



Ambulante Nachsorge
nierentransplantierter
Patienten

Sylvia Stracke
Nephrologie
Universitätsklinik Greifswald

Abstände der Ambulanzbesuche

1. Monat:	wöchentlich
2.-3. Monat:	2 wöchentlich
4.-6. Monat:	4 wöchentlich
6.-12. Monat:	alle 3 Monate
12.-36. Monat:	alle 6 Monate
Danach	1x jährlich

Fallbeispiel

- seit 1996 transplantiert,
Immunsuppression wegen Z.n. Melanom-
OP mit Sirolimus und Mycophenolsäure
- Seit 2 Monaten Temp 37,5°C, schlapp,
müde, Husten, Kloßgefühl im Hals,
Schmerzen beim Schlucken, trinkt <1l/d,
Krea steigt

Nachsorge Nierentransplantation

- Organfunktion
- Infektionen
- Zweiterkrankungen
- Tumorüberwachung

Routineuntersuchungen

- Labor: E´lyte (Na, K, Ca, Mg, Cl, Phosph.), Krea, H´st, H´säure, Leberwerte, Fette, Proteinurie, Uricult
- **Spiegel der Immunsuppressiva**
 - Cyclosporin (Sandimmun), 0 u. 2hWert
 - Tacrolimus (Prograf)
 - Sirolimus (Rapamune), lange HWZ, nur 1x/d Einnahme
 - Everolimus (Certican)
 - Mycophenolat-Mofetil (CellCept)
 - Mycophenolat-Natrium (Myfortic)

Nachsorge Nierentransplantation - Immunsuppression

- Erfassung der Nebenwirkung von IS
- Reduktion der IS auf Erhaltungsmedikation
- Wechselwirkung der IS untereinander
- Spiegelbestimmung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Testmethoden
- Berücksichtigung der Wechselwirkung mit anderen Präparaten

Immunsuppressiva - Calcineurininhibitoren

- Cyclosporin, 0 (evtl. 2h Wert)
 - NW: nephrotoxisch, RR, Haarwachstum, Fette, Harnsäure, Zahnfleischwucherungen
- Tacrolimus
 - NW: nephrotoxisch, Diabetes mellitus, Fette, Harnsäure

Immunsuppressiva - mTOR-Inhibitoren

- Sirolimus, lange HWZ, nur 1x/d Einnahme
 - Proliferationshemmend
 - NW: exzessive Cholesterinerhöhung, Pneumonitis, CK-Erhöhung, anfangs virale Reaktivierungen (z.B. Aphthen), Leukopenie
- Everolimus, 2x/d
 - Wie Sirolimus

Immunsuppressiva - Proliferationshemmer

- Mycophenolat-Mofetil
- Mycophenolat-Natrium
 - Hemmung der IMPDH in Monozyten
 - NW: Leukopenie, Magen/Darmbeschwerden, Knochenschmerzen
- Azathioprin
 - Antimetabolit
 - NW: Leukopenie, Pankreatitis

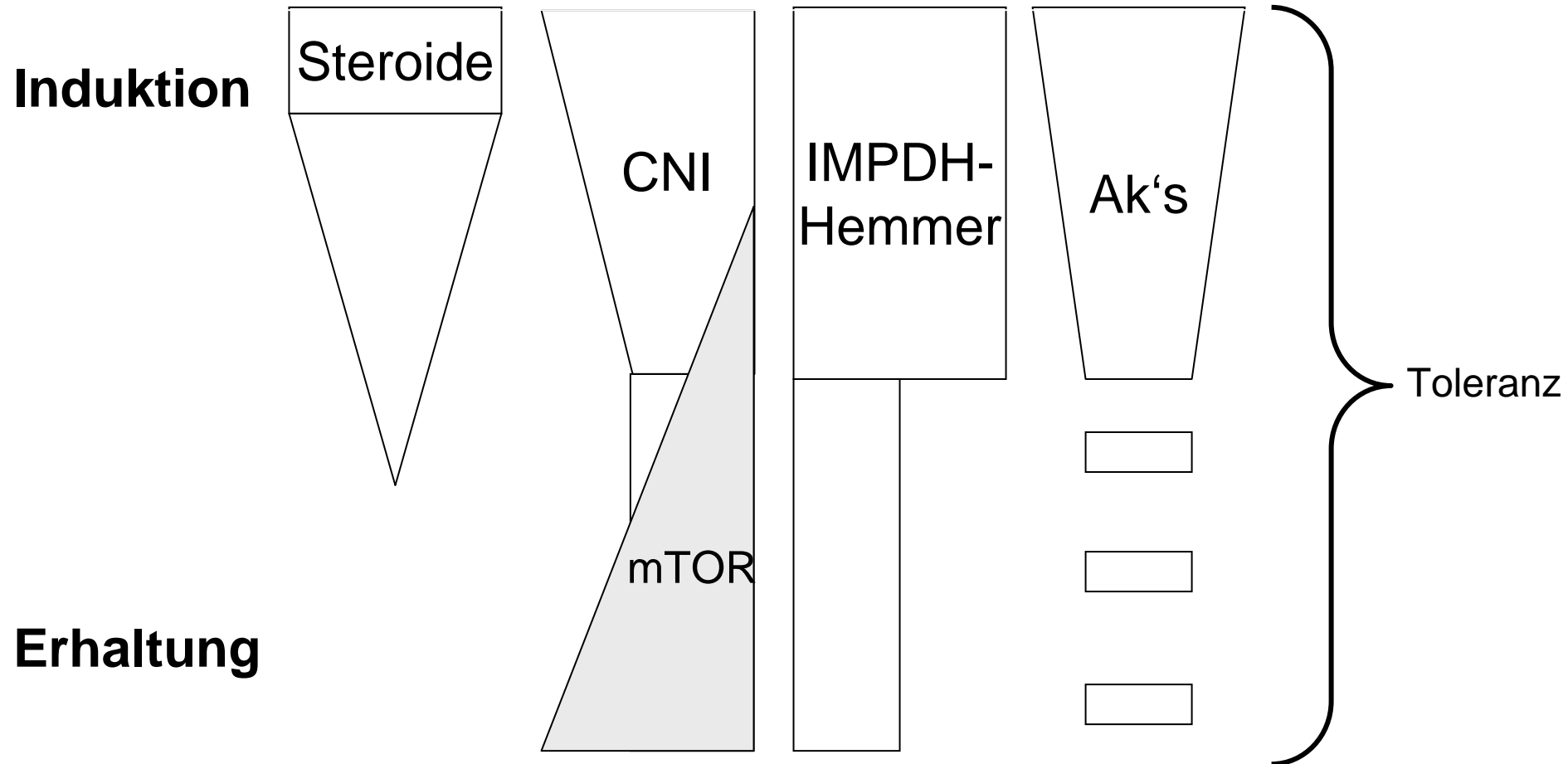
Immunsuppressiva -Steroide

- Immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung:
- Steroidrezeptoren auf (fast) allen Zellen
-> breite Wirkung und Nebenwirkung !
 - Osteoporose
 - Hypertonie
 - Steroid- Diabetes, Stammfettsucht
 - Katarakt
 - Hyperlipidämie

Nebenwirkungsprofil

Medikamente	Sirolimus Everolimus	CsA	Tacrolimus	MMF	Steroide
Nephrotoxizität	-	+++	+++	-	-
Neurotoxizität	-	++	+++	-	+
Art. Hypertonie	-	+++	++	-	+++
Hyperlipidämie	+++	++	+	-	++
Diabetes mellitus	-	+	+++	-	++
Hepatotoxizität	+	+	+	-	-
Gingivahyperplasie	-	++	-	-	-
Hirsutismus	-	++	-	-	+
Diarrhoe	+++	+	+	+++	-
Leukozyten ↓	+	-	-	+++	-
Blutplättchen ↓	++	-	-	+	-
Proteinurie	++	-	-	-	-

Immunsuppression nach NTX



Routineuntersuchungen

- Krea erhöht:
 - Abstoßung?
 - Calcineurininhibitor-Toxizität?
 - Chronischer Schaden (RR, Med.)?
 - CMV? Polyomavirus?
 - HWI?
 - Urologische Probleme? Stau? Post-OP Lymphozele?
- Sono, ggf. Biopsie

Routineuntersuchungen

- Anamnese
 - Bilanz: ausgeglichen? Minus/ plus?
 - Urinmenge/ Trinkmenge?
 - Gewicht, Ödeme?
 - Mictio: urologische Probleme? Harnstau?
 - Fieber: häufige Infektionen wie CMV
 - Blutdruck
 - NW der Immunsuppressiva
 - Besonderheiten? Hinweise für Tumoren? Rezidiv der Grunderkrankung / GN? Knochen/ HPT?
- Körperliche Untersuchung
- NTX-Sono

Körperliche Untersuchung

- NTX palpieren: Größe/ Druckschmerz?
- Narbe? Wundheilungsstörung?
- Narbenbruch? Lymphozele tastbar?
- Ödeme? Abflussbehinderung durch z.B. Lymphozele?
- Herz/ Lunge auskultieren
- Blutdruck

Routineuntersuchungen

- NTX-Sono:
 - Größe
 - Parenchymdicke
 - Stau (I-II° nach NTX normal)?, Ureter erweitert (> 10 mm)?
 - Direkt postOP: Hämatom/ Lymphozele/ Urinom?
 - Durchblutung/ Resistive Index als Hinweis auf Abstoßung
 - Transplantatarterienstenose?
 - Transplantatvenenthrombose?

Vaskuläre Komplikationen

- arteriell (Okklusion, Segmentinfarkt, Stenose)
- venös (Infarkt, nephrotisches Syndrom)
- lymphatisch (Lymphocele)

Urologische Probleme nach NTX

- Harnleiter zu eng genäht = Stau/ Ureternekrose/ Leckage
- Harnleiter zu weit genäht = Leckage, Urinom
- Ureterobstruktion
- Ureterfistel
- Ureterstenose
- vesico-ureteraler Reflux
- Harnblasenkapazität?
- Prostatahyperplasie?
- Urethralstenose?
- Post-OP Lymphozele?

Weitere Komplikationen

3. Nierenruptur/ Pankreasfistel
4. Infektionen der abdominalen Wand
5. Infektionen des Retroperitoneums
6. Nervenläsionen

Langzeit-Probleme nach NTX

- Herz-Kreislaufkrankungen 24-65%
- Hypertonie 45-84%
- Chr. Leberversagen 4-59%
- Infektionserkrankungen 30-51%
- Tumorerkrankungen 5-8 %
- Knochen-und Gelenkveränderungen bis 45%
- Diabetes mellitus bis 17%

Auftreten von Infektionen nach NTX

- 1. Monat nach Tx:
 - Erreger vor Tx aquiriert, mit dem Tx übertragen.
- 2.-6. Monat:
 - Infektionsrisiko am größten. Dauer der IS und Dosis begünstigen opportunistische Infektionen.
Inkubationszeit der meisten Virusinfekte.
- Langzeitverlauf:
 - Abnahme der Infektionshäufigkeit, chronische Virusinfekte.

Häufigste Erreger

- Gramnegative Bakterien (E.coli, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia)
- Grampositive Bakterien (Staph. aureus, Staph. epiderm., Streptococcus, Enterococcus, Pneumococcus, H. influenzae, Legionella)
- Anaerobier (Bacteroides, Clostridium, Nocardia)
- Pilze (Candida, Aspergillus, Cryptococcus)
- Viren (CMV, HSV, HZV, EBV, Adeno, Rota, Papova)
- Parasiten (Pneumocystis carinii, Toxoplasma, Mycoplasma)

Infektionen nach NTX

- 80 % gute Tx-Funktion, geringe Erhaltungsmedikation, Infektionsrisiko=Normalbevölkerung, mit Risikoerhöhung für respiratorische Erkrankungen
- 10% chron. Infektion für: CMV, HBV, HCV, EBV, HPV, Polyoma. Folge: z.B.Tumorerkrankung
- 5-10% Patienten mit intensiverer Immunsuppression, opportunistische Infektionen: P.carinii, Aspergillus

Cytomegalovirus in der Transplantation

- Asymptom. virales Shedding, Serokonversion
- Akute virale Syndrome: Grippeähnliche Erkr. (Fieber, Myalgien)
- Leukopenie oder Thrombozytopenie
- Pneumonitis: nichtproduktiver Husten (interstitielle Infiltrate)
- Transplantatinfektion: Hepatitis, Nephritis, Pneumonie,
- Gewebeinfektion: Retina, Gastrointestinum, Pankreas, Enzephalitis

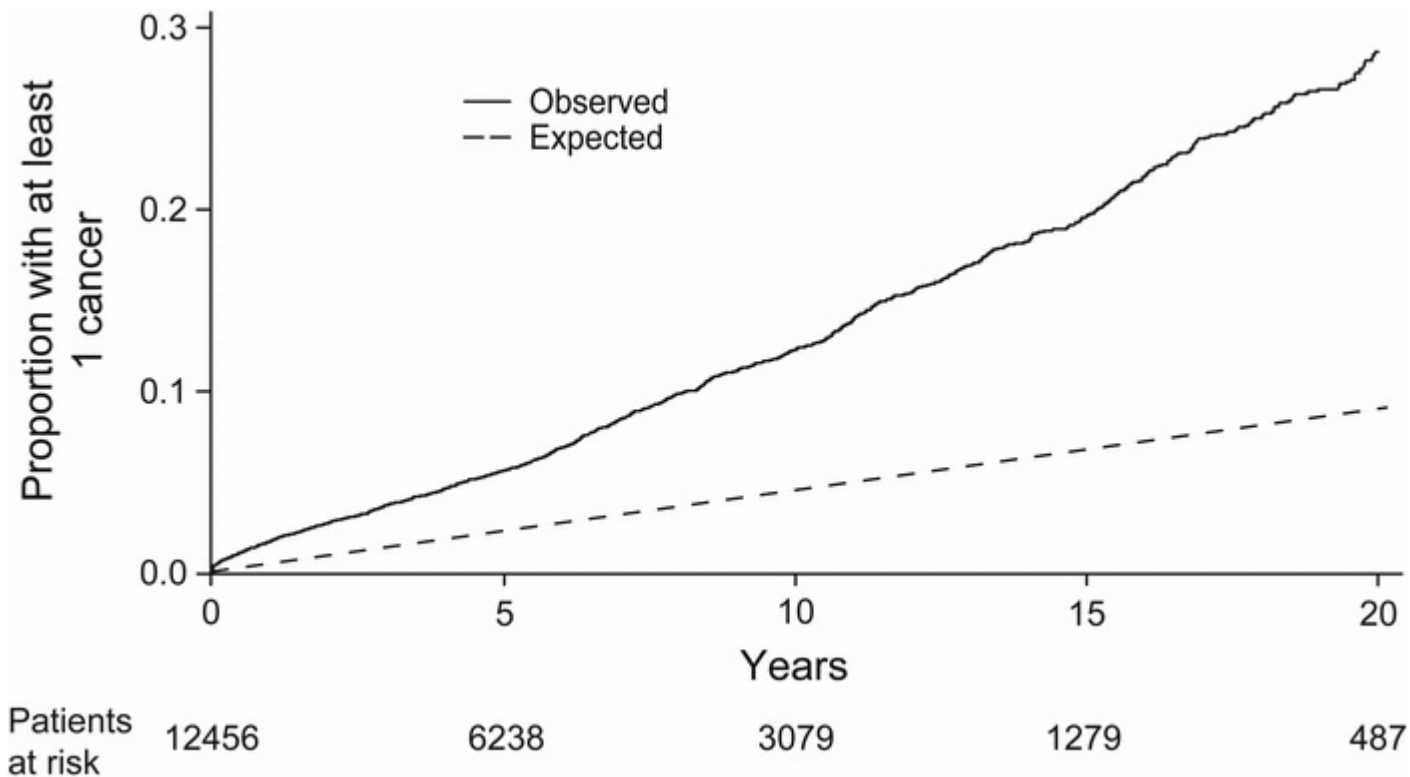
Impfungen nach Transplantation

- Grippeimpfungen bei Leber-, Lungen-, Herztransplantierten möglich, Ansprechrate 50%
- Pneumovac-23-Impfung bei Aufnahme auf die Warteliste
- Hepatitis B-Impfung HBsAG-negativer Patienten vor Transplantation
- Impfungen mit attenuierten Virenstämme nach Tx sind verboten!!

Malignome nach NTx

- Keine proportionale Vermehrung, sondern exzessive Häufung von:
 - Hauttumoren
 - Lymphomen (Ak- Induktion)
 - Kaposi-Sarkom
 - Vulva-und Zervixkarzinom.
- Ursache: IS, unkontrollierte Proliferation lymphoider Zellen durch chronische Stimulation mit Antigenen (Infekte, Transplantat, ATG), Sensibilisierung durch onkogene Viren (EBV, HZV, HPV).

Kumulatives Malignomrisiko nach NTX bezogen auf die Normalbevölkerung



Einfluss der Immunsuppression

- **geringes Risiko:**
 - Cyclosporin, Tacrolimus, Azathioprin, MMF
- **hohes Risiko:**
 - depletierende Antikörper
- **unklares Risiko:**
 - neuere Immunsuppressiva
 - mTOR Inhibitoren Sirolimus/Everolimus sogar günstig bei Tumoren?
- **Problem:**
 - Beobachtungszeit

Temsirolimus (CCI-779) als Behandlungsoption bei Tumoren

Metastasierendes Nierenzell-Carcinom: „New Drug Application“ an die FDA 10/2006

- Phase 3 Studie
 - 626 Patienten ohne vorherige Therapie
 - Temsirolimus (Torisel®) erhöhte das mediane Überleben um 3.6 Monate bzw. 49% vgl mit Interferon-alpha (10.9 Mo vs. 7.3 Mo, $p=0.007$)

Immunsuppression nach Tumordiagnose

- Absetzen / Reduktion
 - Aufgabe des Organs
 - meist gegen den Willen des Patienten
- Weiterführen
 - immer?
 - wann?
- Umsetzen
 - worauf?

Konzepte nach Tumordiagnose

- Umsetzen auf mTOR-Inhibitor / MMF
 - insbes. Lymphom
- Polychemotherapie
 - mit vorübergehender Reduktion der IS
- Rituximab
 - bei B-Zell-Lymphom mit CD20-Expression (>80%)
- Malignomdiagnose nach NTX
 - derzeit kein evidenzbasiertes Konzept
 - antivirale Therapie? (80-90% der PTLD sind EBV+)
 - bald generelle Impfempfehlung z.B. für HPV?
- Entfernen des Organs?
 - bei Übertragung durch Organspende

Fallbeispiel

- seit 1996 transplantiert,
Immunsuppression wegen Z.n. Melanom-
OP mit Sirolimus und Mycophenolsäure
- Seit 2 Monaten Temp 37,5°C, schlapp,
müde, Husten, Kloßgefühl im Hals,
Schmerzen beim Schlucken, trinkt <1l/d,
Krea steigt

Was hat die Patientin?

???