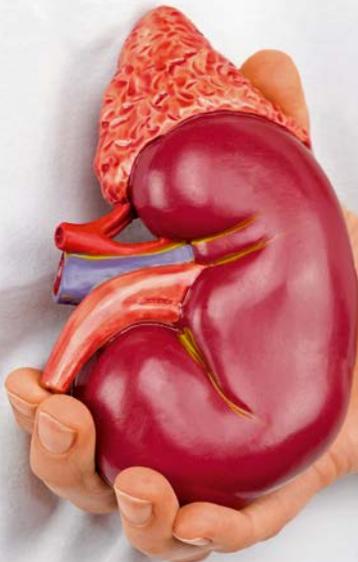


Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation

Die immunsuppressive Therapie konnte in den zurückliegenden Jahren die Inzidenz von akuten T-Zell-vermittelten Abstoßungen deutlich senken. Das Problem der **ABSTOSSUNGSREAKTION** liegt aber weiter im Langzeitüberleben des Transplantats. Ein Überblick über die aktuelle Medikation und was in besonderen Situationen mit der Immunsuppression zu tun ist, bei einer OP zum Beispiel.



© benschonewille - fotolia

Eine Nierentransplantation (NTx) ist die Therapie der ersten Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz (1). Das 1-Jahres-Überleben von Nierentransplantaten beträgt mehr als 90 % (2), allerdings bleibt das Langzeittransplantatüberleben aufgrund der häufig mit der aktuellen Immunsuppression nur eingeschränkt beherrschbaren chronischen antikörpervermittelten Abstoßungen und chronischer Transplantatdysfunktion ein Problem.

Verschiedene Zellen des Immunsystems sind an einer Transplantatabstoßung beteiligt: CD4- und CD8-positive Lymphozyten, antigenpräsentierende Zellen und B-Zellen (3). Man unterscheidet zwischen den T-Zell-vermittelten, den zellulären Abstoßungen und den antikörpervermittelten, humoralen Abstoßungen (3 – 5). Bei den zellulären Abstoßungen spielen die CD4+- und CD8+-T-Zellen eine wichtige Rolle, die die Alloantigene erkennen, die von den Zellen des Spenders bzw. des Empfängers gezeigt werden. Bei einer humoralen Abstoßung werden die alloreaktiven B-Zellen stimuliert, die anschließend proliferieren und sich zu den Plasmazellen differenzieren, die die Anti-HLA-Antikörper gegen das Transplantat sezernieren (5).

Immunsuppressiva können eine Depletion der Lymphozyten verursachen, die an den Prozessen der Intoleranz bzw. Abstoßung beteiligt sind bzw. die verschiedenen Signalwege in den Lymphozyten blockieren und dadurch zur Inaktivierung der Lymphozytenfunktionalität führen (4). Die Lymphozytensuppression stellt den erwarteten therapeutischen Effekt der immunsuppressiven Therapeutika dar, welche die Abstoßung eines neuen Organs verhindern sollen. Allerdings ist die wichtige unerwünschte Konsequenz jeder immunsuppressiven Therapie das erhöhte Risiko für Infektionen und Malignität (4, 6 – 8). Um das Risiko für opportunistische Infektionen zu senken, werden nach NTx antimikrobielle bzw. antivirale Prophylaxen durchgeführt (8). Immunsuppressive Präparate haben auch nicht immunologische Toxizitäten, die sich auf verschiedene Organe auswirken (4). Man unterscheidet 3 Phasen der immunsuppressiven Therapie: Induktions-, Erhaltungs- und Therapie der akuten Abstoßung (8):

1. Induktion

Die Induktionsphase erfordert eine hochwirksame und hoch dosierte immunsuppressive Therapie: Das Risiko für eine akute Abstoßung direkt nach NTx ist sehr hoch. Zur Induktionstherapie setzt man direkt vor sowie kurz nach der Tx die Antikörpertherapie mit der hoch dosierten Standard-Erhaltungstherapie ein. Die Antikörper sind hauptsächlich Anti-Interleukin-2-Rezeptor- oder Anti-Thymozytenglobulin-Antikörper (ATG), die man ergänzend zur Erhaltungstherapie verabreicht (8 – 9).

Die Induktionsphase erfordert eine hochwirksame und hoch dosierte immunsuppressive Therapie.

erkennen diverse Proteine auf der Membran der T-Zellen, was in der Zerstörung der T-Zellen resultiert. Somit gehört rATG zu den depletierenden Antikörpern. Durch die komplette Zerstörung der T-Lymphozyten geht rATG besonders mit einer hohen Rate an infektiösen Komplikationen und malignen Erkrankungen einher. Unter rATG treten die CMV-assoziierten Erkrankungen sehr gehäuft auf. Die durch rATG ausgelöste, oft ausgeprägte Lymphopenie kann Monate bis über ein Jahr dauern (5) und macht eine antiinfektive Prophylaxe erforderlich. Vor allem das Risiko für die Posttransplantations-Non-Hodgkin-Lymphome ist hier stark erhöht. Zusätzlich zur T-Zell-Depletion kann rATG initial eine verstärkte Freisetzung von Zytokinen induzieren, vergleichbar einem Zytokinsturm, was sich durch Fieber, Hypotonie und Lungenödem direkt nach einer ATG-Applikation äußern kann (13 – 14). Oft wurde auch eine Thrombozytopenie 3 – 10 Tage nach rATG-Gabe beobachtet. rATG wird zudem bei schwerer, auf die Glukocorticoid-Therapie resistenter akuter zellulärer Abstoßung eingesetzt (4).

Zusätzlich zur T-Zell-Depletion kann rATG initial eine verstärkte Freisetzung von Zytokinen induzieren, vergleichbar einem Zytokinsturm, was sich durch Fieber, Hypotonie und Lungenödem direkt nach einer ATG-Applikation äußern kann (13 – 14). Oft wurde auch eine Thrombozytopenie 3 – 10 Tage nach rATG-Gabe beobachtet. rATG wird zudem bei schwerer, auf die Glukocorticoid-Therapie resistenter akuter zellulärer Abstoßung eingesetzt (4).

Basiliximab

Der Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Basiliximab ist die Therapie der ersten Wahl in der Induktionsphase. Dieser richtet sich gegen die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors auf den T-Lymphozyten (CD5) (10). Basiliximab verhindert damit die Proliferation und die Differenzierung der durch die Alloantigene bereits aktivierten T-Zellen. Somit gehört das Basiliximab zu den nicht depletierenden Antikörpern (3). Es hat wenig Nebenwirkungen, nur bei einigen Patienten wurden Hypersensibilisierungs-Reaktionen beobachtet (11). Es zeigt aber eine vergleichbare Wirksamkeit mit dem ATG in Bezug auf das Transplantatüberleben und die Rate der akuten Abstoßungsereignisse nach NTx bei sehr tolerablem Nebenwirkungsprofil. Deshalb wird Basiliximab gern bei niedrigem immunologischem Risiko als Induktionstherapie eingesetzt (12).

Alemtuzumab

Einige Zentren setzen zur Induktionstherapie Alemtuzumab ein. Dieser humanisierte monoklonale Anti-CD52-Antikörper führt ebenfalls zu einer massiven Depletion der T-Lymphozyten (3, 5). Mit diesem Medikament sind schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie, Panzytopenie und nachfolgende infektiöse sowie maligne Komplikationen verbunden (15). In Studien waren die Transplantatüberlebensegebnisse zwischen Alemtuzumab und Basiliximab vergleichbar. Allerdings gab es in der Gruppe mit Induktion mit Alemtuzumab mehr chronische Transplantatnephropathien im Vergleich zur Basiliximab-Behandlung (16 – 17). Einige entwickelten nach Alemtuzumab auch Autoimmunitätsphänomene, wie hämolytische Anämie, Thrombopenie und Hyperthyreose (18). Bei Alemtuzumab kommt es zur höheren Inzidenz von antikörpervermittelten Abstoßungen sowie zur Entstehung donorspezifischer Antikörper (19).

rATG (Thymoglobulin)

rATG (Thymoglobulin) verwendet man zur Induktion bei hohem immunologischem Risikoprofil, u. a. bei Patienten mit einer hohen Anzahl der HLA-Mismatches und ABO-inkompatibler Lebendspende (5, 8). rATG beinhaltet polyklonale IgG-Antikörper, die aus dem Kaninchen stammen (4). Diese in den Tieren synthetisierten IgG-Antikörper

Rituximab

Rituximab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, das auf den B-Lymphozyten exprimiert wird. Die Therapie mit Rituximab führt so zur Depletion des Großteils der B-Lymphozyten. Allerdings werden die Anti-HLA-Antikörper-produzierenden Plasmazellen nicht durch die Rituximab-Behandlung beeinflusst (2 – 3, 5). Die B-Zell-Depletion wird bes-



DR. JUSTA FRIEBUS-KARDASH
Klinik für Nephrologie
Universitätsklinikum Essen

ser vertragen als die T-Zell-depletierenden Regime (4). Die Immunglobulinbildung wird ebenfalls durch Rituximab nicht gestört. Die möglichen Nebenwirkungen können allergische Reaktionen sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit sein (8). Die Patienten sollten zuvor gegen Hepatitis B geimpft sein und einen effektiven Titer nachweisen können. Nach der Therapie mit Rituximab werden antiinfektive Prophylaxen empfohlen. Es findet eine Off-Label-Anwendung als Induktionstherapie bei ABO-inkompatiblen NTx sowie zur vorhergehenden Desensitivierung bei hochimmunisierten Patienten, präformierten donorspezifischen Antikörpern bzw. positivem Crossmatch-Ergebnis statt (20 – 22). Zur Desensitivierung und zur Prävention einer frühzeitigen humoralen Abstoßung mit nachfolgendem raschem Transplantatverlust werden neben der Rituximab-Gabe die Plasmapherese und die darauffolgende intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIg) in vielen Transplantationszentren praktiziert. Ergänzend setzt man Rituximab auch im Rahmen der „Off Label“-Nutzung zur Therapie antikörpervermittelter Abstoßungen ein (4, 5). Bei Patienten, die nach NTx ein Posttransplantationslymphom entwickeln, werden die Therapie mit Rituximab ggf. in Kombination mit der Chemotherapie sowie die Reduktion der Immunsuppression favorisiert (23).

2. Erhaltungstherapie

Häufige Immunsuppressiva zur Erhaltungstherapie sind Corticosteroide, antiproliferative Präparate wie Mycophenolatmofetil (MMF) oder Azathioprin, Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Tacrolimus oder Cyclosporin A sowie mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus (8). Die neueren Immunsuppressiva zur Erhaltungstherapie sind Belatacept, Bortezomib und Eculizumab (8). Es gibt bisher kein allgemein etabliertes Protokoll zur Erhaltungsthe-

rapie für alle nierentransplantierten Patienten. Die KDIGO-Leitlinien empfehlen eine immunsuppressive Triple-Therapie mit CNI, MMF und Corticosteroid in erster Linie mit niedrigem bis moderatem immunologischen Risiko für Abstoßungen (24, 9).

Corticosteroide

Corticosteroide üben ihren immunsuppressiven, antiinflammatorischen Effekt über 2 Mechanismen aus: genomische und nicht genomische Effekte (3). Bei ersterem wird die Expression des Interleukin-2 durch Corticosteroide herunterreguliert, sodass die T-Zellen nicht adäquat aktiviert werden können (25 – 26). Die nicht genomischen Effekte der Corticosteroide manifestieren sich sehr schnell, sodass sie die Endothelzellen vor dem Ischämie-Reperfusionsschaden schützen, der direkt nach der Transplant-OP auftreten kann (27). Hoch dosierte Corticosteroide gehören zur Induktionstherapie nach NTx (3, 8). Corticosteroide in niedrigen Dosen zur Erhaltungstherapie erwiesen sich als wirksam gegen akute Abstoßungen. Zur langzeitigen Erhaltungstherapie wird Prednisolon verwendet, die Erhaltungsdosis beträgt 5 mg pro Tag. Bei niedrigem immunologischem Risiko lässt sich Prednisolon nach Jahren bei stabiler Transplantatfunktion stufenweise innerhalb einer Woche absetzen (5, 24). Die Nebenwirkungen einer langjährigen Einnahme von Corticosteroiden sind u. a. Schlafstörungen, Hyperglykämie und Posttransplantationsdiabetes.

Azathioprin

Azathioprin ist das erste und älteste immunsuppressive Medikament bei Tx (4). Seine schweren hämatologischen Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombopenie, Hepatotoxizität und gastrointestinale Symptome sind charakteristisch (3, 28). Es ist viel stärker mit Malignität und opportunistischen Infektionen im Vergleich zu MMF assoziiert und wird heute nur sehr selten angewandt (29). Nur als antiproliferatives Immunsuppressivum in der Schwangerschaft findet es breite Anwendung – wegen des geringeren Risikos für fetale Malformationen (8).

Nach der Tx ist es das Ziel, das neue Organ zu erhalten (2. Phase: Erhaltungstherapie).

TRANSPLANTATION



Non-Compliance wurden Tacrolimusformulierungen (Advagraf®, Envasus®) mit einer Wirkdauer von 24 Stunden und unter täglicher Einmalgabe entwickelt (5).

mTOR-Inhibitoren

Die mTOR-Inhibitoren, die man häufig zur Erhaltungstherapie nach NTx verwendet, heißen Sirolimus und Everolimus. Sirolimus wird aus dem Bakterium Streptomyces hydropiscus isoliert und Everolimus ist ein Abkömmling des Sirolimus, das künstlich synthetisiert wird (3). Everolimus verfügt über eine bessere orale Bioverfügbarkeit. Beide Medikamente hemmen die mTOR-Kinase, die an Zellwachstum und -teilung beteiligt ist. Die mTOR-Inhibition resultiert in der Hemmung der T-Zellproliferation. Daneben hemmen diese Präparate das Zellwachstum in den Fibroblasten, endothelialen Zellen und Hepatozyten (5, 37). Die Einnahme von mTOR-Hemmern ist assoziiert mit Hyperlipidämie, Thrombozytopenie, Wundheilungsstörungen und Ulcera im Mund. mTOR-Inhibitoren können auch eine lebensbedrohliche Pneumonitis (3, 38) und eine Zunahme der Proteinurie verursachen, haben aber eine antineoplastische sowie antininfektive Wirkung (5, 39).

Da mTOR-Inhibitoren das Tumorwachstum hemmen können, wird bei Nierentransplantierten mit onkologischer Erkrankung vor allem am Plattenepithelkarzinom der Haut bzw. am Kaposi Sarkom eine Umstellung von CNI auf mTOR-Inhibitoren vorgenommen. Im Vergleich zu CNI erwiesen sie sich als weniger diabetogen und weniger nephrotoxisch.

Einige Studien nehmen an, dass mTOR-Inhibitoren eine schwächere immunsuppressive Wirkung haben als CNI, vor allem bezüglich der akuten Abstoßungsereignisse (5, 40). Wegen ihrer antiinfektiven Eigenschaften eignen sich die mTOR-Inhibitoren als Erhaltungstherapie bei Polyoma-Nephropathie bzw. rezidivierenden, nicht beherrschbaren viralen Infektionen (8).

Belatacept

Bei den Patienten, die eine Nephropathie mit einem GFR-Verlust aufgrund von CNI-Nephrotoxizität entwickelt haben, ist eine Umstellung der Grundimmunsuppression von CN-

Inhibitoren auf Belatacept hilfreich (8, 41). Auch bei anderen nicht beherrschbaren Nebenwirkungen, die durch die CN-Inhibitoren verursacht wurden, kann eine Umstellung auf Belatacept, ein Fusionsprotein, das die T-Zellaktivierung stoppt, erfolgen. Belatacept hat keine nephrotoxische Wirkung. Daher konnte in Studien eine Stabilisierung und sogar eine bessere renale Transplantatfunktion mit der Belatacept-Therapie im Vergleich zu CNI erzielt werden (8, 41).

Die Abstoßungsraten waren vergleichbar zwischen Belatacept und CNI.

Belatacept ist zugelassen im Rahmen der Erhaltungstherapie nach NTx. Es wird

nach der Induktion mit Basiliximab und in Kombination mit MMF und Corticosteroiden verabreicht (3). Als Nebenwirkungen sind Bluthochdruck, Dyslipidämie und Knochenmarksuppression bekannt. Vor der Gabe von Belatacept muss man immer eine EBV-Diagnostik vornehmen (8, 42). Bei Patienten, die seronegativ für das EBV-Virus getestet waren, traten gehäuft Posttransplantationslymphome auf (42). Daher darf man die Therapie mit Belatacept nur bei seropositivem Status für EBV einleiten.

Bortezomib

Bortezomib ist ein Proteasomen-Inhibitor, der aus der Therapie des multiplen Myeloms bekannt ist. Die Bortezomib-Anwendung

mTor-Inhibitoren können das Tumorwachstum hemmen. Sie werden bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt.

Erhöhte Temperatur kann direkt nach einer ATG-Applikation auftreten, ebenso wie eine Hypotonie.

FIEBER



© tongpatong - AdobeStock

führt zur Apoptose in den Plasmazellen, sodass die Produktion der alloreaktiven Antikörper aufgehalten werden kann (5). In einigen Fallserien erwies sich Bortezomib als effektives Medikament bei schweren humoralen Abstoßungen, die nicht auf die konventionellen Behandlungsmaßnahmen ansprechen (5, 43 – 44).

Eculizumab

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Komplementfaktor C5 binden kann, was die Spaltung des C5 verhindert. So bildet sich kein „Membrane attack complex“ (MAC). Die Komplementaktivierungskaskade wird unterbrochen, die sonst in den Zellschaden im Transplantat mündet (5). Einige Fallserien berichten von einer positiven Wirkung durch Eculizumab bei schweren therapierefraktären humoralen Abstoßungen (45). Es wird zur Prävention und Behandlung der thrombotischen Mikroangiopathie bzw. des aHUS-Syndroms nach NTx angewandt, vor allem bei aHUS als die für die terminale Niereninsuffizienz grundlegende nephrologische Erkrankung vor der Tx (5).

3. Umstellung der Immunsuppression

Bei Infektionen

Bei CMV-Syndromen, die u. a. mit Colitis, Meningitis oder Hepatitis einhergehen, wird MMF reduziert bzw. abgesetzt und parallel die antivirale intravenöse Therapie mit Gancyclovir begonnen (8). Wegen der häufigen CMV-Reaktivierung unter Immunsuppression nach NTx wird eine Prophylaxe mit Valgancyclovir bei Risikopatienten (Empfänger negativ, Spender positiv für Anti-CMV-IgG) empfohlen. Die asymptomatischen CMV-Infektionen mit einem nur positivem PCR-Ergebnis bedürfen einer oralen Therapie mit Valgancyclovir (8).

Das Polyomavirus BKV kann eine irreversible Nephropathie mit tubulärer interstitieller Nephritis sowie Ureterstenosen verursachen. Schreitet die BKV-Infektion unbehandelt voran, kann das zur BKV-Nephropathie füh-

ren, die in bis zu 50 % der Fälle in einem Transplantatversa- gen endet. Bei einer relevanten BKV-Virämie sollte MMF reduziert bzw. ggf. abgesetzt werden, was in 95 % der Fälle die Progression zu einer BKV-Nephropathie verhindert (46). Bei fortbestehender BKV-Virämie und einer Transplantatdysfunktion mit abnehmender GFR sollte man eine Nierentransplantatbiopsie vornehmen (47). Bei einer BKV-Nephropathie muss man die immunsuppressive Therapie herunterfahren, dazu das MMF reduzieren und eine Umstellung von Tacrolimus auf mTOR-Inhibitoren wegen deren antiviraler Wirkung vornehmen (48). Bei bakteriellen Infektionen mit intravenöser antibiotischer Therapie muss ebenfalls MMF reduziert bzw. abgesetzt werden (8, 16). Bei Septitiden werden CNI und MMF ab- und die Immunsuppression nur mit niedrig dosierten Corticosteroiden fortgesetzt (8).

Bei malignen Erkrankungen

Nierentransplantierte haben ein erhöhtes Risikopotenzial für maligne Erkrankungen wie Posttransplantations-Non-Hodgkin-Lymphom (PTLD), Plattenepithelkarzinom der Haut und Kaposisarkom (8). Zur Regression des Tumorwachstums ist eine Reduktion der Immunsuppression sowie der MMF-Dosis nötig. Beim Plattenepithelkarzinom der Haut erwies sich die Umstellung von CNI auf mTOR-Inhibitoren als sehr effektiv (49). Die reduzierte Immunsuppression geht jedoch mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko einher. Nach der Immunsuppressionsumstellung sollte man die Transplantatfunktion engmaschig kontrollieren. Bei Posttransplantationslymphomen sind die Reduktion des MMF und die Gabe von Rituximab mit ggf. Chemotherapie und Bestrahlung möglich (8, 50).

„Nierentransplantierte haben ein erhöhtes Risikopotenzial für maligne Erkrankungen wie PTLD oder Kaposisarkom.“

In besonderen Situationen

Corticosteroide, mTOR-Inhibitoren und vor allem Tacrolimus haben ein diabetogenes Potenzial. Die Patienten mit Posttransplantationsdiabetes profitieren von der frühzeitigen Insulin- statt der oralen Therapie (51). Bei der Ermittlung des optimalen immunsuppressiven Regimes sollte der Fokus primär auf der Transplantatfunktion und nicht auf der optimalen Blutzuckereinstellung liegen (8). Bei größeren chirurgischen Eingriffen sollte man mTOR-Inhibitoren pausieren, da diese für massive Wundheilungsprobleme sorgen können. Bei der OP-Vorbereitung wird MMF reduziert, dafür die Corticosteroiddosis hochgesetzt und die Erhaltungstherapie bis zur abgeschlossenen Wundheilung mit CNI durchgeführt (8).

Fragen zur zertifizierten Fortbildung

IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE NACH NIERENTRANSPLANTATION

1. Welche Aussage ist richtig?

- a) Das 1-Jahres-Nierentransplantatüberleben liegt bei circa 50 %.
- b) Zelluläre Abstoßungen lassen sich bisher nicht gut behandeln und führen zu niedrigen Langzeittransplantatüberlebensraten.
- c) Humorale Abstoßungen werden über T-Zellen vermittelt, die den klassischen Komplementweg aktivieren.
- d) Man unterscheidet 3 Phasen der immunsuppressiven Therapie: Induktions-, Erhaltungs- und Abstoßungstherapie.
- e) Hauptkomplikation der Immunsuppression ist Nephrotoxizität.

2. Welche Aussage zur Induktionstherapie nach NTx ist falsch?

- a) Die Induktionstherapie wird nur bei hochimmunisierten Risikopatienten durchgeführt.
- b) Der Anti-Interleukin 2-Rezeptor-Antikörper Basiliximab ist das Medikament der ersten Wahl bei Induktion nach NTx.
- c) Basiliximab hat ein tolerables Nebenwirkungsprofil.
- d) rATG (Thymoglobulin) beinhaltet polyklonale Anti-Thymozytenglobulin-IgG-Antikörper, die aus dem Kaninchen stammen.
- e) Die Patienten können direkt nach rATG-Gabe Fieber, Hypotonie und Lungenödem aufgrund der Zytokinfreisetzung entwickeln.

3. Welche weitere Aussage zur Induktionstherapie stimmt nicht?

- a) rATG führt zu schweren opportunistischen Infektionen, vor allem zu CMV-Infektionen, sodass antiinfektive Prophylaxen bis zu einem Jahr nach rATG-Verabreichung durchgeführt werden müssen.
- b) rATG verwendet man u.a bei ABO-inkompatibler Lebendspende.
- c) Alemtuzumab richtet sich hauptsächlich gegen die B-Zellen.
- d) Alemtuzumab kann Autoimmunitätsphänomene, wie hämolytische Anämie, Thrombopenie und Hyperthyreose verursachen.
- e) rATG und Alemtuzumab sind depletierende Antikörper.

4. Welche Aussage zur Therapie mit Rituximab ist falsch?

- a) Rituximab wird im Rahmen der Induktionstherapie bei ABO-inkompatibler Nierenlebendspende angewandt.
- b) Rituximab als monoklonaler Anti-CD20-Antikörper bedingt die Depletion von B-Zellen und Plasmazellen.
- c) Rituximab erfordert einen effektiven Impftiter gegen Hepatitis B.
- d) Bei der Vorbereitung auf eine ABO-inkompatible Lebendspende bzw. zwecks Desensitivierung vor NTx erfolgt nach Rituximab-Gabe eine Plasmapherese und die Gabe von Immunglobulinen (IVIg).
- e) Rituximab wird effektiv zur Therapie von Post-Transplantations-Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt.

5. Welche Aussage zur Therapie von Abstoßungen ist falsch?

- a) Die milden bis moderaten zellulären Abstoßungen werden mittels hochdosierter Corticosteroide behandelt.
- b) Zur Therapie humoraler Abstoßungen wird Rituximab mit Plasmaseparation und Gaben von Immunglobulinen verwendet.
- c) Bei Non-Compliance sind Tacrolimus-Formulierungen mit prolongierter Wirkdauer von 24 h (Envasus®, Advagraf®) zu bevorzugen.
- d) Die nach den KDIGO-Leitlinien bei niedrigem bis moderatem immunologischem Risiko empfohlene immunsuppressive Triple-Therapie besteht aus Corticostereoiden, m-TOR-Inhibitoren und CNi.
- e) In einigen Fallserien wurde bei therapierefraktären humoralen Abstoßungen Eculizumab eingesetzt.

6. Welche Aussage zu den Anti-Proliferativa ist richtig?

- a) Unter MMF wurden vermehrt Reaktivierungen von Hepatitis-C-Infektionen beobachtet.

- b) Im Vergleich zu Azathioprin geht MMF mit mehr Hepatotoxizität und Knochenmarksdepression einher.
- c) MMF erfordert regelmäßige Spiegelkontrollen.
- d) Trotz der Entwicklung magenresistenter MMF-Formulierungen wie Myfortic konnten die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoen nicht reduziert werden.
- e) Bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft soll von MMF auf Azathioprin umgestellt werden.

7. Welche Aussage zu den CNi ist falsch?

- a) Die Therapie mit CNi führt zur Senkung der Interleukin 2-Sekretion und zur Abnahme der T-Zellaktivität.
- b) Tacrolimus ist 100 Mal potenter als Cyclosporin A.
- c) Cyclosporin A hat ein höheres diabetogenes Potenzial als Tacrolimus.
- d) Unter Tacrolimus können Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Tremor oder Parästhesien auftreten.
- e) CN-Inhibitoren triggern aHUS.

8. Welche Aussage zu den mTOR-Inhibitoren ist richtig?

- a) Everolimus wird aus einem Pilz hergestellt.
- b) Unter mTOR-Inhibitoren verbessert sich die Proteinurie.
- c) mTOR-Inhibitoren können zu schwerer Pneumonitis führen.
- d) Die Umstellung von mTOR-Inhibitoren auf MMF erfolgt bei BKV-assoziiierter Nephropathie.
- e) mTOR-Inhibitoren wirken stärker gegen Abstoßungen als CNi.

9. Welche Aussage zur Umstellung der Immunsuppression bei Infektionen ist falsch?

- a) Bei Septitiden werden CNi-Inhibitoren zusammen mit MMF abgesetzt, die immunsuppressive Therapie nur mit niedrig dosierten Corticosteroiden fortgeführt.
- b) Bei rezidivierenden viralen Infektionen wird zunächst die Immunsuppression reduziert, indem die MMF-Dosis herabgesetzt wird.
- c) Die Umstellung bzw. Reduktion der Immunsuppression zwecks Therapie einer Infektion geht nicht mit einer erhöhten Abstoßungsgefahr einher.
- d) Bei einer biotisch gesicherten BKV-Nephropathie wird empfohlen, die Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren wegen deren antiviralen Effektes durchzuführen.
- e) Risikopatienten für eine CMV-Infektion erhalten eine prophylaktische Therapie mit Valgancyclovir nach Transplantation.

10. Welche Aussage zur Umstellung der Immunsuppression bei Tumorerkrankungen ist falsch?

- a) Plattenepithelkarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposi-Sarkome treten besonders häufig nach NTx unter immunsuppressiven Therapie auf.
- b) Bei Plattenepithelkarzinomen wurde in zahlreichen Studien eine gute Wirksamkeit der Umstellung der Immunsuppression auf mTOR-Inhibitoren wegen ihrer Anti-Tumorstoffe nachgewiesen.
- c) Nach einer großen Tumoresektions-Operation soll direkt mit den mTOR-Inhibitoren begonnen werden, auch bei Wundheilungsstörungen.
- d) Zur Vorbereitung einer großen Tumoresektions-Op. soll MMF reduziert und die Corticosteroiddosis angehoben werden bis zur abgeschlossenen Wundheilung.
- e) Bei Posttransplantationslymphomen sind die Reduktion des MMF plus Rituximab-Gabe mit ggf. Chemo- oder Bestrahlung möglich.

Antwortbogen „Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation“

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungspunkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung werden nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bis zu 2 Fortbildungspunkte vergeben, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 70 % der Fragen wurden korrekt beantwortet
= 1 Punkt
- Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet
= 2 Punkte

Auf unserem CME-Portal

www.med-ettraining.de



können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben.

Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: **0 61 31 – 9 60 70 40**. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie eine E-Mail mit einem Link zum Download des Zertifikats. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu 1 Jahr nach Erscheinen möglich (s. o.).

Für das Freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal 3 Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte, interaktive Fortbildung (also z. B. durch die im „Der Nierenarzt“ angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 1.1.2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert, 250 Punkte innerhalb von 5 Jahren nachzuweisen. Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Hier angegebene personenbezogene Daten, insbesondere Name, Anschrift, E-Mail-Adresse, die allein zur Durchführung der CME-Fortbildung notwendig und erforderlich sind, werden auf Grundlage gesetzlicher Berechtigungen vom Kirchheim-Verlag erhoben und verarbeitet und zur Erfassung der Fortbildungspunkte an die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz übermittelt.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Mail-Adresse gemailt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Einwilligung in die Datennutzung zur Information über neue Verlagsangebote

Ich willige ein, dass mir der Kirchheim-Verlag per E-Mail-Newsletter Informationen und Angebote zu weiteren Verlagsprodukten (Bücher, Zeitschriften, Medienangebote, Veranstaltungen) zum Zwecke der Information übersendet. Diese Einwilligung wird bei unseren ausführenden Dienstleistern dokumentiert (InTime Media Services GmbH bzw. Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH).

Sie können diese Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft abändern oder gänzlich widerrufen. Sie können den Widerruf entweder postalisch (Kirchheim-Verlag, Wilhelm-Theodor-Röhmed-Str. 14, 55130 Mainz) oder per E-Mail (info@kirchheim-verlag.de) übermitteln.

Persönliche Daten

Titel	Vorname	Nachname																				
Berufsbezeichnung																						
Straße		Hausnummer																				
Postleitzahl	Ort																					
E-Mail																						
Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>																						

Praxisstempel

Ort, Datum

Unterschrift

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)					
	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>				
2	<input type="checkbox"/>				
3	<input type="checkbox"/>				
4	<input type="checkbox"/>				
5	<input type="checkbox"/>				
6	<input type="checkbox"/>				
7	<input type="checkbox"/>				
8	<input type="checkbox"/>				
9	<input type="checkbox"/>				
10	<input type="checkbox"/>				