

Anaesthesia for transplant patients

T. Bluth · T. Kiss · M. Gama de Abreu

Anästhesie für transplantierte Patienten

► **Zitierweise:** Bluth T, Kiss T, Gama de Abreu M: Anästhesie für transplantierte Patienten. Anästh Intensivmed 2017;85:495-504. DOI: 10.19224/ai2017.495

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Interessenkonflikte: Keine

Schlüsselwörter

Anästhesie – Perioperative Versorgung – Immunsuppression – Transplantation – Organdener-vierung

Keywords

Anaesthesia – Perioperative Care – Immunosuppressive Agents – Transplantation – Organ Denervation

Zusammenfassung

Die Zahl transplantierte Patienten mit langfristigem Transplantationserfolg steigt, weshalb Anästhesisten immer häufiger auch Folgeeingriffe für diese Patienten betreuen. Die daraus resultierenden anästhesiologischen Herausforderungen werden erstens bestimmt durch die immunsuppressive Therapie, die das Infektionsrisiko erhöht und mit teilweise schweren systemischen Nebenwirkungen einhergeht, zweitens die Grunderkrankung mit ihren meist fortgeschrittenen und irreversiblen Komorbiditäten sowie drittens die Überwachung des transplantierten Organs vor dem Hintergrund einer ggf. drohenden Abstoßungsreaktion. Unabdingbar sind profunde Kenntnisse über die veränderte Physiologie der transplantierten Organe, die beispielsweise als Folge der Organ-denervierung auftreten. Es muss ein Anästhesieverfahren gewählt werden, das die Homöostase aller betroffenen Organsysteme bestmöglich aufrecht-erhalten kann.

Summary

There is a growing population of transplant patients with long-term success of transplantation, thus increasingly involving anaesthesiologists to care for follow-up operations. Challenges during anaesthesia first arise from immunosuppressive medication, which increases the risk of infection and causes severe systemic side effects; second, the underlying disease together with its advanced

and often irreversible co-morbidities, and, third, monitoring of transplant function in the light of rejection. Knowledge of the altered physiology of the transplanted organs, for example, consequences of organ denervation, is of great importance. The anaesthetic technique must maintain the homoeostasis of all affected organs at an optimum level.

Einleitung

Seit der ersten erfolgreichen Transplantation einer Niere beim Menschen im Jahr 1954 ist die Zahl der Organ- und Gewebetransplantationen bis vor wenigen Jahren kontinuierlich gestiegen. In Deutschland wurden im Jahr 2015 bei über 3.600 Operationen mehr als 4.000 solide Organe transplantiert [1]; dazu kommen jährlich noch über 6.000 Transplantationen von autologen und allo-genen Blutstammzellen [2]. Weiterentwicklungen in allen Fachgebieten haben das mittlere Überleben der soliden transplantierten Organe deutlich verlängert. Damit ist die Wahrscheinlichkeit gestiegen, dass ein Anästhesist auch außerhalb spezialisierter Zentren einen Patienten nach erfolgreicher Transplantation – sei es im Rahmen eines Notfall- oder auch eines elektiven Eingriffs – betreuen muss. Nachfolgend werden die Herausforderungen der anästhesiologischen Betreuung **bereits transplantierte** Patienten dargestellt, nicht aber die Aspekte der Anästhesie **für** eine Transplantation.

Präoperative Evaluation

Wirkungen und Nebenwirkungen einer Immunsuppression

Therapiephasen und Medikamente

Die nach einer Transplantation eingesetzten Immunsuppressiva sollen eine akute oder chronische Abstoßung des transplantierten Organs verhindern:

- Während der **Induktionsphase** wird eine stärkere Immunsuppression angestrebt, die häufig aus der Kombination eines mono- oder polyklonalen Antikörpers mit einem Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin, Tacrolimus) besteht. Alternativ werden Kortikosteroide mit einem Antimetaboliten (Azathioprin) oder Purinantagonisten (Mycophenolat-Mophetil; MMF) kombiniert.
- In der **Erhaltungsphase** basiert die Immunsuppression regelmäßig auf einem Calcineurin-Inhibitor, der abhängig vom transplantierten Organ und dem individuellen Risikoprofil für Komorbiditäten durch MMF, Azathioprin oder einen sog. **mammalian target of rapamycin (mTOR)**-Inhibitor (Everolimus, Sirolimus) ergänzt wird.
- In der **Anti-Rejektionsphase** mit drohender Organanstoßung werden zusätzliche Dosen von Kortikosteroiden und Antikörpern eingesetzt.

Nebenwirkungen

Jedes der genannten Immunsuppressiva besitzt ein eigenes und mitunter sehr ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil (Tab. 1).

Calcineurin-Inhibitoren sind durch ausgeprägte Nephro- und Neurotoxizität gekennzeichnet und begünstigen darüber hinaus – wie die Kortikosteroide – die Entwicklung eines Hypertonus oder Diabetes mellitus [3]. Die neueren mTOR-Inhibitoren werden eingesetzt, um die renalen Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren zu verringern und eine chronische Abstoßung besser zu verhindern. Allerdings treten u.a. Störungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), myelodepressive Effekte sowie interstitielle Pneumonitiden auf

Tabelle 1

Übersicht über häufige Nebenwirkungen ausgewählter Immunsuppressiva.

Medikament	Nebenwirkung
Kortikosteroide	Hypertension, Hyperlipidämie, Hypocalcämie, Osteoporose, Diabetes mellitus, Gewichtszunahme, Katarakt, psychische Auffälligkeiten
Antimetabolite (Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin)	Myelosuppression, Lebertoxizität, Alopezie, gastrointestinale Beschwerden, akute Pankreatitis
Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)	Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Hypertension, Hyperlipidämie, Hyperuricämie, Hyperkaliämie, Diabetes mellitus, Gingiva-Hyperplasie
mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)	Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Ödeme, Proteinurie, Pneumonitis
Antikörper (Basiliximab, Daclizumab, Alemtuzumab, Muromonab)	Anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Urtikaria, Bronchospasmus, Lungenödem), opportunistische Infektionen, Myelosuppression, prokanzerogen

[4]. Auch Azathioprin, MMF und Antikörper [3] können myelodepressiv wirken (Anämie, Leuko-/Thrombozytopenie). Daneben haben alle Medikamente ein prokanzerogenes Potenzial mit Spätfolgen wie Lymphomen (1–3% der behandelten Patienten) oder soliden Malignomen, für deren Entwicklung ein zwei- bis siebenfach höheres Risiko besteht [5].

Infektionsrisiko

Das durch die Immunsuppressiva dosisabhängig und teils deutlich erhöhte Infektionsrisiko ist anästhesiologisch besonders relevant.

Infektionen und Sepsis sind für einen hohen Anteil der Morbidität und Sterblichkeit nach Organtransplantation verantwortlich [6]. Neben einer direkten Schädigung der Organsysteme durch Krankheitserreger selbst können auch alloreaktive Immunprozesse getriggert werden, die in der Folge eine Organabstoßung begünstigen [7].

- Im Rahmen der präoperativen Evaluation muss eine durch Immunsuppressiva begünstigte floride Infektion ausgeschlossen werden.
- Die Diagnose einer Infektion kann erschwert sein, da die klassischen Symptome einer systemischen Entzündungsantwort bei immunsupprimierten Patienten fehlen können.

In der frühen Phase nach Transplantation stehen bakterielle und fungale Erreger im Bereich der Atem- und ableitenden Harnwege im Vordergrund. Später häufen sich virale Infektionen, z. B. aus der Gruppe der Herpes- oder Hepatitisviren. Opportunistische Infektionen werden vor allem als Folge der Therapie mit Antikörpern gesehen. Besonders häufig ist eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV), deren Ausmaß von der asymptomatischen Virämie über das sog. CMV-Syndrom (z. B. mit Lymphadenitis, Hepatitis) bis zur massiven Infiltration von Geweben reicht [8].

Interaktion mit Medikamenten

Immunsuppressiva können die Wirkung einzelner Medikamente verstärken oder abschwächen.

Patienten nach Organtransplantation erhalten häufig – oft auch wegen der Nebenwirkungen der Immunsuppression – eine Begleitmedikation mit Antihypertensiva, Cholesterinsenker, Protonenpumpen-Inhibitoren, Antiinfektiva und ggf. Antidepressiva. Die Immunsuppressiva werden unter Kontrolle der Plasmaspiegel am betreuenden Zentrum sorgfältig dosiert.

Jede Änderung durch Weglassen oder Gabe zusätzlicher Medikamente, wie es im Rahmen einer Anästhesie der

Fall ist, kann die Plasmaspiegel der Immunsuppressiva relevant beeinflussen.

- Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus werden – wie viele Anästhetika – über das hepatische Enzymsystem Cytochrom-P450-CYP3A4 metabolisiert. Durch Konkurrenz an CYP3A4 kann z.B. die Wirkung von Benzodiazepinen, Opioiden oder Lokalanästhetika vom Amidtyp verstärkt bzw. verlängert sein.
- Auch die Wirkung von Muskelrelaxanzien (z.B. Rocuronium, Atracurium, Succinylcholin) ist unter Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus verlängert, so dass die Überwachung der neuromuskulären Funktion obligat ist [9].
- Nichtsteroidale Antirheumatika wie Diclofenac oder Ibuprofen können zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus die Nierenfunktion stark beeinträchtigen.

Medikamenteninteraktionen können über mehrere datenbankbasierte Inter-

netplattformen abgefragt werden, z. B. http://www.drugs.com/drug_interactions.php (ein kostenfreier Online-Interaktionscheck) oder https://www.mediq.ch/welcome_public (in der Schweiz entwickeltes fundiertes, aber kostenpflichtiges System).

Organfunktion

Im Rahmen der präoperativen Evaluation muss die Funktion des transplantierten Organs sowie assoziierter Organsysteme beurteilt werden.

Pathologische Befunde können Folge der Grunderkrankung oder der immunsuppressiven Therapie sein.

- Eine **akute Organabstoßung** ist jederzeit möglich und geht mit einer deutlichen Einschränkung der Transplantatfunktion einher. Bei allgemeinen Zeichen einer akuten Entzündung (Fieber, Tachykardie, Dys-/Tachypnoe) muss neben einer Infektion stets auch an eine akute

Abstoßungsreaktion gedacht werden. Diese Differenzialdiagnose ist essenziell, da die Therapie konträre Ansätze verfolgt – während die Immunsuppression bei einer Abstoßungsreaktion verstärkt oder ergänzt wird, ist bei einer schweren Infektion ggf. eine Reduzierung erforderlich.

- Die **chronische Abstoßung** führt – im Gegensatz zur akuten Abstoßung – eher zu einer langsamen Abnahme der Transplantatfunktion. Sie manifestiert sich organspezifisch durch einen zunehmenden fibrotischen Umbau sowie die progressive Verengung tubulärer Strukturen – z.B. der Gefäße (Vaskulitiden), Bronchiolen (Bronchiolitis obliterans) oder Nierentubuli (Glomerulosklerose). Zur Abklärung kommen je nach Organ spezielle laborchemische Analysen, ein EKG, die Blutgasanalyse (BGA), die Bodyplethysmographie mit Diffusionskapazität sowie die transthorakale oder ösophageale Echokardiographie in Frage; ggf. muss auch eine Organbiopsie erfolgen.

Komorbiditäten

Bei transplantierten Patienten liegen oft typische Komorbiditäten vor:

- Eine typische metabolische Komplikation ist der **Posttransplantations-Diabetes mellitus (PTDM)**, der insbesondere durch Gabe von Kortikosteroiden bei akuter Abstoßung oder langfristige Immunsuppression mit Tacrolimus oder Ciclosporin ausgelöst wird [10]. Die Inzidenz beträgt je nach Studienpopulation bis 50%; eine Adipositas scheint der einzige, effektiv zu beeinflussende Risikofaktor zu sein [11,12].
- **Kardiovaskuläre Komplikationen** sind eine Risikofaktor für das perioperative Organ- und Patientenüberleben. Sie können auf dem Boden der Grunderkrankung, eines Posttransplantations-Hypertonus und chronischer Abstoßungsprozesse sowie als Nebenwirkung der Immunsuppression auftreten.
- Bei der Medikation sind **chronische Einschränkungen der Nierenfunktion** zu beachten; ggf. ist eine Dosisanpassung (u. a. bei Antibiotika) notwendig.
- **Psychische Auffälligkeiten** können durch das „bewusste Tragen“ des körperfremden Organs oder die „plötzliche Heilung“ ausgelöst werden, aber auch vor dem Hintergrund einer drohenden Abstoßung oder Infektion auftreten.

Organisation

Die präoperative Evaluation des Patienten soll in engem Kontakt mit dem betreuenden Transplantationszentrum erfolgen; dort können z.B. aktuelle Befunde zur Funktion des transplantierten Organs bis hin zum Ergebnis einer Organbiopsie abgerufen werden. Die Immunsuppression wird perioperativ regelmäßig lückenlos weitergeführt, was bei kleinen und mittelgroßen Eingriffen wegen der relativ langen Halbwertszeit der Substanzen meist problemlos möglich ist. Abweichungen vom Einnahmeschema sind nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Zentrum vorzunehmen. Je nach Transplantatfunktion ist eine postoperative intensivmedizinische Versorgung erforderlich.

Schon bei geringsten Zweifeln bezüglich der adäquaten Versorgung des Patienten am eigenen Standort soll die Verlegung in ein Zentrum erwogen werden.

Anästhesiekonzepte

Allgemein- versus Regionalanästhesie

Es gibt keine Evidenz für oder gegen den Einsatz bestimmter Anästhesieverfahren.

Für eine **Allgemeinanästhesie** werden die Medikamente für Prämedikation und Narkose gemäß der aktuellen Funktion von Leber und Nieren und nach evtl. vorbestehenden Allergien gewählt – dabei sind evtl. Interaktionen mit den eingesetzten Immunsuppressiva zu beachten (siehe oben). Da bei transplantierten Patienten das Risiko einer malignen Erkrankung erhöht ist, ist eine retrospektive Analyse von über 7.000 Tumorpatienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, von besonderem Interesse [13]. Die Autoren konnten zeigen, dass die (nicht-randomisierte) Verwendung einer totalen intravenösen Anästhesie gegenüber dem Einsatz volatiler Anästhetika mit einer niedrigeren Sterberate assoziiert war. Bevor allerdings gültige Empfehlungen zu dem **immunmodulatorisch günstigsten Anästhesieverfahren** gegeben werden können, sind weitere und vor allem randomisierte kontrollierte Studien erforderlich.

Die Indikation für eine **periphere oder neuroaxiale Nervenblockade** muss wegen der eingeschränkten Immunfunktion der Patienten streng gestellt werden. Es gibt zwar kaum valide Daten zu der Frage, wann eine Regionalanästhesie gerade bei diesen Patienten kontraindiziert ist – einige Aspekte lassen sich aber pathophysiologisch ableiten.

- Zur Vermeidung einer Infektion sollen „Single-Shot“-Blockaden gegenüber Kathetertechniken bevorzugt werden.

- Falls Katheter verwendet werden, soll die Insertion in talgdrüsenarmen Hautregionen erfolgen und die Liegedauer begrenzt werden. Eine Registeranalyse des deutschen Regionalanästhesie-Netzwerks von über 22.000 epiduralen Katheterverfahren unterstreicht darüber hinaus die Bedeutung des „Tunnelns“ thorakaler Epiduralkatheter zur Reduktion leichter und schwerer Infektionen [14].
- Myelotoxische Effekte bestimmter Immunsuppressiva (insbesondere MMF, Azathioprin, Sirolimus, diverse Antikörpern) können eine Thrombozytopenie induzieren, die eine neuroaxiale Blockade schon a priori ausschließt.

Invasive Maßnahmen

Invasive Maßnahmen sollen wegen des unter Immunsuppression deutlich erhöhten Infektionsrisikos nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Aseptisches Arbeiten hat bei allen invasiven Maßnahmen (zentralvenöser und arterieller Zugang, Blasenkatheter, Drainagen usw.) höchste Priorität. Körperregionen wie die Leisten, die mit erhöhtem Infektionsrisiko einhergehen, sind als Zugangswege zu meiden. Darüber hinaus ist die Indikation zur perioperativen Antibiotikaphylaxe großzügig zu stellen und soll zwingend vor der ersten invasiven Maßnahme (z.B. Anlage eines Epiduralkatheters) erfolgen.

Bei der **Atemwegssicherung** ist die potenzielle Verschleppung von oro- und nasopharyngealen Keimen in die Lunge ein relevanter Aspekt, so dass supraglottische Atemhilfen vorteilhaft sein könnten. Andererseits muss eine pulmonale Aspiration von Mageninhalt unbedingt vermieden werden, da die Folgen bei immungeschwächten Patienten besonders schwer sein können. Insgesamt ist festzuhalten, dass es zur Frage der Atemwegssicherung für diese Patienten keine Evidenz gibt.

Sonstige Aspekte

Bei Patienten mit transplantierten soliden Organen ist bei allen Anästhesieverfahren auf eine ausreichende Organperfusion zu achten.

Nach einer größeren Volumenssubstitution oder Massivtransfusion können die Plasmaspiegel der Immunsuppressiva deutlich abfallen, so dass postoperativ eine Labor-Kontrolle mit evtl. Substitution erforderlich ist. Bei eingeschränkter oraler Nahrungsaufnahme werden die Immunsuppressiva unter adäquater Dosisreduktion i.v. zugeführt (so wird die orale Ciclosporin-Dosis für die i.v.-Gabe auf ein Drittel bis ein Viertel reduziert).

Patienten mit Cushing-Syndrom oder Glukokortikoid-Therapie über der Cushingsschwelle ($\geq 5-8$ mg/d Prednisolon-Äquivalent) erhalten perioperativ Hydrokortison; je nach Größe des Eingriffs beträgt die empfohlene Dosis 25-100 mg zur Narkoseeinleitung, gefolgt von 8-stündlicher repetitiver Gabe und Ausschleichen in den nächsten Tagen. Mit Wiederaufnahme der oralen Nahrung wird das präoperative Schema weitergeführt.

Bei einer septischen Komplikation kann es notwendig werden, die Immunsuppression auf eine basale Glukokortikoid-Therapie zu begrenzen – hier ist in jedem Fall Rücksprache mit dem transplantierenden Zentrum zu nehmen.

Anästhesie nach Herztransplantation

Allgemeine Aspekte

Bei Patienten nach Herztransplantation sind vor allem die Folgen der Organendervierung relevant.

Steigende Herzfrequenz-Variabilität, vasovagale Reaktionen sowie pectanginöse Beschwerden weisen jedoch darauf hin,

dass über Jahre eine Re-Innervation des transplantierten Herzens bis hin zur kompletten Restitution nach 15 Jahren erfolgt [15]. Die Patienten bleiben jedoch für perioperative kardiale Ereignisse besonders vulnerabel.

Etwa ein Drittel der Herztransplantationen erfolgt in der sog. klassischen **biatrialen Technik** (Abb. 1 A), bei der beide Vorhöfe im mittleren Bereich des Empfänger- und Spenderorgans anastomosiert werden. Da der Sinusknoten des Empfängers erhalten bleibt, können im EKG bisweilen zwei voneinander unabhängige P-Wellen auftreten, wobei die Anastomosennähte eine Überleitung des Empfänger-Schrittmachersignals verhindern. Da der Sinusknoten des Spenderorgans bei der biatrialen Technik nah an der Anastomose liegt, sind Nekrosen und postoperative Funktionsstörungen des Sinusknoten recht häufig. Um die Vorhofgeometrie besser zu erhalten, hat sich mittlerweile die **bicavale Anastomosentechnik** (Abb. 1 B) etabliert; hier wird der rechte Vorhof des Empfängers reseziert und die Vv. cavae separat anastomosiert. Obwohl die Ergebnisse nicht eindeutig sind, scheint die bicavale Technik mit niedrigeren Raten an

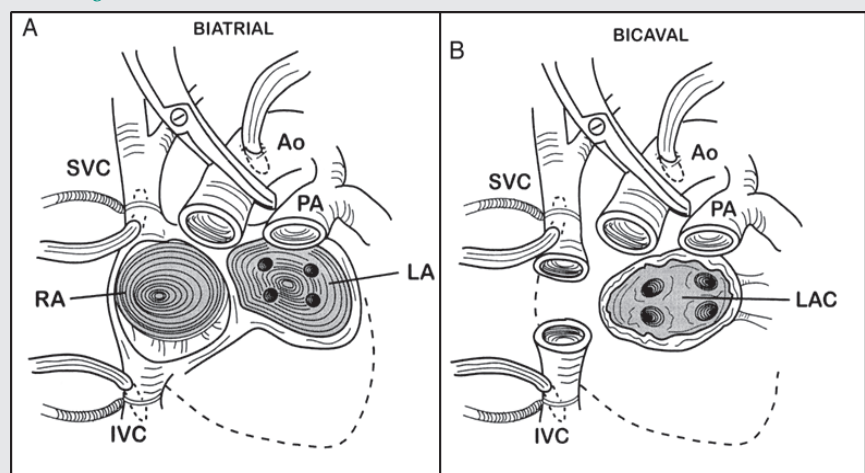
Vorhofthromben, postoperativem Vorhofflimmern und Rhythmusstörungen sowie einer besseren Füllung des linken Ventrikels assoziiert zu sein [16,17,18].

Pathophysiologie des transplantierten Herzens

Da der direkte Einfluss vagaler und sympathischer Efferenzen in den ersten Jahren nach Transplantation fehlt, schlägt das transplantierte Herz typischerweise mit einer konstanten Frequenz von 90-100/min. Intrinsische kardiale Funktionen wie Erregungsbildung und -leitung sowie der Frank-Starling-Mechanismus sind erhalten. Das Herzzeitvolumen kann akut jedoch nur über eine Erhöhung des Schlagvolumens gesteigert werden, was wiederum eine ausreichende Vorlast erfordert. Eine Erhöhung der Herzfrequenz und Kontraktilität tritt nur verzögert nach systemischer endogener Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark ein.

Stress – z.B. als Folge einer inadäquaten Narkosetiefe – kann zunächst nicht an einem Anstieg der Herzfrequenz erkannt werden.

Abbildung 1



Biatriale (A) und Bicavale (B) Technik der Herztransplantation. Dargestellt sind die jeweils im Situs des Empfängers verbleibenden Organstrukturen, bevor das Spenderherz transplantiert wird. Außerdem dargestellt: Anschlüsse der Herz-Lungen-Maschine in beiden Hohlvenen und der Aorta.

Ao = Aortenbogen; IVC = Vena cava inferior; LA = linkes Atrium; LAC = linksatrialer Cuff; PA = Pulmonalarterie; RA = rechtes Atrium; SVC = Vena cava superior. Aus [19].

Komplikationen

Zu den typischen Frühkomplikationen nach Transplantation in bicavalen Technik [20] gehören Perikardergüsse (Inzidenz >60%) und Arrhythmien (Inzidenz >40%). Zeichen einer Abstoßung sind neu aufgetretene Rhythmusstörungen, Dyspnoe, linksventrikuläre Dysfunktion oder Niedervoltage im EKG. Im Verlauf ist das transplantierte Organ durch eine chronische Abstoßung mit kardialer Vaskulopathie gefährdet [21]. Die Koronarsklerose ist typischerweise konzentrisch und diffus ausgeprägt und betrifft sowohl die großen Koronararterien als auch die Koronarvenen und die Mikrozirkulation, weshalb eine Angiographie das Ausmaß der Erkrankung häufig unterschätzt. Die Inzidenz der Transplantat-Vaskulopathie liegt drei Jahre nach Transplantation bei 20%, nach fünf Jahren bei 30% und nach zehn Jahren bei 50% der Patienten [22]. Ferner ist zu beachten, dass aufgrund der Denervierung efferenter sensorischer Fasern die sonst typischen pektanginösen Beschwerden fehlen können, was die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms erschwert.

Anästhesiologische Versorgung

Präoperativ muss die diastolische und systolische Transplantatfunktion mittels EKG und Echokardiographie sowie ggf. weiteren nicht-invasiven (Stress-Echokardiographie, Kardio-Magnetresonanztomographie) oder auch invasiven Verfahren (Koronarangiographie, Herzmuskelbiopsie) evaluiert werden. Ein externer Herzschrittmacher (HSM) oder Defibrillator (AICD; automatic implantable cardioverter defibrillator) ist aktuell zu kontrollieren; dabei muss geklärt werden, ob der Patient komplett vom HSM oder AICD abhängig ist (z.B. bei AV-Block Grad III) und das Gerät ggf. umprogrammiert werden muss.

Zur **intraoperativen Überwachung** ist mindestens ein 5-Kanal-EKG abzuleiten. Die Vorlast kann mittels Pulskonturanalyse – Schlagvolumenvarianz (SVV), Pulsdruckvarianz (PPV) – abgeschätzt werden. Bei erwartbar hohem Volumenbedarf ist die direkte zentralvenöse

oder auch pulmonalarterielle (häufig anatomisch-technisch nicht möglich) Überwachung der Vorlast nützlich [23], die wiederum durch die transösophageale Echokardiographie ergänzt oder ersetzt werden kann. Wegen der potenziellen Thrombosegefahr soll ein zentralvenöser Zugang möglichst linksseitig angelegt werden; die rechte Einstrombahn der V. cava superior ist für eine evtl. Myokardbiopsie zu schonen. Wegen der veränderten Stressreaktion auf Schmerz oder Wachheit ist darüber hinaus eine apparative Überwachung der Narkosetiefe (Neuromonitoring) geboten.

Bei der Auswahl der Medikamente und des Anästhesieverfahrens steht die Sicherung einer ausreichenden Vorlast im Vordergrund.

- Ein evtl. Volumenmangel ist nach Möglichkeit vor der Narkoseeinleitung auszugleichen.
- Medikamente mit deutlich negativ-inotroper Wirkung (z.B. Thiopental, Propofol) oder dem Risiko einer Histamin-Liberation (z.B. Atracurium) sind zu vermeiden.
- Bei entsprechender Indikation für eine neuroaxiale Nervenblockade ist die Epidural- gegenüber der Spinalanästhesie wegen der höheren hämodynamischen Stabilität zu bevorzugen; die sympathikolytischen Effekte treten langsamer auf und können besser behandelt werden.
- Beim Einsatz von β -Blockern und Stickstoffmonoxid (NO)-generierenden Substanzen (z.B. Glyceroltrinitrat, Nitroprussid-Natrium) ist Vorsicht geboten.
- Zur Steigerung der Herzfrequenz sind direkte β_2 -Mimetika (Adrenalin, Orciprenalin) geeignet; Parasympatholytika wie Atropin haben entweder keinen oder bisweilen einen adversen Effekt auf die kardiale Chronotropie.
- Eine Endokarditis-Prophylaxe ist nach aktuellem Stand nur bei herztransplantierten Patienten mit Klappenerkrankungen nötig [24].

Anästhesie nach Lungentransplantation

Allgemeine Aspekte

Bei der Transplantation einer einzelnen oder beider Lungen werden die sensorischen Fasern im Bereich der Atemwegsanastomose durchtrennt; damit fehlt distal der Hustenreflex, was Sekretverhalt, Bronchitis und Pneumonie begünstigt.

Die frühere Annahme, dass der Verlust des Hustenreflexes von Dauer ist, trifft nicht zu – es konnte gezeigt werden, dass sich die funktionelle und strukturelle Integrität der Atemwege nach 6-12 Monaten wiederherzustellen beginnt [25,26].

Da die Lymphbahnen des Transplantats nicht anastomosiert werden können, kann es in der Frühphase zu einem iatrogenen **interstitiellen Lungenödem** kommen. Daher ist ein eher restriktives Flüssigkeitsregime anzustreben, sofern nicht gegenläufige Ansätze verfolgt werden müssen (z.B. Sicherung der Vorlast bei kardialen Pathologien oder kombinierter Herz-Lungen-Transplantation).

Komplikationen

Eine **akute Abstoßung** ist durch Abnahme der spirometrisch gemessenen Lungenvolumina und zunehmende Diffusionsstörung gekennzeichnet. Die **chronische Abstoßung** manifestiert sich als Bronchiolitis obliterans mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Leukopenie, Hypoxämie, Müdigkeit und Kurzatmigkeit; in der Röntgen-Übersichtsaufnahme der Thoraxorgane zeigen sich perihiläre Verschattungen oder Milchglasstrübung [27].

Eine Abgrenzung zwischen akutem Infekt und Abstoßung kann schwierig sein und erfordert ggf. eine Lungenbiopsie.

Anästhesiologische Versorgung

Präoperativ sind – zumindest vor einem mittelgroßen oder großen Eingriff – eine Spirometrie, eine Bestimmung der Diffusionskapazität sowie eine BGA indi-

ziert. Weiter ist auf Symptome einer Steroidmyopathie (Schwäche und Atrophie der Becken- und Beinmuskulatur, frühe Ermüdbarkeit) zu achten, die sich bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden entwickeln kann – diese Patienten sind oft schwer vom Beatmungsgerät zu entwöhnen und benötigen eine neuromuskuläre Überwachung. Bei vormalig tracheotomierten Patienten kann eine subglottische Stenose die Intubation erschweren.

Wegen potenzieller Beatmungsprobleme, des ggf. fehlenden Hustenreflexes sowie insgesamt erhöhten pulmonalen Infektionsrisikos sind hier – wenn möglich – regionale Anästhesietechniken zu bevorzugen.

Bei einer Allgemeinanästhesie steht **intraoperativ** daher die Beatmung im Fokus – neben der aktuellen Organfunktion kommt es dabei besonders darauf an, ob eine Einzel- oder Doppellungen transplantation vorausgegangen ist.

- Nach **Doppellungstransplantation** mit relativ homogener Lungenmechanik ist zur Minimierung der pulmonalen Scherkräfte eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (6-8 ml/kg Körpergewicht) anzustreben. Der PEEP (positive endexpiratory pressure; positiver endexpiratorischer Druck) sowie evtl. erforderliche Rekrutierungsmanöver orientieren sich an den

individuellen pulmonalen und hämodynamischen Erfordernissen und sollen letztlich den „driving pressure“ (Differenz zwischen PEEP und Plateaudruck; Druckamplitude) minimieren.

- Besonders nach **Einlungentransplantation** mit asymmetrischer Lungenmechanik kann es bei kontrollierter Beatmung zur Umverteilung von Perfusion und Ventilation kommen (Abb. 2). Bei restriktiver Erkrankung der verbliebenen Lunge besteht für das Spenderorgan die Gefahr der Überblähung mit beatmungsinduziertem Lungenschaden, während bei obstruktiver Grunderkrankung eine Überblähung der verbliebenen Lunge mit schwerer Oxygenierungsstörung und evtl. Mediastinalshift mit hämodynamischer Beeinträchtigung zu vermeiden ist [28]. Ggf. ist daher eine seitengetrennte Beatmung indiziert.

Postoperativ ist die unverzügliche Entwöhnung von der Beatmung anzustreben, die aber erschwert sein kann.

Anästhesie nach Lebertransplantation

Allgemeine Aspekte

Bei Patienten nach Lebertransplantation spielt die Zeitspanne seit Organübertragung eine wichtige Rolle, da sich aus der Grunderkrankung

resultierende Komorbiditäten unterschiedlich schnell, aber ggf. auch nur teilweise zurückbilden.

Nach erfolgreicher Transplantation sollte sich die metabolische und exkretorische Funktion (Plasma-Bilirubin usw.) sowie die Gerinnung (INR; International Normalized Ratio) innerhalb von 2-6 Wochen annähernd normalisieren.

Komplikationen

Symptome wie ein erneuter Ikterus, Juckreiz, Ödeme und Aszites sowie ein Wiederanstieg bzw. Nichtabfall von AST und Bilirubin oder eine erhöhte INR können auf eine Abstoßung hindeuten, aber auch auf einer (Re-)Infektion – etwa mit CMV oder Hepatitis-Viren – beruhen. Ein im Rahmen der Grunderkrankung erworbenes hepatopulmonales Syndrom kann in der Frühphase nach Transplantation zu erheblichen Hypoxämien führen [30]; bei der präoperativen Evaluation in späteren Phasen ist auf Residuen dieses Krankheitsbildes zu achten, ggf. ist eine BGA indiziert. Ursache der Hypoxämie sind meist intrapulmonale Shunts, die sich nur langsam und unvollständig normalisieren [31]. Ventilations- und Perfusionsstörungen durch Pleuraergüsse und Aszites sowie Diffusionsstörungen durch eine interstitielle Pneumonitis oder pulmonale Hypertonie bilden sich dagegen relativ rasch zurück.

Anästhesiologische Versorgung

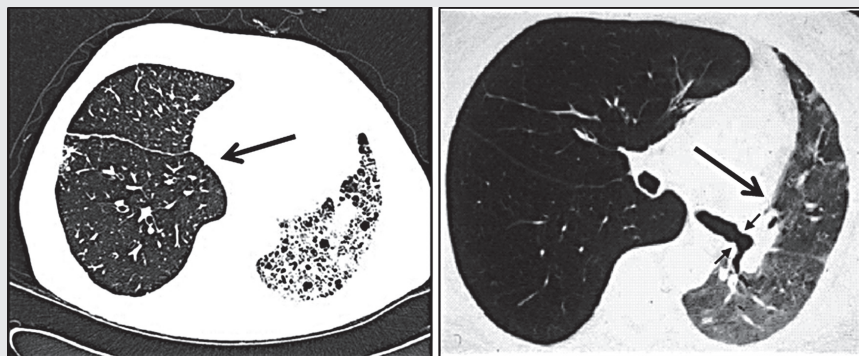
Mit Ausnahme von Halothan können grundsätzlich alle üblichen Anästhetika verwendet werden. Benzodiazepine sind bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie zu vermeiden. Bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom müssen Medikamente mit relevanter renaler Elimination (z. B. Pancuronium, Vecuronium) je nach Nierenfunktion vermieden oder in ihrer Dosis angepasst werden [32].

Anästhesie nach Nierentransplantation

Allgemeine Aspekte

Patienten nach Nierentransplantation weisen häufig Komorbiditäten auf, wobei insbesondere Hypertonie, arterielle

Abbildung 2



Computertomogramm nach Einlungentransplantation bei restriktiver (links) oder obstruktiver (rechts) Grunderkrankung. Der dicke Pfeil weist auf die transplantierte Lunge. Modifiziert nach [29].

Verschlusskrankheit (AVK), Diabetes mellitus und Hyperlipidämie das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Anästhesiologische Versorgung

Präoperativ weist die Trias aus arteriellem Hypertonus, Proteinurie und Azotämie auf eine Abstoßung hin. Die aktuelle Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, Restausscheidung, Trinkmengenbegrenzung) ist zu klären und die perioperative Flüssigkeitszufuhr entsprechend anzupassen.

Perioperativ sind nephrotoxische Medikamente (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika, Röntgen-Kontrastmittel) bestmöglich zu vermeiden und renal eliminierte Substanzen in ihrer Dosierung anzupassen. Bei Patienten mit Hypoalbuminämie kann die Wirkung mancher Medikamente (z.B. Benzodiazepine) wegen der geringeren Plasmaproteinbindung akut verstärkt werden.

Anästhesie nach Pankreas- und Inselzelltransplantation

Allgemeine Aspekte

Die **Pankreasübertragung** dient der Restitution der endokrinen Organfunktion bei besonders ausgeprägtem Diabetes mellitus und erfolgt – bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz – oft in Kombination mit einer Nierentransplantation. Das Pankreas wird heterotop meist in den rechten Unterbauch transplantiert und über ein Duodenalsegment des Spenders mit dem oberen Jejunum des Empfängers anastomosiert (die Ausleitung des exokrinen Pankreassekrets in die Harnblase ist verlassen worden). Der arterielle Anschluss erfolgt meist an die A. iliaca communis, der venöse Anschluss an die V. cava inferior oder die V. mesenterica superior. Die Pankreastransplantation ist technisch äußerst anspruchsvoll und geht oft mit Komplikationen einher. Die **Inselzellübertragung** ist demgegenüber verhältnismäßig komplikationsarm, wird aber in Deutschland noch selten durchgeführt. Das präparierte Spendergewebe wird minimal-invasiv über die Pfortader in die Leber übertragen.

Anästhesiologische Versorgung

Ob Patienten nach Pankreas- oder Inselzelltransplantation externes Insulin benötigen, hängt von vielen Faktoren ab und muss individuell geklärt werden – z.B. kann eine Steroidtherapie eine zusätzliche externe Zufuhr erfordern. Zur Überwachung der Transplantatfunktion eignet sich neben der Blutzuckerkonzentration das C-Peptid.

Anästhesie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Allgemeine Aspekte

Die Übertragung autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzellen weist gegenüber der Transplantation solider Organe einige Besonderheiten auf. Die Immunkompetenz muss vor der Transplantation fast vollständig unterdrückt werden (sog. myeloablativ Konditionierung); sie erholt sich bei autologer (im Gegensatz zu allogener) Übertragung aber innerhalb von 2-4 Wochen wieder auf ein Mindestmaß. Bei allogener Transplantation wird zur Vermeidung eines Graft-versus-Host-Disease (GvHD) eine klinisch relevante Immunsuppression aufrechterhalten.

Anästhesiologische Versorgung

Präoperativ ist auf die spezifischen Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika oder Immunsuppressiva zu achten; je nach klinischem Befund sind Untersuchungen zur Bewertung der pulmonalen, kardialen, renalen oder hepatischen Funktion indiziert.

Intraoperativ ist bei allen invasiven Maßnahmen auf strikte Beachtung der Hygieneregeln zu achten. Die Venenpunktion ist häufig erschwert. Bei Anlage eines zentralvenösen oder arteriellen Zugangs ist die typische Thrombozytopenie zu beachten.

Die Transfusion von Thrombozyten muss in enger Abstimmung mit der hämatologischen und transfusionsmedizinischen Abteilung erfolgen, dies insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen das Humane Leukozyten Antigen (HLA), die HLA-kompatible

Einzelspenderpräparate benötigen. Zur Vermeidung eines Transfusions-GvHD werden Blutkomponenten nur vollständig leukozytendepletiert verabreicht und daher zusätzlich mit einer mittleren Dosis von 30 Gy bestrahlt. Die entsprechenden Querschnittsleitlinien [33] sehen für autolog transplantierte Patienten die Gabe bestrahlter Blutkomponenten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Transplantation vor, nach allogener Transplantation sind es mindestens sechs Monate (oder bis zur Immunrekonstitution). In der klinischen Praxis werden diese Zeiträume häufig ausgedehnt. Weiterhin gilt, dass bei CMV-negativen Empfängern nach Möglichkeit CMV-negative Konserven transfundiert werden.

Zusammenfassung

Die zunehmende Zahl erfolgreich transplantierter Patienten erfordert spezielles Wissen im Umgang mit der Pathophysiologie der transplantierten Organe und den Besonderheiten der Immunsuppression. Der Anästhesist ist im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit für die intra- und ggf. postoperative Aufrechterhaltung der Organhomöostase verantwortlich und kann so zur Gratwanderung zwischen Transplantatabstoßung und infektiösen Komplikation beitragen. In allen Zweifelsfällen ist die Rücksprache mit dem transplantierenden Zentrum geboten.

Literatur

1. Eurotransplant Foundation, ed. by Peter Branger and Undine Samuel. Annual Report 2015
2. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation: Deutsches Register für Stammzelltransplantation – Jahresbericht 2015
3. Mignat C: Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 1997;16:267-278
4. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR: Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev Orlando Fla* 2014;28: 126-133

Review Articles

Medical Education

5. Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M: Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol* 2016;8:533-544
6. Kalil AC, Dakroub H, Freifeld AG: Sepsis and solid organ transplantation. *Curr Drug Targets* 2007;8:533-541
7. Ahmed EB, Alegre M-L, Chong AS: Role of bacterial infections in allograft rejection. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:281-293
8. Kotton CN: Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:711-721
9. Sidi A, Kaplan RF, Davis RF: Prolonged neuromuscular blockade and ventilatory failure after renal transplantation and cyclosporine. *Can J Anaesth* 1990;37:543-548
10. Mora PF: New-onset diabetes after renal transplantation. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res* 2010;58:755-763
11. Eckhard M, Schindler RA, Renner FC, Schief W, Padberg W, Weimer R, et al: New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:2544-2545
12. Allamani M, Sennesael J, Vendemeulenbroucke E: Posttransplantation diabetes mellitus: A long-term retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2010;42:4378-4383
13. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S: Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: A retrospective analysis. *Anesthesiology* 2016;124:69-79
14. Bomberg H, Kubulus C, Herberger S, Wagenpfeil S, Kessler P, Steinfeldt T, et al: Tunnelling of thoracic epidural catheters is associated with fewer catheter-related infections: A retrospective registry analysis. *Br J Anaesth* 2016;116:546-553
15. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M: Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:731-738
16. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM: Standard versus bicaval techniques for ortho-topic heart transplantation: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:700-708
17. Kara I, Ay Y, Yanartaş M, Köksal C, Toker ME, Yildirim T et al: Does the surgical technique used in the orthotopic heart transplant affect the results regarding the rhythm? *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:255-260
18. Markowicz Pawlus E, Duszańska A, Przybylski R, Szulik M, Streb W, Zembala M, et al: Does the method of heart transplantation affect left ventricular filling? *Kardiol Pol* 2012; 70: 769-773
19. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al; Document reviewers: European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:919-948
20. Kim HJ, Jung S-H, Kim JJ, Kim JB, Choo SJ, Yun TJ, et al: Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: Asian medical center experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:426-432
21. Kittleson MM, Kobashigawa JA: Long-term care of the heart transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:515-524
22. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report - 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089-1103
23. Monaco F, Oriani A, De Luca M, Bignami E, Sala A, Chiesa R, et al: Thoracic aorta aneurysm open repair in heart transplant recipient; the anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth* 2016;19:201-204
24. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007;4:243-250
25. Duarte AG, Myers AC: Cough reflex in lung transplant recipients. *Lung* 2012;190:23-27
26. Duarte AG, Terminella L, Smith JT, Myers AC, Campbell G, Lick S: Restoration of cough reflex in lung transplant recipients. *Chest* 2008; 134:310-316
27. Weigt SS, DerHovannessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA: Bronchiolitis obliterans syndrome: The Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:336-351
28. Ruberto Franco F, Zullino V, Congi P, Magnanini E, Bernardinetti M, Paglialunga G et al: Independent lung ventilation in the postoperative management of single lung transplantation: Case report. *Transplant Proc* 2014;46:2357-2359
29. Laporta Hernández R, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Ussetti Gil P: Long-term follow-up of the lung transplant patient. *Arch Bronconeumol* 2014;50:67-72
30. Nayyar D, Man HSJ, Granton J, Gupta S: Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplant* 2014;20:182-190
31. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A: Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: A recent review of the literature. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4:47-53
32. Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S: Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis* 2014;18:543-560
33. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarb aktual Aufl 2014.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Thomas Bluth**



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Deutschland
Tel.: 0351 458 18007
Fax: 0351 458 88 3703
E-Mail:
thomas.bluth@uniklinikum-dresden.de

