₄-Komplementspaltprodukts C_{4d} in den peritubulären Kapillaren (PTC) erbracht werden (Mauyyedi et al., *J Am Soc Nephrol* 12: 574, 2001; Regele et al., *J Am Soc Nephrol* 13: 2371, 2002). **Abbildung 1A** zeigt den immunhistochemischen Nachweis peritubulärer C_{4d}-Ablagerungen bei einem Patienten mit C_{4d}-positiver CAN. Der Befund einer C_{4d}-Ablagerung in Nierentransplantaten ist für die akute Antikörper-mediierte Abstoßung mehrfach beschrieben, und die Bedeutung von C_{4d} als hochspezifischer diagnostischer Marker ist für diese Abstoßungsform gut etabliert (Übersichten: Feucht, *Am J Transplant* 3: 646, 2003; Terasaki, *Am J Transplant* 3: 665, 2003; Böhmig und Regele, *Transpl Int* 16: 773, 2003). In einer (nicht publizierten) klinischen Analyse von etwa 200 Patienten mit biopsierter chronischer Transplantatdysfunktion beobachteten wir einen besonders ungünstigen klinischen Verlauf bei C_{4d}-positiven Empfängern. Diese Ergebnisse unterstreichen die klinische Bedeutung von C_{4d} als Marker für eine prognostisch ungünstige, immunologisch aktive Form der CAN. Allerdings ist eine kritische Beurteilung der C_{4d}-Färbung bedeutsam. So können granuläre (im Gegensatz zu linearen) peritubuläre C_{4d}-Ablagerungen eine Immunkomplex-GN, z. B. eine membranösen GN im Transplantat, anzeigen.

Histopathologie der chronischen humoralen Abstoßung:

In einer retrospektiven Studie konnten wir in einem Kollektiv von 213 Patienten mit biopsierter chronischer Transplantatdysfunktion (73 Patienten waren C_{4d}-positiv, 140 negativ) zeigen, dass C_{4d}-Ablagerungen am Endothel von peritubulären Kapillaren (PTC) mit charakteristischen Läsionen der Basalmembranen (BM) in Glomerula (**Abbildung 1B**) und PTC (**Abbildung 1C**) assoziiert sind. Die in beiden ▶

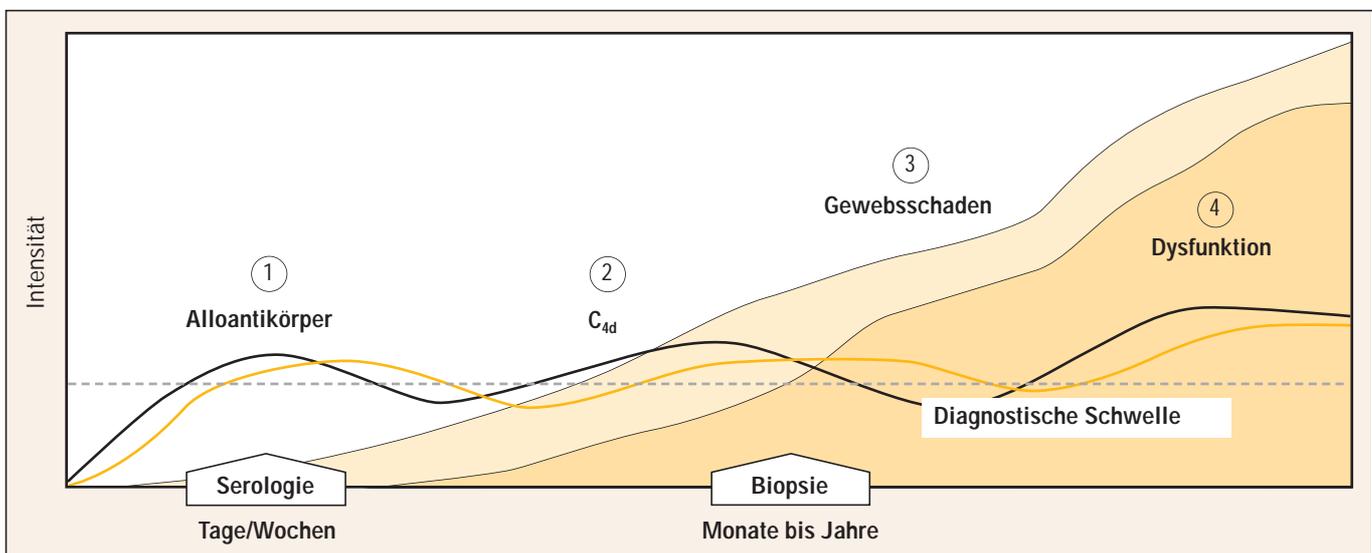


Abb. 2: Die 4 Stadien (1–4) der chronischen humoralen Abstoßung

Tabelle 2: Therapie der chronischen C_{4d}-positiven humoralen Abstoßung

Strategie	Patientenzahl (Design)	Präsentation	Ergebnis	Autor
Tac/MMF	4 (unkontrolliert)	C _{4d} -positive CAN, Kreatinin: 3,3–5,4 mg/dl	DSA-Reduktion, klinische Stabilisierung	Teruvath, 2001
Tac/(MMF)	11 (unkontrolliert)	C _{4d} -positive CAN, Kreatinin: 1,4–5,8 mg/dl	keine Modulation von PRA-Reaktivitäten, Progredienz der Dysfunktion	Schwarz, in press
IA mit Protein A	1	C _{4d} -positive CAN, Tac/MMF-refraktär, Kreatinin: 3,2 mg/dl (Proteinurie: 10 g/24 h)	trotz effizienter PRA- Reduktion kein Rescue	Schwarz, in press
IVIg	1	C _{4d} -positive CAN, Kreatinin: 2,6 mg/dl	DSA-Reduktion, klinische Stabilisierung	Akalin, 2005

Abkürzungen: CAN = „chronic allograft nephropathy“; DSA = „donor-specific antibodies“; IA = Immunadsorption; IVIG, = intravenöses Immunglobulin

Lokalisationen nachweisbare Aufsplitterung der BM wird in den Glomerula als chronische Transplantat-Glomerulopathie bezeichnet. Beide kapillären Läsionen werden in der histologischen Diagnostik bereits seit langem als Resultat einer (allerdings nicht näher bezeichneten) immunmedierten Endothelzellschädigung angesehen (Yilmaz et al., *Transplantation* 60: 1314, 1995). Der Nachweis von C_{4d}-Ablagerungen am Endothel legt nun nahe, dass eine endotheliale Alloantikörperbindung und die eventuell resultierende Komplementaktivierung einen wichtigen Mechanismus der chronischen Abstoßung darstellen könnten. Dass die C_{4d}-Ablagerungen der Entwicklung morphologischer Läsionen in den Kapillaren vorausgehen, unterstützt die Vermutung einer kausalen Bedeutung von Alloantikörpern in der chronischen Abstoßung (Regele et al., *J Am Soc Nephrol* 13: 2371, 2002).

Verlauf in Stadien: Nach derzeitigem Stand der Literatur kann folgendes Modell der Pathogenese einer chronischen humoralen Abstoßung vorgeschlagen werden (**Abbildung 2**): (1) In einer Erstphase kommt es (eventuell subklinisch) zu einer Bildung von in der Zirkulation nachweisbaren Antikörpern gegen Transplantat-Alloantigene, vor allem HLA-Antigene. (2) Die Bindung dieser Antikörper triggert die Aktivierung des klassischen Komplementwegs, sodass (oft fluktuierend) das Komplementspaltprodukt C_{4d} als Marker eines humoralen Abstoßungsgeschehens, v. a. auch in der Spätphase, nachweisbar ist. Eine Alloantikörperbildung kann initial subklinisch auftreten. Subklinische C_{4d}-Ablagerungen hingegen sind, wie in einer großen multizentrischen Protokollbiopsiestudie gezeigt, selten (Mengel et al., *Am J Trans-*

plant 5: 1050, 2005). Tatsächlich ist C_{4d} in der Regel mit einer akuten oder bereits chronischen Dysfunktion assoziiert. (3) Im weiteren Verlauf führt dieser Prozess zu einem histologisch nachweisbaren Gewebsschaden. (4) Letztlich kommt es, oft erst nach Jahren, zu einer manifesten chronischen Transplantatdysfunktion (**Abbildung 2**). Es ist dabei zu beachten, dass zum Zeitpunkt der biopsischen Verifizierung des bereits eingetretenen (akkumulierten) chronischen Schadens die verursachenden Antikörper nicht mehr nachweisbar sein können.

Therapie der chronischen humoralen Abstoßung

Tacrolimus und MMF: In einer rezent publizierten unkontrollierten Analyse von Theruvath und Mitarbeitern (*Transplantation* 72: 77, 2001) wurde der Effekt einer Therapieumstellung auf Tacrolimus/MMF in einer kleinen Kohorte von Patienten mit biopsisch verifizierter C_{4d}-positiver CAN untersucht. Bei allen vier evaluierten Transplantatempfängern konnte dabei nach Therapieumstellung eine Reduktion spenderspezifischer Alloantikörper sowie eine Stabilisierung der Transplantatfunktion beobachtet werden.

Weiters wurde in einer rezenten Analyse von Lederer und Mitarbeitern (*Clin Transplant* 19: 168, 2005) eine Reduktion einer spenderspezifischen Anti-HLA-Alloantikörper-Produktion unter einer Initialtherapie mit MMF gezeigt.

Es gibt aus großen prospektiven Analysen Hinweise für einen im Vergleich zu Cyclosporin A günstigen Effekt von Tacrolimus auf die Langzeitfunktion und das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten (Mayer, *Transplant Proc* 34:1491, ►

2002; Vincenti et al., *Transplantation* 73: 775, 2002; Jurewicz, *Nephrol Dial Transplant* 18, Suppl 1: i7, 2003). Allerdings wurde in keiner dieser Analysen der Einfluss von Tacrolimus auf Alloantikörper-Synthese bzw. chronische humorale Abstoßungsprozesse untersucht. Positive Effekte einer Tacrolimustherapie könnten durch unterschiedliche Mechanismen bedingt sein. So konnte z. B. in einer Protokollbiopsiestudie für Tacrolimus, möglicherweise bedingt durch eine reduzierte Expression von TGF- β , im Vergleich zu Cyclosporin A eine geringere Zunahme des Fibrosegrades und damit assoziiert eine geringere Abnahme der GFR im Langzeitverlauf gezeigt werden (Baboolal et al., *Kidney Int* 61: 686, 2002). Basierend auf den präliminären Ergebnissen von Theruvath und Mitarbeitern (*Transplantation* 72:77, 2001) haben wir an unserem Zentrum (AKH Wien) bei 11 Patienten mit chronischer Transplantatdysfunktion und C_{4d}-positiver CAN in einer späten Biopsie einen Tacrolimus-Switch und, sofern nicht ohnehin bereits Teil der Basistherapie, einen MMF-Switch durchgeführt (Schwarz et al., *Wien Klin Wochenschr*, 2005, in press). Bei 5 Patienten fanden sich zudem Zeichen einer subklinischen akuten Abstoßung. Diese Patienten erhielten zusätzlich eine „anti-zelluläre“ Abstoßungstherapie, in der Regel Hochdosis-Steroide. Serielle serologische Analysen ergaben keinen Hinweis auf einen Effekt der Therapieumstellung auf Anti-HLA-Klasse-I- oder -Klasse-II-Alloreaktivitäten über 1 Jahr Beobachtungszeit. Enttäuschend war zudem der Befund einer weiteren progredienten Verschlechterung der Transplantatfunktion (Dialysepflicht bei 4 Patienten) auch nach Therapieumstellung. Eine wesentliche Schwäche unserer Analyse, wie auch der Studie von Theruvath et al. (*Transplantation* 72:77, 2001), ist, neben geringer Fallzahl, das nicht-kontrollierte Studien-Design. Letztlich kann nur eine prospektive (z. B. multizentrische) Studie die tatsächliche Effizienz einer Tacrolimus/(MMF)-Umstellung klären.

Alternative Strategien: Die Effizienz alternativer Therapiestrategien bei der chronischen humoralen Abstoßung ist bislang ungeklärt. Für die akute humorale Abstoßung ist eine therapeutische Effizienz der Apheresetherapie, i. e. Plasmapherese oder Immunadsorption, belegt. Es kann allerdings, mangels entsprechender Studien, nur spekuliert werden, dass eine Apheresetherapie auch das Fortschreiten der chronischen humoralen Abstoßung beeinflussen könnte. Bei einem Patienten mit bereits fortgeschrittener Tacrolimus/MMF-refraktärer chronischer humoraler Abstoßung mit ausgeprägter Transplantat-Glomerulopathie und hochgradiger Proteinurie haben wir eine Immunadsorptionstherapie mit Protein A als Rescue-Therapie eingesetzt (Schwarz et al., *Wien Klin Wochenschr*, 2005, in press). Trotz effizienter Alloantikörper-Reduktion konnten wir jedoch den progredienten schweren Verlauf nicht aufhalten und der Patient wurde innerhalb kur-

zer Zeit dialysepflichtig. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass auch hocheffiziente Strategien zur Antikörper-Elimination bei bereits fortgeschrittener chronischer Organdysfunktion ineffektiv sein dürften. Womöglich ist ein frühzeitiger Einsatz antihumoraler Therapien, z. B. auf Basis von Protokollbiopsien oder serologischen Tests, entscheidend. Letztlich kann die Effizienz der Apheresetherapie nur in einer kontrollierten Analyse geklärt werden. In Anbetracht der publizierten Effizienz bei Empfänger-Desensibilisierung oder Abstoßungstherapie (Jordan et al., *Am J Transplant* 2: 691, 2002; Casadei et al., *Transplantation* 71: 53, 2001) könnte eine Therapie mit Hochdosis-IVIG (intravenöses Immunglobulin) eine potenziell erfolgversprechende Option darstellen. Rezent wurden in einem anekdotischen Fall einer chronischen humoralen Abstoßung die Reduktion Spender-spezifischer Alloantikörper und eine Verbesserung der Transplantatfunktion durch eine IVIG-Therapie beschrieben (Akalin et al., *Transplantation* 79: 257, 2005). ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Während die Bedeutung der akuten Abstoßung als Transplantatverlustursache unter Einführung moderner hocheffizienter immunsuppressiver Strategien in den Hintergrund getreten ist, stellt heute das chronische Transplantatversagen eine kardinale Organverlust-Ursache dar. Die häufig damit assoziierte CAN beruht auf multifaktoriellen Schädigungsmechanismen und ist nicht ohne Weiteres mit chronischer Abstoßung gleichzusetzen. Der Begriff „chronische Abstoßung“ impliziert einen aktiven immunologischen Prozess und stellt nur eine der vielen Subentitäten der CAN dar. Für die Entwicklung kausaler, pathogenetisch orientierter Therapiestrategien ist es unerlässlich, aktive Immunprozesse möglichst frühzeitig zu identifizieren und zu klassifizieren. Rezente Ergebnisse weisen auf eine bedeutende Rolle eines Alloantikörper-medierten Gewebeschadens in der Genese der chronischen Abstoßung hin. Der oft frühe serologische Nachweis von Anti-HLA-Antikörpern, der biopsische Nachweis von Komplementspaltprodukten (C_{4d}) sowie bestimmte morphologische Läsionen, wie die Transplantat-Glomerulopathie, können diagnostisch wegweisend sein. Präliminäre Daten weisen auf eine besonders ungünstige klinische Prognose der C_{4d}-positiven CAN hin. Die therapeutische Effizienz einer Umstellung der Basistherapie auf Tacrolimus/MMF wurde in einer kleinen Fallserie berichtet. Die tatsächliche Effizienz dieser sowie anderer antihumoraler Strategien, wie Apherese oder Hochdosis-IVIG, muss jedoch in kontrollierten Studien evaluiert werden.

Pneumonie nach Nierentransplantation

ao. Univ.-Prof. Dr. Ojan Assadian¹, ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler²

¹ Klinische Abteilung für Krankenhaushygiene, Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Wien

² Klinische Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Pneumonien sind nach den Harmwegsinfektionen die häufigsten Infektionskrankheiten von Nierentransplantierten. Bei etwa 9% aller nierentransplantierten (NTX) Patienten tritt eine Pneumonie auf, die Mortalität wird mit bis zu 50% angegeben¹.

Die Inzidenz der Pneumonie von NTX-Patienten ist im Vergleich zu Herz- und Lungentransplantierten niedriger, nichtsdestotrotz ist sie jedoch ein wesentlicher Faktor für die Langzeitprognose dieser Patientenpopulation². So sind die häufigsten infektbedingten Todesursachen bei NTX-Patienten in abfallender Reihenfolge Pneumonie, Sepsis, Peritonitis und Meningitis³.

Wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie sind neben Immobilisation, langer Spitalsaufenthalt, Mangelernährung, Urämie, Hyperglykämie und Immunsuppression durch andere Infektionen wie EBV, HSV, HCV oder HIV⁴ insbesondere das Ausmaß der notwendigen immunsuppressiven Therapie. Zunehmend werden auch ältere Patienten transplantiert, sodass neben der Vielzahl von begünstigenden Risikofaktoren auch das Alter als prädisponierender Faktor an Bedeutung gewinnt.

Grundsätzlich sind Transplantations-Patienten für dieselben Infektionen empfänglich wie die restliche Bevölkerung auch. In der Regel handelt es sich hierbei um exogene Infektionen mit üblichen viralen oder bakteriellen Erregern. Hinzu kommen aber Infektionen, die in Zusammenhang mit dem jeweiligen Ausmaß der Immunsuppression stehen. Ansonsten relativ wenig pathogene Erreger können oft über eine endogene Infektion („Reaktivierung“) zu Pneumonien führen, die nach wie vor eine wesentliche Ursache für die Mortalität bei Transplant-Patienten darstellen.



ao. Univ.-Prof. Dr.
Ojan Assadian



ao. Univ.-Prof. Dr.
Stefan Winkler

Zeitpunkt des Auftretens

Neben der Unterscheidung zwischen exogenen und endogenen Infektionen spielt auch der zeitliche Zusammenhang mit der Transplantation eine wesentliche Rolle. Generell können drei Zeiträume definiert werden, die ein typisches Infektionsmuster aufweisen: der 1. Monat nach NTX, der 2. bis 6. Monat und nach dem 6. Monat nach Transplantation.

Infektionen im 1. Monat nach Transplantation: Infektionen in diesem Zeitraum stehen zumeist im Zusammenhang mit diversen postoperativen Problemen. Häufig sind diese nosokomialen Pneumonien bakterieller Natur mit typischen Spitalskeimen, worauf natürlich bei der oft empirischen antimikrobiellen Therapie Bedacht genommen werden muss. Gram-negative Erreger, *Staphylococcus aureus* und in manchen Zentren *Legionella* spp. sind von Bedeutung. Die wichtigsten viralen Infektionen treten bereits in den ersten Wochen nach erfolgter Transplantation auf und sind zumeist Reaktivierungen latenter Infektionen. An vorderster Stelle stehen hier Infektionen durch das *Herpes simplex*-Virus (HSV), daneben können auch solche mit *Varicella/Zoster*-Virus (VZV) vorkommen⁵. Die höchste Inzidenz fungaler Infektionen erfolgt in den ersten 2 Monaten nach Transplantation. Frühe fungale Infektionen werden in der Regel durch *Candida* spp. (Harntrakt oder Darm bzw. zentralvenöser Katheter mit parenteraler Ernährung als Quellen) oder exogene *Aspergillus* spp. verursacht. *Aspergillus*-Infektionen sind gewöhnlich aggressiver und präsentieren sich häufig als Pneumonie oder ZNS-Infektionen mit entsprechend hoher Mortalität.

Infektionen zwischen dem 2.–6. Monat nach Transplantation: In dieser Periode sind opportunistische Infektionen ►

Tabelle 1: Differenzialdiagnose der Pneumonie bei Nierentransplant-Patienten

Bakterielle Erreger	Pilze	Viren
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Zytomegalie-Virus
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Influenza-Virus
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Aspergillus spp.</i>	Parainfluenza-Virus
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Adenovirus
Gram-negative Pneumonie		Respiratory Syncytial Virus
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Coxiella burnetti</i>		
<i>Nocardia spp.</i>		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		

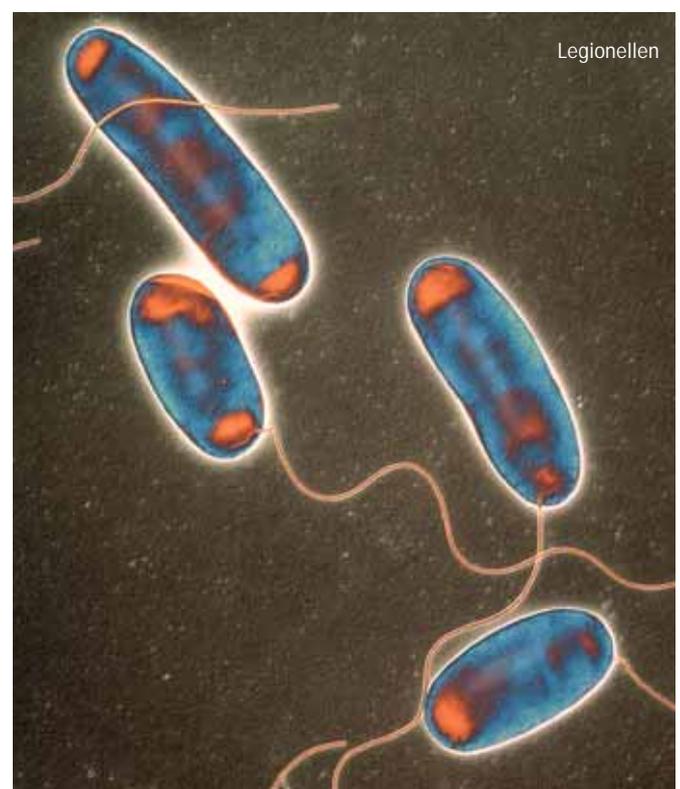
häufig. Zu den wichtigsten viralen Infektionen zählen das Zytomegalie-Virus (CMV). Bakterielle Infektionen können in Abhängigkeit von Lebens- oder Speisegewohnheit insbesondere durch *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Salmonella spp.* und *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen werden. Die Inzidenz der Tuberkulose bei NTX-Patienten ist abhängig von der regionalen Endemizität, wobei sie in Entwicklungsländern wesentlich höher ist als in Industriestaaten. Sie kann bis zu 15 % betragen. Die meisten Fälle treten innerhalb der ersten 6 Monate nach erfolgter Transplantation auf, jedenfalls nicht später als nach dem ersten postoperativen Jahr. Die wichtigste parasitäre Infektion in dieser Periode, ebenfalls eine opportunistische Infektion, ist die Pneumocystis-Pneumonie (PcP; früher *Pneumocystis carinii*-Pneumonie) durch *Pneumocystis jiroveci* (früher *P. carinii*).

Infektionen nach dem 6. Monat nach Transplantation: In dieser Periode hängt das Risiko einer Pneumonie von der Immunlage des Patienten ab. Erfahrungsgemäß zeigen etwa 80 % der Patienten eine gute Nierentransplantatfunktion und stehen unter Standardimmunsuppression. Die Ätiologie der Infektionen dieser Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von denen der übrigen Bevölkerung. Die so genannten „Community-acquired“-Pneumonien sind demnach im Wesentlichen durch Pneumokokken verursacht, die natürlich im Rahmen einer empirischen antimikrobiellen Therapie unbedingt „abgedeckt“ sein müssen. In erster Linie sind somit β -Laktam-Antibiotika Therapeutika der Wahl einer Initialbehandlung. Etwa 10 % der Transplantations-Patienten haben jedoch chronische Infektionen, insbesondere viraler Genese und wiederum 10 % zeigen eine schlechte Transplantatfunktion und benötigen oft hohe Dosen an Immunsuppressiva. Entsprechend steigt das Risiko einer oft lebensbedrohlichen opportunistischen Infektion. Insgesamt sind jedoch Infektionen in dieser Periode wesentlich seltener als in den ersten beiden Perioden. Infektionen durch *Pneumocystis jiroveci* werden ab dem 6. Monat auch ohne Prophylaxe nur selten gesehen.

Bakterien, Pilze, Viren

Tabelle 1 beinhaltet die Differenzialdiagnose der Erreger, die bei Nierentransplantations-Patienten übliche „Community-acquired“-Pneumonien verursachen können, aber auch opportunistische Erreger, die im Rahmen der Immunsuppression eine besondere Rolle spielen. Der Schlüssel zum Management einer Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten ist die rasche Identifikation des Erregers und eine zielgerichtete Therapie. Patienten mit einer bakteriellen Pneumonie haben typischerweise eine kurze Dauer der Symptome und präsentieren sich mit produktivem Sputum, der einen hohen Anteil neutrophiler Granulozyten aufweist, und der Prädominanz eines pathogenen Erregers.

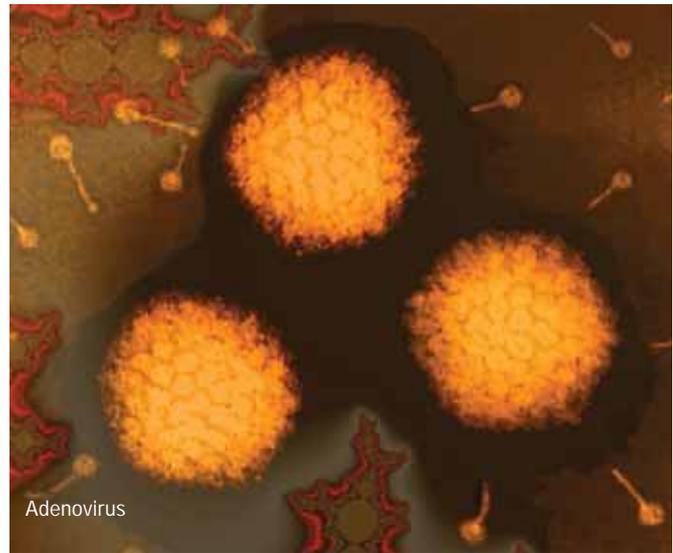
Pneumokokken-Pneumonie: präsentiert sich mit Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Husten und pleuralem Schmerz. Das C/P zeigt typischerweise Verschatt-



tungen. In 40 % der Patienten findet man pleurale Exsudate. Eine Symptom-Dauer von 3 Wochen und diffuse Infiltration im C/P sind für diese Patienten sehr untypisch.

Legionellen: Die Häufigkeit der Legionärserkrankung hängt von der epidemischen Situation ab, ist aber bei immunkompromittierten Patienten nicht selten. Die radiologische Darstellung ist variabel und reicht von fokalen Infiltraten, Lungenabszessen bis zu pleuralen Verschattungen. Die häufigste pathogene Spezies ist *Legionella pneumophila*, hier besonders die Serogruppe 1. Zur Diagnose steht ein *L. pneumophila*-SG-1-Antigennachweis aus dem Harn zur Verfügung. An eine Legionellose muss bei jedem Patienten mit interstitieller Pneumonie und schwerem Husten gedacht werden, der rapide intensivpflichtig wird.

***Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie (PcP):** Ein reduzierter Immunstatus des nierentransplantierten Patienten erhöht die Prädisposition für eine *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie (vormals *Pneumocystis carinii*-Pneumonie). Nahm man bis vor einigen Jahren noch an, dass es sich dabei um eine rein endogene opportunistische Infektion handelt, so haben in letzter Zeit molekularbiologische Untersuchungen mittels PCR zeigen können, dass auch asymptomatische Personen den Erreger, der nun endgültig zu den Pilzen zu rechnen ist, ausscheiden können. Grundsätzlich kommt somit auch eine exogene Übertragung als Ursache einer PcP in Frage, was durch das gehäufte Vorkommen im Sinne von Mikro- oder Mini-Epidemien untermauert wird. Es ist dennoch bemerkenswert, dass Patienten mit PcP häufig einen positiven *Pneumocystis jiroveci*-Nachweis aus der BAL aufweisen, aber einen negativen Befund aus Sputum. Eine solche Konstellation lässt wieder auf eine endogene Infektion schließen. Die Inzidenz der PcP liegt im Schnitt bei 5 %, allerdings zeigen Studien eine große Zentrums-Variabilität und zeitliche Häufungen vergleichbar mit Ausbruch-Mustern werden immer wieder berichtet. Insgesamt beobachtet man weltweit einen generellen Inzidenzanstieg, wobei noch unklar ist, ob es sich bei dieser Beobachtung um eine tatsächliche Zunahme der PcP-Fälle, z. B. im Rahmen von neuen hochpotenten Immunsuppressiva, oder um eine Folge der verbesserten Diagnostik handelt. Eine PcP tritt zumeist zwischen dem 4. und 6. Monat nach Nierentransplantation auf, sehr selten später. Oft ist die PcP mit anderen Infektionen, insbesondere immunsuppressiven Infektionen wie CMV, HCV oder Tuberkulose vergesellschaftet. Die Symptome sind Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Fieber und ein nicht-produktiver Husten, der sich langsam entwickelt. Das C/P zeigt häufig bilaterale diffuse Infiltrate in der perihilären Region, oft sind die Infiltrate aber unspezifisch beziehungsweise können selten auch unauffällige Befunde vorkommen. Hier ist bei Verdacht die Durchführung einer



Computertomographie entscheidend. Eine Hypoxämie ist häufig und kann schwere Grade annehmen. Auf Grund der schlechten Prognose, die PcP zeigt auch bei intensivtherapeutischer Behandlung eine Mortalität von 50 %, muss der Patient bis zur Diagnosesicherung schon bei Verdacht eine empirische Therapie, in der Regel mit einer Trimethoprim/Sulfonamid-Kombination, erhalten.

Mittel der Wahl zur Prophylaxe einer PcP bei Transplant-Patienten ist Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) p. o. in einer täglichen Dosis von 80/400 mg oder 160/800 mg jeden zweiten Tag für die Dauer von 4–6 Monaten nach Transplantation. Patienten, die TMP-SMX nicht tolerieren, z. B. wegen Allergie oder unerwünschten Nebenwirkungen, können Dapson 100 mg oral erhalten, allerdings sind Methämoglobinämie und Hämolyse bei Vorliegen eines Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels möglich⁶. Inhalation von Pentamidin ist eine andere Option⁷. Beide Alternativsubstanzen sind allerdings weniger effektiv als TMP-SMX, und Erkrankungsdurchbrüche wurden berichtet. Die dritte Option ist Atovaquon, das oral in einer Dosierung von 750–1.500 mg täglich einzunehmen ist⁸⁻⁹. Atovaquon wurde zur Behandlung nicht-akuter PcP erfolgreich eingesetzt und wird in den letzten Jahren zunehmend zur Prophylaxe eingesetzt. Als Nebenwirkung können Ausschläge auftreten, die jedoch gut toleriert werden.

Influenza-Virus und das Respiratory Syncytial Virus: Respiratorische Viren, die auch in der übrigen Bevölkerung Atemwegsinfektionen hervorrufen, können auch beim nierentransplantierten Patienten Pneumonien hervorrufen. Hierzu gehören insbesondere das Influenza-Virus und das Respiratory Syncytial Virus (RSV). Es wird vermutet, dass der häufige Kontakt der Patienten mit Kindern oder großen Menschenansammlungen das Risiko der Übertragung deutlich steigert. Zunehmend erkennt man eine häufige Anzahl ►

an Transplantations-Patienten, die schwere Komplikationen mit dem RSV entwickeln. Ein tiefer respiratorischer Infekt ist zudem meist mit einem Infekt des oberen Respirationstraktes begleitet. Es entwickeln sich Fieber, Husten und Dyspnoe. Der häufigste radiologische Befund ist eine diffuse interstitielle Verschattung, aber lobäre Infiltrate und pleurale Effusionen wurden ebenfalls beschrieben.

Zytomegalie-Virus (CMV): Das Zytomegalie-Virus (CMV) verursacht schwere interstielle Pneumonien bei Nierentransplantations-Patienten. Die interstitielle Pneumonie durch CMV ist zugleich die schwerste Komplikation, mit der höchsten Mortalität. Fieber, Kurzatmigkeit, Hypoxämie und diffuse Infiltrate im C/P sind typische Befunde. Eine Proben-gewinnung durch BAL oder eine Lungenbiopsie sind notwendig, um die Diagnose zu sichern. CMV kann mit anderen Erregern, insbesondere *Pneumocystis jiroveci* koexistieren. Man kann drei Muster der Infektion unterscheiden: primäre Infektion, Reaktivierung und Superinfektion. Bei Nierentransplantations-Patienten erfolgt eine Primärinfektion, wenn infizierte Zellen des Spenders über das Transplantat in den Empfänger gelangen. Mehr als 50 % der Patienten ent-

wickeln eine klinisch manifeste Erkrankung, die sich als Pneumonie, Enterokolitis oder Enzephalitis präsentiert. Eine Reaktivierung erfolgt, wenn bei einem Empfänger, bedingt durch Immunsuppression, eine latente Infektion reaktiviert wird. Superinfektionen entstehen, wenn beide, der Donor und der Empfänger, mit unterschiedlichen CMV-Genotypen infiziert sind. CMV hat 4 wichtige Effekte bei Transplantations-Patienten: 1. Symptome einer Infektionserkrankung, 2. Leukopenie und herabgesetzte zellvermittelte Immunität, 3. akute und chronische Transplantat-Abstoßung, 4. herabgesetzte Langzeitüberlebensrate der Patienten. CMV kann eine breite Palette an Organmanifestationen verursachen. Die typische Präsentation der Erkrankung beinhaltet Mononukleose-artige Symptome wie Fieber, Übelkeit, Arthralgien, Myalgien, Leukopenie, milde atypische Lymphozytose und milder Anstieg der Transaminasen. Eine seltene und besonders schwer zu behandelnde Komplikation ist die bei NTX-Patienten außerordentlich seltene Retinitis.

Die Diagnose der CMV kann am besten durch Nachweis der Virämie mittel PCR oder Gewebsbiopsie erfolgen. Typischerweise werden Antikörperbestimmungen durchgeführt, diese haben aber nur geringen diagnostischen Wert, da die Anwe-

senheit von Antikörpern nicht zwangsläufig eine floride Infektion beweist. Die Behandlung erfolgt mit Ganciclovir.

Adenoviren: Infektionen durch Adenoviren sind eine wichtige Ursache für Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten. Bei Empfängern solider Transplantatorgane infiziert das Virus häufig auch das Transplantat selbst. Daneben rufen sie aber auch respiratorische Infekte, Hepatitis, Enzephalitis sowie eine hämorrhagische Zystitis und Gastroenteritis hervor. Respiratorische Infekte durch Adenoviren sind gekennzeichnet durch Husten, Fieber, Pharyngitis und Rhinorrhö. Die Symptome dauern etwa 3–5 Tage an. Ein häufiger Kontakt mit Menschenmengen in geschlossenen Räumen erhöht das Risiko einer Adenovirusinfektion. Die Erkrankung kann auch beim nierentransplantierten Patienten selbstlimitierend verlaufen, aber aggressive Verläufe sind insbesondere in den ersten 6 Monaten nach Transplantation beschrieben worden. Radiologisch finden sich häufig fleckige, milchglasartige Verschattungen in den unteren Lungenfeldern. Die meisten Menschen werden mit Adenoviren in den ersten Jahren des Lebens infiziert. Der Serotyp des Adenovirus und die Art der durch sie hervorgerufenen Erkrankungen sind eng vergesellschaftet mit dem Alter der Patienten. Bei immunsupprimierten Patienten sind insbesondere die Typen 5, 31, 34, 35 und 39 für Pneumonien verantwortlich. Eine disseminierte Verlaufsform hat eine besonders hohe Mortalität, mit über 70 %. Die Diagnose wird durch elektronenmikroskopische Untersuchung des Gewebes oder der Gewebekultur, Nachweis der DNA durch PCR oder einem 4fachen Titeranstieg im Serum während der Erkrankungsphase gestellt. Die virale Kultur wird auf einem Monolayer menschlicher Epithelzellen durchgeführt, wobei sich ein typischer zytopathischer Effekt nach 72 Stunden zeigt. Die Diagnose kann mittels Immunhistochemie gesichert werden. Die meisten Adenovirusinfektionen sind selbstlimitierend und bedürfen nur einer symptomatischen Therapie. In schweren Fällen hat sich jedoch bisher keine Therapie als effizient herausgestellt, anekdotische Berichte melden Erfolge mit Cidofovir, Ribavirin und Ganciclovir.

Immunprophylaxe vor Nierentransplantation

Damit Infektionen vermieden werden, ist eine Immunprophylaxe für Patienten, die vor einer Nierentransplantation stehen, wichtig. Erwachsene vor einer Transplantation sollten die im Impfplan vorgeschriebenen Impfungen abgeschlossen haben und zusätzlich gegen Pneumokokken, Hepatitis B und Influenza geimpft werden. Grundsätzlich sollte die Immunisierung vor der Transplantation erfolgen, da im Anschluss an die Transplantation durch die notwendigen Immunsuppressiva der Erfolg eines Impftiter-Aufbaus reduziert sein kann. In solchen Fällen kann es evtl. notwendig sein, höhere Dosen für die Immunprophylaxe zu verwenden. Für Nierentransplantations-Pa-

tienten sollten keine Lebendvakzinen eingesetzt werden, da die Gefahr einer Infektion durch den Impfstamm besteht. Dies gilt besonders für Masern, Mumps und Röteln. Sollte es notwendig sein, können jedoch Vakzinen mit inaktivierten Viren eingesetzt werden, dabei muss der Patient jedoch darauf hingewiesen werden, dass unter Umständen der notwendige Impfschutz nicht erreicht werden kann bzw. die Effektivität der Impfung geringer ist.

Eine Revakziniierung gegen Pneumokokken sollte zumindest alle 5 bis 6 Jahre erfolgen. Hat ein Patient den vollständigen Zyklus der Hepatitis-B-Impfung (3 Teilimpfungen) vor seiner Transplantation nicht abgeschlossen, so sollte die weite Impfung nach dem vorgesehenen Zeitintervall nach der Transplantation fortgesetzt werden. Eine jährliche Influenza-Impfung sollte immer im Herbst erfolgen. Obwohl eine Vakzine gegen VZV für Kinder zugelassen ist, gibt es keine zugelassene Impfung für Transplant- oder Dialyse-Patienten. An einer solchen Impfung wird derzeit gearbeitet, ebenso wie an Impfungen gegen CMV und EBV. ■

NEPHRO Spot

Die Pneumonie ist beim Nierentransplantierten die zweithäufigste Infektionskrankheit, verbunden mit beträchtlicher Mortalität. Während in der postoperativen Phase nach NTX nosokomiale Pneumonien durch Problemkeime wie Gramnegative Erreger und *Staphylococcus aureus* von Bedeutung sind, entspricht das bakterielle Erregerspektrum bei guter TX-Funktion in weiterer Folge dem der übrigen Bevölkerung. Durch die iatrogene Unterdrückung der zellulären Immunität kommt es zu einer erhöhten Inzidenz viraler Pneumonien, z. B. durch CMV, wie auch zum Auftreten von opportunistischen Pilz-Infektionen, z. B. durch *Pneumocystis jiroveci*.

¹ Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37:1363-1368.

² Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, Giacomoni A, Berliti S, Tzoracoletherakis E, Testa G, Benedetti E. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002; 16:450-454.

³ Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000; 2542-2590.

⁴ Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-236.; Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741-1751.

⁵ Patel R. Infections in patients with kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:901-952.

⁶ Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:1467-1471.

⁷ Saukkonen K, Garland R, Koziel H. Aerosolized pentamidine as alternative primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in adult hepatic and renal transplant recipients. *Chest*. 1996; 109:1250-1255.

⁸ Meyers B, Borrego F, Papanicolaou G. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis with atovaquone in trimethoprim-sulfamethoxazole-intolerant orthotopic liver transplant patients: a preliminary study. *Liver Transplant*. 2001; 7:750-751.

⁹ Colby C, McAfee S, Sackstein R, Finkelstein D, Fishman J, Spitzer T. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24:897-902.

Malignome und Nierentransplantation



ao. Univ.-Prof.
Dr. Bruno Watschinger

ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien

Innerhalb von 50 Jahren hat sich die Nierentransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einer weit verbreiteten, etablierten Methode der Nierenersatztherapie entwickelt. Gleichzeitig kam es zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Transplantationsergebnisse mit einem beachtenswerten Anstieg der Patienten- und Transplantat-Überlebenszeiten. Dies ist wesentlich der Verbesserung der Immunsuppression und der Reduktion von Abstoßungsreaktionen zuzuschreiben. Durch die Verlängerung der Transplantatfunktion haben sich viele klinisch relevante Probleme nun in Richtung Spätkomplikationen verschoben. Besonders das Auftreten von Malignomen ist eine unerwünschte Begleiterscheinung des sonst eindrucksvollen Langzeiterfolges der Organtransplantation.

Die Gesamtinzidenz von Malignomen übertrifft bei Organtransplantierten jene der Normalbevölkerung um das 3 bis 5fache. Die Häufigkeit ist jedoch für unterschiedliche Tumorarten sehr variabel. Während Hauttumore mit Ausnahme des Melanoms eine bis zu 25fach höhere Inzidenz aufweisen und ein 10- bis 15fach gesteigertes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome oder andere Karzinome (Lippen, Vulva, Perineum, Zervix, Niere, Ureter und Blase) beobachtet wird, ist das Auftreten von Lun-

gentumoren, Melanomen, Prostata- oder Mammakarzinomen vergleichsweise nur gering vermehrt (etwa um das 2- bis 3fache). Die kumulative Prävalenz von Tumoren nimmt in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer signifikant zu. Bei Hauttumoren beträgt die Langzeit-Inzidenz (nach 20 Jahren) etwa 50 % in Regionen mit wenig Sonnenexposition, während sie bei erhöhter Sonnenexposition bis auf 80 % ansteigt. Bei den in der Zukunft zu erwartenden Verbesserungen des Transplantat- und Patientenüberlebens ist mit einer weiteren Zunahme der Problematik von Tumoren bei transplantierten Patienten zu rechnen.

Pathogenese von Transplantations-assoziierten Malignomen

Prinzipiell sind 3 Arten der Entstehung von Malignomen bei Nierentransplantierten zu unterscheiden (**Abbildung 1**):

De-novo-Tumore nach der Transplantation: De-novo-Tumore unter immunsuppressiver Therapie sind die häufigste Malignomursache nach Nierentransplantation.

Rekurrenz von Tumoren nach der Transplantation: Die Rekurrenzrate von Malignomen ist sehr gering. Wie aus den größten Registern (OPTN/UNOS und ANZDATA Registry) hervorgeht, beträgt sie lediglich 0,05 bis 0,09 %. Diese niedrige Rate ist durch die sorgfältige Empfängerauswahl und das Einhalten vorgeschlagener Wartezeiten nach einer Tumorbehandlung zu erklären (**Tabelle 1**). Als einfache Regel gilt eine 2-jährige Wartezeit nach Malignomen. Ausnahmen stellen In-situ-Karzinome, Basaliome und zufällig entdeckte kleine Nierentumore dar, die keiner Wartezeit bedürfen. Bei Patienten mit kolorektalen Tumoren, Melanomen und Mammakarzinomen sollte eine längere Wartezeit eingehalten werden.

Transmission von Tumoren des Spenders: Die Transmission eines Tumors vom Spender ist mit 0,012 % ein noch selteneres Ereignis. Allerdings ist für einzelne Malignome ein erhöhtes Transmissionsrisiko bekannt. Daher sollten Spender mit bestimmten Tumoren in der Anamnese (**Tabelle 2**) vermieden werden.

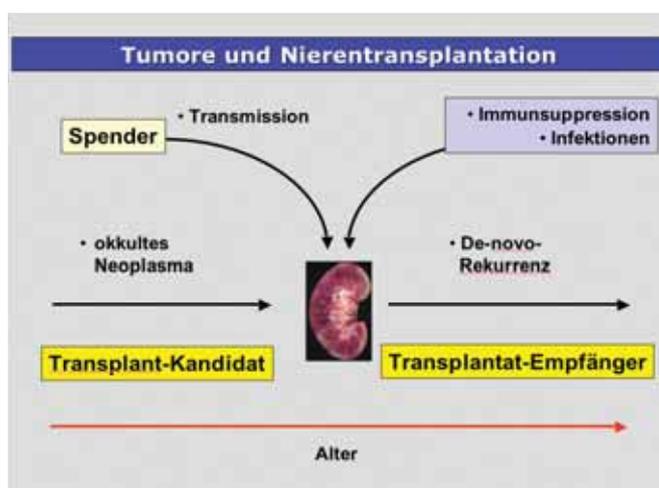


Abb. 1: Tumore und Nierentransplantation

Tabelle 1: Wartezeit zwischen erfolgreicher Tumortherapie und Transplantation

Keine	Zufallsbefund bei Nierenzellkarzinom, In-situ-Karzinome, Basalzell-Karzinom der Haut
2 Jahre	fast alle Tumoren
> 2 Jahre	Melanom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom

Risikofaktoren für Malignome nach Nierentransplantation

Das Auftreten von Malignomen nach Nierentransplantation wird durch bekannte Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Nikotin- oder Analgetika-Abusus, aber auch durch genetische Faktoren, virale Infektionen sowie die Art und Intensität der Immunsuppression begünstigt.

Tumoranamnese: Ein Tumor vor der Transplantation stellt einen Risikofaktor für De-novo-Tumore nach der Transplantation dar. 7,8 % der Patienten mit Tumoranamnese (vs. 3,1 % ohne spezifische Anamnese) entwickeln nach Nierentransplantation einen De-novo-Tumor, nach Herztransplantation ist der Prozentsatz noch höher (15,3 vs. 9,7 %). Auch zytotoxische Therapien vor der Nierentransplantation (z. B. Cyclophosphamid) erhöhen das Risiko einer Tumorentstehung.

Alter: Den Einfluss des Alters auf die Malignomentstehung nach Nierentransplantation zeigt die Statistik der *Collaborative Transplant Study*, in der etwa 175.000 Patienten erfasst sind. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Patientenalter und der kumulativen Tumorzinzidenz. Fünf Jahre nach der Transplantation besteht bei über 60-jährigen Patienten im Vergleich zu Patienten, die jünger als 30 Jahre alt sind, eine etwa 10fach erhöhte Malignomhäufigkeit.

Nikotin- oder Analgetika-Abusus: Vor allem bei Patienten mit langjährigem Phenacetin-Abusus ist das Risiko für Urothelkarzinome nach Transplantation deutlich gesteigert. Zigarettenrauchen steigert nach Transplantation das Risiko für die Entwicklung eines Bronchuskarzinoms.

Genetische und geographische Faktoren: Eine genetische Prädisposition bei der Tumorentstehung lässt sich davon ableiten, dass bei bekannter Anamnese für ein invasives Malignom das Risiko für einen zweiten invasiven Tumor erhöht ist. Auch das gehäufte Auftreten von Mehrfachtumoren bei transplantierten Patienten unterstützt die Annahme von genetischen Faktoren bei der Tumorentstehung. Einzelne genetisch bedingte, seltene renale Erkrankungen (z. B. Hippel-Lindau-Syndrom, Wiskott-Aldrich Syndrom, Drash-Syn-

drom) sind mit einem erhöhten Risiko für Tumore nach Nierentransplantation assoziiert.

Neben genetischen Faktoren sind möglicherweise auch geographisch bedingte Einflüsse für Abweichungen der Malignomhäufigkeit verantwortlich. Japan weist eine hohe Inzidenz gastrointestinaler Tumoren auch bei Transplantierten auf, in Saudi-Arabien findet man gehäuft Kaposi-Sarkome, anogenitale Karzinome und Lymphome, in Südostasien hepatozelluläre Karzinome (bei endemischem Vorkommen von HBV und HCV). In der kaukasischen Bevölkerung Australiens sind Hauttumoren signifikant häufiger als in anderen Erdteilen.

Virale Infektionen: Viele Studien haben enge Assoziationen und kausale Zusammenhänge zwischen chronischen Virusinfektionen und malignen Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten gezeigt. Es sind oft ausgewählte Infektionen, die zu besonderen Tumoren prädisponieren (*Tabelle 3*).

- *Epstein-Barr-Virus (EBV)* ist bei transplantierten Patienten häufig mit Lymphomen assoziiert. Bei immunkompetenten Personen bleibt die Infektion von B-Zellen durch dieses Herpesvirus meist asymptomatisch, da sie durch T-Zellen kontrolliert und supprimiert wird. Unter dem Einfluss von Immunsuppression kommt es hingegen zu einer unkontrollierten, virusinduzierten B-Zell-Proliferation und im schlimmsten Fall zur Entwicklung einer malignen Differenzierung. Als negative Einflussfaktoren sind aggressive immunsuppressive Schemata, die auch die Gabe von Antikörpern inkludieren, zu nennen. Vor allem die Intensität und Dauer der Immunsuppression scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Das Risiko, ein Lymphom zu erleiden, ist im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten, bleibt aber auch in den Folgejahren konstant erhöht. Es muss daher auch spät nach der Transplantation mit einer kumulativen Zunahme der Lymphom-Häufigkeit gerechnet werden.

- *Humanes Herpesvirus Typ 8* ist mit der Entwicklung von Kaposi-Sarkomen nach Transplantation assoziiert. Auch hier scheint ein negativer Einfluss einer Antikörpertherapie (Induktions- oder Abstoßungstherapie) zu bestehen.

- *Chronische Hepatitis-Infektionen* weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auf. ▶

Tabelle 2: Tumore mit erhöhtem Transmissionsrisiko

• Melanom	• Nieren-Ca
• Choriocarcinom	• Colon-Ca
• Lymphom	• Glioblastoma multiforme
• Lungen-Ca	• Medulloblastom
• Mamma-Ca	• Hirntumore mit Shunts (ventriculoperitoneal oder -atrial)

Tabelle 3: Viren, die mit Malignomen nach Transplantation assoziiert sind

Epstein-Barr-Virus (EBV)	▶	Lymphom
Humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV8)	▶	Kaposi-Sarkom, Lymphom
Humane Papillomaviren (HPV)	▶	Zervix-, Vulva-, Peniskarzinom
HPV 58	▶	Mb. Bowen
HPV 8, 19	▶	Hauttumore
HPV 16, 20	▶	Haut- und Tonsillenkarzinome
Hepatitis C (HCV)	▶	hepatozelluläres Karzinom
Hepatitis B (HBV)	▶	hepatozelluläres Karzinom

Daher sollten HBV- und HCV-positive Patienten regelmäßig auf das Vorhandensein maligner Veränderungen untersucht werden.

Behandlung von Tumoren nach Nierentransplantation

Die Behandlung von Tumoren nach Nierentransplantation erfordert meist die enge Kooperation von Spezialisten unterschiedlicher Fachrichtungen und eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten. Neben internistischen Maßnahmen (z. B. Änderung der Immunsuppression, Chemotherapie, antivirale Therapien) ist oft auch eine chirurgische Sanierung und/oder Strahlenbehandlung erforderlich. Trotz der Häufigkeit des Auftretens von Tumoren nach Transplantation liegen keine großen kontrollierten Studien zur Therapie vor. Über die Art der Therapie muss daher für jeden einzelnen Patienten, meist nur gestützt auf eigene oder berichtete Erfahrungen und Fallberichte, entschieden werden.

Änderungen der Immunsuppression: Änderungen der Immunsuppression passieren immer vor dem Hintergrund einer erhöhten Gefahr von Abstoßungsreaktionen. Im Einzelfall muss daher der Nutzen einer Änderung einem möglichen Verlust der Transplantatfunktion gegenübergestellt werden und je nach Gesamtprognose des Patienten über Beibehaltung oder Reduktion der immunsuppressiven Medikation entschieden werden. Als lebensverlängernde (-rettende) Maßnahme muss in manchen Fällen auch die Beendigung der Immunsuppression und Aufgabe des Transplantates diskutiert werden.

Reduktion der Immunsuppressions-Dosis: Bei Auftreten von Malignomen, vor allem bei fortgeschrittenen, hochmalignen oder massiven Tumoren wird die Intensität der Immunsuppression üblicherweise verringert. Manchmal ist diese Reduktion zur Behandlung der Tumorerkrankung bereits ausreichend. Aus dem Israel-Penn-Tumor-Register ist bekannt, dass z. B. bei Posttransplant-Lymphomen die Reduktion der Immunsuppression als alleinige Maßnahme zu einer kompletten Remission führen kann. Bei PTLDs kommt in Abhängigkeit vom klinischen Bild meist eine Kombination unterschiedlicher Therapien zur Anwendung (z. B. Verminderung der Intensität der Immunsuppression, Chemothera-

pie, Strahlentherapie, chirurgische Exzision, antivirale Therapien). Bei EBV-induziertem PTLD können auch Gancyclovir, Valacyclovir oder Acyclovir beziehungsweise Antikörpertherapien, die gegen B-Zellen gerichtet sind (z. B. Anti-CD20-mAb-Rituximab) versucht werden.

Wechsel der immunsuppressiven Medikation: Beim Kaposi-Sarkom kann die Reduktion der Immunsuppression erfolgreich sein. Es ist allerdings auch ein Beispiel dafür, dass die Änderung der Medikation bzw. des Angriffspunktes der Immunsuppression eine Erfolg versprechende Therapie sein kann. In einer heuer erschienenen Studie berichteten Stallone et al. über komplette Remissionen von Kaposi-Sarkomen bei 15 Patienten nach dem Ersatz von Cyclosporin-A durch Rapamycin. Mögliche Erklärungen für den Antitumoreffekt von Rapamycin sind sein Einfluss auf *Akt*, eine Serin- oder Threonin-spezifische Proteinkinase, die bei Kaposi-Sarkomen aktiviert ist. Eine weitere Erklärung für die Anti-Tumor-Effekte von Rapamycin ist seine Fähigkeit, die Angiogenese in Tumoren zu inhibieren. Ein Analogon der Substanz (CCI-779) wird derzeit in Phase-II-Studien bei Nierenzell-, Mamma- und Prostata-Karzinom getestet. ■

NEPHRO Spot

Malignome stellen eine wichtige Langzeitkomplikation nach Nierentransplantation dar. Die meisten Tumore entwickeln sich mehr als 5 Jahre nach der Transplantation. Bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Transplantationswarteliste sollten Hochrisikopatienten identifiziert werden (z. B. Patienten mit EBV-negativem Serostatus, Patienten mit Tumoranamnese) und ein regelmäßiges Monitoring aller Transplantationskandidaten beginnen. Präventionsmaßnahmen (z. B. Hepatitis-Impfung, Sonnenschutz etc.) sollten sehr früh begonnen werden. Nach der Transplantation ist in engmaschigen Abständen ein Tumor-Screening angezeigt, um Tumore rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Aufgrund der engen Assoziation zwischen der Intensität der Immunsuppression und dem Auftreten von Malignomen sollte zumindest aus onkologischer Sicht immer nach einer Minimierung der Immunsuppression getrachtet werden.

Nierentransplantation im Kindesalter



ao. Univ.-Prof.
Dr. Thomas Müller

ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Müller

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Eine Nierentransplantation ist die derzeit beste Nierenersatztherapie, die wir bei terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter anbieten können. Nur sie ermöglicht den Kindern eine optimale körperliche, psychische und soziale Rehabilitation.

Die terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter ist im Vergleich zum Erwachsenenalter ein extrem seltenes Ereignis mit einer jährlichen Inzidenz von 1–3 pro Million Einwohner. An der Wiener pädiatrischen Nephrologie werden durchschnittlich 10 Transplantationen pro Jahr durchgeführt.

Besonderheiten der pädiatrischen Nierentransplantation

Auf Grund eines Allokationsbonus im Eurotransplantsystem, der bis zum 15. Lebensjahr gilt, liegt die aktuelle Wartezeit bei 6–12 Monaten und ist somit um ein Vielfaches kürzer als bei erwachsenen Nierenempfängern. Dies soll eine möglichst kurze Dialysezeit ermöglichen, in der eine optimale Rehabilitation der Kinder nicht gewährleistet ist. Konsequenterweise besteht in der Pädiatrie, mit nationalen Unterschieden, ein sehr hoher Anteil an Verwandtenspenden (Kinderdialyse Wien 50–60 %), die auf Grund der guten Planbarkeit eine Dialysebehandlung oft gänzlich überflüssig machen (präemptive Transplantation). Folgende absolute Kontraindikationen gegen eine Nierentransplantation sind dabei zu beachten: unkontrollierte Infektion oder maligne Erkrankung und ein aktuelles positives Crossmatch.

Eine weitere Besonderheit ist eine hohe Rate an urologischen Fehlbildungen, die zum terminalen Nierenversagen im Kindesalter führen. Dies macht oft aufwändige urologische Korrekturen vor einer Transplantation notwendig, um das Organ nicht durch einen pathologischen Harntrakt zu gefährden. Auch hier ist die zeitliche Planbarkeit der Transplantation von großem Vorteil.

Die chirurgische Technik der Nierentransplantation bei Kindern unterscheidet sich nur unwesentlich von der bei Erwachsenen. Einzig bei sehr kleinen Patienten wird auf Grund der besseren Gefäßkongruenz eine Anastomose mit der distalen Aorta und Vena cava bevorzugt (**Abbildung 1**).

Es gibt experimentelle Daten, die darauf hindeuten, dass Kinder ein aktiveres Immunsystem haben. Auf Grund dieser Überlegung wird an einigen Zentren eine, vor allem in der Frühphase nach Transplantation, verstärkte Immunsuppression durchgeführt. An unserem Zentrum wird beispielsweise ein sequenzielles Schema angewandt, welches aus einer Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern, weiters aus Mycophenolat-Mofetil, Steroiden und Cyclosporin A/Tacrolimus besteht, mit der Besonderheit, dass die Kalzineurinhibitoren erst eingesetzt werden, wenn eine Transplantatfunktion etabliert ist. ▶

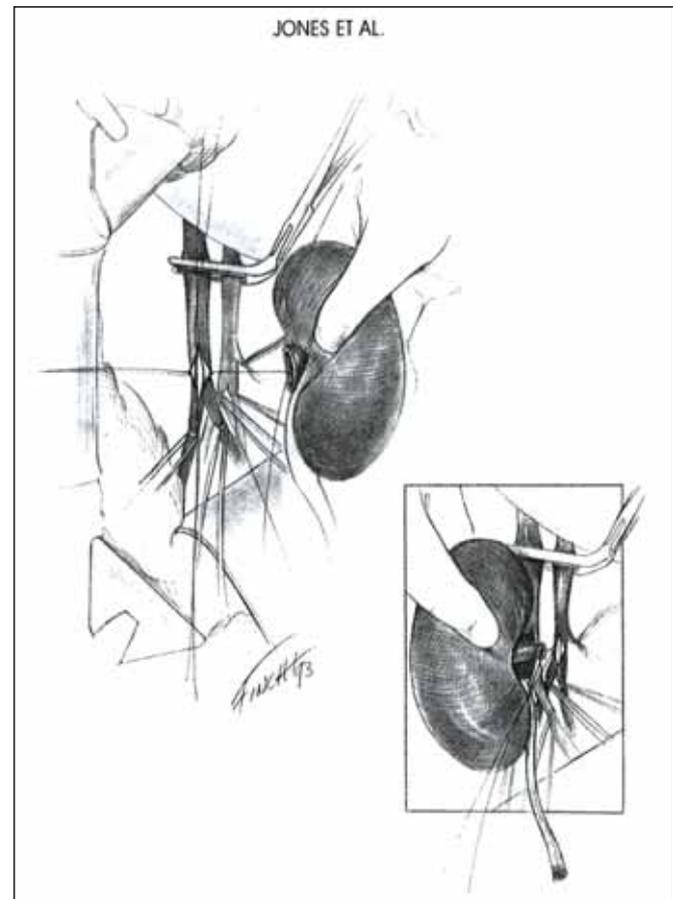


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Implantation eines Nierentransplantates mit hohem Anschluss an die distale Aorta und V. cava

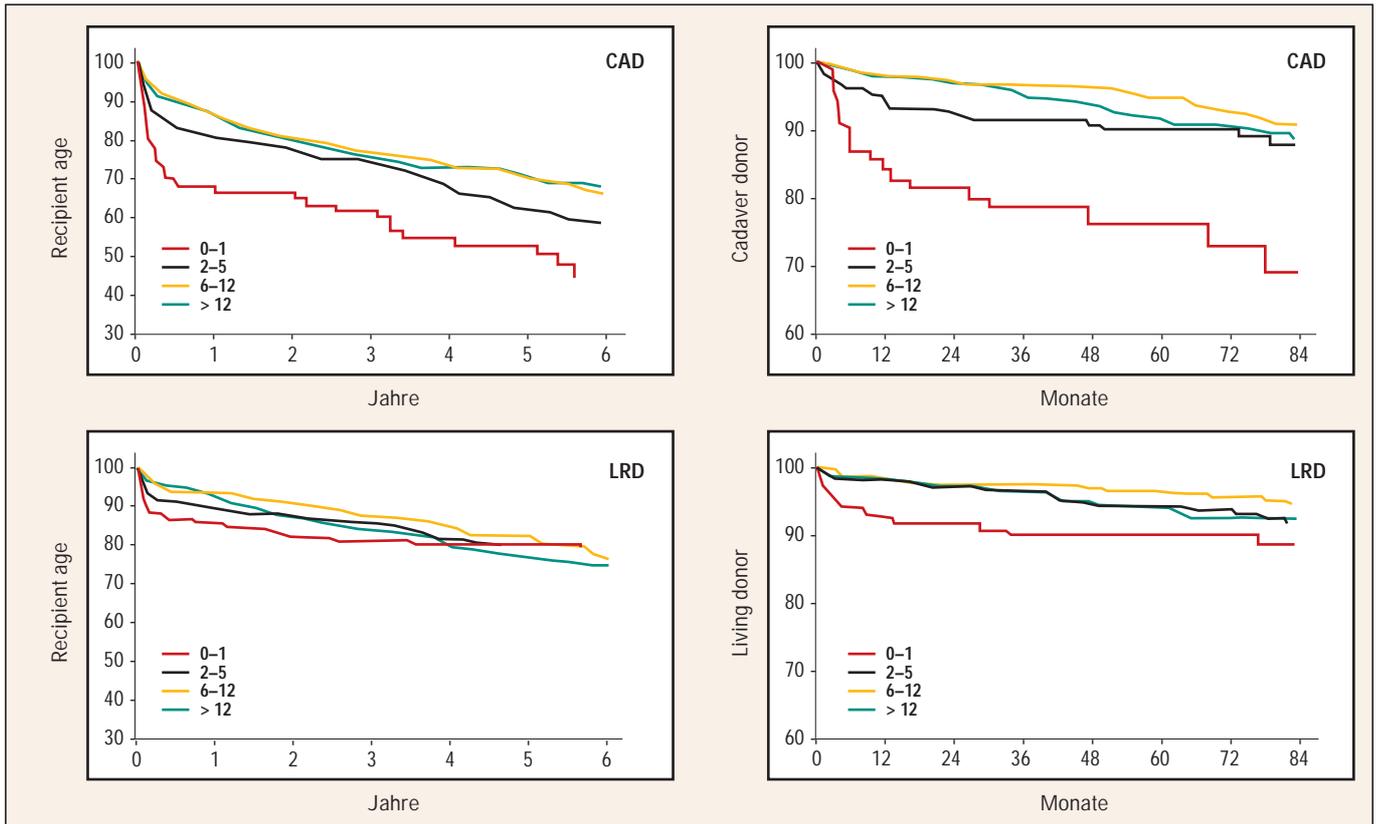


Abb. 2: 5-Jahres-Transplantatüberleben (linke Seite) und Patientenüberleben (rechte Seite) bei LRD-Empfängern und CAD-Empfängern unterteilt nach Alterskohorten (NAPRTCS-Daten 1987–1998; 2001 Pediatr. Transplantation)

Daten zur pädiatrischen Nierentransplantation

Die umfangreichste Datenbank über pädiatrische Nierentransplantation ist die NAPRTCS-Databank (North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study). Sie umfasst Daten von über 6.000 Nierentransplantationen bei Kindern in 146 Zentren in den USA, Kanada, Costa Rica und Mexiko. Im Weiteren werden Ergebnisse aus diesen Daten zitiert bzw. soweit vorhanden, eigene Ergebnisse berichtet.

Transplantat- und Patientenüberleben: Im 12. jährlichen Bericht der NAPRTCS werden für den Zeitraum von 1987 bis 1998 folgende Daten angegeben: 5-Jahres-Transplantatüberleben 72,5 % (80 % Empfänger von Verwandtenorganen [LRD], 65 % Empfänger von Leichenorganen [CAD]), 5-Jahres-Patientenüberleben 93,5 % (94,7 % LRD, 92 % CAD) (*Abbildung 2*). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Kohorten unterschiedlichen Alters bei Transplantation dargestellt. Hierbei fällt auf, dass Empfänger von 0–1 Jahr bei Verwendung eines Leichenorganes ein signifikant schlechteres Transplantat- sowie Patientenüberleben zeigen. Die Ergebnisse aus unserem eigenen Zentrum sind mit diesen Daten durchaus vergleichbar: 5-Jahres-Transplantatüberleben 78 % (83 % LRD, 74 % CAD), 5-Jahres-Patientenüberleben 92 % (93 % LRD, 90 % CAD). Auf Grund der oben angeführten Daten ist es derzeit unsere Politik, keine Empfänger unter 9 kg Körpergewicht zu transplantieren. In *Abbildung 3* sind

die Ursachen für Transplantatverlust und Todesursachen dargestellt.

Akute Abstoßungsreaktionen: Über den gesamten Zeitraum (1987–1998) kam es am Ende des 1. Jahres nach Transplantation bei 45 % der LRD-Empfänger und bei 60 % der CAD-Empfänger zu einer akuten Abstoßungsreaktion. Diese für „heutige“ Verhältnisse zugegebene hohe Zahl wird dadurch relativiert, dass es über die Jahre eine stetig sinkende Tendenz gab und in der Kohorte, die 1995/1996 transplantiert wurde, nur mehr 38 % der LRD-Empfänger und 45 % CAD-Empfänger eine Abstoßung erlitten haben. In dieser Publikation wurden nicht nur bioptisch gesicherte Abstoßungen gewertet, sondern auch klinische Abstoßungen. Der Transplantatverlust durch akute Abstoßungen betrug 16 %.

Wachstum: Minderwuchs ist ein Hauptproblem in der Betreuung chronisch niereninsuffizienter Kinder. Trotz guter Ergebnisse der pädiatrischen Nierentransplantation kommt es jedoch zu keinem befriedigenden Aufholwachstum nach Transplantation. Gründe dafür sind die chronische Steroidexposition sowie wahrscheinlich auch Veränderungen der Wachstumshormon/IGF-1-Achse. Überhaupt findet sich ein Aufholwachstum nur bei ca. 45 % der Kinder, die vor dem 5. Lebensjahr transplantiert wurden, bei allen anderen bleibt die Wachstumsretardierung bestehen. Der Einsatz von rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) nach Nierentransplantation bei Kindern unter 10 Jahren führt zu einem

signifikanten Aufholwachstum von plus 14,6 cm verglichen mit nur 6,6 cm bei Jugendlichen, was für einen frühen Einsatz dieser Therapie spricht. Am Ende des Längenwachstums, das bei Transplantierten erst zwischen 20 und 21 Jahren erreicht wird, besteht jedoch bei rhGH-behandelten Patienten immer noch ein Längenverlust von $-1,8$ Standardabweichungen, bei unbehandelten sogar $-2,6$ Standardabweichungen.

Soziale Rehabilitation: In den wenigen Langzeituntersuchungen, die über nierentransplantierte Kinder existieren, wird eine gute soziale und berufliche Situation der Patienten beschrieben. Eine Untersuchung eines großen Transplantationszentrums in den USA zeigt, dass 82 % „ehemaliger“ transplantierte Kinder berufstätig sind, 95 % geben ihren Gesundheitszustand mit „gut“ an und 82 % beschreiben sich als zumindest so zufrieden wie andere. 50 % der Befragten sind verheiratet und haben ein befriedigendes Sexualleben. In einer finnischen Studie zur schulischen Integration nierentransplantierte Kinder konnte gezeigt werden, dass diese Kinder ein mäßiges Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblem haben, sie schneiden aber bei einem generellen Test bezüglich Verhaltens- und Sozialproblemen vergleichbar mit gesunden Kindern ab.

Malignome: Maligne Erkrankungen nach Nierentransplantation werden mit einer Inzidenz von ca. 6 % bei Erwachsenen angegeben. Pädiatrische Transplantatempfänger weisen hingegen eine niedrigere Inzidenz von Malignomen von ca. 2 % auf, bei allerdings auffälliger Häufung bestimmter Neoplasien. So kommen Tumoren der Haut bei Kindern praktisch kaum vor, dagegen hat das Post-Transplant-Lymphom

NEPHRO Spot

Die Nierentransplantation ist die mit Abstand beste Nierenersatztherapie im Kindesalter und bietet eine optimale körperliche, psychische und soziale Rehabilitation. Die wesentlichen Unterschiede liegen in einer kurzen Wartezeit auf ein Transplantat, einem hohen Anteil von Verwandtenspenden, häufigen urologischen Fehlbildungen und in einer initial verstärkten Immunsuppression mit IL-2-Rezeptorantikörpern. Die Ergebnisse konnten in den letzten Jahren zunehmend verbessert werden. So liegt das 5-Jahres-Transplantatüberleben heute bei 70–85 %, das 5-Jahres-Patientenüberleben bei 90–95 %. Die Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach Transplantation beträgt ca. 30–40 %. Probleme in der Langzeitbetreuung sind ein ungenügendes Aufholwachstum, maligne Erkrankungen, vor allem Post-Transplant-Lymphome und ein hohes Maß an Incompliance bei jugendlichen Transplantatempfängern.

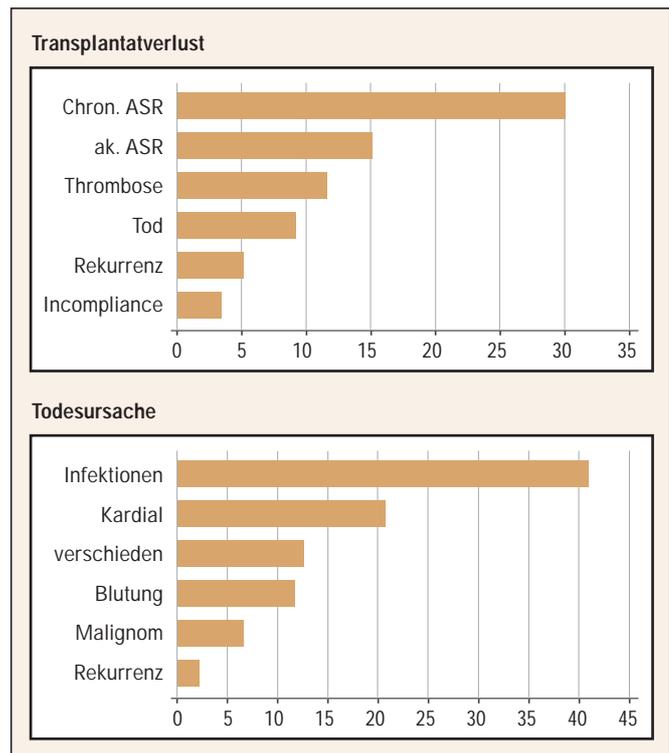


Abb. 3: Ursachen für Transplantatverlust und Todesursachen bei nierentransplantierten Kindern (NAPRTCS-Daten 1987–1998; 2001 Pediatri. Transplantation); Angaben in Prozent

(PTLD) eine Inzidenz zwischen 50 und 60 % aller Malignome. Die überwiegende Zahl dieser Patienten ist vor der Transplantation EBV-negativ und wird dann entweder durch ein EBV-positives Transplantat oder über eine Wildinfektion serokonvertiert. Immortalisation eines B-Zell-Klones zusammen mit dem Verlust an T-Zell-Funktion führen dann zur poly-, oligo- oder monoklonalen Proliferation und zur Tumorentstehung. Diese Tumoren können disseminiert oder im lymphatischen Gewebe lokalisiert auftreten oder nicht selten als intrarenale Lymphome im Transplantat. Der Manifestationszeitpunkt ist meist innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Der Einsatz potenter Immunsuppressiva, vor allem poly- und monoklonale Antikörper (ATG/ALG, OKT-3), begünstigen das Entstehen einer PTLD. Therapeutische Optionen sind Reduktion der Immunsuppression, Chemotherapie und Bestrahlung, wobei die Prognose mit 20 % Organverlust und 20 % Letalität dubios bleibt.

Compliance: Ein im Ausmaß wahrscheinlich unterschätztes Problem ist die Incompliance beim Einnehmen der immunsuppressiven Medikation. Die davon am stärksten betroffene Gruppe scheint die der jugendlichen Transplantierten zu sein. Die Literaturangaben schwanken hier „messbedingt“ zwischen 5 und 50 %. Tatsache ist jedoch, dass Jugendliche nach dem ersten Post-Transplant-Jahr die schlechtesten Funktionsergebnisse aller Altersgruppen aufweisen und einen ungewöhnlich hohen Anteil an späten, akuten Abstoßungen haben. Leider stehen uns derzeit nur ungenügende Methoden sowohl zur Identifizierung als auch zur „Behandlung“ dieses Problems zur Verfügung.

Nierentransplantation bei älteren Patienten

Ass.-Prof. Dr. Veronika Fabrizii

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Inzidenz und Prävalenz älterer terminal niereninsuffizienter Patienten sind während der letzten Jahrzehnte weltweit dramatisch gestiegen. Im Jahr 2000 waren in den USA bereits > 50 % aller dialysepflichtigen Patienten älter als 65 Jahre. Hohe Mortalitätsraten und schlechte Lebensqualität an der Dialyse machen die Nierentransplantation (NTX) auch für ältere Patienten zu einer attraktiven Alternative. Die Kluft zwischen Angebot und Bedarf an geeigneten Organen wächst jedoch stetig und die Lebenserwartung älterer Patienten ist per se kürzer als die jüngerer, wobei der Verlust eines Organs bei der älteren Population hauptsächlich durch den Tod des Empfängers eintritt.

European Senior Program (ESP) erweitert Spenderpool

1999 wurde im Bereich der Eurotransplant das „European Senior Program“ (ESP) initiiert. Ziel dieses Programms ist es, den Spenderpool durch die Verwendung von Organen älterer Spender zu vergrößern sowie die Wartezeit für ältere Nierenersatztherapiepflichtige Patienten zu verkürzen, um dadurch das Risiko zu reduzieren, auf der Warteliste zu versterben. Die Organvergabe folgt im ESP anderen Regeln als im regulären „EuroTransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS). Der wesentliche Unterschied zwischen ESP und ETKAS liegt im Altersmatch zwischen Spender und Empfänger. Patienten, die zum Zeitpunkt eines Organangebotes > 65 Jahre alt sind, haben entweder die Möglichkeit, nach dem ETKAS das Organ eines < 65-jährigen Spenders zu erhalten oder über das ESP altersgematcht transplantiert zu werden (*Tabelle 1*).

Einfluss des Empfängeralters auf Langzeitergebnisse

Nachdem auch an unserer Einrichtung das Alter nierenersatztherapiepflichtiger Patienten deutlich zugenommen hat, wurde der Einfluss des Empfängeralters auf Langzeitpatienten- und -organüberleben untersucht. Zwischen



Ass.-Prof. Dr.
Veronika Fabrizii

1.1.1993 und 31.12.2000 wurden in Wien > 600 Patienten älter als 50 Jahre zum Zeitpunkt der NTX transplantiert. Diese Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt, um das älteste Kollektiv (> 65 Jahre) mit 2 jüngeren Patientengruppen (50–59 Jahre und 60–64 Jahre) vergleichen zu können.

Vor der Aufnahme auf die Warteliste unterziehen sich die Patienten einem standardisierten Work-up, das alle Organsysteme erfasst. Den „clinical practice guidelines“ entsprechend müssen bei der Meldung zur NTX signifikante Erkrankungen fehlen oder saniert sein. Die wichtigsten Unterschiede zwischen den drei Gruppen zum Zeitpunkt der NTX sind in *Tabelle 2* dargestellt. Verschiedene Variaten waren zum Zeitpunkt der NTX signifikant unterschiedlich zwischen den einzelnen Altersgruppen: Hypertonie war in der ältesten Gruppe seltener als in den beiden jüngeren Gruppen, koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit traten in der ältesten Gruppe signifikant häufiger auf als in den Vergleichskollektiven. Retransplantationen und höhere Titer präformierter Anti- ▶

Tabelle 1: Allokationsmodus Eurotransplant

ETKAS (Spender < 65 J.)	ESP (Spender > 65 J.)
<ul style="list-style-type: none"> • HLA-MM • MM-Wahrscheinlichkeit • Wartezeit • Entfernung zwischen Spender- und Empfängerzentrum • national net kidney exchange balance • „high urgency“ 	<ul style="list-style-type: none"> • Wartezeit • blutgruppengleiches Organ • negatives Crossmatch • lokale Allokation (KIZ) • PRA < 5 %

Tabelle 2: Charakteristika zum Zeitpunkt der NTX in Abhängigkeit vom Empfängeralter

Empfängeralter	50–59,9 (%)	60–64,9 (%)	> 65 (%)	p-Wert
Hypertonie	275 (83,1)	102 (72,9)	100 (66,2)	< 0,001
KHK	70 (21,2)	44 (31,9)	59 (15,4)	< 0,001
pAVK	39 (11,8)	27 (19,4)	30 (20,1)	0,01
Frühere NTX	50 (14,9)	18 (12,8)	6 (4,0)	0,001
PRA >10%	66 (20,2)	31 (22,8)	17 (11,5)	0,05
Spenderalter	43,7 (±14,6)	45,1 (±15,3)	49,9 (±18,0)	< 0,01

Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Diabetes, GI-Erkrankungen, cAVK, COPD, CMP, VH-Flimmern, Klappenerkrankungen, Malignomen, BMI, Hepatitis B + C, CMV, Tbc

körper (PRA) waren bei den ältesten Patienten seltener. Das Spenderalter war in der Gruppe der > 65-jährigen Empfänger deutlich höher als in den beiden jüngeren Gruppen.

Patientenüberleben: Unerwünschte Ereignisse wie primäre Nichtfunktion (NF) und verzögertes Einsetzen der Transplantatfunktion (DGF) war in den drei Gruppen vergleichbar, ebenso Aufenthaltsdauer und Mortalität während des primären stationären Aufenthaltes. Das Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Entlassung war unabhängig vom Alter des Empfängers (*Tabelle 3*). Während des 5-jährigen Beobachtungszeitraumes starben 126 Patienten (20,1 %). 55 (16,4 %) in der Gruppe der 50–59-jährigen, 34 (24,1%) in der Gruppe der 60–64-jährigen und 37 (24,5 %) bei den ältesten Patienten ($p = 0,048$) (*Abbildung 1*). Sowohl in der Univariate- als auch in der Multivariatanalyse verstarben signifikant weniger Patienten in der jüngsten im Vergleich zur ältesten Gruppe, die Mortalitätsraten der 60–64-jährigen Patienten unterschieden sich allerdings nicht von denen der ältesten Gruppe. Vor allem das Spenderalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität (HR 1,02 pro Zunahme des Spenderalters um 1 Jahr). Daneben waren ein Body Mass Index > 28 kg/m², das Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit (KHK), gastrointestinaler (GI) Komorbiditäten, Kardiomyopathie (CMP) und eine kalte Ischämiezeit (KIZ) > 22 Stunden bedeutsam (*Tabelle 4*).

Organüberleben: In *Abbildung 2* ist das Organüberleben während eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren dargestellt. Zumindest in den ersten 3 Jahren nach Transplantation unterscheiden sich die Kaplan-Meier-Kurven nicht voneinander. Das relative Risiko des Organverlustes nach 5 Jahren betrug 1,28 für die > 65-jährigen Patienten im Vergleich zu den 50–60-Jährigen, hingegen 1,02 für die 60–64-Jährigen im Vergleich zur ältesten Gruppe. Auch für den Organverlust sind Spenderalter, KHK, GI-Komorbiditäten sowie das Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, vorangegangene Klappenoperationen und ein Mismatch im HLA-A-Lokus unabhängige Risikofaktoren. Wie zu erwarten, ist das Organüberleben für Patienten mit einem Lebendspender der Leichnientransplantation deutlich überlegen.

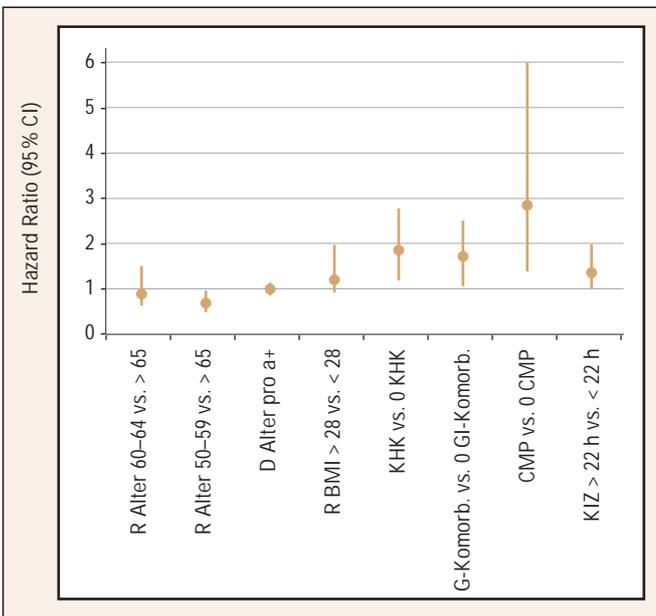
Einfluss des Spenderalters auf die Langzeitergebnisse

Im Rahmen des ESP wurden zwischen 1.1.99 und 31.12.2002 in Wien 103 > 65-jährige Patienten transplantiert. 57,3 % dieser Patienten erhielten ein altersgematchtes Organ (ESP-Gruppe), 42,7 % ein Organ eines < 65-jährigen Spenders (ETKAS-Gruppe). Die demographischen Daten sowie die Begleiterkrankungen unterschieden sich nicht zwischen diesen beiden Gruppen.

Tabelle 3: Kurzzeitüberleben nach NTX in Abhängigkeit vom Empfängeralter

Empfängeralter	50–59,9 (%)	60–64,9 (%)	> 65 (%)	p-Wert (Trend)
Primäre Nicht-Funktion (PNF)	22 (6,6)	8 (5,8)	11 (7,3)	0,87
Delayed Graft Function (excl PNF)	72 (23,2)	31 (23,9)	31 (22,3)	0,96
Tod während initialem Aufenthalt	14 (4,2)	5 (3,5)	5 (3,3)	0,67
Hospitalisierung (Tage median)	28	26	27	0,79
S-Kreatinin bei Entlassung (mg/dl)	1,57 (± 0,59)	1,48 (± 0,49)	1,48 (± 0,48)	

Tabelle 4: Risikofaktoren für Mortalität in Abhängigkeit vom Empfängeralter



ETKAS vs. ESP – Ergebnisse: Komplikationsraten während des initialen Krankenhausaufenthaltes (PNF, DGF, Abstoßungsreaktion, Tod, TX-Nephrektomie und Aufenthaltsdauer) waren in den beiden Gruppen vergleichbar (*Tabelle 5*). Lediglich das Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Entlassung war in der ESP-Gruppe signifikant höher als in der ETKAS-Gruppe ($p < 0,001$).

Während des Beobachtungszeitraumes von mehr als 5 Jahren verstarben 25 Patienten (12 in der ESP-Gruppe und 13 in der ETKAS-Gruppe, *Abbildung 3*). Die Todesursachen sind in *Tabelle 6* dargestellt. Der einzige unabhängige Risikofaktor für den Tod war die Retransplantation.

28 Patienten verloren das Transplantat (13 in der ESP-Gruppe, 15 in der ETKAS-Gruppe, *Abbildung 4*). Auch hier war der einzige Konfounder die Retransplantation. Akute

Abstoßungsepisoden traten bei 15 Patienten in der ESP-Gruppe und bei 12 Patienten in der ETKAS-Gruppe auf.

Diskussion: Nierentransplantation für Ältere

Die Anzahl älterer Dialysepatienten nimmt weltweit dramatisch zu, der Bedarf an Organen übersteigt allerdings die Zahl der zur Verfügung stehenden Organe deutlich. Dennoch ist die erfolgreiche Nierentransplantation auch für den älteren terminal niereninsuffizienten Patienten die Therapie der Wahl. Die Lebenserwartung beträgt bei 60–74-jährigen Patienten 6 Jahre an der Nierenersatztherapie, über 10 Jahre für den transplantierten Patienten. Vergleicht man die Lebenserwartung transplantierten Patienten mit der der österreichischen Allgemeinbevölkerung, so zeigt sich, dass eine Annäherung nur für Patienten älter als 65 Jahre besteht, was bedeutet, dass > 60-Jährige von einer Transplantation in Anbetracht der Lebenserwartung verglichen mit der Allgemeinbevölkerung am meisten profitieren. Entscheidend ist eine genaue und standardisierte Durchuntersuchung des Patienten vor der Meldung. Ebenso wichtig ist natürlich das regelmäßige Follow-up, um etwaige Komorbiditäten rechtzeitig zu erkennen und zu sanieren. Vor allem kardiovaskuläre Begleiterkrankungen erhöhen das Mortalitätsrisiko älterer Patienten beträchtlich. Um die Knappheit an Spenderorganen und das Mortalitätsrisiko für ältere Dialysepatienten auf der Warteliste zu reduzieren, wurde 1999 das Eurotransplant Senior Program ins Leben gerufen. Nieren von älteren Spendern, die noch vor kurzer Zeit wegen ihrer reduzierten Filtrationskapazität abgelehnt wurden, können unserer Erfahrung nach mit sehr guten Ergebnissen an ältere Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation vergeben werden. Vergleicht man die ▶

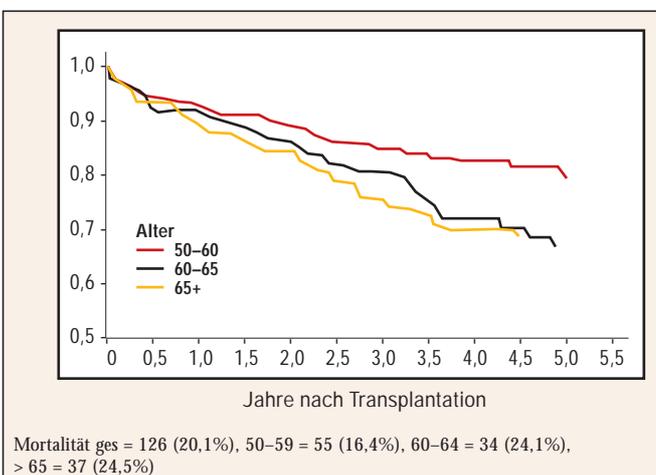


Abb. 1: Kumulatives 5-Jahres-Patientenüberleben nach NTX in Abhängigkeit vom Empfängeralter

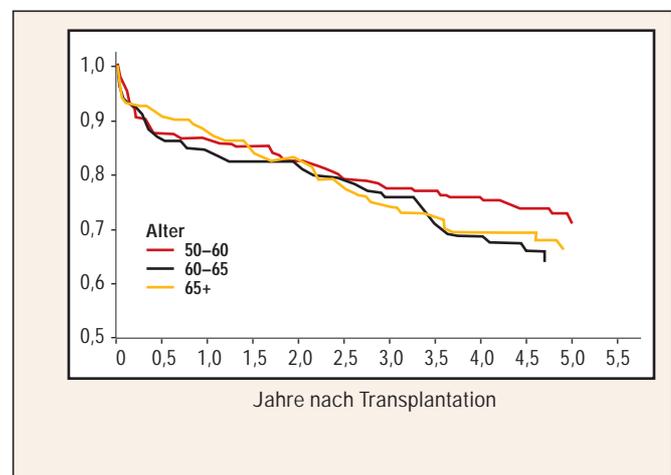


Abb. 2: Kumulatives 5-Jahres-Organüberleben nach NTX in Abhängigkeit vom Empfängeralter

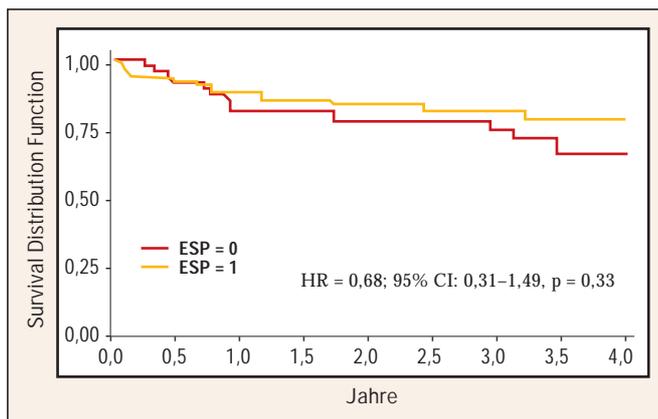


Abb. 3: Kumulatives 5-Jahres-Patientenüberleben nach NTX in Abhängigkeit vom Spenderalter

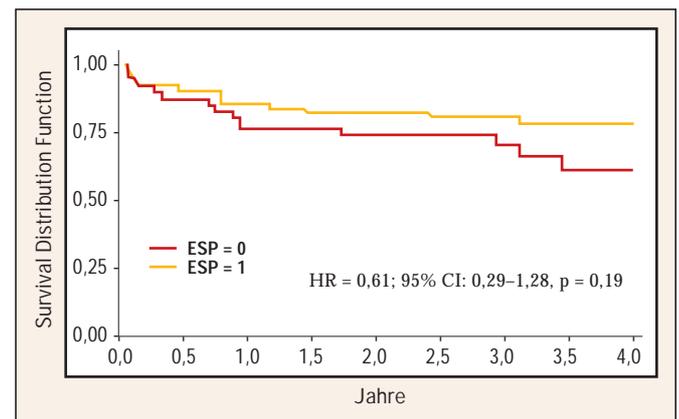


Abb. 4: Kumulatives 5-Jahres-Organüberleben nach NTX in Abhängigkeit vom Spenderalter

Ergebnisse des ESP mit dem ETKAS, so finden sich keine wesentlichen Unterschiede in Langzeit-Patienten- oder Organüberleben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es gegenwärtig nicht zulässig erscheint, älteren terminal niereninsuffizienten Patienten die Therapieoption der Nierentransplantation vor-

zuenthalten, wenn der potenzielle Empfänger genau durchuntersucht ist und etwaige signifikante Begleiterkrankungen saniert sind. Organe älterer Spender sind für diese Patientengruppe gut geeignet und verbessern Lebenserwartung und -qualität im Vergleich zur Dialysetherapie entscheidend. ■

Literatur bei der Verfasserin

Tabelle 5: Kurzzeitergebnisse ETKAS- vs. ESP-Allokation

	ESP (n = 59) (%)	ETKAS (n = 44) (%)	p-Wert
PNF	6 (10,2)	2 (4,6)	0,46
DGF	6 (10,2)	4 (9,1)	0,85
Akute ASR	12 (20,3)	10 (22,7)	0,96
Tod	3 (5,1)	1 (2,3)	0,64
TX-Nephrektomie	3 (5,1)	4 (9,1)	0,46
Aufenthaltsdauer (d)	27,3 (± 13,4)	30,5 (± 18,2)	0,32
Kreatinin bei Entlassung (mg/dl)	1,74 (± 0,59)	1,35 (± 0,38)	< 0,001

Tabelle 6: Todesursachen ETKAS vs. ESP

Todesursache	ESP (%)	ETKAS (%)	p-Wert
n	12	13	
Kardiovaskulär	4 (33,3)	2 (15,4)	
Infektiös	4 (33,3)	7 (53,8)	
Malignom	0	1 (7,7)	
Andere	4 (33,3)	3 (23,1)	0,43

ESP: Eurotransplant Senior Program;
ETKAS: EuroTransplant Kidney Allocation System

NEPHRO Spot

Die Anzahl terminal niereninsuffizienter Patienten nimmt weltweit deutlich zu. Ebenso wächst die Kluft zwischen Organbedarf und zur Verfügung stehender Organe beträchtlich. Sind ältere (über 65-jährige) Patienten gut durchuntersucht und etwaige signifikante Komorbiditäten (vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen) saniert, so unterscheiden sich Langzeit-Patienten- und Organüberleben nur unwesentlich von dem der 50–60-Jährigen. Die Einführung des ESP hat zu einer deutlichen Reduktion der Wartezeit älterer Patienten geführt. Organe älterer Spender sind vor allem für diese Patientengruppe gut geeignet, da sich sowohl Lebenserwartung als auch Lebensqualität der > 65-Jährigen nach erfolgreicher Nierentransplantation wesentlich verbessern.