



Merkblatt zur Nachsorge von lebertransplantierten Patienten

**Bei Fragen wenden Sie sich jederzeit gerne an unsere Arzt-Hotline:
040/ 7410-23409**

1. Intervall der Nachsorge:

Im Allgemeinen würden wir empfehlen, Nachuntersuchungen in folgenden Abständen durchzuführen.

| | | |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| Entlassung – 3 Monate | post transplant | 1-2x wöchentlich |
| 3 Monate – 9 Monate | post transplant | alle 1-3 Wochen |
| 9 Monate – 12 Monate | post transplant | alle 4-6 Wochen |
| 1. Jahr – 2. Jahr | post transplant | alle 4 Wochen Kontrolle |
| ab 2. Jahr | post transplant | alle 6 – 12 Wochen |

Als kleines Checkup sollten immer erfolgen:

- Blutbild
- ALT, AST ggf. Bilirubin
- Kreatinin, Harnstoff, evtl Harnsäure, Kalium
- Spiegel der Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus)

In der Regel würden wir vorschlagen, dass die Patienten im 1. Jahr post transplant abwechselnd bei Ihnen und bei uns zur Vorstellung kommen, danach ist eine Vorstellung im UKE meist nur noch in größeren Abständen (siehe Transplantationspass) erforderlich bzw. jederzeit bei Bedarf.

2. Die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A bzw. Tacrolimus:

Die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A bzw. Tacrolimus stellen in der Regel die wichtigste Säule in der immunsuppressiven Therapie dar. Beide Medikamente sind sog „Critical dose drugs“, sodass Medikamentenspiegel regelmäßig überprüft werden müssen.

Bitte beachten Sie, dass Cyclosporin in verschiedenen pharmakologischen Formulierungen mit unterschiedlichen Handelsnamen auf dem Markt ist. Wir verordnen derzeit stets das Originalpräparat Sandimmun Optoral® bzw. das entsprechende gleichwertige Importprodukt Sandimmun Neoral®. Sofern eine Umstellung auf andere Cyclosporinpräparate aufgrund von äußeren Regularien nicht vermieden werden kann, müssen engmaschige Kontrollen der Spiegel sowie Kurz-AUCs (Spiegelbestimmung 2h, 4 und 8 h nach Medikamenteneinnahme) erfolgen, um die Vergleichbarkeit der Exposition des Patienten gegenüber des neuen, möglicherweise anders resorbierten und verstoffwechselten Cyclosporins zu gewährleisten und Abstoßungsreaktionen zu verhindern.

Häufige Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren Cyclosporin A bzw. Tacrolimus

- Erhöhtes Risiko für Infektionen
- Erhöhtes Risiko für Malignome
- Niereninsuffizienz
- Kaliumanstieg
- Renal tubuläre Azidose
- Arterieller Hypertonus
- Tremor
- Cephalgien/ Migräne/ neurologische Ausfälle (Leukenzephalopathie
- Anstieg des Cholesterins und der Triglyceride (Cyclosporin > Tacrolimus)
- Diabetogene Wirkung (Tacrolimus)
- Hypertrichosis (nur Cyclosporin A)
- Gingivahyperplasie (nur Cyclosporin A)

3. Die m-Tor-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus

Die mTor Inhibitoren Everolimus (Certican®) und Sirolimus (Rapamune®) sind potente Immunsuppressiva, die prinzipiell nach Lebertransplantation additiv oder auch Ersatz für die Calcineurininhibitoren eingesetzt werden können. Beide Substanzen sind bisher jedoch nicht für lebertransplantierte, sondern nur für nieren- bzw. herztransplantierte Patienten zugelassen. Ein Einsatz kann daher nur in Ausnahmefällen bzw. nach Genehmigung durch die Krankenkasse bzw. im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Der Vorteil von Sirolimus und Everolimus gegenüber den beiden Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Cyclosporin) ist insbesondere die sehr geringe Nephrotoxizität sowie die fehlende Neurotoxizität. Außerdem zeigen zahlreiche Daten, dass die Inzidenz bzw. Rezidivrate von Malignomen nach der Transplantation geringer ist, da diese Substanzgruppe antiproliferativ wirkt.

Auch bei der Einnahme dieser Substanzen ist die Bestimmung eines Zielspiegels vor Einnahme des Medikaments erforderlich.

Wichtige Nebenwirkungen von Everolimus/ Sirolimus

- Stomatitis aphtosa, Hautexanthem, Akne, Pruritus - Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie
- Blutbildveränderungen, insbesondere Anämie, Leukopenie
- Gastrointestinale Symptome (Diarrhoen, Nausea, Anorexia)
- erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere Wundinfektion und Harnwegsinfekte
- Husten, Dyspnoe, selten nichtinfektiöse Pneumonitis
- Wundheilungsstörung

Interaktion zwischen den Immunsuppressiva Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus oder Sirolimus mit anderen Medikamenten.

4. **Aufgrund von deutlichen Interaktionen, bedingt durch den gemeinsamen Abbau über CYP 3A4, bitten wir folgende Medikamente nur nach Rücksprache mit uns zu verordnen!** Die Interaktionen der einzelnen Substanzklassen sind unterschiedlich stark, siehe auch Vermerke in Klammern. Kombinationen mit diesen Medikamenten können zu einem toxischen Anstieg der Medikamentenspiegel, bzw. zu einem kritischen Abfall derselbigen führen:

- Makrolid-Antibiotika (alle Immunsuppressiva)
- Clindamycin (alle Immunsuppressiva)
- Calcium-Antagonisten außer Amlodipin oder Nitrendipin (alle Immunsuppressiva)
- Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin (alle Immunsuppressiva)
- Azole wie z.B. Fluconazol (alle Immunsuppressiva)
- Protease-Inhibitoren, wie Indinavir (alle Immunsuppressiva)
- HMG-CoA Reduktasehemmern, außer Fluvastatin und Pravastatin (Cyclosporin und Tacrolimus, mTor-Inhibitoren können z.B. auch mit Simvastatin kombiniert werden).
- Oestrogen-, Testosteron- und Gestagen-Präparate **Cave: unsichere Wirkung von Kontrazeptiva!**
- Tetracycline

Sollten Sie unsicher sein, ob ein Medikament bei Ihrem Patienten eingesetzt werden kann sprechen Sie uns gerne an (s. Arzt-Hotline oben).

5. **Mycophenolat Mofetil (CellCept®)/ Mycophenolsäure (Myfortic®)**

Häufig werden diese Substanzen additiv zu Calcineurininhibitoren oder mTOR-Inhibitoren eingesetzt, um die Zielspiegel und damit Nebenwirkungen letztgenannter zu reduzieren. Nur Cellcept® ist für lebertransplantierte Patienten zugelassen, Myfortic® nur für Nierentransplantierte.

6. **Häufige Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure**

- Blutbildveränderungen, insbesondere Anämie und Leukopenie, aber auch Thrombopenie. In einigen Fällen wurden sogar schwere Erythroblastopenien (pure red cell aplasia) beobachtet.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen (Gastritis, Ulcus, Diarrhoen, Meteorismus)
- Kopfschmerzen

- Erhöhte Infektionsgefahr
- Erhöhtes Malignomrisiko
- Wundheilungsstörung (im Falle von geplanten größeren operativen Eingriffen sollte das Medikament möglicherweise pausiert werden, diesbezüglich bitten wir zuvor um Rücksprache).

Um rechtzeitig eine Dosisreduktion der Medikation bzw. ein Absetzen von CellCept® in Betracht zu ziehen, ist es wichtig, das Differentialblutbild regelmäßig zu kontrollieren. Es wird die Kontrolle des Differentialblutbilds im 1. Monat der Behandlung wöchentlich, im 2. und 3. Monat der Behandlung 2 x monatlich und dann in monatlichen Abständen bis Ende des 1. Behandlungsjahres empfohlen. Danach sollten mindestens alle 3 Monate Blutbildkontrollen erfolgen.

Wir würden Sie bitten, bei Auftreten einer signifikanten Anämie oder Neutropenie mit uns Rücksprache zu halten.

7. Diagnose von Abstoßungsreaktionen:

Klinische Symptome:

Ggf. Fieber, Ikterus, Schwäche, größtenteils aber klinisch völlig unauffällig!

Laborchemisch:

Anstieg insbesondere der GGT und AP, später der Transaminasen und des Bilirubins.

Diagnosesicherung erfolgt durch Leberpunktion, daher bitte **bei Verdacht umgehende Vorstellung.**

8. Diagnostik bei CMV-Infektion:

Um eine CMV-Reaktivierung bzw. Neuinfektion zu diagnostizieren, würden wir den **CMV-pp 65-Schnelltest** oder alternativ eine CMV PCR empfehlen. Klinische Relevanz haben CMV Infektionen bei lebertransplantierten Patienten insbesondere in den ersten 3 Monaten post transplant oder im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen.

9. Zahnextraktion:

Vor einer geplanten Zahnextraktion sollte eine antibiotische Prophylaxe, z.B. mit **Ampicillin**, einem **Cephalosporin** oder **Ciprofloxacin** durchgeführt werden.

Es empfiehlt sich, 12 Stunden vor Extraktion mit der Therapie zu beginnen und sie 3 Tage nach der 1. Dosis zu beenden.

10. Antihypertensive Medikation: **Bei RR-Werten >135/80!**

Wir würden empfehlen, generell die Einstellung zunächst mit einem Betablocker (**Bisoprolol** oder **Metoprolol**) bzw. bei Diabetes oder leichter Niereninsuffizienz mit einem ACE-Hemmer evtl. plus Diuretikum (Cave: Hyperkalämie, z. B. **Ramipril** plus **Hydrochlorothiazid**) zu beginnen. Aus der Gruppe der Ca-Antagonisten ist **Amlodipin** günstig aufgrund der fehlenden Interaktion mit dem Calcineurininhibitoren, führt aber leider häufig zu peripheren Ödemen, insb. Knöchelödemen. Alternativ kann dann Nitrendipin versucht werden

11. Entwicklung eines Diabetes

Generell empfehlen wir die Einstellung mit Insulin. Als orales, schwach wirkendes Antidiabetikum kommt am ehesten Glimepirid (z. B. Amaryl®) in Frage. Die Verordnung von Metformin ist aufgrund der erniedrigten Kreatininclearance der lebertransplantierten Patienten häufig eingeschränkt.

12. Hypercholesterinaemie

Der HMG-CoA-Reduktasehemmer **Pravastatin** oder **Fluvastatin** eignet sich am besten bei Patienten unter Cyclosporin oder Tacrolimus zur Senkung des Cholesterinspiegels, da diese Substanzen nicht über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden. Allerdings sollten auch hier Kontrollen der CK-Werte erfolgen. Bei Patienten die einen m-Tor-Inhibitoren erhalten können bei schwächeren Interaktionen unter Spiegelkontrolle auch die anderen Statine eingesetzt werden.

13. Impfungen:

Generell sind alle Impfungen mit Totimpfstoffen unter Immunsuppression möglich, wenngleich viele Patienten keinen sicheren Impfschutz entwickeln.

Wir empfehlen:

- **Grippeimpfschutzimpfung jährlich**
- Pneumokokkenimpfung – alle 5 Jahre aufzufrischen

Lebendimpfstoffe sollten nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden!

Auf unserer Web-Seite (UKE/ Ambulanzzentrum/ Lebertransplantation) können Sie und Ihre Patienten sich auch über aktuelle Änderungen/ Empfehlungen zum Beispiel zu Impfungen etc. informieren.

Bitte scheuen Sie sich nicht bei Unklarheiten oder Rückfragen Kontakt mit uns aufzunehmen.

Ihr Team der Lebertransplantations-Ambulanz