



A) Immunologische Hochrisikogruppe:

- ≙ Immunisierung mit PRA's größer als 20%
- ≙ Präformierte Donor-spezifische Antikörper bei Lebendspende
- ≙ kein ESP und 2 Mismatche auf DR oder ≥ 4 Mismatche gesamt

⇒ **Thymoglobulin-Induktion mit 1,5 mg / kg KG über 5-7 Tage**

⇒ **Tacrolimus mit Startdosis 0,075 mg / kg + MMF + Pred**

	Steroide in mg / die	Thymoglobulin	Tacrolimus (C0-Spiegel in ng/ml) ^b	MMF in mg / die
Tag 0 prä Tx	250 iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d		1000 präOP
Tag 1-3	125 mg iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d	8-10	2 x 500
solange Thymo	70 mg iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d	8-10	2 x 500
nach Thymo bis Tag 10	20 po		8-10	2 x 500
Tag 11-30	20 po		8-10	2 x 750
Monat 2-4	10 po		8-10	2 x 750
Monat 5+6	5 po		8-10	2 x 750
Monat 7+8	5 po		5-8	2 x 750
Monat 9+10	5 po jd. 2.Tag		5-8	2 x 750
Monat 11+12	2.5 jd. 2.Tag		5-8	2 x 750
Monat 13-15	2.5 jd. 2.Tag		4-7	2 x 750
Monat 15-18	2.5 jd. 2.Tag		4-7	750-0-500
Monat 18-24	2.5 jd. 2.Tag		4-7	2 x 500
> Monat 24	2.5 jd. 2.Tag		4-7	2 x 500



B) Gruppe mit immunologisch mittelhohem Risiko:

- ≙ Eurotransplant Senioren-Programm oder
- ≙ Spenderalter > 60a oder
- ≙ Spenderalter > 50a + Hypertonie u/o ANV u/o nicht-traumatische Todesursache oder
- ≙ Zu erwartende Ischämiezeit > 20 Stunden

⇒ **Thymoglobulin-Induktion mit 1,0 mg / kg KG über 4 Tage**

⇒ **Tacrolimus mit Startdosis 0,075 mg / kg + MMF + Pred**

	Steroide in mg / die	Thymoglobulin	Tacrolimus -C0-Zielspiegel in ng/ml) ^b	MMF in mg / die
Tag 0 prä Tx	250 iv ^a	1,0 mg / kg KG ^d		1000 präOP
Tag 1-3	125 iv ^a	1,0 mg / kg KG ^d	5	2 x 500
Tag 4-10	20 po		8-10	2 x 500
Tag 11-30	20 po		8-10	2 x 750
Monat 2-4	10 po		8-10	2 x 750
Monat 5+6	5 po		8-10	2 x 750
Monat 7+8	5 po		5-8	2 x 750
Monat 9+10	5 po jd. 2. Tag		5-8	2 x 750
Monat 11+12	2.5 jd. 2. Tag		5-8	2 x 750
Monat 13-15	Absetzen? ^e		4-7	2 x 750
Monat 15-18			4-7	750-0-500
Monat 18-24			4-7	2 x 500
> Monat 24			4-7	2 x 500



C) Gruppe mit immunologisch niedrigem Risiko:

≙ Alle sonstigen Patienten

- Keine Induktionstherapie
- Tacrolimus mit Startdosis 0,1 mg / kg + MMF + Pred

	Steroide in mg / die	Tacrolimus (C0- Spiegel in ng/ml) ^c	MMF in mg / die
Tag 0 prä Tx	250 iv		1000 präOP
Tag 1-3	250 mg iv	8-10	2 x 750
Tag 4-10	20 po	8-10	2 x 750
Tag 11-30	20 po	8-10	2 x 750
Monat 2-4	10 po	8-10	2 x 750
Monat 5+6	5 po	8-10	2 x 750
Monat 7+8	5 po	5-8	2 x 750
Monat 9+10	5 po jd. 2. Tag	5-8	2 x 750
Monat 11+12	2.5 jd. 2. Tag	5-8	2 x 750
Monat 13-15	Absetzen? ^e	4-7	2 x 750
Monat 15-18		4-7	750-0-500
Monat 18-24		4-7	2 x 500
> Monat 24		4-7	2 x 500



D) Alternativschema mit CsA

- ⇒ Thymoglobulin-Induktion mit 1,5 mg / kg KG über 4 Tage
- ⇒ Sandimmun Optoral &/ Neoral mit Startdosis 2 mg / kg + MMF + Pred

	Steroide in mg / die	Thymoglobulin	Sandimmun (CO-Spiegel in ng/ml) ^b	MMF in mg / die
Tag 0 prä Tx	250 iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d		1000 präOP
Tag 1-3	125 mg iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d	100-150 bis Funktionsaufnahme	2 x 500
solange Thymo	70 mg iv ^a	1,5 mg / kg KG ^d	150-200	2 x 500
nach Thymo bis Tag 10	20 po		150-200	2 x 500
Tag 11-30	20 po		120-200	2 x 1000
Monat 2-4	10 po		120-150	2 x 1000
Monat 5+6	5 po		120-150	2 x 1000
Monat 7+8	5 po		80-120	2 x 1000
Monat 9+10	5 po jd. 2.Tag		80-120	2 x 1000
Monat 11+12	2.5 jd. 2.Tag		80-120	2 x 1000
Monat 13-15	2.5 jd. 2.Tag		70-110	2 x 1000
Monat 15-24	2.5 jd. 2.Tag		70-110	750-0-750
> Monat 24	2.5 jd. 2.Tag		70-110	2 x 500

Anmerkungen zu den Tabellen:

- ^a Steroid-Dosis jeweils 120 min vor Thymoglobulin, dazu jeweils 1 Ampulle Ranitic / Tavegil iv 30 min vor Thymoglobulin. Isolation nur nach Hochdosis-Thymoglobulin.
- ^b Startdosis Tacrolimus (Prograf[®]): 0,075 mg / kg, aufgeteilt in 2 Dosen
- ^c Startdosis Tacrolimus (Prograf[®]): 0,1 mg / kg, aufgeteilt in 2 Dosen
- ^d Anpassung an Lymphos im Diff: > 200/μl => Dosis beibehalten; 100-200/μl => Dosis halbieren; <100/μl => Thymo pausieren
- ^e Steroide nur absetzen, wenn zuvor keine akute Rejektion > Banff borderline aufgetreten war



Weiteres Procedere:

- Zielspiegel von Tac oder CsA sollten ab Tag 3 erreicht werden.
- Bei sehr niedrigen benötigten Dosen: Modigraf® 1mg oder 0,2 mg Granulat zum Herstellen einer Lösung. Die Umstellung auf Prograf kann 1:1 erfolgen (Aufrunden)
- Nach Übernahme auf Station: Ossofortin 2x1 BrauseTbl / KauTbl, Locol 80 ret.
- Nach Unterschreiten eines S-Kreas von 3,0 mg/dl: SMX-TMP 800/160 mg am Mo / Mi / Fr
- Nach Unterschreiten eines S-Kreas von 3,0 mg/dl: RAAS-Blockade bedenken
- Bei Erreichen stabiler Tacrolimus-Talspiegel kann eine Umsetzung von Prograf auf Advagraf erfolgen (1x tägliche Verabreichung morgens 1h vor bzw. 2-3 Stunden nach dem Essen)
- Bei fraglich MMF-assoziierten gastro-intestinalen Nebenwirkungen nach Ausschluss von infektiösen Ursachen: Dosis aufteilen auf dreimal tägliche Gabe ⇒ Umsetzen auf äquimolare Dosis EC-MPA (Myfortic®) ⇒ Dosisreduktion (Cave: Erhöhtes Abstoßungsrisiko!!)

Intravenöse Gabe von Immunsuppressiva

- Sandimmun (Ciclosporin): 2mg / kg iv in 50 ml Lipofundin über jeweils 3h. (1/3 der oralen Tagesdosis). Prograf (5mg/ml) iv: 0,05 mg / kg iv über 24h (etwa 1/3 der oralen Dosis), CAVE: Keine Talspiegel !
- CellCept: iv-Anwendung über maximal 14 Tage. Iv-Dosis entspricht der oralen Dosis, Gabe über 2h
- Prograf alternativ in dieser Situation über Magensonde in oben angegebener Dosierung.

Therapieumstellungen:

CsA auf Tac: CsA beenden, letzte Einnahme am Abend vor Umstellung. An Tag 1: Beginn mit Tac 0,075 mg / kg KG verteilt auf 2 Einzeldosen, MMF und Steroid unverändert weiter. An Tag 3 Spiegelkontrolle und ggf. Dosisanpassung

Analog Umstellung Tac auf CsA: Tac beenden, letzte Einnahme am Abend vor Umstellung. An Tag 1 Beginn mit 2mg/KG verteilt auf 2 Einzeldosen

Prograf® auf Advagraf®: Im Verhältnis 1:1, macht etwa nur 10% Unterschied. Letzte Prograf®-Einnahme am Abend vor Umstellung, dann identische Tagesdosis Advagraf® 1x die. Spiegelkontrolle an Tag 4

Prograf® / Advagraf® auf Envarsus®: Sinnvoll z.B. für Patienten mit sehr hohem Tacrolimus-Verbrauch oder Schwierigkeiten, einen suffizienten Spiegel auszubauen. Im Verhältnis 0,7 x bisherige Prograf®- / Advagraf®-Dosis. Letzte Prograf® / Advagraf®-Einnahme am Abend vor Umstellung, dann Beginn mit Envarsus® 1x die. Erste Spiegelkontrolle an Tag 3



MMF auf EC-MPA: 250 mg Cellcept® entsprechen der Dosis von 180 mg Myfortic®, 500 mg Cellcept® entsprechen der Dosis von 360 mg Myfortic®. Umstellung ohne weitere Besonderheiten

Richtlinien zum Einsatz von Sirolimus (Rapamune®)

Mögliche Indikationen:

1. Creeping creatinin (= bestätigter Kreatininanstieg um >25% ausgehend vom Kreatinin-Nadir ohne sonstige offensichtliche Ursache)
2. Chronische Biopsie-gesicherte (humorale) Rejektion
3. Biopsie-gesicherte CNI-Nephrotoxizität
4. Organe mit primär eingeschränkter Funktion
5. HUS in der Vorgeschichte, HUS-Rezidiv post transplantationem
6. PTLD
7. Non-melanoma-skin cancer nach Tx (v.a. Spinaliome)
8. Persistierende Viruserkrankungen (Herpesviridae inkl. CMV und EBV, BK-Virämie)

Kontraindikationen: Signifikante Proteinurie >500 mg/die

Durchführung der Umstellung:

- *Variante A: Rapide Aufsättigung: CNI sofort ab, dafür Sirolimus-Bolus 6-10 mg/die als Startdosis an d1, dann 2-5 mg/d bis zur ersten Spiegelmessung an Tag 7*
- *Variante B: Langsames Einschleichen: Dosisreduktion des CNI um 50%, Sirolimus beginnend mit 1-2 mg/die bis Tag 7, dann Anpassung an Spiegel*
- Bei simultaner Einnahme von Sirolimus mit CNI Sirolimus 4h nach CsA (=> verminderte Interaktionen) **1x täglich mittags**
- Erste Tal-Spiegelbestimmung nach d7
- Zielspiegel: Bei Dualtherapie mit MMF 7-10 ng/ml (bei Tripletherapie zusammen mit MMF + Steroiden 4-8 ng/ml; bei Dualtherapie zusammen mit Steroiden 7-10 ng/ml)
- Spiegelbestimmungen 7-tägig initial, später 3- wöchentlich, dann 6-wöchentlich (lange Halbwertszeit, häufige Spiegelmessungen sinnlos, Kosten pro Messung 30€ !)
- Zusätzliche Spiegelmessungen bei Komplikationen, Umsetzen / Dosisänderungen von Cyp 3A4-Induktoren (z. Bsp. CsA, Diltiazem)
- Dazu MMF 2 x 500 mg, je nach Phase post transplantationem auch + Steroide
- Typische Nebenwirkungen: Hyperlipidämie (G-Chol, LDL, Triglycerid-Anstieg), Diarrhoen, Thrombopenie, orale Ulcera, Akne, Ödeme



Richtlinien zum Einsatz von Belatacept (Nulojix®):

Mögliche Indikationen:

1. Biopsie-gesicherte CNI-Toxizität mit progredientem Funktionsverlust
2. Chronische Allograft Nephropathie (CAN)
3. schwere CNI-NW und/oder Unverträglichkeit
4. keine stattgehabte antikörpervermittelte Rejektion, PRAs $\geq 30\%$ oder DSAs
5. Fehlende Adhärenz (insbesondere gegenüber CNIs)

Kontraindikationen: EBV-Seronegativität des Empfängers

Durchführung der Umstellung: Beginn mit Belatacept 5 mg / kg KG iv 5x im Abstand von 14 d. Dann 5 mg/kg/KG alle 4 Wochen. CNI 15 Tage nach der ersten Gabe halbieren, eine Woche später 1/3 der Originaldosis, beenden ab der 3ten Gabe von Belatacept. Es ist keine Prämedikation nötig, Gabe der mit Aqu. inj. verdünnten Lösung über 30 Minuten. Kein Absetzen des Steroids unter Belatacept ! Es sind keine Spiegelmessungen erforderlich.

CAVE: Monatstherapiekosten circa doppelt so hoch wie bei generischen CNIs.

Begleitende Medikation:

CMV-Prävention mit Valganciclovir (Valcyte®):

In präventive Dosis bei CMV- (D+R-)Hochrisiko- Konstellation ab Beginn der oralen Medikation. In Therapiedosis bei akuter CMV-Infektion für 14 Tage. Im Anschluß Erhaltungstherapie in entsprechender Dosis bis zur dreimal in Folge negativen PCR.

Cave: Regelmäßige engmaschige Dosisanpassung an die aktuelle Transplantatfunktion (Kreatinin-Clearance im Sammelurin gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault !

Typische NW: Leukopenie, Thrombopenie, Anämie

Dosierung:

Krea-Clearance in ml/min	Initialdosis Valcyte	Erhaltungs- und Prophylaxedosis Valcyte
≥ 60	900 mg 2x tgl po (2x2 Tbl)	900 mg 1x tgl po (1x2 Tbl)
40-59	450 mg 2x tgl po (2x1 Tbl)	450 mg 1x tgl po (1x1 Tbl)
25-39	450 mg 1x tgl po (1x1 Tbl)	450 mg alle 2 Tage po
10-24	450 mg alle 2 Tage po	450 mg 2x / Woche po
<10	<i>nicht empfohlen</i>	<i>nicht empfohlen</i>



PcP-Prophylaxe mit TMP / SMX (Cotrim forte®):

Alle Patienten bis Monat 6 nach NTx **oder** für 6 Monate nach Rejektionstherapie mit Thymoglobulin oder Rituximab: Cotrim forte 800/160 mg 1x1 an jedem 2. Tag po. NW: Leukopenie, Hyponatriämie. Alternativ bei Unverträglichkeit: Pentacarinat® 300 mg per inhalationem alle 4 Wochen

Tbc-Prophylaxe mit Isoniazid:

Nach bekannter durchgemachter Infektion oder bei postspezifischen Veränderungen im Röntgenbild. Prophylaxe mit Isoniazid 300 mg 1-0-0 zusammen Vitamin B6 100mg/Tag (z.B. als Isozid comp®) für 6 Monate. NW: Hepatotoxizität, Neurotoxizität.

Hepatitis-B-Prophylaxe mit Entecavir (Baraclude®)

Empfehlung bereits vor NTX: Hepatitis B-Immunsisierung bis zum Erreichen eines ausreichenden Ak-Titers (>100 mIU/ml). Bei ungenügender oder fehlender Impfantwort (Anti-HBs <99 IU/L, bei Dialysepatienten bis zu 50%) sollten Dosiserhöhungen, zusätzliche Booster-Injektionen oder ein Wechsel der Injektionsstelle bedacht werden.

Donor HBs-Ag pos → Recipient HBsAg negativ (**nur Transplantation möglich, wenn Rec ausreichend Impfstatus besitzt!**)

Rec HBsAg positiv

Krea-Clearance in ml/min	Nukleosid-naive Patienten	Lamivudin-refraktäre oder dekompensierte Lebererkrankung
≥ 50	0,5 mg einmal täglich	1 mg einmal täglich
40-49	0,5 mg alle 48 Stunden	0,5 mg einmal täglich
10-29	0,5 mg alle 72 Stunden	0,5 mg alle 48 Stunden
<10 (HD oder PD)	0,5 mg alle 5-7 Tage	0,5 mg alle 72 Stunden



Quellen:

- Ekberg H, Tedesco-Silva H et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. ELITE-Symphony Study. NEJM 2007, 357: 2562-75.
- Kasiske B, Zeier: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf
- Vincenti F, Rostaing L et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. BENEFI
- Rangel et al: Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. Semin Dial 13, 2000, 101 ff T. NEJM 2016, 374: 333-343.

Bearbeiter: Dr. A. L. Herzog

Freigabe: PD Dr. K. Lopau