

# NEPHRO

# Script



ÖGN

Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der  
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

10. Jahrgang / Nr. 3 / 2007

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

Ph.b. GZ 02Z031654 M. Benachrichtigungspostamt 1080 Wien



## „R.E.N. Transplant 07“ – Highlights



## Consens „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“



MedMedia  
Medical Opinion  
Network

## EDITORIAL

ao. Univ.-Prof. Dr.  
Bruno Watschinger

## Sehr geehrte Frau Kollegin! Sehr geehrter Herr Kollege!

Es freut mich, dass sich die Gesellschaft entschlossen hat, die Nierentransplantation wieder zum Thema eines **Nephro Script** zu machen.

In den letzten Jahren hat sich auf dem Gebiet der Transplantation vieles verändert. Die steigende Zahl nierentransplantierte Patienten und die Zunahme der Zentren, welche die Nachsorge der Patienten durchführen, bedingt, dass auch die Zahl der Kollegen, die sich für Transplant-Probleme interessieren, ständig zunimmt.

Dies war der Grund, warum wir (Gere Sunder-Plassmann, Marcus Säemann, Georg Böhmig und ich) uns entschlossen haben, eine Fortbildungsreihe ins Leben zu rufen, die sich dem Thema Transplantation widmet. Ziel war es, Aktuelles und Praxisrelevantes in einem Seminar zusammenzufassen. Die erste Veranstaltung mit dem Titel „R.E.N. – Transplant 07“ fand im Jänner 2007 in Wien statt und fand mit über 160 Teilnehmern regen Zuspruch.

Die „Highlights“ des Meetings sind nun in diesem Heft zusammengefasst. Ich danke den Vortragenden von „R.E.N. – Transplant 07“ für ihre Bereitschaft, ihre Vortragsthemen nun auch in kurzen Beiträgen zu behandeln.

Dem Thema der Transplantatabstoßung widmen sich die Beiträge von *A. Soleimann* (Diagnostik) und *G. Böhmig* (Therapie). Den mittlerweile vielfältigen Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ist der zweite Teil der „Nachlese“ gewidmet. Die Beiträge von *M. Säemann* über mTOR-Inhibitoren und jener von *K. Hochegger* und *A. Rosenkranz* über Calcineu-

rin-Inhibitoren beleuchten die Vor- und Nachteile dieser Substanzklassen in sehr anschaulicher Weise. Für die Praxis relevant aufgearbeitet zeigen *Ch. Hugo* und *E. Pohanka* mögliche Strategien zur Basisimmunsuppression und zur Individualisierung der Langzeitimmunsuppression.

Im zweiten Teil des Heftes wird der Konsensus zur Transplantations-Vorbereitung, der über die letzten beiden Jahre von der Projektgruppe „Nierentransplantation“ der ÖGN erarbeitet wurde, vorgestellt. Es freut mich außerordentlich, dass es hier gelungen ist, einen österreichweiten Konsens aller Transplantationszentren herzustellen, der auch von den jeweiligen Transplantchirurgen unterstützt wird. Dieser interdisziplinäre Vorschlag beweist die gute Zusammenarbeit österreichischer Transplantationszentren über Länder- und Fächergrenzen hinweg und erlaubt eine nun standardisierte Vorbereitung der Patienten, die in die Transplantationswarteliste aufgenommen werden sollen.

Ich hoffe, dass dieses Heft Ihr Interesse findet und die Beiträge viel Nützliches für Ihre tägliche klinische Tätigkeit beinhalten.

Ihr

ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

### IMPRESSUM

**Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer und ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität 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:** 8.300 Stück im 2. Quartal 2007, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von Euro 6,50 plus MwSt. zu beziehen. **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. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.

# INHALT

- 03 Editorial
- 03 Impressum
- 05 Seite der Gesellschaft
- 06 Consensus „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“
- 14 Banff 2005 – Klassifikation der Nierentransplantat-Schädigung  
*Dr. Afschin Soleiman*
- 20 Therapie der akuten Nierentransplantat-Abstoßung  
*ao. Univ.-Prof. Dr. Georg A. Böhmig*
- 26 Inhibitoren von mTOR in der Nierentransplantation  
*Univ.-Doz. Dr. Marcus Säemann*
- 30 Welcher Calcineurininhibitor soll verwendet werden?  
*Dr. Kathrin Hochegger,  
ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz*
- 34 Basisimmunsuppression in der Nierentransplantation  
*Prof. Dr. med. Christian Hugo*
- 40 Darf die Immunsuppression nach Nierentransplantation gewechselt werden?  
*Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka*
- FREIE THEMEN**  
(entgeltliche Einschaltungen)
- 47 Forum Organtransplantation – Der individuelle Patient im Mittelpunkt
- 48 Sequenzielle Immunsuppression als Ausweg
- 51 Sevelamer (Renagel®) – Größte Outcome-Studie bei Dialysepatienten
- 53 MEDAKTUELL
- EXPERTENFORUM:  
Neoral® – Diabetes und Organtransplantation

## Ankündigung



### 7. Nephrologisches Seminar in Wels

- Datum:** 11. 1. 2008 ab 15:00 Uhr bis 12. 1. 2008 ca. 16:00 Uhr
- Ort:** Festsaal, Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH, Grieskirchnerstraße 42, 4600 Wels, Österreich
- Thema:** „Update – Peritonealdialyse“.  
Das Seminar wird die aktuellen Probleme bei Peritonealdialyse wie „Leben mit PD“, „Optimale bis ausreichende Qualitätssicherung und -kontrolle“, „PD-Technik – Komplikationen und Leitlinien“ und eine Sitzung über „PD – Warum? Wann? Wann nicht?“ umfassen. Komplettiert wird das Seminar durch eine Round-Table-Diskussion über spezielle Patientengruppen und deren Bedürfnisse bei Peritonealdialyse. Als besonderer Gast hat Prof. Norbert Lameire aus Gent, Belgien, zugesagt.
- Information:** Weitere Informationen auf unserer Website [www.nephrovilava.net](http://www.nephrovilava.net), bzw. bei Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl, 3. Interne Abteilung/Nephrologie, Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH, Grieskirchnerstraße 42, A-4600 Wels. Tel.: +43/7242/415 2174, Fax : +43/7242/415 3993, oder E-Mail: [friedrich.prischl@klinikum-wels.at](mailto:friedrich.prischl@klinikum-wels.at)



## SEITE DER GESELLSCHAFT

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
liebe Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie!

### Die Zukunft unseres Faches wird jetzt entschieden!

**Mit der Jahrestagung in Mautern endet meine Amtsperiode als Präsident der Gesellschaft. In den letzten beiden Jahren ist manches gelungen, anderes leider nicht. Eines meiner Ziele war es, die Gruppe jener, die aktiv in den Gremien der Gesellschaft mitarbeiten, über die Einrichtung von Arbeitsgruppen deutlich zu verbreitern. Dieser Ansatz hat sich leider als nicht zielführend herausgestellt. Trotzdem glaube ich nach wie vor, dass eine Mobilisierung und Einbindung möglichst vieler und vor allem der jüngeren Mitglieder in Anbetracht der Umwälzungen, die bevorstehen, wichtig ist.**

#### Neue Strukturen

Es ist uns gelungen, mit dem ÖBIG einen Vorschlag über die Strukturierung der Versorgung im stationären nephrologischen Bereich zu erarbeiten. Ich sehe dies als den wesentlichen Erfolg der Arbeit der letzten beiden Jahre, allerdings wäre gerade hier ein breiterer Diskussionsprozess mit jenen, die dies hauptsächlich betreffen wird (eben die jüngeren Kolleginnen und Kollegen) wünschenswert gewesen. Dies gilt auch für die Diskussion um die Zukunft des Sonderfaches Innere Medizin. Wenn es tatsächlich dazu kommt, dass Additivfächer eigene Sonderfächer werden, wird der Konkurrenzdruck massiv zunehmen. Nur klar strukturierte und leistungsstarke Richtungen werden eigenständig erhalten bleiben. Die Nephrologie hat dazu ganz sicher das Potenzial, trotzdem würde ich auch unter diesem Aspekt eine weitere Vertiefung der Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie befürworten.

#### Erfolgreiche Projekte

Sehr zufrieden war ich in den letzten Jahren mit der Entwicklung einiger Projektgruppen. Hier haben sich viele Kolleginnen und Kollegen massiv eingebracht. Die Motivation der Vaskulitis-, der Diabetes-, der Transplantations- oder der Dialysezugangs-Gruppe ist hoch, die Gesellschaft wird sich in diesen und hoffentlich noch weiteren Gebieten wissenschaftlich, aber auch klinisch deutlich profilieren können. Aus der Arbeitsgruppe Kommunikation ist die Projektgruppe „Home-



Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer

page“ hervorgegangen, diese hat ein sehr gutes Konzept für die Art, wie sich unsere Gesellschaft präsentieren sollte, erarbeitet. Nun erfolgt die Phase der Umsetzung, auch hier wird nur die Mitarbeit möglichst vieler Kolleginnen und Kollegen den Erfolg sichern, ich möchte bereits jetzt darum bitten.

#### Klärende Positionen

Wir haben auch in den letzten Jahren bei dringlichen medizinischen Fragestellungen vermehrt offizielle Stellungnahmen abgegeben, um damit den Mitgliedern in Diskussionen Leitlinien und Argumentationshilfen zu liefern. Ich hoffe, dass unsere Meinungen zur Therapie der Anämie, zur Verwendung von Gadolinium bei Niereninsuffizienz (gemeinsam mit der Gesellschaft für Radiologie) oder zur diabetischen Nephropathie (gemeinsam mit der Österreichischen Diabetes Gesellschaft) nützlich waren und sind.

#### Professionelle Partner

Unsere Zeitschrift hat sich sehr gut entwickelt, hier sei allen gedankt, die sich in die Gestaltung der Hefte eingebracht haben. Inzwischen ist es sogar möglich, über den Vertrieb einige Geldmittel zu lukrieren, die für die Aktivitäten der ÖGN zur Verfügung stehen. MedMedia ist ein hervorragender Partner, auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Verlages möchte ich danken.

Absolut erfreulich ist auch die Tatsache, dass die Zahl der nephrologischen Fortbildungsveranstaltungen mit hoher Qualität deutlich zugenommen hat. Natürlich muss man hier auch den industriellen Partnern der Gesellschaft für ihre kontinuierliche Unterstützung danken.

Es war mir in den letzten beiden Jahren eine große Freude und Ehre, das Amt auszuführen. Ich möchte mich bei allen Vorstandsmitgliedern für die Mitarbeit bedanken, natürlich ganz besonders bei Prof. Rosenkranz, der als Sekretär großartige Arbeit geleistet hat. Meinem Nachfolger möchte ich natürlich auch bereits jetzt alles Gute wünschen.

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer



# Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation

Prim. Dr. Georg Biesenbach<sup>5</sup>, ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig<sup>1</sup>, Univ.-Prof. Dr. Herwig Holzer<sup>3</sup>, Dr. Josef Kletzmayer<sup>6</sup>, Prim. MR Dr. Reinhard Kramer<sup>7</sup>, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer<sup>2</sup>, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer<sup>4</sup>, Univ.-Prof. Dr. Hans-Krister Stummvoll †, ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger<sup>1</sup> (Koordination)

<sup>1</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien; <sup>2</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>3</sup> Nephrologie, Universitätsklinik Graz; <sup>4</sup> 3. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz; <sup>5</sup> Abteilung für Innere Medizin II, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz; <sup>6</sup> 3. Medizinische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien; <sup>7</sup> 3. Interne Abteilung, Klinikum Kreuzschwestern Wels

**Die Verbesserung des Langzeitüberlebens der Patienten und die Verlängerung des Transplantatüberlebens nach Nierentransplantation in den letzten Jahrzehnten resultieren aus dem Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. Neben der Entwicklung neuer immunsuppressiver Strategien und der chirurgischen und internistischen, postoperativen und Langzeitbetreuung stellt die Auswahl der Transplantationskandidaten eine wichtige Basis für die Kurz- und Langzeitergebnisse nach der Transplantation dar.**

Da heute zunehmend mehr Patienten in fortgeschrittenem Alter bzw. mit einer Vielzahl von Komorbiditäten für die Transplantation akzeptiert werden, kommt einer genauen Patienten-Evaluierung vor Aufnahme auf die Warteliste eine besondere Bedeutung zu.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Empfehlungen zur Empfängervoruntersuchung publiziert.<sup>1-5</sup> Dennoch divergieren die von einzelnen Zentren im Rahmen der Vorbereitung verlangten Tests oft in vielen Punkten.<sup>6, 7</sup> Um einen österreichischen Konsens in der Vorbereitung von Transplantationskandidaten zu erzielen, hat sich eine Arbeitsgruppe aus Repräsentanten der 5 österreichischen Transplantationszentren (Universitätsklinik Wien, Universitätsklinik Innsbruck, Universitätsklinik Graz sowie der Linzer Zentren im Krankenhaus der Elisabethinen und im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Linz) konstituiert und in regelmäßigen Treffen eine uniforme, österreichische Empfehlung zur Voruntersuchung von erwachsenen Patienten, die auf ein Nierentransplantat warten, erarbeitet. Dabei wurden zum Themenkreis: „Untersuchungen zur Empfängervorbereitung“ publizierte Arbeiten und zentrumsspezifische Erfahrungen berücksichtigt.

Im Folgenden sind die Empfehlungen der Arbeitsgruppe, die sich ausschließlich auf die Untersuchungen, die als Basis für die Aufnahme auf eine Transplantationswarteliste in Österreich gelten sollen, angeführt. Spezielle klinische Indikationen oder Situationen können eine Erweiterung dieser Basis-Empfehlungen oder ein Abweichen von diesen notwendig machen. Bewusst wird in dieser Zusammenstellung auf die

Bewertung und Behandlung möglicher pathologischer Befunde vor der Transplantation verzichtet. Bei längerer Verweildauer auf der Warteliste sind Wiederholungen einzelner Befunde erforderlich (Update-Untersuchungen), die jedoch auch nicht Gegenstand dieser Empfehlungen sind.

## Wer sollte für eine Nierentransplantation evaluiert werden?

Einige grundlegende Punkte stehen nach Ansicht aller Mitglieder der Arbeitsgruppe am Beginn einer Evaluierung zur Nierentransplantation:

1. Jeder terminal niereninsuffiziente Patient sollte unabhängig von Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status oder ethnischer Zugehörigkeit als Transplantationskandidat betrachtet werden und in Hinblick auf eine Nierentransplantation evaluiert werden (falls nicht bereits eine absolute und dauerhafte Kontraindikation bekannt ist). Die Voruntersuchungen sollten bereits vor dem Eintritt in das Dialysestadium (eGFR  $\leq$  20 ml/min) beginnen und wenn möglich abgeschlossen werden, um dem Patienten auch die Möglichkeit einer präemptiven Transplantation zu bieten.
2. Die Möglichkeit einer Lebendspende sollte bei allen Kandidaten in Betracht gezogen werden.
3. Bei Erkrankungen nicht-renaler Organe, die eine Nierentransplantation verhindern würden, sollte an die Möglichkeit einer kombinierten Organtransplantation gedacht werden.

## Kontraindikationen für eine Nierentransplantation

Als Kontraindikationen für eine Nierentransplantation werden in Anlehnung an die Europäischen Guidelines unkontrollierte Malignome, aktive systemische Infektionen oder nicht sanierbare, den Transplantationserfolg verhindernde Komorbiditäten angesehen.<sup>1</sup> In Anbetracht der derzeit kurzen Wartezeit auf ein Nierentransplantat in Österreich und

des fehlenden Risikounterschieds nach 2 Jahren zwischen High-Risk- und Low-Risk-Patienten wird die Lebenserwartung des Patienten bei Ausschluss von Kontraindikationen nicht berücksichtigt.<sup>8</sup>

## Einverständniserklärung der Patienten

Alle Patienten, die für eine Nierentransplantation in Frage kommen, sollten ausführlich über die Chancen und Risiken einer Nierentransplantation sowie über die nötigen Voruntersuchungen, die Transplantation und notwendige Nachbehandlungen aufgeklärt werden. Der Patient soll informiert werden, dass er eine andere, zweite Meinung (vor allem für den Fall, dass eine Aufnahme auf die Warteliste abgelehnt wird) einholen kann. Von allen Patienten muss eine Einverständniserklärung zur Aufnahme auf die Transplantationswarteliste unterzeichnet werden. Zeitpunkt und Inhalt des Aufklärungsgesprächs sollen dokumentiert werden.

## Anamnese

- allgemeine Anamnese
- Familienanamnese
- renale Anamnese
- Sensibilisierungs-Anamnese

### Allgemeine Anamnese

Die exakte Anamneseerhebung steht am Anfang der Evaluierung für eine Nierentransplantation. Sie ist Basis für die Entscheidung, ob eine Transplantation prinzipiell möglich ist oder ob Kontraindikationen bestehen, noch ehe spezielle Voruntersuchungen veranlasst werden. In Abhängigkeit von bekannten Vorerkrankungen oder Voroperationen können Untersuchungen, die über das vorgesehene Maß hinausgehen, erforderlich werden. Auch seltene pathologische Befunde (zentralvenöse Stenosen, rezidivierende thromboembolische Ereignisse etc.), die bei der Betreuung nierentransplantierten Patienten von Relevanz sind, müssen dokumentiert werden. Auch Allergien oder Unverträglichkeiten von Medikamenten bzw. Kontrastmittel müssen in der Anamnese erhoben werden.

### Familienanamnese

Eine ausführliche Familienanamnese ist für die Erfassung des Gesamtrisikos des Patienten (z. B. kardiovaskuläres oder Tumorrisiko) erforderlich und in Hinblick auf eine mögliche Lebendnierenspende sinnvoll.

### Renale Anamnese

Die renale Anamnese soll die renale Diagnose (Biopsie), Art und Dauer der (immunsuppressiven) Therapie der Erkran-

kung, Zeitpunkt des Beginns und der Art der Nierenersatztherapie, Infektionen der Eigennieren (z. B. bei Zystenieren), Nephrektomie, Anzahl der Nierentransplantationen, Ursachen für einen Transplantatverlust, Unverträglichkeiten von Immunsuppressiva etc. erfassen.

Die renale Grunderkrankung bzw. deren Verlauf (z. B. FSGS, HUS) kann die Vorbereitung zur Transplantation, aber auch den Erfolg nach der Transplantation beeinflussen.

Einige Nierenerkrankungen neigen zur Rekurrenz im Transplantat, allerdings ist das Risiko des Einzelpatienten für eine Rekurrenz der Erkrankung und die Schwere ihres Verlaufes schwer vorherzusehen. Am häufigsten (80–100 %) kommt es bei primärer Oxalose, membranproliferativer GN Typ II und diabetischer Nephropathie und gewissen Formen des HUS bzw. der FSGS zum Wiederauftreten der Grunderkrankung im Transplantat. Besonders bei geplanter Lebendspende muss auf das Rekurrenzzisiko geachtet und sowohl der Empfänger als auch der Spender müssen auf die Möglichkeit des Wiederauftretens der renalen Erkrankung im Transplantat hingewiesen werden. Bei Patienten mit rezidivierender Nephrolithiasis muss die Möglichkeit einer Oxalose in Betracht gezogen werden. Besteht eine primäre Oxalose, soll an eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation gedacht werden. Bei Patienten mit Zystennieren (Ausschluss zerebraler Gefäßaneurysmen bei in Hinblick auf zerebrale Ereignisse auffälliger Familienanamnese) oder bei immunsuppressiv vorbehandelten Nierenerkrankungen (intensivierte urologische Abklärung) werden zusätzliche Voruntersuchungen empfohlen.

### Sensibilisierungs Anamnese

Die exakte Anamnese über Ereignisse, die zu einer allospezifischen Sensibilisierung geführt haben können (Blutkonserven, Schwangerschaften, Aborte, frühere Transplantationen), ist wichtiger Bestandteil der Empfängerevaluierung. Der Grad der allospezifischen Sensibilisierung (Nachweis allospezifischer Antikörper im Serum des Empfängers) kann den Transplantationserfolg beeinträchtigen. Das Vorliegen einer allospezifischen Sensibilisierung ist mitentscheidend für die Auswahl des Spenderorgans und die postoperative immunsuppressive Behandlung. Sie ist auch Basis für eine mögliche präoperative Desensibilisierungstherapie. Ereignisse während der Wartezeit, die eine Änderung der allospezifischen Sensibilisierung (z. B. Erhalt von Blutkonserven) bewirken könnten, müssen dem Transplantationszentrum unverzüglich gemeldet werden.

## Klinisch-physikalischer Status

Der genauen klinisch-physikalischen Untersuchung müssen Aufzeichnungen über Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (Ziel BMI < 35) beigefügt werden. ▶

## Kardiale Abklärung

### Kardiovaskulär:

- EKG
- Echo
- Koronarangiographie  
(Ausnahme: Koronar-CT – nur bei unauffälligem EBCT [= Kalk-Score < 100] kann bei kardiovaskulären Risikopatienten auf eine Koronarangiographie verzichtet werden)

Niereninsuffiziente Patienten haben ein exzessiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.<sup>9</sup> Ein hoher Prozentsatz von Patienten verstirbt nach einer Nierentransplantation an kardiovaskulären Ursachen. Fast die Hälfte der Patienten, die im ersten Monat nach Nierentransplantation versterben, erleidet einen tödlichen Herzinfarkt.<sup>5</sup> Einer genauen kardiovaskulären Evaluierung im Rahmen der Vorbereitung zur Nierentransplantation kommt daher ein besonderer Stellenwert zu.<sup>10</sup>

Die Grundpfeiler der kardialen Abklärung bestehen aus einer genauen kardiovaskulären Anamnese, dem klinisch-physikalischen Status, einem EKG und einer Echokardiographie sowie einem Thorax-Röntgen. Die klinische Beurteilung alleine lässt keine sichere Beurteilung der kardialen Situation zu, da viele Patienten (vor allem Diabetiker) trotz einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung asymptomatisch bleiben. Aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos niereninsuffizienter Patienten (z. B. Diabetiker, Patienten mit multiplen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung) ist eine weiterführende kardiale Abklärung angezeigt. Über die optimale Art der intensiven kardialen Diagnostik bei Kandidaten für die Nierentransplantation besteht derzeit kein Konsens.<sup>2, 3, 5, 10–12</sup>

Ergebnisse nicht-invasiver Tests zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bei Nierenpatienten sind wegen der stark herabgesetzten Sensitivität und Spezifität mit großer Vorsicht und Skepsis zu beurteilen.<sup>12–21</sup> Die Koronarangiographie weist bei nierentransplantierten Patienten die beste Vorhersagekraft für kardiale Ereignisse auf.<sup>22</sup> Die Experten­gruppe ist der Meinung, dass bei kardialen Hochrisikopatienten eine über die grundlegenden kardialen Untersuchungen weiterführende Diagnostik angezeigt ist. Diese Gruppe definiert sich über folgende Parameter: Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer bekannten koronaren Herzerkrankung oder von mehr als einem der folgenden Risikofaktoren: Alter > 45 Jahre, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Hypertonie, Anamnese einer zerebrovaskulären oder peripheren arteriellen Verschluss­erkrankung.<sup>23</sup> Bei diesen Risikopatienten kann auf eine Koronarangiographie nur dann verzichtet werden, wenn in einer Koronar-CT mittels EBCT keine Kalkablagerungen in den Koronargefäßen gefunden wurden (Kalk-Score < 100).<sup>24, 25</sup>

## Vaskuläre/angiologische Abklärung

- Carotis-Duplex
- peripherer Gefäßstatus  
*Bei pathologischen Befunden oder Risikokonstellation (z. B. Mehrfachtransplantation) muss eine weitere Abklärung angeschlossen werden.*

Zur Begutachtung der Gefäßsituation des Transplantationskandidaten ist eine genaue Anamnese Voraussetzung. Bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren sollen erfasst werden. Im klinisch-physikalischen Status sind die Palpation und Auskultation der Karotiden und die Begutachtung der Leisten- und Fußpulse wichtige Basisuntersuchungen für die Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen.

Bereits stattgehabte kardio- bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse müssen dem Transplantationszentrum mitgeteilt werden. Die Anzahl von Vortransplantationen ist aus chirurgisch-angiologischer Sicht (z. B. Möglichkeiten der Anastomosierung der Transplantatgefäße) von Bedeutung.

Bei allen Patienten sollte ein peripherer Gefäßstatus durchgeführt werden, da die alleinige Palpation der Fußpulse nicht ausreicht, um eine PAVK sicher auszuschließen.<sup>26</sup> Bei klinischer Symptomatik, pathologischen Befunden oder Risikokonstellation (z. B. Mehrfachtransplantation) muss eine weitere Abklärung (z. B. Becken-Bein-Duplex, Nativ-CT-Becken, CT-Angiographie, intraarterielle Angiographie) angeschlossen werden.

Die Durchführung einer Duplexsonographie der extrakraniellen Halsgefäße ist zur Evaluierung des gesamtvaskulären Risikos bei Transplantationskandidaten wichtig und wird vor der Aufnahme auf die Transplantationsliste empfohlen. Eine Evaluierung der intrakraniellen Gefäße (zum Ausschluss von Aneurysmen) ist bei Patienten mit Zystennieren und einer Familienanamnese für zerebrovaskuläre Ereignisse anzuraten.

## Pulmologische Abklärung

- Thorax-Röntgen
- kleine Spirometrie

Das pulmologische Screening vor Aufnahme auf die Warteliste umfasst eine sorgfältige Anamnese (Störungen der Lungenfunktion, infektiologische Komplikationen, Tuberkulose etc.) und die klinische Untersuchung. Bei allen Transplantationskandidaten sollen ein Thorax-Röntgen und eine Lungenfunktionsdiagnostik (kleine Spirometrie) durchgeführt werden. In Abhängigkeit von Klinik und den Untersuchungsergebnissen ist eine weiterführende Abklärung angezeigt.

## Gastrointestinale Abklärung

- Sonographie Abdomen
- digital-rektale Untersuchung (jährlich)
- Stuhltestung auf okkultes Blut (jährlich)
- Koloskopie (ab 50. Lj.) (*Ausnahmen: bei positiver Familienanamnese Koloskopie 5 Jahre vor dem Erstauftreten eines TU in der Familie; Kontroll-Koloskopie: frühzeitig bei Z. n. Polypektomie wegen Adenoms oder bei anderen Darmerkrankungen*)

Am Beginn der gastrointestinalen Abklärung stehen eine genaue Anamnese und die klinisch-physikalische Untersuchung. Weiterführende Untersuchungen, die zwingend bei allen Patienten erforderlich sind, umfassen eine Sonographie des gesamten Abdomens, eine digital-rektale Untersuchung sowie den Ausschluss von okkultem Blut im Stuhl.

In Anlehnung an nationale und internationale gastroenterologische Guidelines für die gesunde Normalbevölkerung werden die jährliche Durchführung einer Stuhltestung auf okkultes Blut sowie eine Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Liegt eine positive Familienanamnese für Darmtumoren vor oder wurden bereits bei früheren Untersuchungen bei dem Transplantationskandidaten polypöse Veränderungen der Darmschleimhaut nachgewiesen, muss auch in jüngerem Alter eine Koloskopie durchgeführt werden.<sup>27–29</sup> Bei positiver Familienanamnese bezüglich kolorektaler Tumoren soll eine Koloskopie 5 Jahre vor dem Erstauftreten eines Tumors in der Familie durchgeführt werden. Auch bei früher bereits stattgefundener Polypektomie wegen eines Adenoms oder bei anderen Darmerkrankungen sollte eine Koloskopie vor dem 50. Lebensjahr veranlasst werden. Andere Untersuchungen wie z. B. eine Gastroskopie sollten bei entsprechender Indikation durchgeführt werden.

## Urologische Abklärung

- urologisches Konsil
- Sonographie Niere
- PSA: Alter > 50 a

*Bei pathologischen Befunden oder Risikokonstellation muss eine weitere Abklärung angeschlossen werden.*

- Zystoskopie, Harnzytologie (bei urolog. Voranamnese, Analgetika oder Balkan-NP, nach Endoxan®-Therapie)
- MCU (*bei urologischer Voranamnese, bei kongenitalen Anomalien*)

Prinzipiell sollte bei jedem Transplantationskandidaten eine urologische Begutachtung erfolgen und eine Sonographie der Eigennieren oder auch früherer Transplantate durchgeführt werden. Gründe für die Sonographie sind unter anderen die Möglichkeit einer „Acquired Cystic Kidney Disease“ bei län-

gerer Dialysedauer und das damit verbundene gehäufte Auftreten von Malignomen.

Eine spezifische urologische Anamnese und Klinik entscheiden über das Ausmaß der urologischen Voruntersuchungen. Bei pathologischen Befunden oder Risikokonstellation muss eine weitere Abklärung angeschlossen werden. Bei Patienten mit urologischer Voranamnese, Analgetika- oder Balkan-Nephropathie bzw. nach Endoxan®-Therapie wird die Durchführung einer Harnzytologie bzw. Zystoskopie empfohlen. Eine Miktionszystourethrographie (MCU) ist bei urologischer Voranamnese, bei bekannter Blasendysfunktion, vesikourethralem Reflux oder bei kongenitalen Anomalien angezeigt. Bei Männern mit einer Familienanamnese für Prostatakarzinom bzw. ab dem 50. Lebensjahr wird die Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) angeraten, auch wenn zur endgültigen Einschätzung der Wertigkeit eines Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA die Ergebnisse großer prospektiver Untersuchungen, die in einigen Jahren abgeschlossen werden, abgewartet werden müssen.<sup>30–32</sup>

## Gynäkologische Abklärung

- gynäkologisches Konsil
- Zervikalabstrich (PAP)
- Mammographie (ab 40. Lj.)

Jede Patientin sollte vor Aufnahme auf die Warteliste gynäkologisch begutachtet werden. Die Evaluierung sollte unbedingt einen Zervikalabstrich (PAP) und bei Patientinnen, die älter als 40 Jahre sind, eine Mammographie beinhalten, so wie es u. a. in den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft zur Vorsorgeuntersuchung gesunder Frauen empfohlen wird. (*Quelle: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>*)

## Dermatologische Abklärung

- dermatologisches Konsil

Da Hauttumoren unter immunsuppressiver Therapie zu den am häufigsten vorkommenden Neoplasmen gehören, sollten alle Patienten vor Aufnahme auf die Warteliste von einem Dermatologen auf das Vorhandensein von Neoplasien untersucht werden.

## Ophthalmologische Abklärung

- ophthalmologisches Konsil

Im Rahmen der Vorbereitungsuntersuchungen sollte eine augenfachärztliche Kontrolle inkl. Fundoskopie durchgeführt werden. ▶



## Infektiologische Abklärung

- HNO-Konsil
- Zahn-Panoramaröntgen
- zahnärztliches Konsil

Vor Aufnahme auf die Transplantationswarteliste müssen aktive bakterielle, virale oder Pilz-Infektionen bzw. das Vorliegen von Infektionsherden ausgeschlossen werden. Komplizierte Infektionen der oberen Luftwege oder des Harntraktes sollten ebenso ausgeschlossen werden wie z.B. infizierte Dialysezugänge oder Hautdefekte (z.B. bei Diabetikern). Die Fokussuche inkludiert eine Hals-Nasen-Ohren- und zahnärztliche Begutachtung unter Berücksichtigung einer Zahnpanorama-Aufnahme.

### Virologisches Screening

Das Vorhandensein aktiver oder vergangener Infektionen mit Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Zytomegalie-Virus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Varizella/Zoster-Virus (VZV), Herpes-simplex-Virus (HSV), Human Immunodeficiency Virus (HIV) und eventuell Polyoma-Virus bei entsprechender Anamnese<sup>33</sup> sollte mittels virologischer Screening-Untersuchungen untersucht werden.

### Andere Infektionen

Der Ausschluss einer früheren oder rezenten, aktiven Infektion mit Mykobakterien ist als Routineuntersuchung im Vorbereitungsprogramm anzusehen, da sie eine verlängerte Wartezeit oder eine unmittelbare oder postoperative Prophylaxe notwendig machen kann. Bei Bedarf sollte ein intrakutaner Mendel-Mantoux-Test oder, wenn verfügbar, ein Quantiferon-Test durchgeführt werden. Das Vorliegen aktiver Infektionen, wie Toxoplasmose oder einer Lues (mittels VDRL-Test), sollten vor der Aufnahme auf die Warteliste ausgeschlossen werden.

## Impfungen

Transplantandidaten sollten Impfungen für häufige bzw. potenziell lebensbedrohliche Infektionen vor der Aufnahme auf die Warteliste erhalten. Auch wenn eine Immunisierung früh im Verlauf der Nierenerkrankungen am erfolgreichsten ist, stellt die Evaluierung zur Transplantation eine gute Gelegenheit dar, den Impfstatus der Patienten zu überprüfen und eventuell zu diesem Zeitpunkt eine Impfung zu veranlassen, da die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Impfantwort vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie höher ist.<sup>33</sup> Bei Seronegativität sollte gegen Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Virus-Infektionen, Pneumokokken, Hämophilus, Influenza, Varizellen, Masern, Mumps, Rubella, Tetanus und Diphtherie geimpft werden. Beim Einsatz von Lebendimpf-

stoffen muss genug Abstand (zumindest 1 Monat) zur Transplantation gewährleistet sein.<sup>34</sup>

## Transplantchirurgische Stellungnahme

Eine spezifische Stellungnahme des Transplantationschirurgen sollte immer dann eingeholt werden, wenn von der Norm abweichende Konstellationen vorliegen. Bei Mehrfachtransplantation (> 2), komplexer Gefäßsituation (PAVK, hochgradige Sklerose bzw. Stenosen in der Beckenachse, Thrombosen im Bereich der Beckenvenen, Aortenaneurysma etc.) sollte mit entsprechender Bildgebung (Duplex, ev. Angiographie) eine Vorstellung an der Transplant-Chirurgie erfolgen (Anastomosemöglichkeiten?). Ebenso sollten Patienten mit z. B. Adipositas permagna, Urogenitalmissbildungen, Harnblasen-Voroperationen, Blasenentleerungsstörungen, Fehlen einer anastomosierungsfähigen Blase, vesikoureteralem Reflux, großen Zystennieren oder Hernien mit der transplant-chirurgischen Abteilung vor der Aufnahme des Patienten auf die Warteliste besprochen werden.

## Compliance-Einschätzung

Die Einschätzung der Compliance ist besonders in Hinblick auf die nach der Transplantation nötige regelmäßige Einnahme immunsuppressiver Medikamente wichtig. Das Vorliegen eines Alkohol- oder Medikamenten-Abusus oder anderer Suchterkrankungen sollte vor einer Transplantation ausgeschlossen werden.

## Laborbefunde

Die vor der Aufnahme auf die Warteliste notwendigen Laboruntersuchungen sind in der nachstehenden Tabelle angeführt.

## Immunologische Abklärung

Im Rahmen der immunologischen Evaluation vor Nierentransplantation muss eine genaue Anamnese bezüglich Blutkonserven, Schwangerschaften oder Fehlgeburten bzw. Vortransplantationen erhoben werden. Daran schließen sich die Gewebstypisierung (HLA-Typisierung) und die Bestimmung allospezifischer Antikörper (PRA-Test = Panel-reactive Antibodies). Im Rahmen einer Vorbereitung zu einer Lebendspende-Transplantation wird im Vorfeld der Operation auch eine Crossmatch-Untersuchung (eventuell erweitert durch ein FACS-Crossmatch) durchgeführt.

## Gerinnungsanalysen

Eine über die Routinebestimmungen hinausgehende Gerinnungsanalyse sollte bei Patienten mit bekannter Thrombo-

seneigung veranlasst werden und ein Screening für APC-Resistenz, Faktor-V- und Prothrombin-Gen-Mutationen, Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Protein S und Protein C, Antithrombin III und Homocystein beinhalten.

## Andere Untersuchungen

### Schilddrüsen-Abklärung

Grundlagen der Schilddrüsenabklärung stellen Anamnese, Status (Palpation), Klinik und eine TSH-Bestimmung dar. Bei unklaren oder pathologischen Befunden ist eine weiterführende Abklärung indiziert.

### Nebenschilddrüsen-Abklärung

Bei medikamentös nicht sanierbarem Hyperparathyreoidismus sollten weiterführende Untersuchungen (Halssonographie, MIBI-Scan) durchgeführt werden und bei symptomatischem Hyperparathyreoidismus eventuell eine chirurgische Sanierung vor der Transplantation überlegt werden.

### Psychiatrische Abklärung

Besteht der Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung, sollte vor der Aufnahme auf die Warteliste eine spezifische Begutachtung durchgeführt werden.

### Neurologische Abklärung

Eine neurologische Begutachtung sollte bei Indikation (z. B. zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, bei Epilepsie (wegen möglicher Interaktionen zwischen der antikonvulsiven und immunsuppressiven Therapie etc.) durchgeführt werden. ■

#### Danksagung:

Wir danken F. Mühlbacher (Wien), R. Margreiter (Innsbruck), R. Függer und Ch. Gross (Linz) sowie H. Müller (Graz) für die kritische Begutachtung und ihre Kommentare aus transplanchirurgischer Sicht, die diese Empfehlungen zu einem interdisziplinären Konsens machen.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Zusammenfassung stellt einen von Vertretern der österreichischen Transplantationszentren erarbeiteten Grundkonsens für die Begutachtung von Kandidaten zur Nierentransplantation dar und soll in Zukunft eine medizinisch sinnvolle und österreichweit standardisierte Evaluierung der Patienten ermöglichen. Sie beschreibt, welche Untersuchungen für Transplantationskandidaten vor der Aufnahme auf die Warteliste an einem der österreichischen Zentren in der Regel erforderlich sind.

#### Literatur:

- 1 European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(Suppl 7): p. 1-85.
- 2 Gallon, L.G., J.R. Leventhal, and D.B. Kaufman, Pretransplant evaluation of renal transplant candidates. *Semin Nephrol*, 2002. 22(6): p. 515-25.
- 3 Kasiske, B.L., et al., The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, 2001. 1(Suppl 2): p. 3-95.
- 4 Scandling, J.D., Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial*, 2005. 18(6): p. 487-94.
- 5 Knoll, G., et al., Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*, 2005. 173(10): p. S1-25.
- 6 Fritsche, L., et al., Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European Transplant Centers. *Transplantation*, 2000. 70(10): p. 1492-7.
- 7 Ramos, E.L., et al., The evaluation of candidates for renal transplantation. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation*, 1994. 57(4): p. 490-7.
- 8 Khan, I.H., et al., Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet*, 1993. 341(8842): p. 415-8.
- 9 Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S12-9.
- 10 Gill, J.S., et al., Cardiovascular Events and Investigation in Patients Who Are Awaiting Cadaveric Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(3): p. 808-816. Epub 2005 Feb 2.
- 11 Pilmore, H., Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant*, 2006. 6(4): p. 659-65.
- 12 Schaefer, H.M., and J.H. Helderman, Evaluation and treatment of ischemic cardiac risk. *Curr Opin Organ Transplant*, 2006. 11: p. 389-394.
- 13 Boudreau, R.J., et al., Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology*, 1990. 175(1): p. 103-5.
- 14 Derfler, K., et al., Predictive value of thallium-201-dipyridamole myocardial stress scintigraphy in chronic hemodialysis patients and transplant recipients. *Clin Nephrol*, 1991. 36(4): p. 192-202.
- 15 Feola, M., et al., Predicting cardiac events with Tl201 dipyridamole myocardial scintigraphy in renal transplant recipients. *J Nephrol*, 2002. 15(1): p. 48-53.
- 16 Fishbane, S., Cardiovascular Risk Evaluation before Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(4): p. 843-5. Epub 2005 Mar 16.
- 17 Gaston, R.S., et al., Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*, 2004. 44(3): p. 529-42.
- 18 Herzog, C.A., et al., Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis*, 1999. 33(6): p. 1080-90.
- 19 Patel, A.D., et al., Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol*, 2003. 92(2): p. 146-51.
- 20 Schmidt, A., et al., Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*, 2001. 37(1): p. 56-63.
- 21 West, J.C., et al., Preoperative dobutamine stress echocardiography versus cardiac arteriography for risk assessment prior to renal transplantation. *Transpl Int*, 2000. 13 Suppl 1: p. S27-30.
- 22 De Lima, J.J., et al., Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*, 2003. 42(3): p. 263-8. Epub 2003 Aug 11.
- 23 Kasiske, B.L., M.A. Malik, and C.A. Herzog, Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation*, 2005. 80(6): p. 815-20.
- 24 Fujimoto, N., et al., Significance of coronary artery calcification score (CACS) for the detection of coronary artery disease (CAD) in chronic dialysis patients. *Clin Chim Acta*, 2006. 367(1-2): p. 98-102.
- 25 Sharples, E.J., et al., Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(2): p. 313-9.
- 26 Collins, T.C., M. Suarez-Almazor, and N.J. Peterson, An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med*, 2006. 38(1): p. 38-42.
- 27 Schmiegel, W., et al., [S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004]. *Z Gastroenterol*, 2004. 42(10): p. 1129-77.
- 28 Winawer, S., et al., Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003. 124(2): p. 544-60.
- 29 Winawer, S.J., Screening of colorectal cancer: progress and problems. *Recent Results Cancer Res*, 2005. 166: p. 231-44.
- 30 Luboldt, H.J., et al., Systematic development of a guideline for early detection of prostate cancer: the German way in the evidence gap. *Eur Urol*, 2004. 46(6): p. 725-30.
- 31 Schmid, H.P., W. Riesen, and L. Prikler, Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004. 50(1): p. 71-8.
- 32 Wilson, S.S. and E.D. Crawford, Screening for prostate cancer: current recommendations. *Urol Clin North Am*, 2004. 31(2): p. 219-26.
- 33 Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2004. 4(Suppl 10): p. 10-20.
- 34 Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*, 2004. 4(Suppl 10): p. 160-3.

## Basis-Abklärung vor Aufnahme auf die Warteliste zur Nierentransplantation (Österreichischer Consensus 2007)

<p>Präambel</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Jeder ESRD-Patient sollte in Hinblick auf eine Nierentransplantation (oder eine kombinierte Organtransplantation) evaluiert werden.</li> <li>Die Möglichkeit einer Lebendspende sollte bei Kandidaten in Betracht gezogen werden.</li> <li>Die Basisuntersuchungen sind bei allen Patienten vor der Aufnahme auf die Warteliste erforderlich, darüber hinausgehende Untersuchungen sind bei entsprechender Anamnese, Risikokonstellation oder pathologischen Befunden situationsbedingt durchzuführen.</li> </ol>	<p>Laborbefunde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blutbild, Differenzialblutbild</li> <li>Serum-Elektrolyte, BUN, Kreatinin</li> <li>GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin</li> <li>Cholesterin, Triglyzeride</li> <li>Amylase, Lipase</li> <li>Glukose</li> <li>HbA<sub>1c</sub></li> <li>Ferritin</li> <li>CRP</li> <li>Gesamteiweiß</li> <li>Albumin</li> <li>Serum-Elektrophorese</li> <li>Immunglobuline quantitativ</li> <li>C3, C4</li> <li>TSH</li> <li>PTH</li> <li>NT, PTT, Fibrinogen, AT III</li> <li>Hämocult</li> <li>Harnbefund, Harnkultur</li> <li>PSA (Männer ab 50. Lebensjahr)</li> </ul>
<p>Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Familienanamnese</li> <li>allgemeine Anamnese</li> <li>renale Anamnese</li> <li>Sensibilisierungs-Anamnese (Blutkonserven, Schwangerschaften, frühere Transplantationen)</li> </ul>	<p><i>Nur bei Voranamnese:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AFP (bei Cirrhosis hepatis)</li> <li>ASLO, ANA, ANCA, Anti-GBM-Ak</li> <li>APC-Resistenz, Faktor-V- und Prothrombin-Gen-Mutationen, Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Protein S und Protein C, Antithrombin III und Homocystein</li> </ul>
<p>Compliance-Einschätzung Einverständniserklärung</p>	<p><i>Infektiologische Abklärung</i> <i>Virologische Untersuchungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV (ev. PCR)</li> <li>HAV</li> <li>HBV (Titer nach Impfung), (ev. PCR)</li> <li>HCV (evtl. PCR)</li> <li>CMV</li> <li>HSV</li> <li>EBV</li> <li>VZV</li> <li>BK-V (Polyoma); (bei früherem Polyoma-assoziiertem Transplantatverlust)</li> </ul> <p><i>Andere Infektionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRL</li> <li>Toxoplasmose</li> <li>Tuberkulose (intrakutaner Mendel-Mantoux-Test, wenn verfügbar Quantiferon-Test)</li> </ul>
<p>Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EKG</li> <li>Echo</li> <li>Koronarangiographie<sup>1</sup> bei             <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus</li> <li>bekannter KHK</li> <li>oder bei mehr als 1 der folgenden Risikofaktoren:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 45 Jahre</li> <li>Hypertonie</li> <li>CAVK-Anamnese</li> <li>PAVK-Anamnese</li> <li>Nikotinabusus</li> <li>Dyslipidämie</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>peripherer Gefäßstatus<sup>2</sup></li> <li>Karotis-Duplex</li> <li>Thorax-Röntgen</li> <li>Sonographie Abdomen</li> <li>Sonographie Nieren</li> <li>Mammographie (ab 40. Lj.)</li> <li>kleine Spirometrie</li> <li>digital-rektale Untersuchung<sup>4</sup></li> <li>Stuhltestung auf okkultes Blut<sup>4</sup></li> <li>Koloskopie (ab 50. Lebensjahr)<sup>3</sup></li> <li>urologisches Konsil<sup>5</sup></li> <li>gynäkologisches Konsil inkl. Zervikal-Abstrich (Pap)</li> <li>dermatologisches Konsil</li> <li>ophthalmologisches Konsil</li> <li>HNO-Konsil</li> <li>zahnärztliches Konsil             <ul style="list-style-type: none"> <li>Zahn-Panoramaraöntgen</li> </ul> </li> </ul>	<p><i>Überprüfung des Impfstatus</i> <i>Impfungen (bei Seronegativität):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Virus, Varizellen</li> <li>Pneumokokken, Hämophilus, Influenza, Masern, Mumps, Rubella, Tetanus und Diphtherie</li> <li>Bei Lebendimpfstoffen genug Abstand (zumindest 1 Monat) zur Transplantation</li> </ul>
<p>Immunologische Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blutgruppe</li> <li>HLA-Typisierung</li> <li>PRA (= Panel-reactive Antibodies, zytotoxische Antikörper)</li> </ul>	<p>Transplantchirurgische Stellungnahme<sup>6</sup></p>

<sup>1</sup> Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer bekannten koronaren Herzerkrankung oder von mehr als einem der folgenden Risikofaktoren: Alter > 45 Jahre, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Hypertonie, Anamnese einer zerebrovaskulären oder peripher-arteriellen Verschlusskrankung. Bei diesen Risikopatienten kann auf eine Koronarangiographie nur dann verzichtet werden, wenn in einer Koronar-CT mittels EBCT keine Kalkablagerungen in den Koronargefäßen gefunden wurden (Kalk-Score < 100).

<sup>2</sup> Bei pathologischen Befunden oder Risikokonstellation (z. B. Mehrfachtransplantation) muss eine weitere Abklärung angeschlossen werden.

<sup>3</sup> Ausnahmen: bei positiver Familienanamnese: Koloskopie 5 Jahre vor dem Erstauftreten eines TU in der Familie); Kontroll-Koloskopie: frühzeitig bei Z. n. Polypektomie wegen Adenoms oder bei anderen Darmerkrankungen

<sup>4</sup> Digital-rektale Untersuchung und eine Stuhltestung auf okkultes Blut müssen entsprechend den gastroenterologischen Guidelines in jährlichen Abständen durchgeführt werden.

<sup>5</sup> Bei pathologischen Befunden oder Risikokonstellation muss eine weitere Abklärung angeschlossen werden.

Zystoskopie: bei urologischer Voranamnese, Analgetika oder Balkan-NP, nach Endoxan®-Therapie

MCU: bei urologischer Voranamnese, bei kongenitalen Anomalien

<sup>6</sup> Bei Risikokonstellation (z. B. Gefäßproblemen, Mehrfachtransplantation) sinnvoll und erwünscht.

BANFF 2005

# Klassifikation der Nierentransplantat-Schädigung

Dr. Afschin Soleiman

Institut für Klinische Pathologie, Universitätsklinik Wien

**D**ie Transplantatnierenbiopsie ist heute mehr denn je ein notwendiges Diagnoseverfahren, das Grundlage für weitreichende therapeutische Entscheidungen darstellt. Eine Standardisierung der Interpretation solcher Transplantatbiopsien war schon früh in der Geschichte der Transplantation eine Notwendigkeit für Therapiescheidungen und als Beurteilungsrichtlinie klinischer Studien.

Die zentrale Bedeutung der Nierentransplantation unter den Nierenersatztherapien hat in den letzten Jahrzehnten Transplantations-assoziierte Störungen zu einem zentralen Thema nephrologischen Handelns gemacht. Das transplantierte Organ selbst kann einer weiten Vielfalt von Störungen unterliegen, deren Diagnostik und Pathophysiologie in vielen Fällen die Therapie bestimmen. Die weitreichendsten Erkenntnisse über Störungen des transplantierten Organs werden trotz Fortschritten in nicht-invasiver Diagnostik immer noch aus der Untersuchung des Transplantatgewebes selbst gewonnen

**Banff-Klassifikation historisch:** Das Banff-Konsensus-Meeting kreierte bereits 1991 Richtlinien für die Beurteilung von Transplantatnierenbiopsien, die mit fortschreitender Erkenntnis über die Pathophysiologie der Störungen und mit Fortschreiten therapeutischer Möglichkeiten in der Transplantationsmedizin novelliert und angepasst wurden. Die Banff-Klassifikation wurde immer mehr zu einem breiten, international verwendeten Standard in der Pathodiagnostik von Nierentransplantaten. Sie fand Eingang in eine Vielzahl klinischer Studien, Guidelines und Therapieansätze. Anfangs und bis zur Banff-2001-Novelle beruhte die Klassifikation nahezu vollständig auf histomorphologisch erfassten Veränderungen in der Nierenbiopsie. Histomorphologisch fassbar sind vor allem zelluläre Infiltrate in der T-Zell-medierten Transplantatabstoßung und chronische, nicht eindeutig zuzuordnende Transplantatschäden (sog. chronische Allograft-Nephropathie). Danach wurde mit der Banff-2001-Modifikation der nunmehr vermehrt untersuchten humoralen Transplantatabstoßung Rechnung getragen. Es flossen zum ersten Mal serologische Parameter (sog. „donor-specific antibodies“) ein, klinisch erhobene Parameter sind bisher un-



Dr.  
Afschin Soleiman

beachtet. Erst seit Banff 2001 ist eine klare pathogenetische Orientierung der Klassifikation erkennbar. Banff 2005 stellt nun die neueste Ergänzung und gültige Fassung dar, die mit einem Hauptaugenmerk kreiert wurde: ein international standardisiertes, leicht anwendbares und zunehmend auch pathophysiologisch orientiertes Hilfsmittel in der Nierentransplantationsmedizin zu sein.

Im Folgenden sei der Inhalt und die Grundlage der Klassifikation umrissen, wobei der Schwerpunkt nicht so sehr auf deskriptiv-pathomorphologische Details oder ihre historische Entwicklung im Laufe der letzten Jahre, sondern auf ihre Bedeutung und Einbettung in den klinischen Kontext gelegt wurde.

**Definition einer repräsentativen Biopsie:** Die Entnahme einer repräsentativen Probe ist essenziell für eine zutreffende Diagnosestellung, die ein Abbild des Zustandes des Transplantats in seiner Gesamtheit sein sollte. Hierbei gilt zu beachten, dass Läsionen im Transplantat regelhaft fokal auftreten. Der „sampling error“, die nicht-repräsentative Probenentnahme, stellt daher einen der häufigsten Gründe für fehlerhafte oder problematische Diagnosestellungen in der Transplantatpathologie dar. Abstoßungsläsionen im Tubulo-Interstitium sowie Arterien sind fokal verteilte Ereignisse, die eine ausreichende Probengröße zu einem unverzichtbaren Fundament der Diagnostik machen. Die Banff-Klassifikation versucht das Ziel der Gewinnung repräsentativen Probenmaterials mit einer klinisch möglichst wenig invasiven Punktionsentnahme zu vereinen. Als repräsentativ wurden bereits in der Banff-97-Klassifikation Nierenrindengewebe mit zumindest 10 Glomerula und 2 Arterien (= arterielle Gefäße mit mehr als zwei Myozytenlagen der Wand, keine Arteriole) festgelegt. Eine minimal beurteilbare Biopsie sollte zumindest 7 Glomerula und eine Arterie enthalten. Weiters wird die Entnahme von zwei getrennten Biopsiezylindern empfohlen.

Von Seiten der Verarbeitung des Biopsiematerials durch Pathologen wird eine Zusendeung an ein Zentrum mit



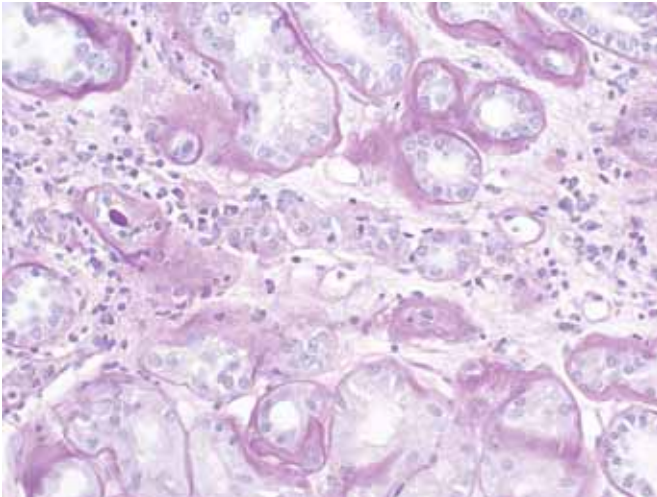


Abb. 1: Verdächtig für akute, T-zelluläre interstitielle Transplantatabstoßung Borderline nach Banff 05 (PAS-Färbung, 200 x): zentral im Bild finden sich Areale mit signifikanter lymphomononukleärer Tubulitis (t2), während das Interstitium ödematös aufgelockert, aber nur gering infiltriert ist (i1)

nephro-/transplantpathologischer Erfahrung und ausreichender Verarbeitungsfrequenz nahegelegt. Die als ausreichend definierte Analyse des Materials durch den Pathologen sollte an 3 bis 4 µm dicken Paraffinschnitten (zumindest 7 Schnittebenen) in Hämtoxylin-Eosin- (H.E.), Perjodsäure-Schiff- (PAS), Silber- und einer Trichrom-Färbung erfolgen.

## Die Banff-2005-Kategorien

**Läsionstypisierung und quantitative Auswertung pathologischer Läsionen (sog. Banff-05-Komponenten) – Einordnung in diagnostische Banff-05-Kategorien:** Ursprünglich morphologisch deskriptiv strukturiert, bemüht sich Banff in den letzten Revisionen jedoch, pathomorphologische Läsionen transplantimmunologischen Prozessen zuzuordnen, um so Ansatzpunkte für pathogenetisch orientierte spezifische Therapiestrategien zu liefern. Der Prozess der biennalen Banff-Konferenzen soll sicherstellen, dass auch in Zukunft neue Erkenntnisse aus der Transplantatimmunologie kontinuierlich in die Modifikation diagnostischer Kriterien einfließen können. Weiters wurde darauf geachtet, die Terminologie zu vereinheitlichen und zu spezifizieren, um der komplexen Materie der Transplantatveränderungen eine möglichst international anerkannte und angewendete Nomenklatur zu geben. Die Banff-2001- und Banff-2005-Modifikationen haben sich von der in Vorversionen zentralen Aufteilung in akute (zelluläre) Transplantatabstoßung und (ätiopathogenetisch unspezifizierten) chronischen Transplantatschaden zu einem Konzept weiterentwickelt, das nun die verschiedenen Typen der Transplantatabstoßung ins Zentrum stellt.

Die Basis dieses Konzepts ist klar strukturiert: Sie beinhaltet die Kategorien zelluläre (T-Zell medierte) und humorale (Antikörper-medierte) Transplantatabstoßung, die weiter in

eine akute und eine chronische Verlaufsform untergliedert werden. Um zu einer reproduzierbaren Einordnung der Läsionen im Biopsat zu gelangen, welche dann die zusammenfassende, therapieentscheidende Wertung zulassen, wurde ein semiquantitatives Scoring wichtiger histopathologischer Einzelläsionen aufgebaut, aus dem sich dann der Banff-Score ergibt, der die Transplantatschädigung typisiert und quantifiziert. Die Einzelscores werden vom Pathologen histologisch erhoben und stellen die Basis aller weiteren Interpretationen dar.

### Banff-05-Kategorie 1

#### Normal.

### Banff-05-Kategorie 2

#### Humorale (Antikörper-medierte) Transplantatabstoßung (AMR):

1. **Akute humorale Transplantatabstoßung:** kann prinzipiell nur bei nachgewiesenen „Donor-specific antibodies“ diagnostiziert werden – ohne Nachweis von „Donor-specific antibodies“: verdächtig für humorale Transplantatabstoßung

##### Histomorphologische Diagnosekriterien:

- AMR 1: akuter Tubulusschaden – minimale zelluläre Inflammation – C4d<sup>+</sup>
- AMR 2: Thrombosen oder zelluläre Margination in Kapillaren – C4d<sup>+</sup>
- AMR 3: schwere vaskulär-zelluläre Läsion („v3“) – C4d<sup>+</sup>

2. **Chronisch aktive humorale Transplantatabstoßung**

Histomorphologische Diagnosekriterien: Doppelkonturen der glomerulären Basalmembranen (sog. chronische Transplantatglomerulopathie) und/oder

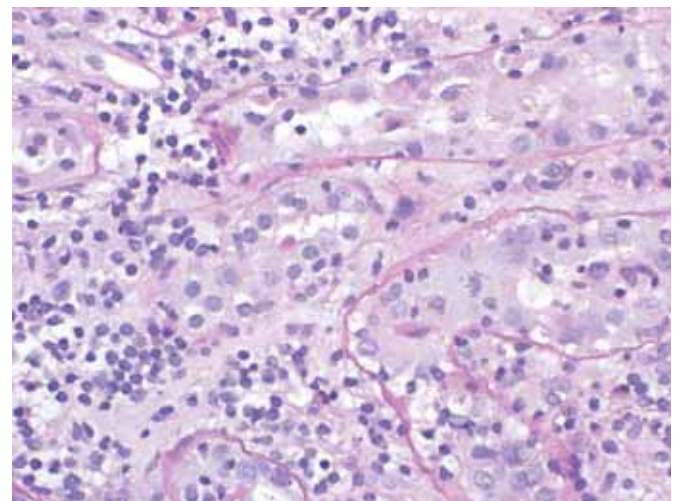


Abb. 2: Akute T-zelluläre interstitielle Transplantatabstoßung Typ 1B nach Banff 05 (PAS-Färbung, 200 x): diffuse, schwere Tubulitis (t3) und interstitielle, lymphomononukleäre Infiltration (i3)

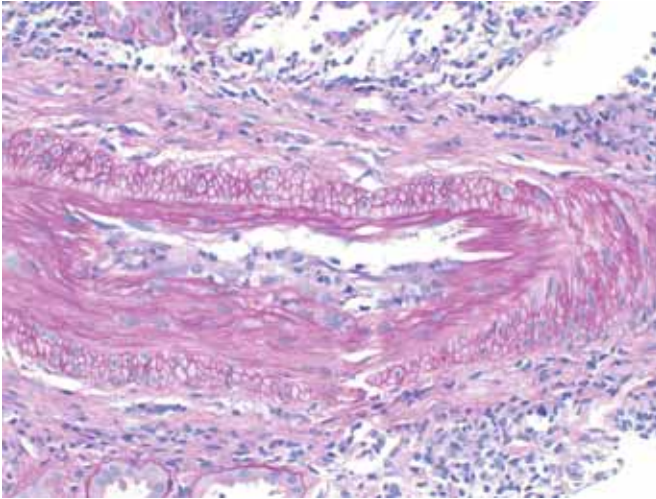


Abb. 3: Akute T-zelluläre vaskuläre Transplantatabstoßung Typ 2A nach Banff 05 (PAS-Färbung, 200 x): schwere Arteritis mit Endothelitis (v2) und perivaskulärer Infiltration

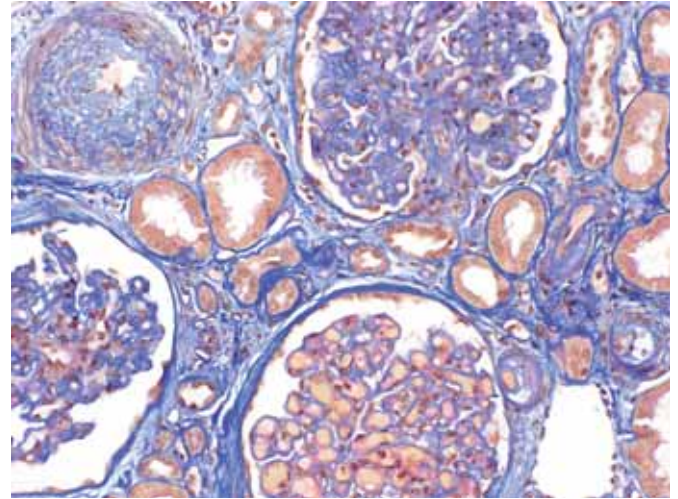


Abb. 4: Chronische Transplantatschädigung: interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie – kein Hinweis für spezifische Ätiologie nach Banff 05 (SFOG-Färbung, 200 x): schwere interstitielle Fibrose (blaue Areale, ci3), Tubulusatrophie (ct3), chronische Transplantatglomerulopathie (cg2) und Arteriosklerose mit hochgradiger arterieller Intimafibrose (links oben, cv3)

Aufspaltung der Basalmembranen peritubulärer Kapillaren *und/oder* interstitielle Fibrose/Tubulusatrophie *und/oder* Intimafibrose in Arterien – C4d<sup>+</sup>:

„cg“ („*chronic glomerulopathy*) – *Transplantatglomerulopathie*

- cg 0: keine oder < 10 % der glomerulären Kapillarschlingen mit Basalmembrandoppelkonturen in schwerst betroffenen, nicht-sklerotischen Glomerula
- cg 1: < 25 % der glomerulären Kapillarschlingen mit Basalmembrandoppelkonturen in schwerst betroffenen, nicht-sklerotischen Glomerula
- cg 2: 26 % bis 50 % der glomerulären Kapillarschlingen mit Basalmembrandoppelkonturen in schwerst betroffenen, nicht-sklerotischen Glomerula
- cg 3: > 50 % der glomerulären Kapillarschlingen mit Basalmembrandoppelkonturen in schwerst betroffenen, nicht-sklerotischen Glomerula

#### Banff-05-Kategorie 3

**Borderline – verdächtig für akute T-zelluläre Transplantatabstoßung (histomorphologische Diagnosekriterien):** keine Arteritis – Foci von Tubulitis („t1, t2, t3“) – kein oder geringes lymphomononukleäres Infiltrat im Interstitium („i0, i1“).

#### Banff-05-Kategorie 4

**Akute T-zelluläre Transplantatabstoßung (histomorphologische Diagnosekriterien):** lymphomononukleäre [überwiegend T-zelluläre] Entzündungszellinfiltration):

1. „g“ („*glomeruli*“) – *Glomerulitis (= Infiltration inflammatorischer Zellelemente in glomerulären Kapillaren)*
  - g 0: keine Glomerulitis
  - g 1: Glomerulitis in < 25 % der Glomerula
  - g 2: Glomerulitis in 25–75 % der Glomerula
  - g 3: Glomerulitis in > 75 % der Glomerula
2. „t“ („*tubuli*“) – *Tubulitis (= Infiltration lymphomononukleärer Entzündungszellen in das Tubulusepithel nicht-atropher Tubuli)*

- t 0: keine Tubulitis
- t 1: Foci mit 1–4 lymphomononukleären Zellen pro Tubulusquerschnitt
- t 2: Foci mit 5–10 lymphomononukleären Zellen pro Tubulusquerschnitt
- t 3: Foci mit mehr als 10 lymphomononukleären Zellen pro Tubulusquerschnitt oder zumindest zwei Areale mit entzündlicher Destruktion der tubulären Basalmembran

#### 3. „i“ („*interstitium*“) – *interstitielles lymphomononukleäres Infiltrat*

- i 0: < 10 % der Schnittfläche nicht-atropher Zonen sind lymphomononukleär infiltriert
- i 1: 10–25 % der Schnittfläche nicht-atropher Zonen sind lymphomononukleär infiltriert
- i 2: 26–50 % der Schnittfläche nicht-atropher Zonen sind lymphomononukleär infiltriert
- i 3: > 50 % der Schnittfläche nicht-atropher Zonen sind lymphomononukleär infiltriert

#### 4. „v“ – („*vessels*“) – *Arteritis*

- v 0: keine Arteritis
- v 1: milde bis mittelgradige Arteritis in zumindest einer Arterie
- v 2: schwere Arteritis mit zumindest 25%iger Lumenstenose
- v 3: transmurale Arteritis und/oder fibrinoide Nekrose von Muskelzellen der arteriellen Media mit lymphomononukleärer Gefäßwandentzündung

#### 5. „ah“ – („*arteriolar hyalinosis*“) – *Gefäßwandhyalinose*

- ah 0: keine PAS + hyaline Ablagerungen in Arteriolen
- ah 1: milde bis mittelgradige PAS + hyaline Ablagerungen in Arteriolen



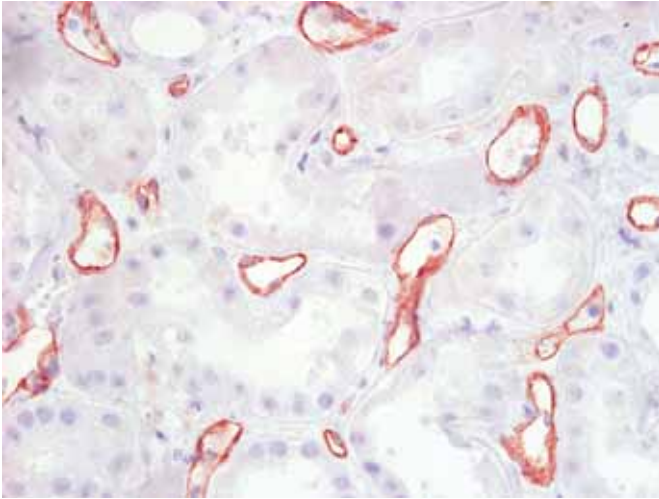


Abb. 5: Verdächtig für akute humorale Transplantatabstoßung AMR1 nach Banff 05 (C4d-Immunhistochemie, 400 x): lineare C4d-Depositionen auf peritubulären Kapillarendothelien, geringer akuter Tubulusschaden, geringe Inflammation

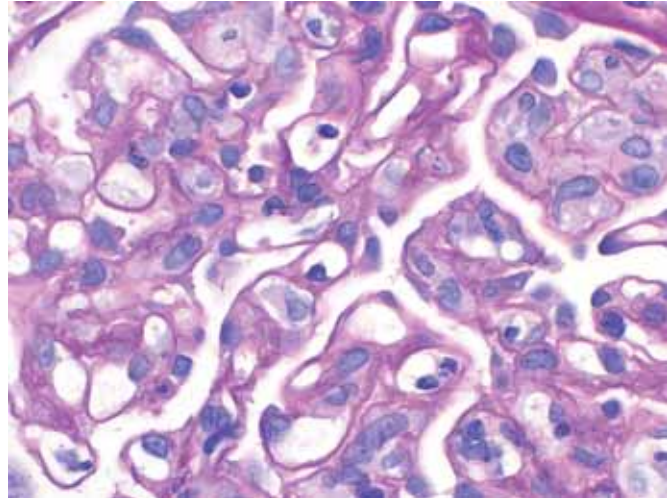


Abb. 6: Akute Glomerulitis nach Banff 05 (PAS-Färbung, 400 x): mittelgradige Glomerulitis (g2) mit Obliteration glomerulärer Kapillarschlingen durch mononukleäre Zellen und Endothelaktivierung

- ah 2: mittelgradige bis schwere PAS + hyaline Ablagerungen in Arteriolen
- ah 3: schwere PAS + hyaline Ablagerungen in Arteriolen

#### Daraus resultieren folgende Typen der akuten T-zellulären Transplantatabstoßung:

- *Typ 1A*: signifikante interstitielle, lymphomononukleäre Infiltration (> 25 % der Gesamtschnittfläche) „i2, i3“ + mittelgradige Tubulitis „t2“
- *Typ 1B*: signifikante interstitielle, lymphomononukleäre Infiltration (> 25 % der Gesamtschnittfläche) „i2, i3“ + hochgradige Tubulitis „t3“
- *Typ 2A*: milde bis mittelgradige Arteritis mit Lumenstenosen bis zu 25 % „v1“
- *Typ 2B*: schwere Arteritis mit Lumenstenosen über 25 % „v2“
- *Typ 3*: Transmurale Arteritis und/oder fibrinoide Nekrose von Muskelzellen der arteriellen Media mit lymphomononukleärer Gefäßwandentzündung „v3“

#### Chronisch aktive T-zelluläre Transplantatabstoßung (histomorphologische Diagnosekriterien):

- *tubulointerstitiell*: interstitielles lymphomononukleäres Entzündungszellinfiltrat („i1, i2, i3“) + interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
- *vaskulär*: Arterielle Intimafibrose + lymphomononukleäre Entzündungszellinfiltration in der Intima

#### Banff-05-Kategorie 5

#### Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie – kein Hinweis für spezifische Ätiologie (histomorphologische Diagnosekriterien):

1. „ci“ – („chronic interstitial [fibrosis]“) – interstitielle Fibrose

- ci 0: interstitielle Fibrose in bis zu 5 % der kortikalen Areale
  - ci 1: mild – interstitielle Fibrose in 6 % bis 25 % der kortikalen Areale
  - ci 2: mittelgradig – interstitielle Fibrose in 26 % bis 50 % der kortikalen Areale
  - ci 3: hochgradig – interstitielle Fibrose in > 50 % der kortikalen Areale
2. „ct“ („chronic tubular atrophy“) – Tubulusatrophie
    - ct 0: keine Tubulusatrophie
    - ct 1: Tubulusatrophie in bis < 25 % der kortikalen Tubuli
    - ct 2: Tubulusatrophie in 26–50 % der kortikalen Tubuli
    - ct 3: Tubulusatrophie in > 50 % der kortikalen Tubuli

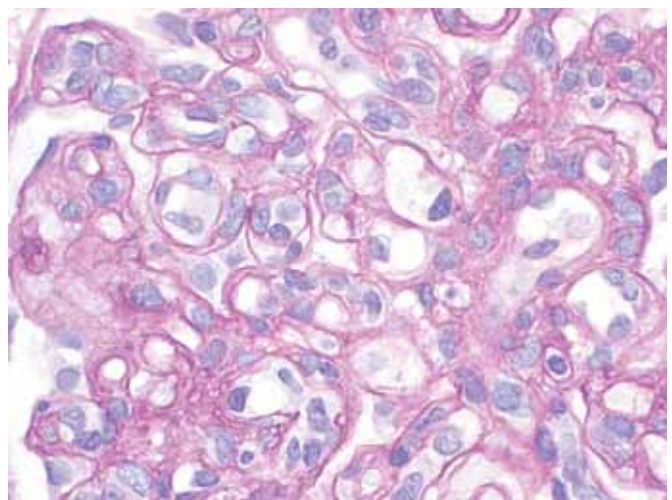


Abb. 7: Chronische Transplantatglomerulopathie bei chronisch aktiver humoraler Transplantatabstoßung nach Banff 05 (PAS-Färbung, 400 x): schwere Ausprägung von PAS-positiven Doppelkonturen glomerulärer Basalmembranen (cg3) mit begleitender Glomerulitis (g2)

### 3. „cv“ – („chronic vascular fibrous intimal thickening“) – *Intimafibrose*

- cv 0: keine vaskulären Veränderungen
- cv 1: Gefäßverengung in Arterien von < 25 % des Lumens +/- Aufspaltung der vaskulären Lamina elastica interna oder Anwesenheit von Schaumzellen/lymphomononukleären Zellen
- cv 2: Gefäßverengung in Arterien von 26–50 % des Lumens +/- Aufspaltung der vaskulären Lamina elastica interna oder Anwesenheit von Schaumzellen/lymphomononukleären Zellen
- cv 3: Gefäßverengung in Arterien von > 50 % des Lumens +/- Aufspaltung der vaskulären Lamina elastica interna oder Anwesenheit von Schaumzellen/lymphomononukleären Zellen

#### *Daraus resultieren folgende **Grade der chronischen Transplantatschädigung ohne bekannte spezifische Ätiologie:***

- *Grad 1:* milde interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (< 25 % des Kortexareals)
- *Grad 2:* mittelgradige interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (26–50 % des Kortexareals)
- *Grad 3:* schwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (> 50 % des Kortexareals)

#### Banff-05-Kategorie 6

#### **Andere Transplantatschäden – ohne Zusammenhang mit akuter oder chronischer Transplantatabstoßung**

#### Diskussion und Ausblick

**Pros und Kons:** Banff 05 ist eine Klassifikation, die nicht als abgeschlossene, endgültige Messskala in der Transplantatpathologie zu sehen ist. Die Modifikationen befinden sich parallel zur Forschung in der Transplantatimmunologie im Fluss. Weitere Updates sind zu erwarten und geplant. Auf der Seite der Stärken weist Banff 05 vor allem weite Akzeptanz in der internationalen Transplantationsmedizin auf. Die Klassifikation ist überall leicht und mit überschaubarem technischen Aufwand anwendbar. Es ist ein deutlicher Trend weg von reiner pathomorphologischer Deskription zu pathogenetischen Zusammenhängen erkennbar. Deutliche Schwächen der Klassifikation liegen in der überladen wirkenden Definition der einzelnen Kategorien, in der fehlenden diagnostischen Zuordnung ganzer Score-Gruppen (z. B. Glomerulitis, arterioläre Hyalinose), in der arbiträren Auswahl der quantitativen Score-Grenzwerte (z. B. Tubulitis) und in der in Studien immer wieder nachgewiesenen schlechten Inter-Observer-Reproduzierbarkeit.

**Ätiopathogenetische Strukturierung:** Banff 05 stellt ein Grundgerüst der Pathodiagnostik dar, das möglichst ätiopathogenetisch orientiert projiziert wurde. Das Grundgerüst weist im Abstoßungssektor eine klare Unterscheidung humoraler, Antikörper-mediierter Mechanismen (Kategorie 2) von zellulären (T-Zell-dominierten) Mechanismen auf (Kategorien 3, 4). Jeder der beiden Mechanismen wird in eine akute und eine chronische Verlaufsform unterteilt. Bei akuten Abstoßungen versucht dieses Konzept möglichst den unterschiedlichen pathogenetischen/therapiebestimmenden Vorgängen Rechnung zu tragen und dabei Grundlagen für Therapiemodi (z. B. für Immunadsorption/Plasmapherese, „antiproliferative“ Medikation etc.) anzubieten. Hier gibt es die „klassischen“ Banff-Abstoßungstypen mit ihrer Nummernkodierung. Andererseits wurden die chronischen Transplantatschäden in ätiopathogenetisch zuordenbare (chronische zelluläre und humorale Transplantatabstoßung) und nicht näher ätiopathogenetisch zuordenbare aufgeteilt. Die zweite (größere) Gruppe ist in Anbetracht ihrer unspezifischen Histomorphologie (interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie) nur morphologisch deskriptiv bezeichnet. Der Begriff der chronischen Allograft-Nephropathie wurde verlassen. Der Gedanke hinter dieser Vorgehensweise war, bei chronischen Transplantatschäden mit dem Begriff der chronischen Allograft-Nephropathie nicht den Eindruck einer homogenen, ätiopathogenetisch definierten Krankheitsentität zu erwecken. Es ist nachvollziehbar, dass eine Klassifikation dieser Läsionen entweder als ätiopathogenetisch zuordenbar (und daher potenziell therapierbar) oder nicht spezifizierbar (deskriptiv) durch Therapierelevanz begründet ist.

**Aufgabenstellung für die Zukunft:** In ihrem Bemühen, gerade im Bereich der Abstoßungen ätiopathogenetische Prinzipien hervorzuheben, hat Banff 05 sicher noch keinen Endpunkt erreicht. Die heterogene Zusammensetzung zellulärer Infiltrate, Unterscheidung verschiedener Antikörperspezies in der humoralen Abstoßung, die Rolle der Glomerulitis, der Entzündungszellen in peritubulären Kapillaren und Mechanismen der Gefäßwandschädigung bleiben weitläufig unberücksichtigt. Hier hat die Forschung noch kein konklusives und in größeren Studien abgesichertes Konzept entwickeln können. Ebenso wenig wertet Banff 05 ein gemeinsames Vorliegen verschiedener Schädigungsmuster mit wahrscheinlich synergetischen Mechanismen. Molekularpathologische Analysen haben wegen der noch nicht standardisierten Methodik und begrenzten Verbreitung ebenso (noch) keinen Eingang gefunden. Mit Fortschreiten der Entwicklung im Bereich des langfristigen therapeutischen Post-Transplantmanagements und der Erkenntnisse im Bereich der chronisch immunologisch medierten Transplantatschädigung bleiben insbesondere hier weitere Modifikationen zu erwarten. ■



# Therapie der akuten Nierentransplantat-Abstoßung

ao. Univ.-Prof. Dr. Georg A. Böhmig

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

**In diesem Beitrag soll ein Überblick zu Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie der akuten Nierentransplantat-Abstoßung vermittelt werden. Viele erprobte therapeutische Strategien (dies gilt auch für Steroidbolus-Therapie!) können, mangels prospektiver Studien, den Kriterien moderner Evidenz-basierter Medizin nicht standhalten, sodass die klare Formulierung einer „optimalen Standardtherapie“ wohl kaum möglich ist. Die heute unerlässliche Differenzierung zwischen zellulärer und Antikörper-vermittelter Abstoßung legt die Sinnhaftigkeit eines Biopsie-basierten differenzialtherapeutischen Vorgehens nahe. In Anlehnung an unseren Zentrumsstandard sollen hier einige wesentliche Prinzipien der Abstoßungstherapie diskutiert werden.**

Die akute Abstoßung stellt eine der wesentlichen Ursachen für eine akute Nierentransplantat-Dysfunktion dar. Der Transplantatverlust infolge akuter Abstoßung ist selten. Dies ist einerseits auf effiziente moderne basisimmunsuppressive Schemata, andererseits auf den gezielten Einsatz potenter Abstoßungstherapien zurückzuführen. Andere Verlustursachen, wie chronische Transplantatnephropathie oder Tod mit funktionierendem Transplantat, stehen heute ganz im Vordergrund. Therapieansätze in der Literatur sind heterogen und es bestehen große Zentrumsunterschiede. Bemerkenswert ist, dass in nur wenigen kontrollierten Studien die Effizienz individueller Abstoßungstherapien evaluiert wurde. Allerdings ist in großen (meist retrospektiv evaluierten) Patientenkohorten die Effizienz unterschiedlicher Therapien bei den unterschiedlichen histologischen Abstoßungstypen relativ gut untersucht.

## Histopathologische Abstoßungsdiagnostik

Ein wesentliches Gebot ist, dass bei akuter Transplantat-Dysfunktion, sofern medizinisch vertretbar, nicht ohne biopsische Diagnose einer Abstoßung eine Therapie erfolgen soll. Dies begründet sich darin, dass neben Abstoßung unterschiedliche, teils biopsisch verifizierbare Faktoren ein akutes Nierenversagen nach Transplantation bedingen können. Der Befund einer akuten Abstoßung findet sich nur bei etwa



ao. Univ.-Prof. Dr.  
Georg A. Böhmig

70 % der aufgrund einer akuten Dysfunktion biopsierten Patienten. Ursachen eines akuten Nierenversagens (ANV) sind Calcineurin-Inhibitor-(CNI)-Toxizität, prärenales Nierenversagen, begünstigt durch Transplantatarterienstenose, Diuretika, ACE-Hemmer und Hypovolämie, thrombotische Mikroangiopathie (kann allerdings auch Ausdruck einer Abstoßung sein), funktionelles prä-

renales Organversagen, urologische Komplikationen, Rekurrenz der Grunderkrankung, oder Polyomavirus-Infektion. Ganz wesentlich ist die Notwendigkeit einer Biopsie nach etwa 7 Tagen bei „Delayed Graft Function“ (DGF), meist definiert als Dialysepflichtigkeit in der ersten Woche nach Transplantation, denn in Biopsiestudien wurde eine besonders hohe Abstoßungsinzidenz für Patienten mit DGF beschrieben.

Eine Therapie ganz ohne histologische Diagnose birgt Risiken, wie potenziell deletäre Nebenwirkungen (z. B. schwere Infektionen) einer nicht gerechtfertigten Abstoßungstherapie, oder sogar Aggravierung der zum akuten Nierenversagen führenden Ursache (z. B. Polyomavirus-Infektion). Nur in Ausnahmefällen kann eine sog. „blinde“ Steroidbolus-Therapie erfolgen, z. B. wenn zum gegebenen Zeitpunkt eine Biopsie nicht möglich ist (z. B. Gerinnungsproblem).

Die pathohistologische Beurteilung einer Nierentransplantatbiopsie erfolgt in der Regel nach der heute weit verbreiteten Banff-Klassifikation. Demnach werden zwei kardinale Abstoßungsformen unterschieden: die zelluläre Abstoßung sowie die Antikörper-medierte (oder „humorale“) Abstoßung. Zelluläre und Antikörper-medierte Abstoßung können isoliert oder koinzident, im Sinne einer gemischten zellulären und humoralen Abstoßung, auftreten. Die Einteilung in diese zwei Abstoßungsformen ist aus klinischer Sicht entscheidend, da unterschiedliche Therapiekonzepte zur Anwendung kommen („antizelluläre“ versus „antihumorale“ Therapie).

Weiters eignet sich zur Prognoseabschätzung und als Entscheidungshilfe für die Wahl der First-Line-Therapie eine

Graduierung/Typisierung des Abstoßungsgeschehens, wobei nach derzeitiger Literaturlage zumindest für die zelluläre Abstoßung eine histologische Graduierung Studien-belegt für das klinische Outcome (Therapieversager, Langzeitüberleben) prädiktiv ist.

Nach der Banff-97-Klassifikation wird die tubulointerstitielle Abstoßung der vaskulären Abstoßung gegenübergestellt (Banff-I- versus Banff-II-Abstoßung). Weiters unterscheidet man eine schwerste vaskuläre Läsion, i. e. Banff III, welche allerdings oft Antikörper-mediiert ist und hier dann dem Grad/Typ III der humoralen Abstoßung entspricht. Bei der Antikörper-mediierten Abstoßung differenziert man ebenfalls 3 Typen/Grade (je nach histomorphologischem Erscheinungsbild). Die klinisch prognostische Bedeutung dieser histologischen Varianten muss allerdings noch in künftigen Studien geklärt werden.

### Klinischer Schweregrad der Abstoßung

Der klinische Schweregrad fließt ganz wesentlich in Therapieentscheidungen mit ein. So ist für eine histologisch verifizierte Abstoßung ohne klinische Zeichen einer Abstoßung (hier spricht man von subklinischer Abstoßung) die Notwendigkeit einer Therapie umstritten. Umgekehrt legt das klinische Bild einer Abstoßung ohne histologische Zeichen einer Abstoßung die Möglichkeit eines „Sampling Error“ nahe. Eine Abschätzung des klinischen Schweregrads einer Abstoßung ergibt sich aus der Zusammenschau unterschiedlicher Kriterien. An erster Stelle steht das Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Abstoßungsdiagnose. Ein Rückgang der Harnmengen kann bei schwerer Abstoßung ausgeprägt sein. Im Rahmen einer Abstoßung kann ein Transplantatultraschall eine Parenchymverbreiterung mit prominenten echoarmen Pyramiden zeigen. Weiters ist eine Erhöhung des Resistenzindex ein Warnsignal. Klinische Symptome, wie Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen im Bereich der Transplantatloge, sind unter moderner Basisimmunsuppression selten.

### Therapie der akuten zellulären Abstoßung

In der Therapie der zellulären Abstoßung unterscheidet man eine First-Line-Therapie und die Therapie refraktärer Krisen.

**Hochdosissteroid:** Hochdosis-Steroide sind die erste Wahl für die Behandlung leichterer Formen der zellulären Abstoßung und sind bei unkomplizierten Abstoßungen zumeist ausrei-

chend. Betrachtet man alle Abstoßungskrisen, dann ist ein Ansprechen auf eine Steroidbolus-Therapie in etwa 60 bis 70 % der Fälle zu erwarten. In einer großen von Gaber et al. (1998) publizierten Analyse der Ergebnisse von 19 verschiedenen Zentren (USA, Europa, Australien) wurden folgende Ansprechraten auf Steroidbolus-Therapie, in Abhängigkeit vom Banff-Grad, beobachtet: Banff I 74 %; Banff II 66 % (kein signifikanter Unterschied zur Banff-I-Abstoßung); Banff III 42 %. Eine Steroidbolus-Therapie erfolgt über 2–5 Tage. Im Allgemeinen wird eine Tagesdosis von 500 mg (250 mg bis 1.000 mg) Methylprednisolon, bzw. eine äquivalente Dosis eines anderen Präparats, wie z. B. Dexamethason, verabreicht. Die meisten Protokolle sehen eine anschließende, kurzfristige Erhöhung der oralen Steroidmedikation mit dann folgender, rascher Reduktion der Dosis vor. Eine Steroidbolus-Therapie kann bei engmaschigen Kontrollen ambulant erfolgen.

Eine primäre Steroidbolus-Therapie (First-Line) erfolgt im Allgemeinen (auch gemäß Wiener Standard) bei Banff-I-Abstoßung und Banff-IIA-Abstoßung. Die Borderline-Läsion ist, sofern klinisch mit einer akuten Transplantat-Dysfunktion assoziiert, ebenso eine Indikation für eine Steroidbolus-Therapie. Bei klinisch besonders schwerem Verlauf einer histologisch milderen zellulären Abstoßung sollte allerdings der primäre bzw. frühe Einsatz einer Antikörpertherapie, ev. auch ohne vorangehende Steroidtherapie, erwogen werden.

Ein Nichtansprechen auf Hochdosissteroid bezeichnet man als Steroidresistenz. Allerdings gibt es in der Literatur keine klare Definition, weshalb Häufigkeitsangaben differieren. Die Feststellung einer Steroidresistenz sollte nach klinischen Kriterien erfolgen. Eine Biopsie wenige Tage nach einer Steroidtherapie dürfte wenig aussagekräftig sein. In Hinblick auf die Beobachtung, dass Steroid-sensible und -refraktäre ▶

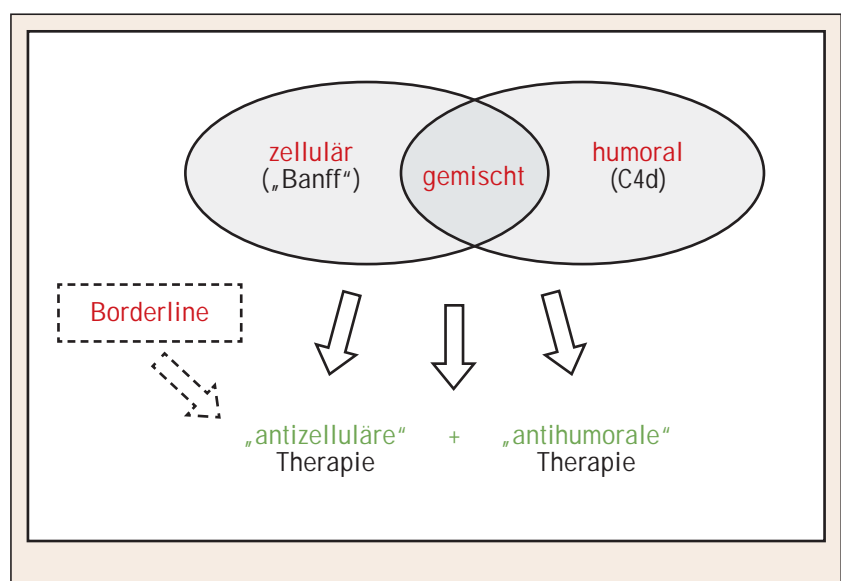


Abb.: Empfohlenes Schema Biopsie-basierter Differenzialtherapie



Episoden sich im Kreatininverlauf nicht früher als 3 Tage ab Beendigung der Steroidtherapie unterscheiden, sollte für die Feststellung einer Steroidresistenz frühestens der 5. Tag nach Therapiebeginn herangezogen werden. Allerdings sollte bei steigenden Kreatininwerten unter Hochdosis-Steroidtherapie nicht zu lange abgewartet werden und eine Antilymphozyten-Antikörper-Therapie rasch begonnen werden.

**Antilymphozyten-Antikörpertherapie:** Eine wesentliche Indikation für eine Antikörper-Therapie ist die Steroid-resistente Abstoßungskrise. Bei bestimmten histologischen Graden erfolgt an vielen Zentren in Hinblick auf das zu erwartende geringe Ansprechen auf Steroide eine primäre Antikörpertherapie. Dies gilt für den Banff-Grad IIB und Grad III. Selten ist eine Kontraindikation für Hochdosissteroide Grund für eine First-Line-Antikörpertherapie bei leichteren Abstoßungen. Die Indikationsstellung muss streng sein und orientiert sich auch nach Qualität des Organs, „Background“ chronischer Läsionen, Infektrisiko bzw. aktuellen Infektionen, Virusinfektion (z. B. Hepatitis), EBV-Status (Lymphomrisiko!), kumulativer Immunsuppression. Durch eine Antikörpertherapie können etwa 60 % der Steroid-resistenten Rejektionen beherrscht werden. Dies rechtfertigt zumeist die hohen Behandlungskosten und die möglichen Nebenwirkungen.

Es gibt keine klare Literaturlage bzgl. Therapieeffizienz unterschiedlicher (an unserem Zentrum eingesetzter) Antilymphozyten-Antikörper-Präparationen. Ebenso ist, wie auch in

einer rezenten Metaanalyse gezeigt, eine Überlegenheit von OKT3 (monoklonaler Antikörper) gegenüber polyklonalen Antikörpern nicht bewiesen. Je nach Präferenz des Zentrums kann primär die Therapie mit einem mono- oder einem polyklonalen Anti-Lymphozyten-Antikörper erfolgen. An unserem Zentrum erfolgt in aller Regel primär, in erster Linie in Hinblick auf mögliche Erstdosis-Effekte (hohes Fieber, Schüttelfrost, Lungenödem) von OKT3, eine polyklonale Antikörpertherapie. Die Wahl des Präparats richtet sich im Wesentlichen nach bereits verabreichten Therapien (nach Möglichkeit sollte aufgrund der Möglichkeit eines Effektivitätsverlustes eine Wiederverwendung eines individuellen Präparats vermieden werden) im Rahmen einer vorangegangenen Transplantation. Nach unserem lokalen Standard wird OKT3 bei Versagen einer polyklonalen Antikörpertherapie oder bei schweren rezidivierenden Abstoßungskrisen eingesetzt.

Polyklonale Anti-Lymphozyten-Seren (ALS) werden durch Immunisierung von Kaninchen oder Pferden mit humanen lymphoiden Zellen gewonnen. Es sind verschiedene Präparationen im Handel erhältlich (am Zentrum Wien in Verwendung: Thymoglobuline® [Kaninchen], ATG-Fresenius® [Kaninchen], Lymphoglobuline® [Pferd]). Jedes Präparat enthält Spezifitäten gegen eine Vielzahl lymphozytärer Oberflächenmoleküle. Die potente immunsuppressive Wirkung der ALS beruht auf drei Wirkungsmechanismen, i. e. Komplement-abhängige Lyse, Opsonisation und Sequestration der Zielzellen sowie Rezeptor-Modulation. Die Verabreichung von ALS geht oft mit einer ausgeprägten Leukopenie einher. Häufige Nebenwirkungen einer ALS-Therapie sind Schüttelfrost mit Fieberschüben, Thrombopenie, Rush, Pruritus, eine Anämie sowie Gliederschmerzen und Durchfälle. Viele dieser Effekte sind in der Regel durch die Gabe von Steroiden und Antipyretika kontrollierbar. Bei Auftreten von Blutbildveränderungen muss eine Dosisreduktion, ggf. eine Pausierung, erfolgen. Es empfiehlt sich die Verabreichung polyklonaler Anti-Lymphozyten-Antikörper über einen zentralen Zugang (chemische Phlebitis bei peripherer Verabreichung möglich). Die Applikation soll langsam, über zumindest 4 Stunden, erfolgen. Die Dauer der Therapie liegt in der Regel bei 10 (7–14) Tagen.

Der monoklonale CD3-(Maus)-Antikörper OKT3 ermöglicht durch eine spezifische Bindung an eine Untereinheit des T-Zell-Markers CD3, ein Bestandteil des T-Zell-Antigen-Rezeptor-Komplexes, eine höchst potente Immunsuppression auf T-Zell-Ebene (Depletion und Rezeptormodulation). Für OKT3 ist eine hohe Effektivität in der Behandlung Steroid-resistenter Abstoßungskrisen gut etabliert. Nach Applikation (kann auch über eine periphere Vene verabreicht werden) von OKT3 kann es, bedingt durch eine massive Zytokinfreisetzung, zu Grippe-ähnlichen Symptomen mit Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis hin zu schwersten Reaktionen ►



(„Cytokine Release Syndrome“) kommen. Entsprechend sollte die Verabreichung der ersten Dosis unter Intensivüberwachung erfolgen. Eine adäquate Vormedikation ist notwendig (Antipyretikum, Antihistaminikum, Steroide). Cave: Wegen der Gefahr eines lebensbedrohlichen Lungenödems darf OKT3 nicht bei überwässerten Patienten angewendet werden (Ultrafiltration bzw. forcierte Diurese vor Applikation!). Unter einer OKT3-Therapie kommt es zu einer ausgeprägten Lymphopenie. Von Bedeutung ist, dass es bereits während eines Therapiezyklus durch die Produktion neutralisierender Antikörper zum Wirkungsverlust kommen kann, sodass bei wiederholter Gabe (zweiter Zyklus) eine Verdopplung der Dosis notwendig werden kann. Vor Zweitgabe empfiehlt sich die Bestimmung neutralisierender Antikörper. Die Effektivität einer OKT3-Gabe sollte mittels Durchflusszytometrie (Bestimmung der CD3<sup>+</sup>-Zellzahl) monitiert werden.

Von manchen Autoren wird eine primäre Dosisreduktion bzw. ein Absetzen von MMF bzw. Azathioprin während einer Antikörpertherapie empfohlen. In jedem Fall muss unter täglichen Blutbildkontrollen die Dosis von Antimetaboliten rechtzeitig adaptiert werden. Unter Antikörpertherapie sind eine CMV-Prophylaxe, eine Pneumozystis-Prophylaxe sowie eine lokale Pilzinfektionsprophylaxe zu empfehlen.

### Therapierefraktäre Abstoßung

In einigen Fällen bleibt eine Standard-Abstoßungstherapie (z. B. Steroidbolus, gefolgt von einem Zyklus ALS) ineffektiv. An unserem Zentrum wird bei Versagen eines Anti-Lymphozyten-Antikörpers ein zweiter Zyklus mit einem alternativen Präparat, hier oft OKT3, erwogen. In diesen Fällen sollte immer eine Antikörper-vermittelte Abstoßung suspekt werden. Eine eingehendere immunologische Aufarbeitung (Antikörpernachweis nach Transplantation, Nachweis einer Komplementaktivierung im Transplantat, charakteristische histologische Veränderungen) kann dabei richtungsweisend sein. Bei nachgewiesener Antikörper-vermittelter (humoraler) Abstoßung soll eine Therapie mit einem extrakorporalen Therapieverfahren (Immunadsorption, Plasmapherese) erfolgen (siehe unten).

Bei refraktärer zellulärer Abstoßung wurde über eine Effizienz einer Konversion von Cyclosporin auf Tacrolimus berichtet. Eine Tacrolimus-Konversion sollte prinzipiell bei schweren Abstoßungskrisen (zellulär oder humoral), zusätzlich zu anderen Therapien, erwogen werden.

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass kürzlich über die Effizienz einer Therapie mit Campath-1H bei schweren therapierefraktären Abstoßungen berichtet wurde. Eine interessante Option könnte hier auch eine Therapie mit Hochdosis-IVIG (Dosierung mit 2 g/kg) sein. Für IVIG konnte in einer kon-

trollierten Studie eine gute Effizienz im Vergleich mit OKT3 gezeigt werden. Der Einsatz aggressiver Therapiemaßnahmen bei refraktären oder rezidivierenden Abstoßungen sollte jedoch immer unter Zusammenschau der Gesamtsituation des Patienten (siehe oben) sorgfältig abgewogen werden.

### Therapie der Antikörper-medierten (humoralen) Abstoßung

Die humorale Abstoßung ist in aller Regel durch Alloantikörper gegen HLA-Antigene (Klasse I und/oder II) bedingt. Humorale Abstoßungskrisen gehen oft mit schwerer (Standard-) Therapie-refraktärer Transplantatdysfunktion einher und haben, sofern nicht spezifisch therapiert, eine ungünstige Prognose (ca. 50 % Transplantatverlust). Die Inzidenz Antikörper-vermittelter akuter Abstoßungskrisen ist variabel und liegt an unserem Zentrum bei < 10 %. In der Literatur wurden in mittlerweile zahlreichen Fallserien unterschiedliche Therapieoptionen erprobt, wobei sich Therapieempfehlungen aus Ansprechraten um 80 % ableiten. Bei Nichtansprechen der Therapie soll nach 7–10 Tagen eine Re-Biopsie erfolgen. Das Ergebnis einer Re-Biopsie könnte z. B. über eine Adaptierung der antizellulären Therapie entscheiden. Einen zentralen Stellenwert nimmt die Apheresetherapie ein. Zwei Verfahren werden dabei eingesetzt, i. e. Plasmapherese (in der Regel in Kombination mit weiteren „anti-humoralen“ Strategien, wie z. B. IVIG, Tacrolimus bzw. MMF, und/oder Anti-CD20-Antikörper Rituximab) sowie die Immunadsorption. ■

Literatur beim Verfasser

### NEPHRO Spot

Ohne Biopsie sollte, sofern eine invasive Diagnostik möglich ist, nicht therapiert werden (keine „blinde“ Therapie). Die Wahl der Abstoßungstherapie orientiert sich nach (a) Abstoßungsform (zellulär vs. humoral), (b) (bei zellulärer Abstoßung) nach Banff-Typ und (c) klinischer Präsentation. „Antizelluläre“ Therapie: Hochdosissteroide werden allgemein als First-Line-Therapie bei Borderline-Läsion (assoziiert mit Dysfunktion), Banff-I- und Banff-IIA-Abstoßung eingesetzt, Antilymphozyten-Antikörper bei Banff IIB, Banff III sowie steroidresistenter zellulärer Abstoßung. „Antihumorale“ Therapie: Apheresetherapie (Plasmapherese, Immunadsorption), ggf. kombiniert mit hoch dosiertem intravenösen Immunglobulin oder Tacrolimus-(und MMF-)Rescue, ist Grundpfeiler antihumoraler Therapie. Bei gemischter zellulärer/humoraler Abstoßung empfehlen wir eine Kombination mit „antizellulärer“ Therapie (Steroid/Antikörper).



# Inhibitoren von mTOR in der Nierentransplantation

Univ.-Doz. Dr. Marcus Säemann

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

**N**ach Einführung der Calcineurinhemmer als Hauptbestandteil der Immunsuppression nach Nierentransplantation stieg das 1-Jahres-Transplantatüberleben sprunghaft auf über 90 % an. Dennoch hat sich die entsprechende Organüberlebenshalbwertszeit > 5 Jahren nicht drastisch geändert, was vor allem auf die entsprechende Nephrotoxizität dieser Substanzklasse zurückzuführen ist und selbst bei Patienten mit anderen Organtransplantaten als der Niere mittlerweile zu einem hohen Prozentsatz zur Niereninsuffizienz führt (Ojo et al., *Semin Nephrol* 2007; 27:498).

Die Einführung neuer, primär nicht nephrotoxischer Immunsuppressiva stellt daher einen wesentlichen Ansatzpunkt eines signifikanten Fortschritts in der Transplantation dar. Unter den letzten neu eingeführten Substanzen stellen Inhibitoren des Mammalian Target of Rapamycin (mTOR), nämlich Sirolimus und Everolimus, die derzeit am besten studierten Substanzen dieser neuen Immunsuppressivaklasse dar.

## Wirkmechanismus der mTOR-Inhibitoren

**Parallelen zu Calcineurinhemmern:** Sirolimus, das eigentliche Rapamycin, ist ein makrozyklisches bakterielles (und nicht wie oft fälschlich behauptet fungales) Laktonantibiotikum, wobei Everolimus dessen strukturell modifiziertes Derivat darstellt. Sein Wirkmechanismus hat prinzipielle Parallelen zu Calcineurinhemmern, indem Sirolimus mTOR nicht direkt hemmt, sondern erst über ein „Mittlermolekül“, das FK-binding Protein-12 (FKBP12), welches FK506 binden kann, die Serin-Threonin-Kinase-Aktivität von mTOR blockt. Die Aktivität von mTOR ist für das Zellwachstum proliferierender Zellen nötig, indem die für das Fortschreiten des Zellzyklus nötige DNA-Translationsmaschinerie aktiviert wird. Weiters wird in den für die Abstoßungsreaktion zentralen T-Lymphozyten durch verschiedene sog. Interleukine (IL) wie IL-2, -4, -7, -9 und IL-15 mTOR aktiviert, sodass die Hemmung dieser Interleukinsignale durch mTOR-Inhibitoren auch den häufig verwendeten Namen der „Proliferationssignalinhibitoren (PSI)“ für diese Substanzklasse erklärt. Da aber sowohl Kortikosteroide wie auch Calcineurinhemmer typische Proliferationssignale der T-Zellen

unterbinden (T-Zell-Rezeptor und beispielsweise den IL-2-Rezeptor!) sowie mTOR-Inhibitoren auch auf hämatoonkologischen Gebieten eingesetzt und/oder studiert werden, sollte die Nomenklatur mTOR-Inhibitor für diese Substanzklasse vorgezogen werden.



Univ.-Doz. Dr.  
Marcus Säemann

## Entsprechende Erwartungen in die

**neue Substanzklasse:** Die Tatsache, dass T-Zellen über Interleukinsignalblockade erst spät nach ihrer primären Alloantigenaktivierung durch Sirolimus gehemmt werden, ließ ursprünglich das Konzept einer synergistischen Immunsuppression mit Calcineurinhemmern und damit möglicherweise stark erniedrigten Calcineurinhemmerkonzentrationen möglich scheinen. Getrieben wurden die frohen Erwartungen noch von einer Reihe von Tierexperimenten, die keine signifikante Nephrotoxizität nachweisen konnten, wobei angemerkt sein sollte, dass in Tiermodellen z. B. die Calcineurinhemmertoxizität nur schlecht reproduziert werden kann. Weiters versprach und verspricht diese Substanzklasse eine Reihe von Wirkungen, die sich auf den individuellen Patienten günstig auswirken sollten, insbesondere seine antifibrotischen Effekte im Sinne einer positiven Beeinflussung der chronischen Allograftnephropathie (CAN), weiters einer Vasculoprotektion sowie aufgrund seiner allgemein antiproliferativen Eigenschaften eine günstige Beeinflussung der Posttransplant-spezifischen Malignität.

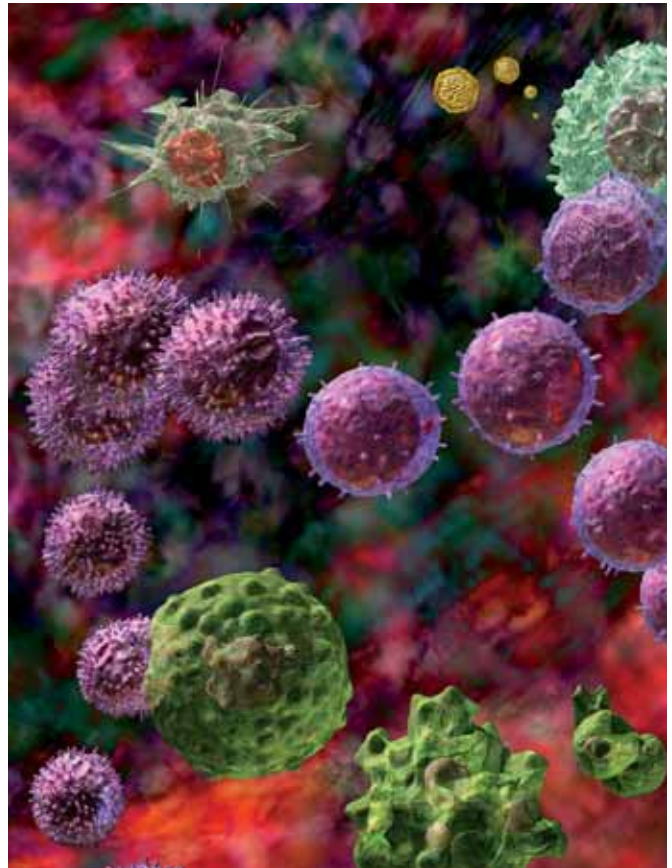
## Studien mit mTOR-Inhibitoren

Mittlerweile liegt schon eine beträchtliche Zahl an Studien vor, welche mTOR-Inhibitoren entweder als initiales Immunsuppressivum mit oder ohne Calcineurinhemmer bzw. Antimetaboliten untersucht haben, sowie solchen Studien, in welchen Patienten von Calcineurinhemmern bzw. Antimetaboliten auf mTOR-Inhibitoren konvertiert wurden, um für eine hinreichende klinische Entscheidungsfindung für den individuellen Patienten herangezogen werden zu können. Aus diesen Studien kann zumindest bislang der Schluss gezogen werden, dass weder ein positiver noch ein negativer

Einfluss auf das Patientenüberleben durch mTOR-Inhibitoren existiert (Webster A. C. et al., Transplantation 2006; 81:1234). Dennoch scheinen sich die viel versprechenden günstigen Einflüsse, die dieser Substanzklasse zu Grunde liegen sollen, nicht in einen durchschlagenden klinischen Erfolg umgesetzt zu haben, sodass ein Mindestmaß an Skepsis gegenüber mTOR-Inhibitoren angebracht scheint.

**Kombination mit Calcineurininhibitoren:** Schon in den initialen Trials, wo fixe Sirolimus-Dosierungen mit aus heutiger Sicht hohen Plasmaspiegeln verwendet wurden, zeigte sich schnell, dass gemeinsam mit Calcineurinhemmern eine beträchtliche Nephrotoxizität zu beobachten war. Demgemäß wurde in weiteren Studien versucht zu demonstrieren, dass niedrigere Dosierungen beider Substanzen sich günstig beeinflussen sollten, sodass ein positiver Effekt hinsichtlich der Surrogatmarker GFR und Transplantatüberleben entstehen konnte. Es zeigte sich, dass unter Präsenz eines mTOR-Inhibitors zwar Surrogatendpunkte wie die GFR verbessert wurden, jedoch ein deutliches Überwiegen der Nebenwirkungen (siehe unten) zu sehen war. Interessanterweise war auch keine Beeinflussung der Malignitätsinzidenz zu beobachten. Zudem sollte aber betont werden, dass diese Daten sich auf einen kurzen Zeitraum (ca. 2 Jahre post transplantationem) beziehen und deshalb valide Schlüsse erst aus robusten klinischen Studien nach einem hinreichend langen Zeitraum gezogen werden können.

**Als initiale Immunsuppressiva ohne Calcineurininhibitoren:** Umso gespannter war man auf immunsuppressive Protokolle, die gänzlich auf Calcineurinhemmer von Beginn an verzichteten und somit sowohl ohne die mit mTOR-Inhibitoren bekannte Nephrotoxizität wie auch ohne die inhärente Calcineurinhemmerephrotoxizität auskommen konnten und sich die putativen positiven Eigenschaften von mTOR-Inhibitoren entfalten konnten. Während erste Berichte mit nierentransplantierten Patienten aus der Cleveland University um Stuart Flechner viele dieser potenziellen Effekte in einer kleinen Patientengruppe sehen konnten, zeigte eine weitere prospektive Studie mit Nierentransplantierten (> 80 Patienten in jedem Behandlungsarm), die im Sirolimus-Arm mit ATG induziert wurden und sich über 3 Jahre Kontroll-Biopsien unterziehen mussten, eher ernüchternde Ergebnisse, nämlich keine deutlichen Vorteile hinsichtlich einer GFR-Verbesserung in den mit von Anfang an mit Sirolimus behandelten gegenüber den mit Calcineurinhemmer behandelten Patienten (Larson T. J. et al., Am J Transplant 2006; 6:514; und dazugehöriger Kommentar!). In Einklang mit den Resultaten an unserem Zentrum konnte im Rahmen der ELITE-SYMPHONY-Studie (ASN San Diego 2006 & ATC SFA 2007) schließlich endgültig gezeigt werden, dass trotz IL-2-Rezeptorantikörperinduktion im Sirolimus-Arm eine

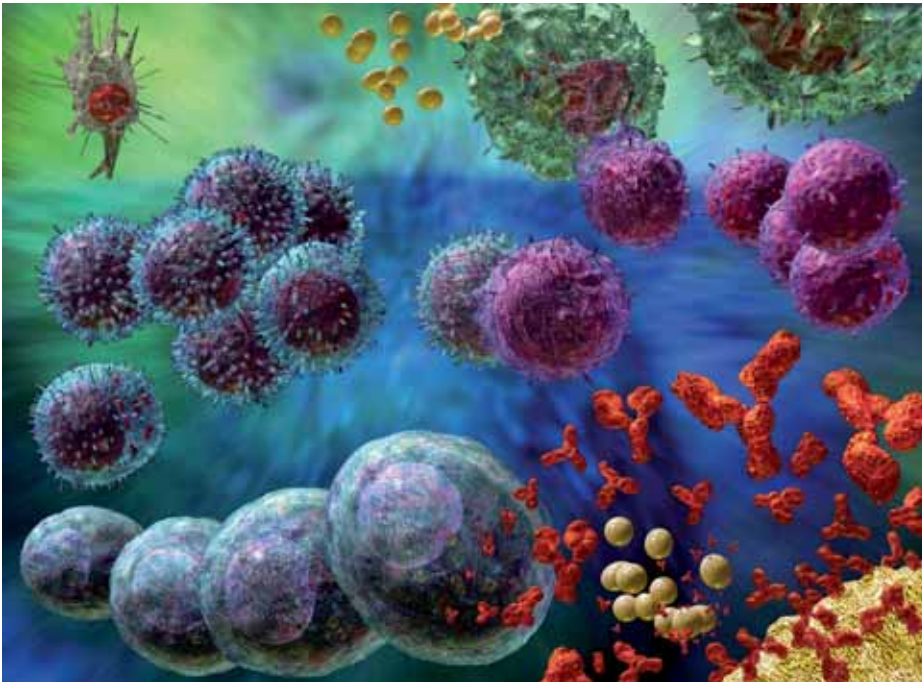


inakzeptabel hohe Rate an akuten Abstoßungen sowie an Nebenwirkungen (siehe unten) im ersten Jahr gegenüber den Calcineurinhemmer-behandelten Armen (CsA oder FK506) mit/ohne IL-2-Rezeptorantikörperinduktion zeigten. Die Gründe hierfür mögen in einer inhärent schwächeren Immunsuppression und/oder der zu langen Aufspiegelungsdauer von Sirolimus liegen. Ähnliche Daten wurden auf der ATC in San Francisco 2007 von einer multizentrischen US-Studie (S. Flechner et al., Spare-the-Nephron-Trial) berichtet, wobei die Autoren aber die gar nicht so ermutigenden Ergebnisse vorwiegend auf die Tatsache einer insuffizienten Spiegeleinstellung mit Sirolimus einschränken wollten (> 40 %). Bisherige retrospektiv gewonnene Registerdaten stimmen zudem bedenklich: so konnte Srinivas et al. zeigen, dass der Behandlungsarm mTOR-Inhibitor plus MMF versus Calcineurinhemmer (CsA oder FK506, 2.040 von insgesamt 58.131 NTX-Patienten) hinsichtlich DGF und Gesamttransplantatüberleben signifikant am schlechtesten abschnitt (DGF: 47 % vs. 27 %, DGF-adjusted Graft-Survival nach 5 Jahren: 64 % vs. 78 %, Srinivas T. R. et al., Am J Transplant 2007; 7:586).

Zusammenfassend hat nach unserem heutigen Wissensstand eine primär Calcineurinhemmer-freie Immunsuppression basierend auf mTOR-Inhibitoren im Rahmen einer Nierentransplantation keinen Stellenwert.

**Konversionsstudien mit mTOR-Inhibitoren:** Konzeptuell attraktiv erscheint die Umstellung der Immunsuppression ▶





nach Überwindung der akuten Phase der Abstoßungsgefahr, d. h. nach mehr als einem Jahr nach Transplantation, hauptsächlich um den nephrotoxischen Effekt der Calcineurinhemmer zu vermeiden, sowie durch Einsatz der mTOR-Inhibitoren günstige Effekte wie Prävention der Transplant-assoziierten Malignität oder durch eine Beeinflussung des erhöhten kardiovaskulären Risikos dieser Patienten harte Endpunkte wie Transplantat- und Patientenüberleben zu beeinflussen.

Die aus einer Zahl von über 30 Studien errechneten Ergebnisse zeigen, dass die Umstellung von Calcineurinhemmern auf mTOR-Inhibitoren generell sicher ist und die Gefahr einer damit verbundenen Abstoßung generell überbewertet worden ist (Mulay A. V. et al., *Transplantation* 2006; 82:1153). Diese Daten, welche ebenfalls als Kurzzeitdaten interpretiert werden müssen, zeigen eine Tendenz entweder zu einer Stabilisierung oder einer Verbesserung der GFR nach Elimination des Calcineurinhemmers. Dennoch waren die Studien insgesamt durch eine hohe Zahl an Studienabbruchern wie auch an massiven Nebenwirkungen wie Hypercholesterinämie/-triglyzeridämie charakterisiert. Weiters kann ein günstiger Effekt auf die GFR nicht allein den mTOR-Inhibitoren zugeschrieben werden, da bekanntermaßen die bloße Elimination des Calcineurinhemmers durch Beeinflussung der glomerulären Perfusion zu einer Besserung der GFR führt. Aufgrund der angeführten kurzen Beobachtungszeiträume der untersuchten Studien lassen die erhobenen Daten jedoch noch keine ausreichenden Schlüsse über die möglicherweise günstigen Effekte, die sich nach mehreren Jahren manifestieren könnten, oder über eine GFR-Verbesserung, die möglicherweise gar nicht stabil bleibt, zu. Erst

adäquat gepowerte randomisierte Studien mit langer Dauer und sinnhaften Endpunkten können verständlich machen, ob die Konversion auf einen mTOR-Inhibitor im Laufe des Transplantlebens eine wirkliche Möglichkeit darstellt, den bislang regelhaften chronischen Allograftschaden effizient zu verhindern.

Hinsichtlich der potenziellen Effekte auf maligne Erkrankungen zeigten interessanterweise Kauffmann et al., dass die Verwendung von mTOR-Inhibitoren selbst in Kombination mit Calcineurinhemmern mit einer deutlich reduzierten Inzidenz von Posttransplant-Malignomen assoziiert war (Kauffmann H. M. et al., *Transplantation* 2005; 80:883). Nachdem diese Daten rein retrospektiv gewonnene Observati-

onsdaten sind, bleibt abzuwarten, ob mTOR-Inhibitoren tatsächlich in der Lage sind, die Gesamt mortalität durch maligne Erkrankungen in der nierentransplantierten Population zu beeinflussen.

### Nebenwirkungsprofil von mTOR-Inhibitoren

Neben der schon oben diskutierten durch mTOR-Inhibitoren verstärkten Nephrotoxizität der Calcineurinhemmer fielen in den Konversionsstudien eine Reihe spezifischer, durch das Wirkprinzip der mTOR-Inhibitoren begründete Nebenwirkungen, auf.

**Proteinurie:** Die hohe Diskontinuitätsrate etwa war hauptsächlich bestimmt durch das Auftreten einer Proteinurie, die nach weiteren Analysen durch vorgeschädigte Nieren (z. B. interstitielle Fibrose, Diabetes mellitus) und eine präexistente Proteinurie begünstigt wird, wobei  $> 0,8 \text{ g}/24 \text{ h}$  Albuminurie vermutlich einen Cutt-off-Wert darstellen dürfte, ab welchem ein mTOR-Inhibitor eigentlich nicht mehr verwendet werden sollte, da hier die Gefahr einer deutlichen Verschlechterung der Proteinurie sprunghaft ansteigt. Obwohl der eigentliche Pathomechanismus für dieses Phänomen nicht bekannt ist und im Schrifttum eine Reihe von Ursachen wie eine plötzliche glomeruläre hämodynamische Änderung durch die Calcineurinhemmerelimination oder Änderung der VEGF-Expression angeschuldigt wurden, liegt doch die Möglichkeit einer Schädigung von Podozyten, welche bekanntlich als essenzielle Filter des Glomerulums fungieren, nach letzten Berichten (ASN, San Diego 2006) nahe.



**Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie:** Als wesentliche weitere Nebenwirkung ist die Dyslipidämie im Sinne einer Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie anzusehen, welche homogen quer durch alle Studien beobachtet werden konnte. Es ist jedoch bislang nicht klar, ob die Dyslipidämie tatsächlich einen negativen Einfluss auf nieren-transplantierte Patienten hat; darüber hinaus verursacht die durch mTOR-Inhibitoren verursachte Hypertriglyzerid-/Hypercholesterinämie scheinbar keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. In aller Regel stellt eine Therapie mit z. B. Statinen eine effektive Therapiemöglichkeit bei Auftreten dieser Nebenwirkung dar.

**Gestörte Funktion von mTOR in Keratinozyten?** Die vor allem in den ersten Studien häufig beobachteten Mundulzera und eine schwere Knochenmarksdepression sind vermutlich auf die damals verwendeten zu hohen mTOR-Inhibitorkonzentrationen zurückzuführen und stellen heute in aller Regel kein signifikantes Problem mehr dar. Ein potenziell gefährliches Problem können jedoch die durch mTOR-Inhibitoren induzierten Wundheilungsstörungen sein, die man mittlerweile deshalb durch einen elektiven Wechsel auf Calcineurinhemmer rund um geplante chirurgische Eingriffe vermeiden kann. Die Grundlagen dieser deutlich gestörten Wundheilungsprobleme sind nach wie vor unklar, doch dürften eher nicht Reendothelialisierungsprobleme als vielmehr die gestörte Funktion von mTOR in Keratinozyten ausschlaggebend sein.

**Negativer Effekt auf Stoffwechsellage:** Hohe Erwartungen hatte man bei transplantierten Patienten hinsichtlich eines möglicherweise antidiabetogenen Wirkprofils. Leider konnten sich die experimentell viel versprechenden Wirkungen, wie z. B. eine gesteigerte Insulinsensitivität, nicht erfüllen (Di Paolo S. et al., J Am Soc Nephrol 2006; 17:223), sodass sich eher eine Verschlechterung der Stoffwechsellage in einigen Studien zeigte – Daten, die durch den von Beginn an Calcineurinhemmer-freien Behandlungsarm mit der nach Tacrolimus zweithöchsten De-novo-Posttransplant-Diabetesmellitus-Inzidenz eindrucksvoll bestätigt wurden. Damit stellen mTOR-Inhibitoren derzeit keine wirkliche Behandlungsalternative bei einem PTDM dar.

**Entzündungsreaktion:** Als letztgenannte wichtige Nebenwirkungsgruppe sind vermehrte proinflammatorische Zustände bei mTOR-Inhibitor-behandelten Patienten zu beobachten, was umso mehr verwundert, als diese ja als Immunsuppressiva eingesetzt werden. Zu den typischen mTOR-Inhibitor-vermittelten Entzündungszuständen zählen die lymphozytäre Alveolitis/Pneumonitis, diverse Glomerulonephritiden sowie vermutlich die gar nicht so selten zu beobachtende Anämie, welche oftmals durch die Merkmale

einer Anämie der chronischen Entzündung charakterisiert ist (Thaunat O. et al., Transplantation 2005; 80:1212). Die molekulare Ursache dieses interessanten Phänomens dürfte darin liegen, dass mTOR in Zellen des unspezifischen Abwehrsystems (Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen) eine negative regulatorische Rolle besitzt (im Gegensatz zur Zellzyklusregulation etwa der Lymphozyten!), sodass auf einen unspezifischen Reiz vermehrt proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- $\alpha$  ausgeschüttet werden. Unklar ist, warum nur bei einem bestimmten Prozentsatz der behandelten Patienten eine Entzündungsreaktion klinisch manifest wird, wobei vermutlich der immungenetische Hintergrund des jeweiligen Patienten eine entscheidende Rolle spielen dürfte. Aus therapeutischer Sicht gilt als effizienteste Maßnahme zur Resolution der Entzündung das Absetzen des mTOR-Inhibitors. ■

Literatur beim Verfasser

## NEPHRO Spot

Inhibitoren von mTOR stellen eine interessante immunsuppressive Alternative zu den bisher in der Transplantationsmedizin etablierten Substanzen dar, doch hat sich in den bislang publizierten Studien klar abgezeichnet, dass mTOR-Inhibitoren als Primärimmunsuppressiva im Rahmen eines Calcineurinhemmer-freien Protokolls keinen Stellenwert mehr besitzen. Hinsichtlich einer effektiven Alternative zu Calcineurinhemmern im Rahmen der nahezu regelhaft auftretenden CAN ist die bisherige Datenlage vor allem hinsichtlich des Beobachtungszeitraums zu gering, um eine generelle Empfehlung für eine mTOR-Inhibitor-Therapie aussprechen zu können. Die bislang erschienenen Studien lassen einen positiven Effekt auf die durch Malignome verursachte Mortalität bei transplantierten Patienten vermuten, sodass nach Auftreten eines Malignoms eine Konversion zumindest eine mögliche Alternative sein kann. Warum eine nicht unbeträchtliche Zahl an Patienten signifikante Nebenwirkungen durch mTOR-Inhibitoren erleiden, ist nicht bekannt, dennoch sollte bei einer schon bestehenden signifikanten Proteinurie (zumindest  $> 0,8$  g/24 h) wie auch bei einer schon deutlich eingeschränkten Nierenfunktion (GFR  $< 35$  ml/min) von einer Konversion auf einen mTOR-Inhibitor Abstand genommen werden. Letztlich bleibt somit gegenwärtig die Verabreichung dieser Substanzklasse ein Versuch, dem nierentransplantierten Patienten eine maßgeschneiderte Immunsuppression angedeihen zu lassen, die sich aber im Einzelfall erst a posteriori als geeignet herausstellen kann. Die bislang erstellten Datensätze und jeweils eigenen klinischen Erfahrungen müssen schließlich im Kontext mit künftigen prospektiven Studien interpretiert werden.

## CYCLOSPORIN A VERSUS TACROLIMUS

# Welcher Calcineurininhibitor soll verwendet werden?

Dr. Kathrin Hochegger, ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz  
Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck

**D**ie Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI), allen voran Cyclosporin A (CyA), führte in den 80er Jahren des vorangegangenen Jahrhunderts zu einer signifikanten Verbesserung des 3-Monats-Transplantatüberlebens (USRDS Annual Data Report 1994 und 2000). Während am Beginn der 90er Jahre CyA nahezu 100 % der verwendeten CNI ausmachte, so kam es in den folgenden 15 Jahren zu einem deutlichen Rückgang in der Verwendung dieser Substanz. Derzeit wird der CNI Tacrolimus (Tac) bei ca. 75 % der nierentransplantierten Patienten eingesetzt, während die Verwendung von CyA auf zuletzt ca. 25 % rückläufig war.



Dr.  
Kathrin Hochegger



ao. Univ.-Prof. Dr.  
Alexander Rosenkranz

werden. Dadurch wird die Aktivität von Calcineurin inhibiert, wodurch in Folge NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) nicht mehr dephosphoryliert wird. Damit kommt es zu keiner Translokation von NFAT in den Zellkern und die Transkription von Interleukin 2 (IL-2) wird verhindert. IL-2 ist bekanntermaßen einer der hauptverantwortlichen Zytokine in der Aktivierung der T-Zellen in der Abstoßungsreaktion.

Eine der Ursachen dieser Trendumkehr dürfte die Arbeit von Pirsch et al. gewesen sein (Transplantation 1997), in der eine deutlich reduzierte Abstoßungsrate in Patienten unter Tac versus CyA im ersten Jahr nach der Transplantation beschrieben wurde (31 vs. 46 %). Im Folgenden soll neben den Themen Generika und Nebenwirkungen vor allem dem direkten Effizienzvergleich zwischen CyA und Tac ein breiter Raum gegeben werden.

## Pharmakologie der CNI

**Wirkmechanismus:** Wie in der *Abbildung 1* ersichtlich, binden CyA und Tac an zytoplasmatische Proteine, die Immunosuppressine (Cyclophylin und FK-binding Protein) genannt

**Die Zielspiegel** (wie in *Tabelle 1* angegeben) sind vor allem für CyA etabliert (Empfehlung des Herstellers). Interessanterweise hat sich der in den letzten Jahren von der Firma propagierte  $C_2$ -Spiegel ( $C_0$  = Talspiegelmessung 12 h nach Einnahme des Medikamentes;  $C_2$  = Spiegelbestimmung exakt 2 h nach Einnahme des Medikamentes) trotz der guten Studienlage ( $C_2$ -Spiegel spiegelt die „Area Under the Curve“ und damit das individuelle Resorptionsverhalten der Substanz besser wider) vorwiegend aus organisatorischen Gründen in den meisten österreichischen Transplantationszentren nicht durchgesetzt.

Die Vorgaben für die Zielspiegel von Tac sind sehr weit gesteckt und werden meist zentrumsspezifisch gehandhabt. Hier können wir allerdings durch derzeit laufende Studien (ELITE-SYMPHONY-Studie sowie die Tac-Monotherapie nach Campath®-Induktionstherapie) mit neuen Daten zum Tac-Zielspiegel und entsprechenden neuen Vorgaben rechnen. In der derzeit laufenden Campath®-Studie wird nach Induktionstherapie eine Monotherapie mit Tac (Zielspiegel

Tabelle 1: Zielspiegel (in ng/ml) für Calcineurininhibitoren

Zeit nach NTX (Mo)	Zielspiegel für CyA-C0	Zielspiegel für CyA-C2	Tac
3–6	160–180	1.600–1.800	7–20
6–12	130–150	1.000–1.200	5–15
> 12	100–120	600–800	?

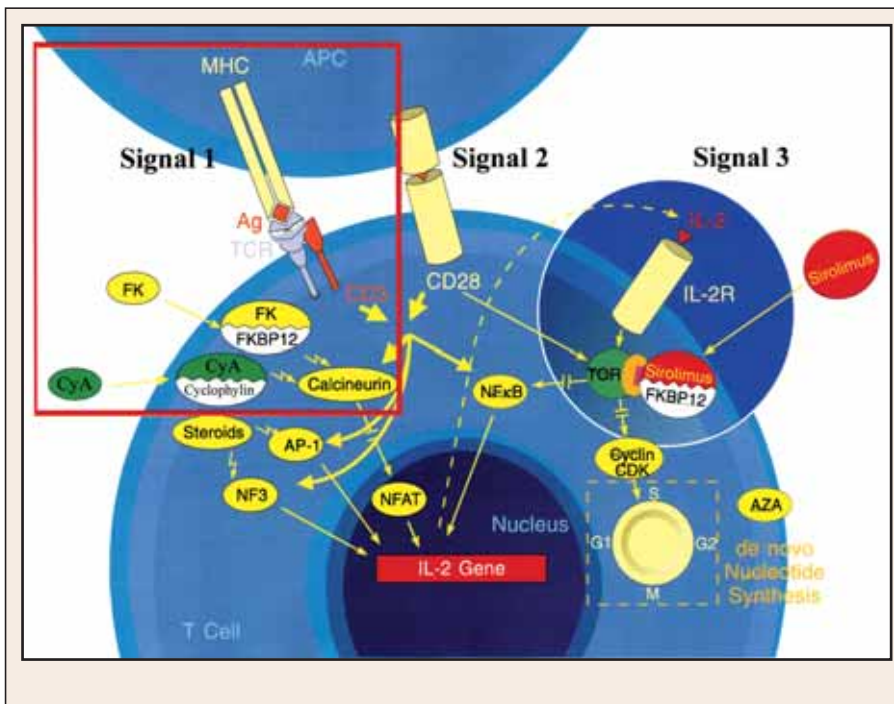


Abb. 1: CyA und Tacrolimus binden an zytoplasmatische Proteine, die Immunophiline genannt werden (Cyclophilin und FKBP); der Immunophilin-Medikamenten-Komplex inhibiert dadurch die Aktivität von Calcineurin. Das ist eine Serinphosphatase, die normalerweise NFAT (= Nuclear Factor of Activated T cells) dephosphoryliert. Calcineurin kann dann nicht mehr NFAT dephosphorylieren, und damit wird die Translokation von NFAT in den Zellkern verhindert und somit die Transkription von IL-2. Dadurch wird die Produktion von IL-2 inhibiert. Und IL-2 ist einer der Hauptverantwortlichen in der Aktivierung der T-Zellen in der Abstoßungsreaktion.

8–12 ng/ml) durchgeführt. Konträr dazu haben preliminäre Daten der ELITE-SYMPHONY-Studie gezeigt, dass niedrig dosiertes Tac (Zielspiegel 3–7 ng/ml) in Kombination mit 2 g Mycophenolsäure und Apremidislon® nach Induktionstherapie mit einem IL-2-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu anderen Immunsuppressionsschemata (z. B. Sirolimus, CyA) das beste Outcome bietet.

**Medikamentenwechselwirkungen** ergeben sich prinzipiell aus der Tatsache, dass CNI primär durch Cytochrom P450 (P450-3A4) und p-Glykoprotein (Signalwege in der Leber und intestinalen Mukosa) metabolisiert werden. Inhibitoren oder Induktoren dieser Signalwege können damit den CNI-Spiegel und somit ihre Toxizität oder Effektivität verändern (*siehe Tabelle 2*). Eine genaue Evaluierung der Medikamenteninteraktionen bei Beginn eines neuen Medikaments (oder Absetzen eines Medikaments) ist daher unabdingbar. Weiters ist bekannt, dass das pharmakokinetische Profil der CNI abhängig vom Alter des Patienten, vom gastrointestinalen Milieu, der Ethnizität und den Komorbiditäten variiert. Daher ist auch entsprechendes Monitoring der CNI in entsprechenden Intervallen unbedingt notwendig.

## Direkter Effizienzvergleich

**CyA-ME nicht gleichzusetzen mit CyA:** In einer rezenten Übersicht zum Thema Erhaltungs-Immunsuppression bei nierentransplantierten Patienten gab Millie Samaniego folgende interessante Stellungnahme ab: „Studien, die das Outcome zwischen CyA- und Tac-basierter Therapie bei Nierentransplantierten verglichen, fanden keinen Unterschied hinsichtlich des frühen oder späten Graft- und Patientenüberlebens, trotz geringerer Abstoßungsraten bei Tac-behandelten Patienten“ (Nature Clin Pract Nephrol 2006). Dies ist insofern überraschend, da man eigentlich davon ausgehen kann, dass eine Abstoßung meist doch zu einer Nierenfunktionsverschlechterung ohne „Restitutio ad integrum“ führt. Wenn man die Organüberlebensdaten kritisch beleuchtet, darf man nicht vergessen, dass

Mitte/Ende der 90er Jahre die Substanz CyA durch die Substanz CyA-Mikroemulsion (CyA-ME; Neoral®) ersetzt wurde und es hier zu einer deutlichen Besserung des Resorptionsverhaltens gekommen ist. Dies würde teilweise die divergierende Ergebnisse des Vergleichs CyA versus Tac erklären, da in den ersten Vergleichsstudien CyA und nicht CyA-ME verwendet wurde.

**Kein Unterschied im Organüberleben:** In einer später publizierten Arbeit wurden Kadavernieren paarweise Patienten mit CyA-ME- oder Tac-Therapie zugewiesen (von einem Nierenpaar erhielt ein Patient dann CyA, der Patient mit der Partneriere Tac), und es fand sich kein Unterschied im Organüberleben. Dies würde die Registerdaten von Meier-Kriesche eindrucksvoll bestätigen, die keinen Unterschied im Organüberleben für Tac versus CyA-ME fanden, aber sehr wohl zwischen Tac und CyA (*Abbildung 2*).

**Unterschied in der Interaktion mit MMF:** Interessanterweise bleibt aber trotzdem die Überlegenheit von Tac in der Verhinderung von akuten Abstoßungen in der frühen Phase nach Nierentransplantation auch im Vergleich mit CyA-ME gegeben (Margreiter, Lancet 2002). Dies könnte damit zu- ▶



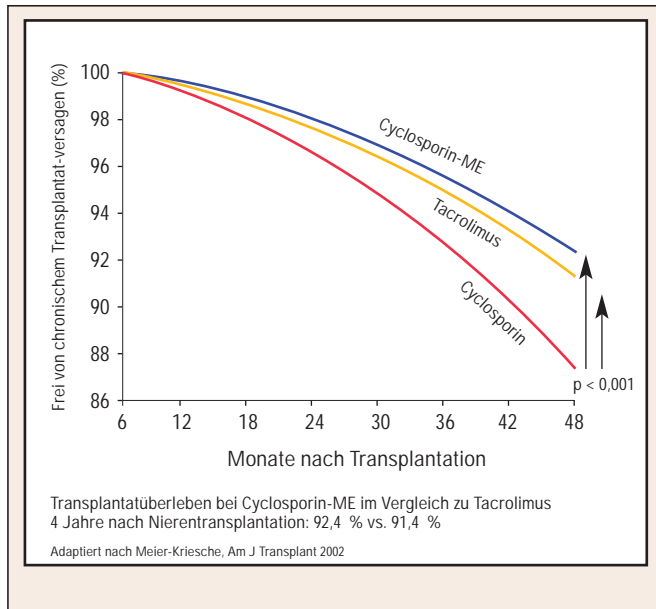


Abb. 2: Graft-Survival nach 4 Jahren: CyA versus CyA-ME versus Tac

sammenhängen, dass Tac in der Kombinationstherapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) einen entscheidenden Vorteil gegenüber CyA-ME hinsichtlich der metabolen Interaktion hat. Es konnte von Gregoor et al. (Transplantation 1999) nachgewiesen werden, dass die Substanz CyA per se, aber nicht Tac, den MMF-Spiegel deutlich senken kann und somit die immunosuppressive Wirkung von MMF deutlich abgeschwächt wird. Die Ursache ist wahrscheinlich eine reduzierte Bioverfügbarkeit der Mycophenolsäure durch Interferenz von CyA mit dem enterohepatischen Kreislauf.

**Posttransplant-Diabetes durch Tacrolimus:** In einer rezenten Metaanalyse von ca. 30 Studien wird nun folgender Schluss zur Verwendung der unterschiedlichen CNI gezogen: Wenn 100 Patienten mit Tac anstelle von CyA behandelt werden, können 12 akute Abstoßungen und der Verlust von 2 Transplantaten vermieden werden. Dies allerdings zum Preis von zusätzlich 5 Patienten, die einen Insulin-abhängigen (PTDM) entwickeln (Webster, BMJ 2005).

### Vergleich der Nebenwirkungsprofile

**Posttransplant-Diabetes:** Mehrere Studien belegen eindrucksvoll den Nachteil von Tac; und zwar die Induktion eines PTDM, sowohl in der Anfangsphase nach Transplantation als auch noch bis zu 2 Jahre nach der Transplantation (Heisel und Woodward, Am J Transplant 2003). Während diese Studien noch von Unterschieden zwischen 10 bzw. 20 % (CyA versus Tac) und 5 bzw. 14 % (CyA versus Tac) sprechen, gehen rezente Studien von weit weniger dramatischen PTDM-Zahlen aus (Margreiter 2002 und Hardinger 2005: 2 versus 4 %). Ob auch hier die Verwendung von CyA-ME eine Rolle spielt, ist unklar.

**Chronic Allograft Nephropathy:** Hinsichtlich der Nebenwirkung Chronic Allograft Nephropathy (CAN; vierthäufigste Ursache für den Transplantatverlust) ist die Studienlage derzeit eindeutig. Hier besteht kein Unterschied zwischen den beiden CNI.

Tabelle 2: Interaktionen der CNI mit anderen Medikamenten

P450-3A4-Induktoren <sup>a</sup>	P450-3A4-Inhibitoren <sup>b</sup>	p-Glykoprotein- Induktoren <sup>a</sup>	p-Glykoprotein- Inhibitoren <sup>b</sup>
Rifampicin Phenytoin Phenobarbital Carbamazepin Isoniazid Johanniskraut	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Nicardipin Diltiazem Verapamil Cimetidin Danazol Grapefruit-Saft Metronidazol Methylprednisolon HIV-Proteaseinhibitoren	Johanniskraut Rifampicin Phenytoin Phenobarbital Carbamazepin	Ketoconazol Nicardipin Diltiazem Verapamil HIV-Proteaseinhibitoren
		<sup>a</sup> Induktoren vermindern die Spiegel der CNI und anderer Substrate von P450-3A (z. B. Sirolimus und Steroide); <sup>b</sup> kompetitive Inhibitoren erhöhen die Bioverfügbarkeit von CNI und anderen Substraten von P450-3A (z. B. Sirolimus und Steroide)	

## Generika in der immunsuppressiven Therapie

Das Thema Generika und Immunsuppression sollte daran denken lassen, dass die Daten über die sichere Verwendung erst geliefert werden müssen. Auch wenn aus kleinen Studien gezeigt werden kann, dass bei gesunden Probanden eine Bioäquivalenz zur Originalsubstanz gegeben ist, so heißt das noch lange nicht – wie rezente Berichte aus den USA gezeigt haben –, dass dies auf Nierentransplantierte mit ihren Komorbiditäten eins zu eins übertragbar ist. Es gilt daher auch bei diesen Patienten die äquivalente Bioverfügbarkeit nachzuweisen, sodass nicht plötzlich höhere Abstoßungsraten zu finden sind als bei der Originalsubstanz (z. B. Johnston, Eur J Clin Pharmacol 2004; Hibbert, Transplantation 2006).

**Kardiovaskuläres Risiko:** Nachdem aber der Tod mit funktionierendem Transplantat die dritthäufigste Ursache für den Transplantatverlust darstellt, sind sicherlich Unterschiede zwischen den beiden CNI hinsichtlich der Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren von Bedeutung. Deskriptive Studien zeigen, dass mehr als 50 % der Transplantierten nach der Transplantation unter einer Hypertonie leiden (Opelz, Kidney Int 1998). In der Untersuchung von Margreiter (Tac versus CyA-ME) zeigte sich, dass Tac zu einer signifikant geringeren Rate von Hypertonie und Hypercholesterinämie nach Transplantation im Vergleich zu CyA-ME führt.

## Dilemma-Ausweg Therapieindividualisierung

Man wird also letztendlich bei Verwendung von einem dieser beiden CNI vor die Wahl gestellt: Tac – weniger Abstoßungen, weniger Hypertonie, aber mehr Diabetes; CyA-ME – verbessertes Resorptionsverhalten mit der neuen Formulierung, weniger Diabetes, aber dafür häufiger Hypertonie und Hypercholesterinämie.

Basierend auf diesem Dilemma wird auf der Suche nach einer maßgeschneiderten Immunsuppression zunehmend versucht, Nebenwirkungen durch Reduktion der Dosis oder durch Ausschleichen der CNI zu vermindern bzw. zu vermeiden. Sowohl für Tac als auch für CyA gibt es Daten, dass nach Dosisreduktion eine Reduktion der Nebenwirkungen wie PTDM und Hypertonie eingetreten sind (Webster, BMJ 2005; Pascual, Transplantation 2003). Ein komplettes Absetzen von CyA unter weiterer Prednisolon- und

MMF-Therapie führte zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Transplantatfunktion, allerdings auch zu signifikant häufigeren Abstoßungsreaktionen. Eine Low-Dose-CyA-Dosierung erweist sich hier vielleicht als der praktikablere Mittelweg. Zu einem Switch von CyA auf Tac aufgrund der möglichen Verbesserung der Hyperlipidämie sollte aufgrund der Datenlage nicht geraten werden, da die Gabe eines niedrig dosierten Statins (Fluvastatin) eine größere Lipidsenkung herbeiführt als der Switch allein. Weiters konnten die hier aus der ALERT-Studie zitierten Daten zeigen, dass die kardiovaskuläre Mortalität durch Fluvastatin bei Nierentransplantierten gesenkt werden kann (Lancet 2002).

Letztendlich sollten einerseits die Komorbiditäten des Patienten und andererseits auch Ergebnisse etwaiger Transplantatbiopsien (CNI-Toxizität) zur Entscheidungsfindung bzgl. der Optimierung der Immunsuppression herangezogen werden. ■

## NEPHRO Spot

Die Verwendung von CNI als Kombinationspräparat ist weiterhin ein Eckpfeiler in der Immunsuppression nierentransplantierte Patienten. Interessanterweise wandelte sich in den letzten 15 Jahren das Bild hinsichtlich des bevorzugten CNI: Während vor 15 Jahren CyA fast zu 100 % verwendet wurde, stellt Tac mit 75 % derzeit die dominierende Substanz dar. Dies ist auf die wiederholt nachgewiesenen geringeren Abstoßungsraten im Vergleich zu CyA zurückzuführen. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass auch in entsprechende Metaanalysen alte Daten mit der Substanz CyA einfließen. Im direkten Vergleich mit CyA-Mikroemulsion sind die Abstoßungsraten in einigen Studien nicht mehr unterschiedlich. Die negative Interaktion zwischen CyA und MMF (mit Absenkung des MMF-Spiegels) dürfte dazu beigetragen haben, dass die Wahl vieler Transplantationsmediziner auf Tac gefallen ist. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wird Tac eine deutlich höhere Rate an Posttransplant-Diabetes zugewiesen, während CyA in größerem Ausmaß für Hypercholesterinämie und Hypertonie verantwortlich gemacht wird. Aufgrund dieser Nebenwirkungsprofile und präliminärer Daten aus Studien werden wohl in Zukunft möglichst niedrige CNI-Dosierungsregime gewählt werden, ohne sich damit mehr Abstoßungen einzuhandeln (z. B. ELITE-SYMPHONY-Studie).

NEUE KONZEPTE ZUR CNI- UND STEROID-MINIMIERUNG

# Basisimmunsuppression in der Nierentransplantation

Prof. Dr. med. Christian Hugo  
Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg

**D**ie derzeit übliche immunsuppressive Standardtherapie nach Nierentransplantation beim Nichtrisikopatienten ist eine Tripeltherapie bestehend aus Steroiden, einem Calcineurininhibitor (CNI, z. B. Cyclosporin bzw. Tacrolimus) und MMF bzw. MPA. Mit dieser Therapie sind Abstoßungsraten um/unter 25 %, Transplantat- und Patientenüberlebensraten über 90 bzw. 95 % nach 12 Monaten zu erzielen. Trotz der Verbesserung der immunologischen Kontrolle und des perioperativen Managements in der Nieren-Transplantationsmedizin hat sich das Transplantat-Langzeitüberleben nur relativ geringfügig verbessert und die Mehrzahl der chronischen Transplantatverluste sind eher nicht-immunologisch bedingt.

Zunehmend müssen unter der stärkeren Potenz auch die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (*Table 1*) (kardiovaskulär, Infektionen, Tumoren, Nephrotoxizität etc.) berücksichtigt werden, die entscheidend zur Mortalität der Patienten und zum Transplantatversagen beitragen. Hierbei spielt einerseits die Induktion bzw. Verstärkung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht und Hyperlipidämie v. a. durch Steroide und Calcineurininhibitoren (CNI) und andererseits die Förderung der chronischen Allograftnephropathie durch nephrotoxische Effekte v. a. der CNI eine Rolle. Das Nebenwirkungsprofil der CNI bzw. der Steroide ist der Grund für zwei Trends/Konzepte in der heutigen Nierentransplantationsmedizin, die CNI-Reduktion/-freiheit und die Steroidminimierung/-freiheit.

## CNI-reduzierte/-freie Basisimmunsuppression

Ca. 50–60 % aller Transplantatverluste nach dem ersten Jahr sind durch die sog. chronische Allograftnephropathie bedingt, ein Prozess, der durch eine progrediente Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose, Glomerulosklerose und eine sich verschlechternde Nierenfunktion („Creeping Kreatinin“) gekennzeichnet ist. Einerseits wird dieser multifaktoriell ausgelöste Prozess entscheidend durch die Nephrotoxizität der CNI Cyclosporin und Tacrolimus beschleunigt und unterhalten. Andererseits bieten die CNI gerade in der frühen



Prof. Dr. med.  
Christian Hugo

Transplantationsphase im 1. Jahr nach Operation eine hohe Sicherheit in der Verhinderung von Rejektionen in ca. 80–90 % der Patienten.

## Daten von Ekberg et al.

**CNI-Freiheit mit deutlich besserer Nierenfunktion, aber inakzeptablen Rejektionsdaten:** Ein primäres steroidhaltiges, CNI-freies Immunsuppressionsprotokoll, in dem das Fehlen des CNI durch Erhöhung der MMF-Dosis auf 2 x 1,5 g/die in den ersten 6 Monaten (danach 2 x 1 g/die) und mittels Induktionstherapie durch den IL-2-Rezeptorantagonisten Daclizumab (Zenapax®) kompensiert werden sollte, führte zu einem guten Ergebnis hinsichtlich der Nierenfunktion, dem Patienten- und Nierentransplantatüberleben, aber mit 48 % zu hohen Rejektionsraten im ersten Jahr. Die rejektionsfreien Patienten, bei denen eine Wiedereinführung des CNI Cyclosporin nicht notwendig wurde, erzielten eine signifikant bessere Nierenfunktion nach 12 Monaten, was das Grundkonzept einer CNI-bedingten Nierenschädigung unterstützt.

**CNI-Niedrigdosis-Spagat zwischen Rejektions- und Nierenschädigungs-Risiko:** Eine Rejektionsrate von 48 % als Preis der CNI-Freiheit erschien dennoch inakzeptabel, so dass diese Studie von Ekberg und Mitarbeitern weiterentwickelt wurde, indem zur konventionellen Steroidtherapie, MMF (2 x 1 g/tgl.) und dem IL-2-Rezeptorantagonisten Daclizumab (Zenapax®) einerseits Cyclosporin in besonders niedriger Dosis und einem Zielblutspiegel von nur 50–100 ng/ml hinzugefügt wurde und in einem zweiten Arm diese Niedrigdosis-Cyclosporin-gabe noch zwischen Monat 4 und 6 ausgeschlichen wurde. Diese beiden CNI-minimierten/-eliminierten Studienarme wurden mit einer Standardtherapiegruppe bestehend aus Normaldosis-Cyclosporin, MMF und Steroiden ohne IL-2-Antikörperinduktion verglichen. Nach 6 Monaten waren in allen drei Armen die Rejektionsraten mit ca. 25 % in einem akzeptablen Bereich. Allerdings führte der Cyclosporin-Entzug zu einem weiteren Anstieg der ▶



Tabelle 1: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva

Nebenwirkung	CsA	Tac	Rapa	MMF	Aza	Anti-CD25	Steroide
Hypertonie	+++	++	(-)	(-)	(-)	(-)	++
Nephrotoxizität	+++	+++	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Neurotoxizität	+++	+++	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Diabetes mellitus	++	+++	++	(-)	(-)	(-)	+++
Hyperlipidämie	++	+(+)	+++	(-)	(-)	(-)	++
GI-NW	+	+	+	+++	(-)	(-)	(-)
Knochenmark	-	-	++	+++	+++	(-)	(-)
Ästhetik	++	+	(-)	(-)	(-)	(-)	+++

Rejektionsrate um 13 % auf 38 % nach 12 Monaten, während sich die Rejektionsraten in den beiden anderen Armen zum Monat 12 nicht veränderten. Die Nierenfunktion (errechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) war zwar im Niedrigdosis-Cyclosporin-Arm ohne Elimination leicht gegenüber den beiden anderen Armen erhöht, dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

## SYMPHONY-Studie

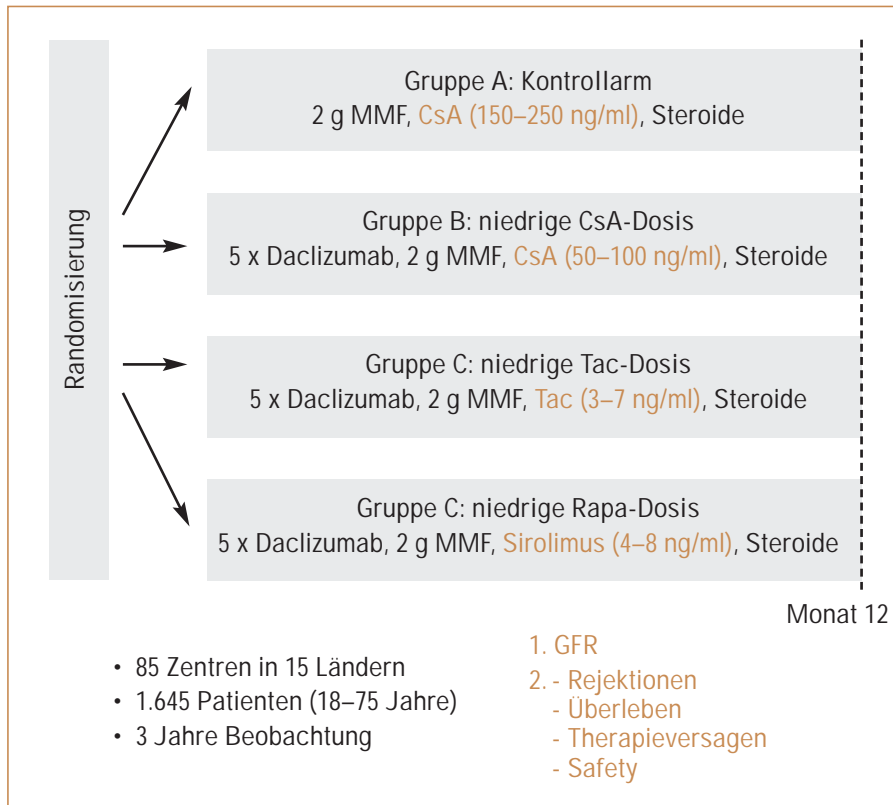
**Niedrigdosis-Cyclosporin vs. Niedrigdosis-Sirolimus vs. Niedrigdosis-Tacrolimus vs. Standard:** Dieses negative Ergebnis der Cyclosporin-Minimierung mit bzw. ohne Cyclosporin-Elimination führte dann zum Design der SYMPHONY-Studie (*Tabelle 2*), bei der dem identischen Standardarm wiederum der Niedrigdosis-Cyclosporin-Arm, aber zusätzlich auch ein Niedrigdosis-Tacrolimus-Arm und ein Niedrigdosis-Sirolimus-Arm jeweils ergänzt durch eine Induktionstherapie mit dem IL-2-Rezeptorantagonisten Dacizumab (Zenapax®) gegenübergestellt wurde. Die SYMPHONY-Studie ist die größte jemals durchgeführte Transplantationsstudie zur Weiterentwicklung der Immunsuppression und wurde mit 1.645 Patienten aus 83 Zentren in 15 verschiedenen Ländern durchgeführt. Das primäre Studienziel war die Nierenfunktion, spezifisch die errechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault. Sekundäre Studienziele waren die Nierenfunktion nach der MDRD-Formel IV und die gemessene Kreatinin-Clearance, Rejektionshäufigkeit und Parameter der Therapiesicherheit bzw. -nebenwirkungen.

**Niedrigdosis-Tacrolimus mit signifikanten Vorteilen bei den Endpunkten:** Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen klaren Vorteil der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe im Ver-

gleich zu allen anderen Behandlungsgruppen, da die mit Tacrolimus-behandelten Patienten nach 12 Monaten die niedrigsten Abstoßungsraten und die besten Nierenfunktionswerte (errechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault, errechnete GFR nach MDRD-IV-Formel, gemessene Kreatinin-Clearance) zeigten. Das Transplantatüberleben nach einem Jahr war im Tacrolimus-Arm signifikant besser als im Standard-Cyclosporin- und Niedrigdosis-Sirolimus-Arm, aber nicht besser als im Niedrigdosis-Cyclosporin-Arm. Mit Sirolimus behandelte Patienten hatten im Vergleich zu allen anderen Therapiearmen die höchsten Rejektionsraten. Das Patientenüberleben war in allen Studienarmen vergleichbar und mit Werten  $\geq 96\%$  sehr gut. Die Sicherheit der immunsuppressiven Therapie war in allen Armen gleichwertig, was die Anzahl der gesamten und opportunistischen Infektionen angeht. Die Häufigkeit der CMV-Infektionen war allerdings im Niedrigdosis-Tacrolimus- und v. a. im Niedrigdosis-Sirolimus- gegenüber dem Standard-Cyclosporin-Arm vermindert. Das Auftreten von Lymphozelen war im Niedrigdosis-Tacrolimus-Arm gegenüber allen anderen Therapiegruppen signifikant reduziert, während Sirolimus-Therapie gegenüber allen anderen Therapien zu einer erhöhten Häufigkeit an Lymphozelen und nicht verheilten Operationswunden 2 Wochen post transplantationem führte.

**Tacrolimus-Arm jedoch mit erhöhtem Diabetes-Risiko:** Diese Vorteile der Niedrigdosis-Tacrolimus-Therapie werden allerdings durch zwei Nachteile erkauft: zum einen durch die höchste und im Vergleich zu beiden Cyclosporin-Armen signifikant erhöhte Rate an Diarrhöen (27 %) und zum anderen durch die höchste Rate an De-novo-Diabetes-Entstehung (10,6 %) post transplantationem. Diese Diabetesrate im Niedrigdosis-Tacrolimus-Arm war gegenüber dem Normaldosis- (6,4 %) und Niedrigdosis-Cyclosporinarm ►

Tabelle 2: CNI-Minimierungs Regime – die ELITE-SYMPHONY-Studie



Aufgrund der oben dargestellten Fakten zum Transplantat-Langzeitüberleben nach Nierentransplantation besteht deshalb die Frage, ob neben der CNI-Reduktion nicht eine primär nahezu steroidfreie Immunsuppression das kardiovaskuläre Risikoprofil der Empfänger verbessert und dadurch nicht nur die steroidbedingte Morbidität, sondern auch die kardiovaskulär bedingte Mortalität nach Nierentransplantation verbessert werden können.

**Hohe Morbidität und kardiovaskuläres Risiko durch Steroide:** Seit den 60er Jahren sind Steroide das Rückgrat der immunsuppressiven Therapie für die routinemäßige Transplantation solider Organe. Aber der Einsatz der Steroide ist in allen immunsuppressiven Protokollen mit einer signifikanten postoperativen Morbidität verbunden (*Tabelle 1*). Hierbei sind die Steroide direkt oder indirekt

(4,7 %), nicht aber gegenüber dem Niedrigdosis-Sirolimus-Arm (7,4 %) signifikant erhöht. Gerade das Problem der Diabetesentstehung nach Nierentransplantation wiegt schwer, da die diabetische Stoffwechsellage neben der Infektionsgefahr und Wundheilungsstörungen ganz entscheidenden Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nimmt.

### Steroid-minimierte Basisimmunsuppression

Mit zunehmender Verbesserung der immunsuppressiven Therapie und abnehmender Rejektionsproblematik wird der Einfluss der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach Nierentransplantation immer bedeutender. Ca. 40–50 % aller Transplantatverluste sind mittlerweile durch das Versterben des Empfängers mit funktionierendem Transplantat aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen bedingt. Um die Inzidenz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu senken, sind eine aggressive Blutdruck-Einstellung und -Kontrolle, Behandlung der Anämie, Blutfettkontrolle und Vermeidung bzw. Einstellung eines Diabetes mellitus wichtige Bausteine, um das Transplantat-Langzeitüberleben nach Nierentransplantation zu verbessern.

indirekt zumindest teilweise verantwortlich für die Entwicklung sowohl von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, die Gewichtszunahme und den Diabetes mellitus, als auch für Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild, Knochensalzminderungen, Katarakte, Thrombosen, Magengeschwüre und Wachstumsstörungen im Kindesalter.

**Metaanalysen früherer Studien mit hohen Abstoßungsraten bei Steroid-Eliminierung:** Wegen der signifikanten Häufung der steroidbedingten Morbidität wird deshalb seit mehr als einem Jahrzehnt immer wieder versucht, die Steroide nach der Transplantation von Nieren entweder frühzeitig auszuschleichen oder nahezu ganz zu vermeiden. Hierfür wurden in der Regel Patienten mit einem niedrigen immunologischen Risiko ausgesucht. Dennoch zeigten mehrere Metaanalysen von älteren Studien mit steroidfreier Immunsuppression, dass ohne Steroide die Rate akuter Abstoßungen signifikant erhöht ist. In diesen frühen Studien vor mehr als 10 Jahren wurde jedoch vielfach eine CyA-Monotherapie getestet, die nicht mehr dem heutigen Stand entspricht. Aber auch frühere Studien, die einen Steroidentzug nach initialer Tripletherapie durchgeführt haben,

Tabelle 3: Kortikosteroid-Konzepte

- frühzeitige Minimierung auf 5 mg/die
- später Entzug von Steroiden (> 6 Monate/1 Jahr)  
mit moderner CNI-plus-MMF-Therapie möglich
- frühzeitiger Entzug (3–6 Monate post NTx)  
mit moderner CNI-plus-MMF-Therapie möglich
- Steroidvermeidung ( $\leq$  1 Woche)  
am ehesten mit Thymoglobulintherapie möglich

Aber Langzeitergebnisse fehlen  
und MMF/MPA so hoch wie verträglich!

haben zusammen genommen eine erhöhte Inzidenz von akuten Rejektionen gezeigt, aber keinen gehäuften Transplantatverlust.

**Neuere Studien zum Steroid-Entzug:** Drei größere Studien aus jüngerer Zeit mit aktueller Immunsuppression zeigen insgesamt, dass ein Steroidentzug im Rahmen eines optimalen Nebenwirkungsmanagements nach 3–6 Monaten durchaus möglich ist.

In der sog. *CTS-Studie* waren Transplantat- und Patientenüberleben bei Patienten, bei denen nach mehr als 6 Monaten im Rahmen einer CyA-basierten Therapie Steroide ausgeschlichen wurden, besser als bei gematchten Kontrollen ohne Steroidentzug.

In der sog. *THOMAS-Studie* wurde eine Triple-Therapie (Tacrolimus, Steroide, MMF) verglichen mit Entzug der Steroide oder des MMF nach 3 Monaten. Transplant- und Patientenüberleben sowie die Nierenfunktion nach 6 Monaten waren identisch.

Die *CARMEN-Studie* verglich eine Tacrolimus-basierte Triple-Therapie mit einer entsprechenden Zweifach-Therapie ohne Steroide, aber mit IL-2-Rezeptorantagonist-Induktionstherapie und fand ebenfalls keinen Unterschied in der Abstoßungsinzidenz oder der Nierenfunktion.

**Steroid-freie Protokolle:** Obwohl nierentransplantierte Patienten in Nordamerika bereits in ca. 15 % der Fälle innerhalb des ersten Jahres mittels Steroidentzug und ca. ein Drittel aller Patienten primär steroidfrei (d. h. Steroidelimination innerhalb der ersten Woche nach Transplantation) therapiert werden (UNOS-Datenbank), ist die Datenlage bzgl. einer primär steroidfreien Immunsuppression nach Nierentrans-

plantation weniger klar und vielversprechend als der oben dargestellte Steroidentzug in den ersten 3 bis 6 Monaten.

In der sog. *ATLAS-Studie* wurden 2 steroidfreie, Tacrolimus-basierte Immunsuppressionsschemata (Basiliximab plus Tac versus MMF plus Tac) mit einer Standardtherapie bestehend aus Steroiden, Tacrolimus und MMF verglichen. Beide steroidfreien Schemata hatten nach 6 Monaten gleichermaßen signifikant höhere Raten an Biopsie-geprüften Rejektionen (26,1/30,5 % versus 8,2 %) und eine verminderte Kreatinin-Clearance/GFR (59,4/55,1 ml/min versus 65,3 ml/min). Große Erfahrung mit steroidfreien Immunsuppressionsprotokollen hat die *nordamerikanische Gruppe um Prof. Matas*, bei der seit Jahren verschiedene steroidfreie Immunsuppressionsprotokolle mit unterschiedlichen Basisimmunsuppressiva ohne größere Unterschiede hinsichtlich Rejektionen und Nierenfunktion verglichen werden. Allerdings werden alle Patienten mit einer T-Zell-depletierenden Induktionstherapie (Thymoglobulin®) behandelt und diesbezüglich nur historische Vergleichsgruppen herangezogen, so dass auch hier keine endgültige Wertung erfolgen kann. ■

Literatur beim Verfasser

## NEPHRO Spot

Die Resultate der SYMPHONY-Studie zeigen, dass eine CNI-minimierte Immunsuppressionstherapie zusammen mit Dacilizumab-Induktionstherapie, Steroiden und MMF (2 x 1 g) am ehesten in Kombination mit Niedrigdosis-Tacrolimus möglichst effektiv (Verhinderung von BPAR, bestmögliche Nierenfunktion) und sicher (Nebenwirkungsprofil bzgl. Infektionen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Malignome) ist. Problematisch ist die Kombination insbesondere hinsichtlich der Inzidenz von Diarrhöen und Diabetes mellitus.

Zur Vermeidung v. a. von kardiovaskulären Nebenwirkungen sollte immer eine frühzeitige Steroidminimierung erfolgen. Steroidentzug 3 bis 6 Monate nach Nierentransplantation ist mit moderner Immunsuppression ohne größeres Risiko für Rejektionen und Graftverlust möglich. Nach bisheriger, noch unbefriedigender Datenlage bedarf die primär steroidfreie Immunsuppression am ehesten einer T-Zell-depletierenden Induktionstherapie.



## „BIS DASS DER TOD EUCH SCHEIDET“ ODER „LEBENSABSCHNITTPARTNER“

# Darf die Immunsuppression nach Nierentransplantation gewechselt werden?

Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka

Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien und Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

**B**is vor kurzem wurde die Immunsuppression nach Organtransplantation kaum gewechselt. Sie wurde vor der Operation festgelegt, später konnte man die Dosierung modifizieren oder bei unkompliziertem Verlauf eine Triple auf eine Dual- oder Monotherapie reduzieren. Weit reichende Möglichkeiten zur Umstellung der Therapie ergaben sich kaum wegen des Mangels an sinnvollen Alternativen. Inzwischen hat sich die Situation grundlegend geändert, die *Abbildung 1* zeigt die Zunahme der verfügbaren Substanzen in den letzten Jahren. Diese Alternativen sollten bei Bedarf auch genutzt werden.

### Therapieumstellung: was sagen die Guidelines?

Die Empfehlungen der „European best practice guidelines for renal transplantation“ über „therapy conversion“ stammen aus dem Jahr 2002, somit einer Zeit, als das Thema noch recht zurückhaltend behandelt wurde. Eine Umstellung wurde vor allem zur „Vermeidung von Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen“ empfohlen. Aus der Formulierung

ergibt sich aber immerhin eine grundsätzliche Antwort auf eine häufig gestellte Frage. Darf eine Umstellung nur bei aufgetretenen Problemen erfolgen oder auch schon prophylaktisch? Die Formulierung der Autoren lässt keinen Zweifel zu: Nebenwirkungen sollen vermieden werden, im Idealfall also gar nicht erst auftreten. Auch eine zweite eindeutige Stellungnahme findet sich an dieser Stelle: eine Umstellung gilt als sicher und gefährdet nicht den langfristigen Erfolg; immerhin mit Evidenz-Level A unterlegt<sup>1</sup>.



Univ.-Prof. Dr.  
Erich Pohanka

### Konversion der Immunsuppression: Wie wird's gemacht?

Voraussetzung für sichere Umstellungen sind die richtigen Protokolle. Diese haben sich mehr aus klinischen Erfahrungen entwickelt als durch systematische Untersuchungen. Eine Zusammenfassung der gängigen Schemata zeigt die *Tabelle 1*.

Während die Umstellung von einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) bzw. Proliferationshemmer zum jeweils anderen Vertreter der gleichen Substanzgruppe sofort und ohne Überlappung erfolgt<sup>2</sup>, hat sich besonders für die Umstellung auf Sirolimus ein komplexes Protokoll entwickelt, das üblicherweise mit einer initialen „Loading Dose“ begonnen wird, die von einer Fortsetzung der CNI-Therapie mit der halben Dosierung gefolgt wird. Bei der initialen Einzeldosis am Tag 1 wurden in der Literatur Dosierungen von 4–12 mg/d verwendet. Bei einem deutschen Konsensus-Statement<sup>3</sup> wurde statt dessen eine tägliche Einzeldosis von 4–6 mg/d empfohlen (*Abbildung 2*). Auch bei der Dauer der CNI/mTOR-

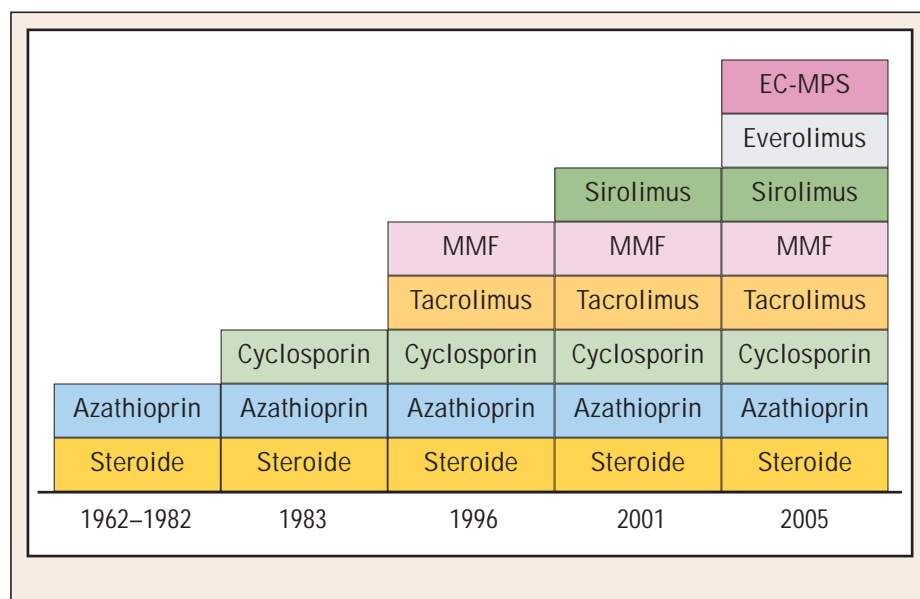


Abb. 1: Immunsuppressive Substanzen zur Erhaltungstherapie nach Organtransplantation

Inhibitor-Überlappung herrscht keine Einigkeit; sie reicht von 1–2 Tagen („abrupt conversion“) bis zu 1 Woche („rapid conversion“). In manchen Protokollen findet sich die Empfehlung, die Überlappung bis zum Erreichen der mTOR-Inhibitor (mTOR-I) Zielspiegel aufrechtzuerhalten.

Für Everolimus, das sich von Sirolimus durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheidet, hat sich nach unserer eigenen Erfahrung<sup>4</sup> eine sofortige Umstellung („Stop and go“-Protokoll) ohne initiale Ladungsdosis und ohne Überlappung bewährt (Abbildung 3). Relativ kompliziert ist im Vergleich dazu das Schema (Abbildung 4), das zum Ausschleichen der CNI-Therapie nach Umstellung auf Mycophenolat-Mofetil (MMF) erfolgreich verwendet wurde<sup>5</sup>. Es gibt nämlich Hinweise, dass bei abrupten Absetzen der CNI häufig akute Abstoßungen auftreten können, sodass von dieser Vorgangsweise dringend abzuraten ist<sup>6</sup>.

Bei den Protokollen mit gradueller Umstellung werden sich möglicherweise noch Änderungen ergeben. Sie stammen oft von sehr frühen Erfahrungen und sind Ausdruck einer besonders vorsichtigen Vorgangsweise. Bei der Auswahl des Schemas müssen auch das individuelle Risiko des einzelnen Patienten, der Zeitraum von der Transplantation bis zur Konversion und der Grund für die Umstellung berücksichtigt werden.

Das Spektrum der Indikationen für eine Umstellung der Therapie ist weitläufig und reicht von Zuständen mit Unter- und Überimmunsuppression bis zu Substanz-spezifischen Nebenwirkungen.

### Problem: Abstoßungen

Bei unzureichender Immunsuppression (akute, subklinische oder chronische Abstoßung) sind primär die Zielspiegel der für die Erhaltungstherapie eingesetzten Medikamente zu überprüfen und bei Bedarf zu erhöhen. Auch die Bestimmungsmethode muss hinterfragt werden: die Messung der AUC (Area Under the Curve) wäre ideal, ist jedoch für die Routine kaum praktikabel. Dennoch kann eine Messung im Einzelfall überlegt werden. Das mag besonders bei den Derivaten der Mycophenolsäure (MPA) in Frage kommen, wo die „trough level“ (C<sub>0</sub>-Werte) kaum Aussagekraft besitzen. Bei Cyclosporin A (CsA) korrelieren bekanntlich die C<sub>2</sub>-Blutspiegel besser mit der AUC, sodass eine entsprechende Bestimmung sinnvoll sein mag.

Wird tatsächlich eine Konversion überlegt, müssen die effektivsten Substanzen eingesetzt werden. Als optimale Kombination gilt derzeit die Kombination aus Tacrolimus (TAC) und MPA. Während bei TAC nach den Erfahrungen der SYMPHONY-Studie für die Erhaltungstherapie niedrige Spiegel empfohlen werden (3–7 ng/ml bei De-novo-Therapie mit MPA und Induktion mit Anti-IL2-Rezeptor-AK), sind für Patienten mit häufigen Abstoßungen zweifellos höhere Dosierungen erforderlich (Zielspiegel 10–15 ng/ml).

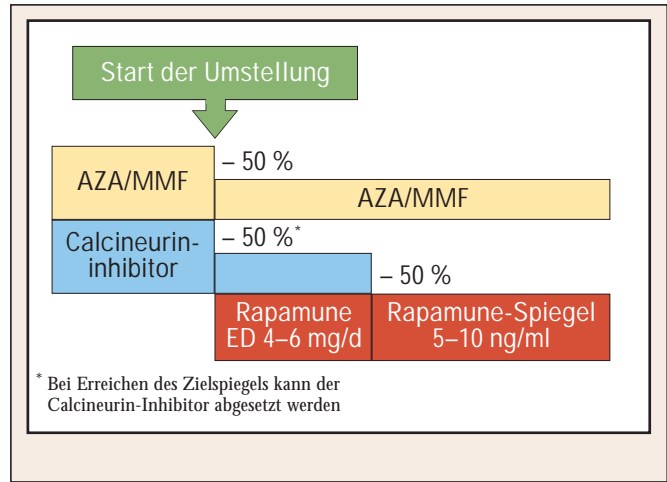


Abb. 2: Konsensus-Empfehlung zur Umstellung nierentransplan- tierter Patient von Calcineurin-Inhibitor-Therapie auf Rapamune®

Zum Unterschied zu CsA gibt es keine Interferenz zwischen TAC und MPA, sodass in dieser Kombination generell „reduzierte Dosierungen“ von MPA empfohlen werden (was allerdings bei der SYMPHONY-Studie nicht befolgt wurde). Daraus wird geschlossen, dass auch nach Abstoßungen höhere Dosierungen sinnvoll sein können, die Dosis kann ▶

### Tabelle 1: Umstellungsprotokolle und Dosierungen bei Langzeittransplantierten

Von **CsA auf TAC** oder von **TAC auf CsA**

*Sofortige Umstellung* ohne Überlappung („Stop and go“)

- Initialdosis TAC: 2 x 0,05 mg/kg KG/d<sup>1</sup>
- Initialdosis CsA: 2 x 1,5 mg/kg KG/d<sup>1</sup>

Von **AZA auf MPA** oder von **MPA auf AZA**

*Sofortige Umstellung* ohne Überlappung („Stop and go“)

- Initialdosis MMF: 1–2 g/d;
- Initialdosis EC-MPS: 720–1.440 mg/d
- Initialdosis AZA: 1–2 mg/kg KG/d

Von **CNI auf mTOR-Inhibitor**

- für Sirolimus wird Loading-Dose 4–12 mg am Tag 1 empfohlen

*Graduelle Umstellung* mit kurzer Überlappung<sup>2</sup>

- Reduktion des CNI um 50 %
- Reduktion von MMF/AZA um 50 %
- Initialdosis: Sirolimus 4–6 mg/d, Everolimus 3 mg/d
- CNI-Elimination nach 3 d oder wenn mTOR-Inhibitor-Zielspiegel erreicht ist

*Sofortige Umstellung* („Stop and go“)<sup>3</sup>

- CNI-Elimination
- Reduktion von MMF/AZA um 50 %
- Initialdosis: Sirolimus 4–6 mg/d, Everolimus 3 mg/d

Von **CNI auf MMF**

*Graduelle Umstellung* mit langer Überlappung (12 Wochen)<sup>4</sup>

- Initialdosis MMF: 2 x 500 mg, jede Woche steigern, bis 2 x 1 g erreicht sind
- Reduktion des CNI in 3 Stufen (alle 2 Wochen um 1/3 der Dosis)

<sup>1</sup> anschließend Dosierung nach Zielspiegeln;

<sup>2</sup> siehe Abbildung 2; <sup>3</sup> siehe Abbildung 3; <sup>4</sup> siehe Abbildung 4

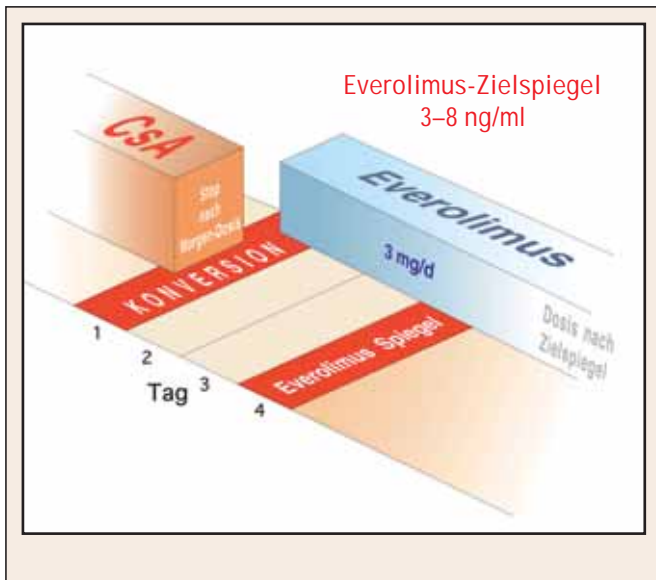


Abb. 3: Konversion auf Everolimus: „Stop and go“-Protokoll

deshalb je nach klinischer Wirkung und Nebenwirkung auch ohne MPA-Spiegelbestimmung bis zur obersten tolerablen Grenze gesteigert werden (*Table 2*).

### Problem: häufige oder gefährliche Infekte

Die potente Kombination von TAC und MPA wird umgekehrt auch für das gehäufte Auftreten von Infekten verantwortlich gemacht. Obwohl für kausale Zusammenhänge kein sicherer Beweis besteht, haben doch verschiedene Autoren eine Assoziation dieser Therapie mit BK-Virusinfektionen beschrieben<sup>7</sup>. Auch CMV-Infektionen nach Nierentransplantation fand man häufiger bei Patienten mit MPA-Therapie als mit mTOR-Inhibitoren. War eine Dosisreduktion nicht zielführend oder unerwünscht, soll eine Therapieumstellung erfolgen (*Table 2*). Bei lebensgefährlichen, therapieresistenten Infektionen muss auch ein komplettes Absetzen der Immunsuppression erwogen werden.

### Problem: Malignom (Rezurrenz oder De-novo-Entstehung)

Gesichert ist, dass verschiedene Tumoren bei Transplantierten gehäuft auftreten, dabei besteht eine eindeutige Korrelation mit der kumulativen Immunsuppression<sup>8</sup>. Die Rolle der mTOR-Inhibitoren wird dabei noch recht kontroversiell diskutiert. In-vitro-Versuche und tierexperimentelle Studien haben positive Effekte bei verschiedenen Tumorarten gezeigt. Die möglichen Mechanismen betreffen die Hemmung der Proliferation und der Angiogenese sowie die Änderung der zellulären Adhärenz, die bei Metastasierung eine Rolle spielen kann. Sie sind die einzige Gruppe von Immunsuppressiva, die in Studien zur Krebstherapie am Menschen getestet wird.

Bei humanen Transplantatempfängern verdichten sich in verschiedenen Studien und Registerdaten die Hinweise für protektive Effekte. Dies betrifft vor allem Tumoren der Haut bei der weißen Rasse. Kritisch ist anzumerken, dass

die Fallzahlen noch gering und die Beobachtungszeiten kurz sind. Dennoch wird bei manifesten Malignomen eine Konversion auf mTOR-Inhibitoren mit Steroiden empfohlen, wenn die Erkrankung eine gute Prognose hat. Bei Patienten mit schlechter Prognose besteht Konsens darüber, dass das Risiko der Umstellung zu hoch ist im Vergleich zum potenziellen Nutzen<sup>9</sup>.

### Metabolische Probleme nach Transplantation

An dieser Stelle werden die häufigsten Probleme, Diabetes und Hyperlipidämie behandelt, denen auch eine wichtige Rolle beim kardiovaskulären Risiko zugeordnet wird. Auf die üblichen Maßnahmen (Diät, „life style modification“, medikamentöse Behandlung) kann hier nicht eingegangen werden; sie sind selbstverständliche Primärmaßnahmen, die jeder Überlegung über eine Konversion vorausgehen müssen. Therapieresistente metabolische Störungen sind vermutlich die wichtigste Indikation zum Wechsel der Medikamente. Nachdem Patienten in der Regel mit Kombinationstherapien behandelt werden und die meisten Substanzen negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel haben können, ist die präzise Zuordnung einer Nebenwirkung auf eine bestimmte Substanz im Einzelfall nicht einfach. Nur die Proliferationshemmer sind als einzige Substanzgruppe metabolisch neutral und stellen deshalb bei solchen Störungen die erste Wahl bei der Therapie dar.

**Hyperlipidämie:** Störungen des Fettstoffwechsels werden durch Steroide, mTOR-Inhibitoren und CNI verursacht bzw. verstärkt. Bei Steroiden wird rasch die Dosis reduziert, sodass sich die Auswirkungen in Grenzen halten, auch ein komplettes Absetzen kann bei unkompliziertem Verlauf versucht werden. Dramatisch kann der Anstieg der Blutfette bei mTOR-Inhibitoren sein, allerdings ist eine Behandlung mit Lipidsenkern zumeist effektiv. Bei therapieresistenten Fällen ►

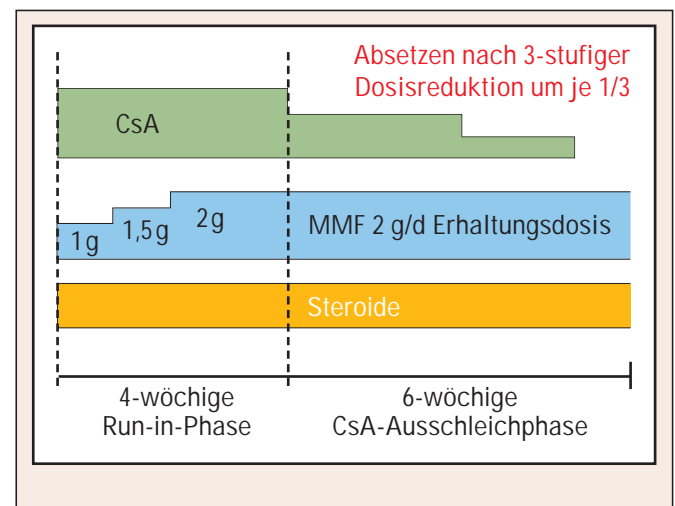


Abb. 4: Konversion von CsA auf MMF



Tabelle 2: Vorschläge zur Änderung der immunsuppressiven Therapie

Problem	Allgemeine Maßnahmen	Alternative
Rezidivierende Abstoßungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolle und Anpassung der Zielspiegel</li> <li>• bei CsA ev. Messung der C<sub>2</sub>-Spiegel</li> </ul>	TAC und MPA <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAC-Zielspiegel ~15 ng/ml</li> <li>- MMF bis zu 3 g/d</li> <li>- EC-MPS bis zu 2.160 mg/d</li> </ul>
Häufige/gefährliche Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisreduktion der einzelnen Substanzen</li> <li>• Vermeidung der Kombination TAC + MPA</li> </ul>	Alternative duale Low-Dose-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Steroide + CsA</li> <li>- Steroide + AZA</li> <li>- CsA + AZA</li> </ul> Monotherapie mit CNI
Malignom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluierung des Tumor-Typs und der Prognose</li> </ul>	mTOR-Inhibitor + Steroide (?)
Therapieresistente Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion/Vermeidung von Steroiden, mTOR-Inhibitoren und CsA</li> </ul>	MPA und TAC
Posttransplant-Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion/Vermeidung von Steroiden und TAC</li> </ul>	MPA + CsA ev. MPA + mTOR-Inhibitor (?)
Gingivahyperplasie und Hirsutismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosmetische Maßnahmen</li> <li>• Reduktion/Vermeidung von CsA</li> </ul>	CsA-freie Therapie
Alopezie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung von TAC und AZA</li> </ul>	CsA-basierte Therapie
Neurologische Symptome, Tremor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion/Vermeidung von TAC und CsA (selten)</li> </ul>	MPA + mTOR-Inhibitor CsA-basierte Low-Dose-Therapie
Hämatologische Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion/Vermeidung von MPA, AZA und ev. mTOR-Inhibitor</li> </ul>	Steroide + CsA, Steroide + TAC ev. Steroide + mTOR-Inhibitor (?)
Gastroenterologische Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss einer anderen Ursache (Infekt, Ulcera, Antibiotika)</li> <li>• Reduktion/Vermeidung von MPA, AZA und mTOR-I</li> </ul>	CNI-basierte Therapie Wechsel zwischen MMF, EC-MPS und AZA
CAN/CNI-Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion/Vermeidung von CNI</li> </ul>	mTOR-Inhibitor + MPA (+ Steroide) mTOR-Inhibitor + Steroide, MPA + Steroide ev. Konversion von CsA auf TAC
Proteinurie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-Hemmer und/oder ARB</li> <li>• Elimination mTOR-Inhibitor</li> </ul>	CNI + Steroide (+ MPA)

wird eine Umstellung auf CNI und MPA sinnvoll sein. Zwar können beide CNI (TAC und CsA) selbst einen Anstieg der Lipide bewirken, doch ist das Ausmaß weitaus moderater. Dies trifft besonders für TAC zu, für das auch bei Konversion von CsA eine Verbesserung der Blutfette beschrieben wurde<sup>10</sup>. Die günstigste therapeutische Kombination ist niedrig dosiertes TAC und MPA (*Tabelle 2*).

**Posttransplant-Diabetes:** Diabetogen wirken Steroide und CNI, wobei vor allem bei TAC höhere Inzidenzen auftreten. Auch hier lässt sich durch Dosisreduktion und -anpassung einiges erreichen (dieses Thema wird in diesem Heft auch noch im Rahmen der „Expertenbefragung“ ausführlicher behandelt).

### Andere Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen

Das Spektrum der Nebenwirkungen immunsuppressiver Substanzen ist bekanntlich umfassend und reicht von den hämatologischen und gastroenterologischen Komplikationen der Proliferationshemmer und mTOR-Inhibitoren über die neurologischen Nebenwirkungen bei TAC bis zu kosmetischen Problemen wie Hirsutismus oder Gingivahyperplasie bei CsA. Ihre genaue Auflistung würde den Rahmen dieses Beitrages sprengen. Solche Probleme können meist durch

Dosisreduktion behoben werden, bei therapieresistenten Fällen sollte aber immer die Möglichkeit einer alternativen Immunsuppression erwogen werden (*Tabelle 2*). Das Risiko, dass ein nicht ernst genommenes Problem zum Verlust von Compliance führt, darf nicht unterschätzt werden.

### „Creeping Creatinine“ – schleichende Funktionsverschlechterung

Prinzipiell sollte bei diesem Kollektiv eine histologische Abklärung erfolgen, falls diese nicht ohnedies durch Protokollbiopsien bekannt ist. Erst nach Ausschluss von Abstoßungen oder anderen, rekurrenten oder De-novo-Erkrankungen im Transplantat sollten Überlegungen zur Reduktion oder Konversion der Therapie angestellt werden.

Der Begriff vom langsam schleichenden Kreatininanstieg stammt von der „Creeping Creatinine“-Studie, bei der erstmals Patienten mit signifikanter Funktionsverschlechterung randomisiert in eine prospektive Studie inkludiert wurden<sup>5</sup>. Patienten mit chronischer Allograft-Nephropathie (CAN), bei denen CsA durch Mycophenolat-Mofetil ersetzt wurde, hatten signifikant häufiger eine Stabilisierung der Nierenfunktion als jene der Kontrollgruppe, bei denen CsA unverändert fortgesetzt wurde. Die Studie hat damit mehrere frühere, nicht kontrollierte Studien bestätigt. Auch die Tran- ▶

Cept-Studie hat gezeigt, dass eine wirkliche Verbesserung nur zustande kommt, wenn CNI im Rahmen der Umstellung eliminiert wurden.

Der neueste Zugang zu dieser Problematik repräsentiert die Umstellung auf mTOR-Inhibitoren, die ebenfalls eine Minimierung oder Beendigung einer CNI-basierten Immunsuppression erlaubt<sup>3, 4, 11</sup>. Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass der Erfolg dieses Vorgehens sehr von der renalen Funktion und dem Ausmaß einer vorbestehenden Proteinurie abhängt<sup>11</sup> und damit indirekt auch vom Zeitpunkt der Umstellung. Obwohl noch mehrere derzeit laufende Studien nötig sind, um jene Patienten zu identifizieren, die von einer Umstellung am meisten profitieren werden, lässt sich schon heute sagen, dass die verwendeten Konversionsprotokolle sicher und nur mit einem sehr geringen Abstoßungsrisiko verbunden sind.

Andererseits ist klar, dass die komplette Elimination eines CNI für Risikopopulationen nicht in Frage kommen wird. Eine Stabilisierung der renalen Transplantatfunktion wurde auch durch eine Konversion von CsA auf TAC erreicht<sup>12</sup>, so dass auch diese Vorgangsweise eine Überlegung wert sein wird.

## CAN – von der Problembehandlung zur Prophylaxe

Derzeit wird eine therapeutische Intervention empfohlen, wenn ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl (20 µmol/l) innerhalb von 3 Monaten 3-mal bestätigt wird oder wenn die Werte innerhalb eines Jahres um 15–20 % gestiegen sind<sup>13</sup>. Diese klinischen Zeichen gelten als verlässlicher Hinweis für das Vorliegen einer CAN. Allerdings hinken diese funktionellen Veränderungen immer stark hinter den histologischen Frühzeichen her. Daraus resultieren schon seit langem Überlegungen zur frühzeitigen, prophylaktischen Elimination der nephrotoxischen CNI. Prospektive, randomisierte Vergleichsstudien zwischen früher CNI-Elimination, Dosisminimierung oder kontinuierlicher Fortsetzung werden derzeit durchgeführt. Bis zum Vorliegen schlüssiger Ergebnisse sind beim unkomplizierten Verlauf beide Vorgangsweisen, die Beibehaltung der ursprünglichen Therapie und die Konversion auf eine – üblicherweise mTOR-Inhibitor-basierte – Therapie zulässig.

## mTOR-Inhibitoren bei geplanter Operation: Konversion?

Die potente Hemmung der zellulären Proliferation bei dieser Substanzgruppe führt zu einer gehäuften Inzidenz an postoperativen Wundheilungsstörungen. Ob Patienten mit mTOR-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie wegen einer geplanten Operation eine präoperative Konversion erhalten sollen, ist deshalb eine oft gestellte Frage, die sich aber wegen des Mangels an Studiendaten nicht eindeutig beantworten lässt. Die einzelnen Erfahrungsberichte unterscheiden sich häufig und reichen vom unkomplizierten Verlauf nach

großen Eingriffen bis zu schlechten Ergebnissen selbst nach minimalchirurgischen Eingriffen. Dementsprechend variiert die Vorgangsweise verschiedener Zentren beträchtlich. Eine einheitliche Empfehlung kann deshalb vorerst nicht gegeben werden. Nachdem eine Umstellung der Therapie aber einfach ist, spricht umgekehrt wenig gegen ein solches Vorgehen. An unserem Zentrum werden Patienten zumeist eine Woche vor dem Eingriff bis zum Abschluss der Wundheilung (in der Regel nach einem Monat) auf eine CNI-basierte Therapie umgestellt. Bei operativen Notfällen erübrigt sich ohnedies die Entscheidung. ■

## Literatur

- 1 European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient IV.3.2. Long-term immunosuppression. Therapy conversion NDT 2002; 17 Suppl. IV:20-21
- 2 R. Margreiter, E. Pohanka, V. Sparacino et al, and the European Switch to Tacrolimus Study Group. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporine-related side effects. *Transpl. Int* 2005;18(7):816-823
- 3 W. Arns und F. Diekmann. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005;34(12):551-555
- 4 E. Pohanka. Conversion to everolimus in maintenance patients--current clinical strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 3:iii24-29
- 5 Ch. Dudley, E. Pohanka, H. Tedesco-Silva and N. Riad, on behalf of the „Creeping Creatinine Study Group. Mycophenolate mofetil substitution for ciclosporin A in renal transplant patients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. " *Transplantation* 2005;79(4):466-475
- 6 PJ Smak Gregoor et al, Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13:1365-1373, 2002
- 7 M. Mengel, M. Marwedel, J. Radermacher, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1190.
- 8 J. Dantal and E. Pohanka Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 1:i4-10
- 9 J.M. Campistol, J. Albanell, W. Arns et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies – clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 1:i36-41
- 10 E. Pohanka, R. Margreiter, V. Sparacino, H. Sperschneider; European Switch to Tacrolimus Study Group. Improved Attainment of NKF Classified Lipid Target Levels After Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus in Renal Graft Recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1874-1876.
- 11 F. Diekmann, K. Budde, F. Oppenheimer et. al, Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *American Journal of Transplantation* 2004; 4:1869-1875
- 12 H. Hohage, U. Welling, M. Zeh, U. Gerhardt, B. Suwelack. Switching immunosuppression from cyclosporine to tacrolimus improves long-term kidney function: a 6-year study. *Transplant Proc*. 2005 May;37(4):1898-9.
- 13 JM. Camoistol, I. Boletis, J. Dantal et al. Chronic allograft nephropathy – a clinical syndrome: consensus guidelines on early detection and potential role of proliferation signal inhibitors. *Transplantation*, in press

## NEPHRO Spot

Die Umstellung der immunsuppressiven Therapie zur prophylaktischen Verhinderung oder zur Behandlung von bereits manifesten Komplikationen ist eine Option, an die immer gedacht werden sollte. Die letzte Entscheidung und die detaillierte Vorgangsweise sollte aber immer vorher mit den Experten abgesprochen werden.

Obwohl die Konversion der immunsuppressiven Therapie bei richtiger Durchführung als sicher gilt, kann ein geringes Risiko für akute Abstoßungen niemals ausgeschlossen werden, über das Patienten ebenso wie über den zu erwartenden Vorteil aufgeklärt werden müssen. Abstoßungen sind aber in der Regel reversibel, wenn sie rechtzeitig diagnostiziert werden. Nach jeder Umstellung sind deshalb zumindest im ersten Monat kurzfristige Kontrollen nötig, um eine Komplikation rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.