



**Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen
mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)**

**Rainer Kozlik-Feldmann (Hamburg), Sarah Ulrich (München)*,
Edzard zu Knyphausen (Bad Oeynhausen), Karl-Otto Dubowy (Bad
Oeynhausen), Peter Murin (Berlin), Raphael Dorka (Filderstadt)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am
27.11.2019

AWMF-Registernummer: 023-046

Korrespondenz:

Prof Dr. Jochen Weil (Leitlinienkoordinator)
Herzzentrum München
Lazarettstraße 36
80636 München
weil@dhm.mhn.de

Dr. Raphael Dorka (AWMF Beauftragter)
Filderkliniken-Abteilung für Pädiatrie und Neonatologie
Im Haberschlag 7
70794 Filderstadt
R.Dorka@filderkliniken.de

* als Vertreterin der AG Thorakale Organtransplantation der DGPK

1. Geltungsbereich:

Diese Leitlinie für das Vorgehen vor und nach einer Herztransplantation (HTx) im Kindesalter und bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern soll einen Rahmen für die Praxis bieten.

2. Definition (Klassifikation, Basisinformation einschließlich Genetik)

Eine Herztransplantation ist die Verpflanzung eines Herzens von einem Spender zu einem Empfänger. Das neue Organ wird entweder anstelle des alten Herzens (orthotop) oder zusätzlich zum erkrankten Herz (heterotop) implantiert (siehe 7.1).

Indikationsfindung:

Eine Indikation zur HTx besteht, wenn im Rahmen einer angeborenen oder erworbenen Herzerkrankung ein anderweitig nicht behandelbarer Zustand des Patienten mit erheblicher Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität durch eine Herz- und/oder Kreislaufinsuffizienz vorliegt

- Es muss eine Prognoseabschätzung bezüglich Mortalität und Morbidität durch Zuwarten und alternativen Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu den Überlebensraten nach HTx durchgeführt werden

Kontraindikationen für eine Organtransplantation können sich anhaltend oder vorübergehend aus allen Befunden, Erkrankungen oder Umständen ergeben, die das Operationsrisiko erheblich erhöhen oder den längerfristigen Erfolg der Transplantation in Frage stellen (Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 Transplantationsgesetz):

- Nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen, soweit sie nicht der Grund für die Transplantation sind
Bei Patienten nach erfolgreicher Tumorthherapie muss eine Prognosebeurteilung durch den behandelnden Onkologen erfolgen
- Klinisch manifeste oder durch Immunsuppression erfahrungsgemäß aggravierende Infektionserkrankungen (z.B. akute Pilzinfektion oder chronisch aktive Virusinfektionen)
- Schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe, z.B.:

- Fixierte pulmonale Hypertonie (pulmonaler Widerstand $PVR \geq 8$ Woodeinheiten (WU) $\times m^2$ und Widerstandsverhältnis $R_p/R_s > 0,5$, Transpulmonaler Gradient (pulmonalarterieller Mitteldruck – mittlerer linksatrialer/Lungenvenen/Wedge-Druck) > 15 mmHg). Nach ISHLT-Einschätzung sind Patienten mit $PVR < 3$ WU $\times m^2$ gut, zwischen 3 und 8 eingeschränkt transplantabel ((1, 2))
- Irreversibles Multiorganversagen
- Progressive systemische Erkrankung mit hoher Frühmortalität
- Irreversible schwere Hirnschädigung
- Vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme, wie anatomische Anomalien (z.B. Lungenvenenhypoplasie), die eine erfolgreiche Transplantation aus chirurgischer Sicht unmöglich machen
- Chronisch konsumierende Erkrankungen mit ungünstiger Prognose
- Schwere psychomotorische Retardierung, so dass auch nach HTx mit einer normalen Herzleistung keine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zu erwarten ist
- Unzureichende oder fehlende Mitarbeit des Patienten (Adhärenz) trotz erfolgter psychosozialer Intervention (psychologisches/psychiatrisches Gutachten!)

Kernaussage Indikationsfindung



- Die Entscheidung über die Aufnahme eines Patienten in die Warteliste sowie Statusmeldungen und eine Abmeldung trifft die ständige, interdisziplinäre und organspezifische Transplantationskonferenz des Transplantationszentrums

3. Epidemiologie, Prävalenz, assoziierte Läsionen

Dem International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)-Register werden jährlich 500-700 Kinderherztransplantationen weltweit gemeldet. In Deutschland sind dies im Schnitt 30 Kinder- und Jugendliche pro Jahr (Daten der Deutschen Stiftung Organtransplantation, DSO 2017, (3)).

Empfängercharakteristiken

Im ersten Lebensjahr ist der Transplantationsgrund weltweit überwiegend ein angeborener Herzfehler, bei Jugendlichen und Adoleszenten überwiegend eine dilatative Kardiomyopathie. Ein zunehmender Anteil (laut internationaler Daten 25-35%) der Patienten auf der Warteliste sind mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem (4)) versorgt. Der Anteil der Retransplantationen liegt bei Kindern seit Jahren konstant bei 5% aller transplantierten Patienten ((5, 6).

Spendercharakteristiken

Der Organmangel führt laut ISHLT-Register dazu, dass in Europa das Spenderalter bei 20% der pädiatrischen Transplantationen bei über 35 Jahren liegt, in Nordamerika dagegen nur bei 1,3%.

Gründe für eine HTx ((7–9):

- Myokardiales Versagen (systolisch oder diastolisch) im Endstadium, z.B. Kardiomyopathien, Myokarditis
- Angeborene Herzfehler im terminalen Herz- oder Kreislaufversagen (ohne oder mit Voroperation(en))
 - Als Besonderheit palliierte Patienten (z.B. Fontan-/Glenn-Zirkulation) mit schweren sekundären Erkrankungen (z.B. „Failing Fontan Physiologie“)
- Lebensbedrohliche, therapierefraktäre Arrhythmien
- Nicht therapierbare, lebensbedrohliche, obstruierende oder funktionsmindernde kardiale Tumoren
- Terminales Transplantatversagen nach vorheriger Herztransplantation
- Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung, die im Verlauf nicht zu entwöhnen sind

4. Pathophysiologie, Hämodynamik (siehe 6.3)

5. Körperliche Befunde und Leitsymptome

Befunde zur Herzinsuffizienz: siehe Leitlinien Pädiatrische Kardiologie „Akute und chronische Herzinsuffizienz“, „Univentrikuläres Herz („Failing Fontan“)\", „Tachykardie Herzrhythmusstörungen“ und „Primäre Kardiomyopathien“.

6. Diagnostik

6.1 Zielsetzung

Die Prätransplantationsdiagnostik soll klären, ob eine HTx mit möglichst hoher Erfolgsaussicht durchgeführt werden kann. Für die apparative Diagnostik und die jeweils gültigen Kriterien zur Listung der HTx wird ausdrücklich auf die jeweils gültigen Leitlinien der ISLHT verwiesen (10).

Die aufgeführten Untersuchungstechniken sind immer in Abhängigkeit der Situation des Patienten zu wählen.

Bezüglich weiterer Listungsvoraussetzungen, vor allem laborchemischer Untersuchungen, siehe Addendum 1.

Auf die erforderlichen Untersuchungen zur Bestimmung der HLA-Antikörper wird im Abschnitt „humorale Abstoßung“ genauer eingegangen.

6.2 Nichtinvasive Diagnostik

Von Seiten der Bildgebung müssen alle anatomischen Details des Herzens und der intrathorakalen Raum- und Gefäßverhältnisse bekannt sein, insbesondere Anomalien, die den Anschluss eines Spenderorgans erschweren könnten. Hierzu stehen folgende Bildmodalitäten zur Verfügung: Echokardiographie, Röntgen-Thorax, Magnetresonanztomographie, Computertomographie und Angiokardiographie.

Zur objektiven Beurteilung des Herzzeitvolumens sollte, wenn möglich, eine Spiroergometrie durchgeführt werden. Üblicherweise wird eine maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) $\leq 12 \text{ ml O}_2/\text{kg KG}/\text{min}$ bei standardisierter Durchführung und Normalgewicht unter Betablockertherapie als Indikation zur Herztransplantation akzeptiert. Bei Betablockerintoleranz gilt eine Sauerstoffaufnahme $\leq 14 \text{ ml O}_2/\text{kg KG}/\text{min}$ (1, 2).

6.3 Invasive Diagnostik

Zur hämodynamischen Beurteilung dient die Herzkatheteruntersuchung mit Kalkulation des pulmonalarteriellen Widerstandes. Bei normalen Werten wird für Kinder routinemäßig keine repetitive Rechtsherzkatheterisierung empfohlen. Bei einem transpulmonalen Gradienten $> 15 \text{ mmHg}$ oder einem

pulmonalvaskulären Widerstand $>3 \text{ WU} \times \text{m}^2$ wird eine Testung mit pulmonalvaskulären Dilatoren empfohlen (1).

Zu beachten ist, dass bei univentrikulärer Zirkulation auch bei niedrigen kalkulierten Widerstandswerten nach Herztransplantation mit einem erhöhten postoperativen pulmonalen Widerstand zu rechnen ist.

6.4 Psychologische und psychosoziale Evaluation vor Herztransplantation

Die Identifikation von Risikofaktoren im Rahmen der psychosozialen Evaluation sollte zur Auswahl psychotherapeutischer und psychosozialer Interventionen zur Modifikation oder Korrektur erfolgen, sodass ein Transplantationserfolg erwartet werden kann. Sie dient primär nicht dem Zweck des Ausschlusses möglicher Transplantationskandidaten (11–16). Kontraindikationen zur Transplantation werden in verschiedenen Arbeiten diskutiert, sollten jedoch seltenen Ausnahmen vorbehalten werden. Nach der Evaluation ist ein Gutachten zu verfassen, welches in der interdisziplinären Transplantationskonferenz besprochen wird.

Die Evaluation erfolgt durch psychologische Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, Psychologen, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie (14). Nach der Evaluation ist ein Gutachten zu verfassen, welches in der interdisziplinären Transplantationskonferenz besprochen wird. Die ausführlichen Informationen finden sie im Addendum 2.

6.5 Allokationsregeln

Für Deutschland erfolgt die Listung und Zuteilung der Organe über Eurotransplant (ET).

Unterschieden werden hinsichtlich des HTx-Status:

- T = transplantierbar
- NT = nicht transplantierbar (Achtung: Wenn ein pädiatrischer Patient über 28 Tage NT gelistet ist, verliert er **nicht** mehr seine gesamte HU-Wartezeit)
- HU = High Urgent
 - Kinder <16 Jahre erhalten automatisch den internationalen HU Status.

Wenn ein Patient auf der Warteliste das Alter von 16 Jahren erreicht und keinen Nachweis eines geringeren Knochenalters hat, verliert er sofort den pädiatrischen Status

- Hospitalized = Patienten mit pädiatrischem Status, die auf Grund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden, haben Vorrang vor erwachsenen HU-Patienten
- Der Listungsstatus wird für Patienten ≥ 16 Jahre durch ein unabhängiges internationales Auditorenteam geprüft und muss alle 8 Wochen erneuert werden. Für Patienten ≥ 16 Jahre bis < 18 Jahre kann durch Nachweis eines kindlichen Knochenalters der pädiatrische Status erhalten bleiben.
- Kinder < 2 Jahre können für eine blutgruppenfremde Transplantation gelistet werden, wenn ein von der örtlichen Ethikkommission genehmigtes Management-Protokoll bei ET eingereicht wurde. Ein Organ wird blutgruppenfremd zugeteilt, wenn innerhalb der ET-Zone keine geeigneten AB0-kompatiblen Empfänger vorhanden sind.

Kernaussagen Allokationsregeln



- Kinder < 16 Jahre erhalten automatisch den internationalen HU Status
- Für Patienten ≥ 16 Jahre bis < 18 Jahre kann durch Nachweis eines kindlichen Knochenalters der pädiatrische Status erhalten bleiben
- Kinder < 2 Jahre mit niedrigen Isoagglutinintitern können für eine blutgruppenfremde Transplantation gelistet werden

7. Therapie

Die initiale Therapie muss von spezialisierten Zentren vorgenommen werden, während im Langzeitverlauf oft ein größeres ärztliches Netzwerk für die Patienten notwendig ist, um sowohl das Überleben des Patienten als auch die bestmögliche Lebensqualität für ihn und seine Familie zu erreichen.

7.1. Chirurgische Techniken

7.1.1 Orthotope Herztransplantation

Die orthotope Herztransplantation ist die übliche Form der Herztransplantation und kann mit diversen Techniken durchgeführt werden (17):

- Biatriale Technik – Sie ist die ursprüngliche Technik, bei der Anastomosen der zwei Vorhöfe, der Aorta und der A. pulmonalis durchgeführt werden.
- Bicavale Technik – Diese hat sich in den letzten 20 Jahren zur überwiegenden Implantationstechnik etabliert. Dabei werden Anastomosen am linken Vorhof, an beiden Hohlvenen (in End-zu-End-Technik), an der Aorta und am Pulmonalarterienstamm durchgeführt.
- Totale (bicavale und pulmonalvenöse) Technik– Diese Technik wird sehr selten durchgeführt. Dabei werden neben den direkten Anastomosen der Hohlvenen auch die Pulmonalvenen des Spenderherzens an die Empfänger-Pulmonalvenen einzeln (End-zu-End) anastomosiert.

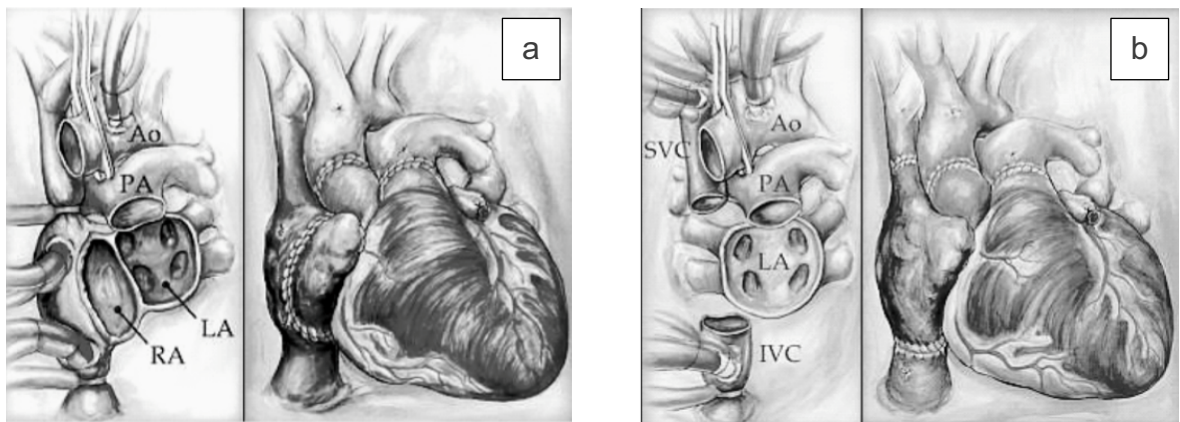


Abb. 1: a) biatriale Technik nach Lower und Shumway, b) bicavale Technik
Aus: Sack FU: Transplantationsmedizin 2010, 22, 47-53

Obwohl die biatriale Technik heutzutage bei normaler Anatomie selten eingesetzt wird, kommt diese Technik bei komplexer Venen- oder Vorhofanatomie und vor allem bei Säuglingen noch zur Anwendung.

Durch die Reduktion der atrialen Nahtreihen bei der bicavalen Technik konnten die Langzeitkomplikationen der biatrialen Technik reduziert werden (z.B. gestörte atriale Kontraktilität, supraventrikuläre Arrhythmien, Dysfunktion der AV-Klappen, Vorhofthromben) und dadurch niedrigere Raten einer Schrittmacherpflichtigkeit, relevanter Trikuspidalklappeninsuffizienzen und Sinusknotendysfunktionen erreicht werden.

Der Vorteil der totalen (bicavalen und pulmonalvenösen) Technik ist der Erhalt der Integrität der Spendervorhöfe durch direkte Anastomosen der Hohlvenen und der beidseitigen Anastomosen der Lungenvenen. Das Risiko von Vorhoffarrhythmien und Thrombusformation soll dadurch weiter gesenkt werden. Das Problem der schwierigen Anastomosentechnik und der schwierigen Blutstillung zusammen mit dem Risiko von Lungenvenenstenosen scheint vor allem bei Säuglingen die erwarteten Vorteile dieser Technik nicht ausreichend aufzuwiegen (18).

7.1.2 Heterotope Herztransplantation

Hierbei wird das Spenderherz als zusätzliches Herz im Nebenschluß eingesetzt. Die heterotope Herztransplantation wurde als Alternative bei Kindern mit fixiertem pulmonalarteriellen Hypertonus, bei Größen-Mismatch oder bei zu erwartender langfristiger Erholung der Herzfunktion des Empfängers durchgeführt (19). Auch heutzutage stellt sie eine Behandlungsoption, z.B. bei marginalen Spenderorganen oder bei langer Ischämie des Spenderherzens dar.

Kernaussage Chirurgische Techniken



- Die orthotope Herztransplantation ist die übliche Form der Herztransplantation und wird heute zumeist mittels bicavalen Technik durchgeführt

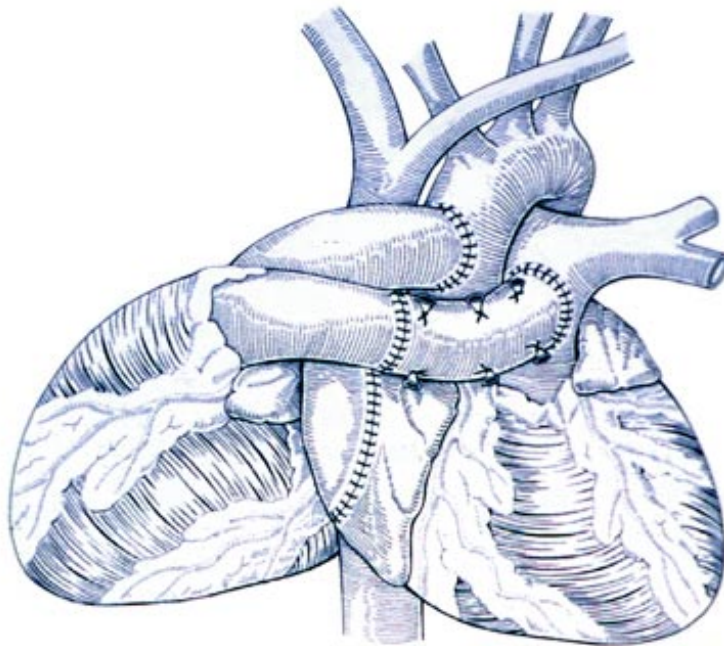


Abb. 2: Technik der heterotopen Herztransplantation (linkes Herz = parallelgeschaltetes Spenderorgan). Aus: Kammner J.: Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2004; 11; 523

7.2 Immunsuppression

Nach Transplantation muss bei allen Patienten eine individuell adaptierte, lebenslange Immunsuppression zur Vermeidung eines akuten oder chronischen Organverlustes durch Abstoßungsprozesse erfolgen. Diese kann vielfältige Nebenwirkungen mit sich bringen, wie Niereninsuffizienz, schwere Infektionen oder erhöhtes Tumorrisiko, so dass eine umfangreiche Nachsorge erfolgen muss (Übersicht der Immunsuppressiva s. Tabelle 1).

Die Vielzahl der unterschiedlichen Medikamente, Dosierungen und Protokolle erschwert den Vergleich der einzelnen immunsuppressiven Regime (20).

Die jeweils gewählte immunsuppressive Therapie obliegt dem Kompetenzbereich des transplantierenden Zentrums.

a) Induktionstherapie:

Bei Patienten mit Multiorganversagen oder immunologischen Problemen wird eine länger wirksame Hyperimmunsuppression (Induktionstherapie) mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (Basiliximab) durchgeführt. Für Basiliximab gibt es derzeit keine Studien, die bei

Herztransplantationen eine ausreichende Wirksamkeit zeigen (Rote Hand Brief 2014), und möglicherweise gibt es vermehrt schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse bei Erwachsenen.

Ziel der Induktionstherapie ist eine Reduktion früher Abstoßungsreaktionen.

Auch wird eine Induktionstherapie angewendet, um die Therapie mit den nephrotoxischen Calcineurininhibitoren etwas später beginnen zu können oder um die Dauer der Steroidtherapie zu verkürzen (21, 22). Laut ISHLT-Register erhalten derzeit weltweit knapp 70% der pädiatrischen Patienten vor Herztransplantation eine Induktionstherapie (ATG 50%, einen Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten 20%) (4). Ob sich eine Induktionstherapie auf das Gesamtüberleben der gesamten Kohorte auswirkt, wird derzeit unterschiedlich beurteilt (4, 20, 23, 24). Allerdings zeigte sich eine Reduktion der Abstoßungsreaktionen unter Induktionstherapie (24) und ein günstiger Einfluss zur Vermeidung der Transplantatvaskulopathie (TVP) (4, 20).

Bei pädiatrischen Patienten mit präformierten Antikörpern (PRA) >50 % und angeborenem Herzfehler ist die Induktionstherapie mit einer Verbesserung des Überlebens assoziiert (25). Für einen optimalen Nutzen der Induktionstherapie sollte diese in Abhängigkeit des immunologischen Risikos des Patienten angewandt werden.

b) Dauertherapie:

Die Immunsuppression basiert primär auf einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin). Dazu wird ein Antimetabolit (Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure oder Azathioprin) oder ein m-Tor-Inhibitor (mammalian target of rapamycin) als Sekundärimmunsuppressivum sowie ein Glukokortikoid kombiniert. Der Beginn der immunsuppressiven Therapie (direkt präoperativ, intraoperativ oder postoperativ) ist abhängig von dem jeweiligen Zentrum sowie der fakultativ verwendeten Induktionstherapie. Die Glukokortikoidtherapie wird im Operationssaal durch eine Bolusgabe bei Eröffnen der Aortenklappe begonnen.

Nach ISHLT-Register erhalten ca. 92% der pädiatrischen Patienten eine Immunsuppression mit Tacrolimus und MMF/MPA. Derzeit findet sich kein Unterschied im Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin A) zum Zeitpunkt der

Entlassung (4). Bei pädiatrischen Patienten mit hohem immunologischem Risiko (z.B. donorspezifische Antikörper) sollte eine Intensivierung oder Umstellung der Immunsuppression erwogen werden (10, 26, 27).

Niedrigdosiertes Prednison/Prednisolon wird bei Entlassung bei 68% der Patienten verabreicht. Es sollte im Verlauf des ersten Jahres nach Möglichkeit ausgeschlichen werden, weil sich ein hochsignifikanter negativer Effekt auf das Langzeitüberleben bei prolongierter Gabe gezeigt hat (4).

Die mTor-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus werden derzeit international selten und im Kindesalter als „off-label“ Therapie eingesetzt. Die Literatur bei herztransplantierten Erwachsenen zeigt, dass mTor-Inhibitoren in Kombination mit reduzierten CNI-Spiegeln sicher und effektiv sind. Zusätzlich konnten mehrfach positive Effekte auf die Nierenfunktion, die Transplantatvaskulopathie und Cytomegalieinfektionen nachgewiesen werden (28–30). Es wurden jedoch vermehrt Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen unter Therapie mit m-Tor-Inhibitoren registriert (i.e. Wundheilungsstörungen, Aphthen etc.). Deshalb werden sie frühestens ab dem 4. Monat nach HTx empfohlen. Im Langzeitverlauf erhalten derzeit international ca. 10% der pädiatrischen Patienten m-Tor- Inhibitoren.

Kernaussagen Immunsuppression



- Fakultative Induktionstherapie (z.B. Antithymozytenglobulin)
- Standard Dauertherapie
 - Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin) kombiniert mit
 - einem Antimetaboliten (Mycofenolat-Mofetil/Mycophenolsäure oder Azathioprin)
 - oder einem m-Tor- Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus)
 - Glukokortikoid
 - Prednison/Prednisolon im Verlauf des ersten Jahres nach HTx ausschleichen
 - Everolimus und Sirolimus sollten frühestens ab den 4. LM nach HTx eingesetzt werden (Wundheilungsstörungen!)
 - Regelmäßige Kontrollen der Talspiegel

Medikament	Indikation	Hinweise	Wichtige Nebenwirkungen	Dosierung
Antithymozyten-immunglobulin (ATG)	Induktions-therapie	Patienten, die im Vorfeld zur Transplantation aufgrund Panel-reaktiver Antikörper eine Desensibilisierungs-therapie zur Minderung des Abstoßungsrisikos benötigen. Blutgruppeninkompatible HTx	Fieber Schüttelfrost Tachykardie Arterielle Hypertonie oder Hypotonie Myalgien Ausschlag Infektion Malignome?	<i>Prophylaxe:</i> i.v. kontinuierlich: 1,0-1,5 mg/kg/d für 2 – 5 Tage. <i>Abstoßung:</i> i.v. kontinuierlich: 1,0-1,5 mg/kg/d für 3 – 10 (-14) Tage. <i>Dosierung in</i> Abhängigkeit von der Lymphozytenzahl (Ziel: 200 – 400/mm ³) (Einzelheiten s. Fachinformation)
Basiliximab (Interleukin-2-Rezeptor-Antagonist; CD25-Antikörper)	Induktions-therapie alternativ zum ATG Lt. Londoner Daten am effektivsten bei Gabe vor Bypass	Rote Hand Brief von 2014, warnt vor dem Einsatz bei Herztransplantation wegen schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen	Infektion	Absolut i.v. in einer Einzelgabe: < 10 kg = 5 mg. 10-35 kg = 10 mg >35 kg = 20 mg Abhängig von der immunologischen Situation des Patienten kann die Dosierung nochmal wiederholt werden (Einzelheiten s. Fachinformation)
Prednison/ Methyl- prednisolon	Initiale Immun-suppression. Beginn bei Öffnen der Aortenklappe nach HTx	Obligat bei jedem Patienten nach HTx. Wird meist nach 6-12 Monaten ausgeschlichen.	Gewichtszunahme Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Osteopenie, Hyperglykämie, Schlechte Wundheilung, Salz- und Wasserretention, Proximale Myopathie, Katarakt (Grauer Star), Magengeschwüre, Wachstumsverzögerung	<i>Initialtherapie:</i> i.v.: 10-12,5 mg/kg in 1-3 ED <i>Dauertherapie:</i> p.o. in 2 ED zunächst 1-2 mg/kg/d, langsame Reduktion bis 0,1 mg/kg/d

Tacrolimus (ehemals FK506)	Dauerimmun- -suppression	Bezüglich arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie günstigere Langzeitverläufe im Vergleich zu CyA bei vergleichbaren Überlebenskurven	Dosisabhängig: Nierenfunktions- störung, arterielle Hypertonie , Hyperglykämie und Diabetes mellitus , Dyslipidämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Neurotoxizität (Tremor , Kopfschmerzen)	i.v. kontinuierlich: 0,01-0,02 mg/kg/d p.o. in 2 ED: 0,1-0,2 mg/kg/d (Einzelheiten s. Fachinformation)
Cyclosporin (CyA)	Dauer immun- suppression, alternativ zu Tacrolimus	Hypertrichose und Gingivahyperplasie können erheblich die Lebensqualität mindern, sind jedoch nach Therapieumstellung reversibel	Dosisabhängig: Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie , Dyslipidämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Neurotoxizität, (Enzephalopathie, Krampfanfälle, Tremor, Neuropathie), Gingivahyper- plasie , Hirsutismus	i.v. kontinuierlich: 0,5-2 mg/kg/d p.o. in 2 ED: jüngere Patienten 10-20 mg/kg/d ältere Patienten 5-10 mg/kg/d (Einzelheiten s. Fachinformation)
Mycophenolat- Mofetil (MMF) oder Mykophenolsäu- re (MPA)	Sekundäres Immun- suppressivum in Kombination mit einem CNI	MPA aufgrund verkapselter Tabletten verträglicher, cave: Tabletten nicht teilbar. 1000 mg MMF = 720 mg MPA Suspensionslösung für kleine Kinder erhältlich	Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Gastritis und Diarrhoe), Leukopenie	MMF : p.o. in 2 ED: 1200 mg/m ² /d, maximale Dosis 3g/d MPA : p.o. in 2 ED: 360 -1440 mg/d (Einzelheiten s. Fachinformation)
Azathioprin	Sekundäres Immun- suppressivum in Kombination mit einem CNI	Alternative falls gravierende Nebenwirkungen unter MMF/MPA, insbesondere Leukopenie	Knochenmarksuppres- sion Hepatitis (selten) Pankreatitis Malignome, deutlich erhöhtes Hautkrebsrisiko	p.o. in 2 ED: 1-2 mg/kg/d

Everolimus Proliferation- signalinhibitor (mTor-Inhibitor)	Sekundäres Immun- suppressivum, meist in Kombination mit einem CNI Bevorzugt als CNI- sparendes oder „freies“ Regime	Nach > 3 Monaten post HTx als alternatives sekundäres Immun- suppressivum. CNI Dosis muss um $\geq$ 25% gesenkt werden, dann insgesamt geringere Nierentoxizität. Einsatz möglicherweise vorteilhaft bei Patienten mit Transplantatvasku- lopathie	Ulzerationen der Mundschleimhaut, Hypercholesterinämie und Hypertriglycerid- ämie, schlechte Wundheilung, Ödeme der unteren Extremitäten, Pneumonitis, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie, Potenzierung der CNI-Nephrotoxizität Insgesamt weniger Nebenwirkungen als Sirolimus	p.o. in 2 ED: 0,2 (– 0,5) mg/d. (Einzelheiten s. Fachinformation)
Sirolimus Proliferations- signalinhibitor (mTor-Inhibitor)	Alternativ zu Everolimus	Wird in Europa selten eingesetzt. Deutlich längere Halbwertszeit und damit insgesamt schlechter zu steuern im Vergleich zu Everolimus	siehe Everolimus	p.o. in 1 ED: 0,5-2,0 mg/d p.o. (Einzelheiten s. Fachinformation)

Tabelle 1: Übersicht der Medikamente zur Induktionstherapie und Immunsuppression. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, vor Anwendung ist stets auch die Fachinformation zu beachten.

7.3 Arzneimittelinteraktionen

Aufgrund der unterschiedlichen Medikamentengalenik sollten Präparate auf die der Patient eingestellt wurde nicht gewechselt und die Einnahme-Modalität beibehalten werden (Tabletten nicht teilen! Ausnahme Prednisolon), um kritische Spiegelschwankungen zu vermeiden. Die Medikamentenspiegel sollten vorzugsweise immer im gleichen Labor oder zumindest mit der gleichen Technik durchgeführt werden, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von Calcineurininhibitoren und Medikamenten mit nephrotoxischer oder neurotoxischer Wirkung können diese Nebenwirkungen verstärkt werden. Hierzu zählen: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin,

Sulfamethoxazol + Trimethoprim, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir. Eine detaillierte Listung der Medikamenteninteraktionen findet sich im Addendum 3.

Spiegelanstieg

1. Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin/Clarithromycin)
2. Antimykotika (z.B. Ketonazol, Fluconazol)
3. Calciumantagonisten (z.B. Diltiazem, Verapamil)
4. Grapefruit

Spiegelabfall

5. Barbiturate (z.B. Phenobarbital)
6. Johanniskraut

Spiegelschwankungen

7. Orale Magnesiumgabe, bei simultaner Gabe

Verschlechterung der Nierenfunktion

8. Nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen)
9. Aminoglykoside (z.B. Gentamycin/Tobramycin)
10. Antivirale Medikamente (z.B. Aciclovir/Ganciclovir)

Tabelle 2: Häufigste Medikamenteninteraktionen bei der Anwendung der Immunsuppressiva Cyclosporin/Tacrolimus in Bezug auf Spiegelschwankungen und renale Funktion.

Kernaussagen Arzneimittelinteraktionen



- Vor jeglicher zusätzlichen, auch intermittierenden Medikamentengabe muss das transplantierende Zentrum kontaktiert werden
- Insbesondere ist auf folgende Wechselwirkungen zu achten:
Spiegelerhöhung der CNI und mTor-Inhibitoren durch Makrolide, Konazole, Calciumantagonisten, Magnesium und Grapefruit

7.4 Sonstige notwendige Therapiemaßnahmen

7.4.1 Antiinfektiöse Prophylaxe

Prä-HTx:

- Zur Listung sollte ein MRSA-Screening erfolgen. Bei positivem Ergebnis soll entsprechend dem Klinikstandard eine Dekolonisation versucht werden
- Eine vollständige Impfung ist **vor** der geplanten HTx (soweit möglich) zur Vermeidung dramatischer Infektionen dringend notwendig. Für die Impfungen gilt auch für die HTx Kandidaten, dass zum Zeitpunkt der Vakzination keine akute kardiale Dekompensation oder Infektion bestehen darf.
- Bereits bei der Listung zur Transplantation soll der Impfstatus des Patienten kontrolliert und ggf. aktualisiert werden.
- Lebendimpfungen können unter Berücksichtigung der maternalen Titer ab dem 6. Lebensmonat durchgeführt werden. Bei Lebendimpfungen auf der Warteliste ist der Patient mindestens 14 bis zu 28 Tage auf den Status NT zu setzen. Eine Kontrolle des Impfstatus kann erfolgen.
- Ein vollständiger Impfstatus für Pneumokokken und Meningokokken soll bestehen.
- Eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. Sanierung des Gebisses sind anzustreben.
- Entsprechend des Zentrumstandards erfolgt eine perioperative Prophylaxe mit Antibiotika.

Post-HTx:

- Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Infektion mit *Pneumocystis jiroveci* (ehemals *Pneumocystis carinii*) im ersten post-HTx-Jahr ist eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol zu erwägen.
- Toxoplasmose-negative Patienten sollten bei klinischen Symptomen oder unklarem Spenderstatus serologisch regelmäßig untersucht werden.
- Eine andere Antibiotikaprophylaxe, z.B. bei rezidivierenden Bronchitiden, kann in der Regel verzichtet werden.
- Hinweise zu allgemeinen Hygienemaßnahmen können dem Addendum 6 entnommen werden.

7.4.2 Antimykotische Prophylaxe

Auf Grund der anfangs hohen Immunsuppression mit einem CNI, einem Antimetaboliten und Cortison ist das Risiko für eine Pilzinfektion, v.a. im gastrointestinalen Bereich, deutlich erhöht. Daher sollen die Patienten eine Prophylaxe mit Amphotericin B/Nystatin post-HTx. für circa 3 Monate erhalten, mindestens jedoch für die Dauer der Steroidtherapie.

7.4.3 Antivirale Therapie und Prophylaxe

7.4.3.1 CMV Prophylaxe

- Nach HTx besteht ein erhöhtes Risiko für die Reaktivierung einer bereits durchgemachten CMV-Infektion und CMV-Empfänger haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.
- CMV-negative Empfänger haben ein erhöhtes Neu-Infektionsrisiko.
- Eine Reaktivierung einer CMV-Infektion kann sich klinisch sehr unterschiedlich äußern. Neben einer CMV-Nephritis ist z.B. auch eine CMV-Gastroenteritis möglich. Zusätzlich erhöht eine CMV-Infektion nach Transplantation das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Transplantatvaskulopathie.
- Eine entsprechende CMV-Prophylaxe sollte nach Transplantation in Abhängigkeit von der CMV-Konstellation erfolgen (Tabelle 3).
- Als Prophylaxe stehen CMV-Hyperimmunglobulin (in den ersten 48h nach Transplantation) und Ganciclovir i.v. zur Verfügung. Sobald der orale Nahrungsaufbau begonnen ist, sollte auf Valganciclovir p.o. umgesetzt werden. Insgesamt soll die CMV-Prophylaxe für 3 Monate post-HTx erfolgen, in Abhängigkeit der Viruslast und Nierenfunktionsparameter.
- Eine Diagnostik zur Bestimmung der Viruslast (Polymerase-Kettenreaktion) sollte regelmäßig erfolgen (s. Tabelle 6).
- Bei Säuglingen <6 Monaten muss die mütterliche Leihimmunität bei der Beurteilung des CMV-Status mitberücksichtigt werden.

CMV-IgG bei Spender	CMV-IgG bei Empfänger	CMV-Prophylaxe
+	+	Zu erwägen
+	-	Ja
-	+	Zu erwägen
-	-	Nein

Tabelle 3: CMV-Prophylaxe in Abhängigkeit von der CMV-IgG Konstellation

7.4.3.2 Varizellen

Abhängig vom Alter bei Transplantation sind einige Patienten nicht gegen Varizellen immunisiert. Eine Impfung ist nach Transplantation auf Grund des Lebendimpfstoffes nicht mehr möglich. Sollte es bei einem transplantierten Patienten ohne Immunisierung zu einem Kontakt mit Varicella Zoster Virus kommen, ist innerhalb von 72 Stunden die Expositionsprophylaxe nach Vorgabe der DGPI zu berücksichtigen.

7.4.3.3 Antivirale Impfungen

- Eine Grippeimpfung (tetavalent) nach HTx ist nachdrücklich zu empfehlen.
 - Eine nasale Grippeimpfung ist wegen des hier verwendeten Lebendimpfstoffes weder für den transplantierten Patienten noch für dessen direktes Umfeld (Ansteckungsgefahr) zu empfehlen.
- In den ersten zwei Lebensjahren sollte in der RSV-Saison monatlich eine passive RSV-Prophylaxe erfolgen.
- Eine Kontrolle der Antikörpertiter mit evtl. Wiederholung der Impfung sollte erfolgen, da unter Immunsuppression die Impfversagerquote höher ist.

- Eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. Sanierung des Gebisses ist vor der HTx durchzuführen
- Ein vollständiger Impfstatus ist vor der geplanten HTx zur Vermeidung dramatischer Infektionen dringend notwendig
- Impfungen mit einer Lebendvakzine nach der HTx können nach derzeitigem Kenntnisstand nicht durchgeführt werden
- Impfungen mit Totimpfstoffen inklusive Grippeimpfung sollen gemäß den Empfehlungen der STIKO auch nach der HTx erfolgen
- Eine CMV-Prophylaxe sollte nach HTx in Abhängigkeit von der CMV-Konstellation erfolgen

8. Verlauf nach Herztransplantation

8.1 Prognose

In der Frühmortalität nach HTx gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen nicht voroperierten Patienten (z.B. Kardiomyopathien, ca. 5%) und voroperierten Patienten (i.d.R. angeborene Herzfehler, >15%) sowie Patienten am Assist-Device/ECMO. In den letzten Jahrzehnten konnte eine erhebliche Senkung der operativen Sterblichkeit und der 1-Jahres-Mortalität von Kindern erreicht werden. Im Langzeitverlauf kann die Adoleszenz aufgrund anhaltender Adhärenz- und Managementproblemen eine kritische Phase darstellen (31, 32). Nach 20 Jahren post-HTx leben noch ca. 50% der Empfänger. Säuglinge zeigen das längste re-transplantatfreie Überleben (Median 22,3 Jahre), gefolgt von Kleinkindern (1 bis 5 Jahre, medianes Überleben 19,3 Jahre), älteren Kindern (6 bis 10 Jahre, medianes Überleben 14,6 Jahre) und Jugendlichen (medianes Überleben 13,3 Jahre) (4).

In den ersten 3 Jahren sind Transplantatabstoßung und akutes Transplantatversagen die häufigste Todesursache, während später die Transplantatvaskulopathie und chronisches Transplantatversagen im Vordergrund stehen

(4). Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) weisen im Vergleich zu anderen Erwachsenen nach einer HTx eine signifikant höhere Frühmortalität, aber niedrigere Spätmortalität auf, so dass ihre Überlebensrate nach ca. 6-10 Jahren über der anderer transplanterter Erwachsener liegt (33). Gleichzeitig zeigt sich ein Rückgang der Frühmortalität (34). Eine vorbestehende pulmonale Hypertonie geht weiterhin mit einer erhöhten perioperativen Mortalität einher. Im Hinblick auf Lebensqualität, Ausbildung und Selbstständigkeit weisen Erwachsene nach Herztransplantation im Kindesalter gute Ergebnisse auf (35).

8.2 Kardiale Risikofaktoren

8.2.1 Arterielle Hypertonie

- Blutdruckwerte unter der 90. Perzentile sind anzustreben
- Zur Kontrolle soll hierfür etwa 1x pro Jahr eine Langzeitblutdruckmessung erfolgen
- Zur anihypertensiven Therapie werden primär Calcium-Antagonisten (z.B. Amlodipin) und/oder ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker (z.B. Enalapril, Losartan) eingesetzt
- Cave: Eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit mTor-Inhibitoren eingestellt sind, bei Auftreten von Ödemen beendet werden (36, 37).

8.2.2 Hyperlipidämie

Einige Studien aus der Erwachsenenmedizin geben Hinweise darauf, dass eine Optimierung des Lipidprofils das Risiko für die Entwicklung einer ausgeprägten Transplantatvaskulopathie deutlich reduziert. Dies wurde auch für Kinder in retrospektiven Studien mit kleinerer Fallzahl gezeigt (38, 39).

Eine neuere retrospektive Studie mit größeren Fallzahlen (n=964) zur pädiatrischen Herztransplantation belegt jedoch keinen Vorteil hinsichtlich Abstoßung oder TVP (40). Randomisiert prospektive Studien fehlen derzeit.

- Bei Patienten mit erhöhten LDL-Werten sollte eine Statintherapie erfolgen und eine Anpassung der Immunsuppression erwogen werden.

- Auch bei normalem Lipidprofil kann im Hinblick auf den antiproliferativen Effekt von Statinen auf die TVP eine prophylaktische Gabe erwogen werden.
- Häufig verwendete Präparate sind Pravastatin und Fluvastatin. Unter der Therapie ist eine Kontrolle der Leberwerte und der CK erforderlich.

8.2.3 Hyperglykämie

Die Immunsuppressiva (Cortison, CNI) fördern eine diabetogene Stoffwechsellaage, so dass bei einigen Patienten eine Therapie erforderlich ist (41).

- Im Rahmen der ambulanten Kontrollen sollen regelmäßig die Nüchternblutzuckerspiegel kontrolliert werden.
- Bei Blutzuckerwerten > 110 mg/dl sind eine gleichzeitige Insulinbestimmung und Abklärung mit Hilfe eines Glucosetoleranztestes erforderlich.
- Die HbA1c-Werte sollen mindestens einmal jährlich kontrolliert werden. Anzustreben sind HbA1c-Werte $< 6,5\%$.

8.3 Andere Organsysteme

8.3.1 Nephrologie

Eine entscheidende Nebenwirkung der chronischen Immunsuppression mit CNI ist die Nephrotoxizität, die zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Folgende Maßnahmen sollen zur Überwachung erfolgen:

- Kontrolle der renalen Laborparameter alle 3-6 Monate (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Harnsäure, Elektrolyte) mit GFR-Abschätzung (bei Kindern nach Schwartz, bei Jugendlichen und Erwachsenen anhand der CKD-EPI-Formel) (42).
- Einmal pro Jahr Bestimmung des Protein- oder Albumin-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin und mit diesen Werten Festlegung des Stadiums der Niereninsuffizienz und der Proteinurie (CDK Einteilung nach KDIGO 2012) (42).

Die Anbindung an eine nephrologische Ambulanz ist bei den folgenden Konstellationen zu empfehlen:

- Verschlechterung der GFR um > 5 ml/min/1,73 m² pro Jahr

- GFR <60 ml/min/1,73 m² und weitere renale Störung (Calcium-Phosphat-Haushalt, renale Anämie, renale Azidose)
- GFR <45 ml/min/1,73 m² ohne andere Symptome
- Albuminurie Stadium A3 (>300 mg/g Kreatinin) zweimalig mit >3 Monate Abstand erhoben
- Mikro-/Makrohämaturie, Erythrozyturie

Eine Risikoabschätzung ist nach „The Kidney Failure Risk Equation“ (siehe: <http://kidneyfailurerisk.com/>) möglich (43). Liegt das Risiko für eine Dialysebehandlung in 2 Jahren >5% bzw. in 5 Jahren > 15%, ist eine bestmögliche Reduktion der Immunsuppression unter Beachtung der individuellen Risikokonstellation (stattgehabte Abstoßungsereignisse, Graftvaskulopathie) anzustreben.

8.3.2 Hämato-Onkologie

Immunsupprimierte Kinder weisen ein erhöhtes Tumorrisiko auf. Neben Hauttumoren kommt überproportional häufig eine lymphoproliferative Erkrankung (PTLD, posttransplantation lymphoproliferative disease) vor. Das Risiko für eine PTLD beträgt nach 10 Jahren 10%. Diese tritt oft assoziiert mit einer EBV-Infektion auf; daher ist regelmäßig die EBV-Last per PCR im Blut - möglichst im gleichen Labor - zu bestimmen (44, 45).

Symptome bei PTLD:

- Oft unspezifisch; z.B. Fieber, Adenoide, Tonsillenhypertrophie, Lymphknotenvergrößerung, Bauchschmerzen oder Durchfall.
- Alle Organsysteme können betroffen sein.

Diagnostik:

- Bei erhöhter EBV-Last im Blut (PCR) regelmäßige Kontrollen alle 1-4 Monate
- körperliche Untersuchung
- HNO-ärztliche Untersuchung
- Abdomensonographie, im Verdachtsfall MRT
- Bei auffälligen Befunden und erhöhter EBV-Last Biopsie und Entfernung von Tonsillen/Adenoiden oder auffälligen Lymphknoten

Cave: Gewebeproben müssen bei immunsupprimierten Patienten immer histologisch und immunhistologisch untersucht werden. Wichtig ist dabei zu klären, welcher Art die Lymphoproliferation ist (B-Zell oder T-Zell-Typ) und welche Antigene nachweisbar sind (CD 20, CD30).

Abklärung und Therapie:

- Bei Verdacht auf eine PTLD rasche Vorstellung in der (Kinder-)Onkologie
- Absenkung der Immunsuppression (vor allem des CNI)
- Kombination mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus)
- Ggf. immunmodulatorische Therapie mit Rituximab (CD20 –AK) und Immunglobulinen (44–46).
- Ggf. Chemotherapie

Akute Leukopenien/Thrombopenien und Anämien treten häufig im Rahmen von Dosisschwankungen, Infektionen oder Medikamentenassoziiert auf. Dabei sind ggf. Anpassungen der Immunsuppression notwendig.

Auslöser einer Leuko-/Neutropenie können u.a. sein:

- Medikamente: Cotrimoxazole, Ganciclovir, Valganciclovir, Mycophenolate, Sirolimus, ACE Hemmer, H2-Blocker.
- Infektionen: Virale Infektionen: RSV, EBV, CMV, HHV6, Influenza A und B, Hepatitis B, Hepatitis C, Parvovirus, HIV, Masern, Röteln

Eine hämatologische Konsultation ist notwendig, wenn sich keine Reversibilität der Befunde durch Reduktion oder Pausieren der Medikation und speziell der Antimetabolite erreichen lässt.

Ein Eisenmangel (z.B. iatrogen, ernährungsbedingt, infektiösbedingt) sollte ausgeglichen werden.

8.3.3 Gastroenterologie

Herztransplantierte Patienten haben aufgrund der immunsuppressiven Therapie vermehrt gastrointestinale Probleme. Wenn sich diese nach Ausschluss infektiologischer Ursachen, Modifikation der Immunsuppression

oder unter symptomatischer Therapie nicht bessern und/oder eine Gedeihstörung auftritt, soll eine Vorstellung beim Gastroenterologen erfolgen. Insbesondere an eine PTLD als Ursache ist zu denken.

8.3.4 Dermatologie

- Auf Grund der Immunsuppression haben die Patienten ein erhöhtes Hautkrebsrisiko. Häufig handelt es sich hierbei um relativ unscheinbare Hautveränderungen i.S. von Nicht-Melanom-Hauttumoren. Aber auch das Melanomrisiko ist bei Organempfängern mindestens verdoppelt (47).
- Zur Reduktion des Hautkrebsrisikos sind ein ausreichender Sonnenschutz (Kopfbedeckung, lange Kleidung, Sonnencreme; cave: Vitamin-D-Mangel) sowie eine jährliche Hautkrebsvorsorge beim Dermatologen dringend zu empfehlen.
- Bei neu aufgetretenen Hautveränderungen sollte eine Vorstellung beim Dermatologen dringend erfolgen.
- Auf Grund der Immunsuppression kann es vermehrt zu Infektionen wie Erysipel, Abszess, Pilzinfektionen, Warzen kommen (48). Eine gründliche Reinigung bei Verletzung sowie ggf. rasche Vorstellung beim Arzt, v.a. bei Hinweisen auf eine Infektion sollte erfolgen.

8.3.5 Endokrinologie

- Auf Grund häufig langer Immobilisierung und der anfänglich notwendigen Cortisontherapie haben die Patienten ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Es sind daher Substitutionen mit Calcium und Vitamin D3 zu erwägen (49).
- Auf Grund der immunsuppressiven Therapie und der Vor- und Begleiterkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) kann es zu einer Wachstumsretardierung kommen.
- Insbesondere Cortison und Calcineurininhibitoren können einen posttransplantations-Diabetes mellitus verursachen. (s. Abschnitt kardiovaskuläre Risikofaktoren).

8.3.6 Neurokognitive Entwicklung

Die im Kindesalter transplantierten Empfänger sind in der Regel fähig, schulische und akademische Anforderungen zu bewältigen und berufliche

sowie finanzielle Unabhängigkeit zu erreichen (50). Ein Potential zur Verbesserung der neurokognitiven Funktionen nach HTx bei Klein- und Schulkindern wurde festgestellt (51, 52). Dies unterstreicht die Bedeutung der neuropsychologischen Diagnostik, wie sie zum Beispiel in Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) durchgeführt wird. Bei entsprechender Indikation erfolgt die Einleitung einer logopädischen, ergotherapeutischen oder heilpädagogischen Therapie (51). Schulpflichtige Patienten werden während stationärer Aufenthalte in der Regel durch die Schule für Kranke unterrichtet (53).

Kernaussagen Risiken nach HTx



- In den ersten 3 Jahren sind Transplantatabstoßung und akutes Transplantatversagen die häufigste Todesursache
- Im langfristigen Verlauf stehen Transplantatvaskulopathie und chronisches Transplantatversagen im Vordergrund
- Kardiale Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie sind zu überwachen und ggf. zu therapieren
- Eine entscheidende Nebenwirkung der chronischen Immunsuppression mit CNI ist die Nephrotoxizität
- Neben Hauttumoren kommt überproportional häufig eine lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) vor, die alle Organsysteme betreffen kann

8.4 Transplantatversagen

8.4.1 Akute zelluläre Abstoßung

Eine akute Abstoßung im ersten Jahr nach Transplantation ist die wichtigste Komplikation; sie geht mit einer reduzierten Prognose für den Langzeitverlauf einher (4). Sie ist nach dem ersten Nachtransplantationsjahr zu einem seltenen Ereignis geworden, wenn die Immunsuppression im therapeutischen Bereich gehalten wird (6), (orientierende Zielbereiche s. Addendum 4 und 5).

Ursachen einer unzureichenden Immunsuppression können mangelnde Adhärenz, Malabsorption bei gastroenterologischen Erkrankungen oder Interaktion/Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sein. Ein Patient mit klinischem Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion sollte umgehend einem Transplantationszentrum zugeführt werden.

Die zelluläre Abstoßung kann schleichend, akut oder hyperakut verlaufen.

8.4.1.1 Klinik

Frühzeichen u.a. Schwächegefühl, Herzrhythmusstörungen, Fieber, Erbrechen, Blässe, Inappetenz, Wesensveränderung, psychische Alterationen, Kopf- und Bauchschmerzen. Bei fortgeschrittener Abstoßung klinische Symptome einer Herzinsuffizienz

8.4.1.2 Diagnostik

- Echokardiographisch kommt es typischerweise in der Initialphase zur Reduktion der diastolischen und bei fortschreitender Abstoßung auch der systolischen Funktion (54).
- Die echokardiographische Untersuchung ist daher das wesentliche nichtinvasive Tool, das zur Evaluation eingesetzt werden muss.

Echokardiografische Untersuchungsziele sind (55):

- Systolische und diastolische Funktion
- Myokarddicke
- AV-Klappeninsuffizienzen
- Perikarderguss

Eine Meta-Analyse mit systematischer Überprüfung von diastolischen und systolischen Messwerten hat allerdings gezeigt, dass kein einzelner Parameter der Echokardiographie eine zuverlässige Aussagekraft bei der Diagnose einer akuten Abstoßung bieten kann (56). Die Echokardiographie zur Diagnostik der akuten Abstoßung muss also im Kontext mit der klinischen Präsentation und der Messparameter im Verlauf interpretiert werden.

- Die Ableitung eines 12-Kanal- EKG ist bei Verdacht auf Abstoßung obligat. Bei neu auftretenden Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Extrasystolen,

AV-Blockierung, veränderte QRS-Komplexe) oder einem erheblichen Abfall der Voltage im Vergleich zum Vor-EKG um etwa 20 % (i.d.R. Summe der RS-Amplituden der 6 Extremitätenableitungen) besteht der dringende Verdacht auf eine Abstoßung (57). Cave: Nach biatrialer Transplantation können P-Wellen sowohl des Empfängers wie auch des Spenders mit unterschiedlicher Morphologie und Frequenz vorhanden sein, die keinen Krankheitswert haben.

- Bestimmung der kardialen Biomarker BNP/NT-proBNP, Troponin T oder Troponin I und CK/CK-MB sowie der Nieren- und Leberparameter (58, 59). Bei jeder schwerwiegenden systolischen Funktionsminderung in der Echokardiographie und/oder bei klinischer Herzinsuffizienz (rejection with hemodynamic compromise) sollte nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum auch ohne Biopsie eine umgehende Cortisonstoßtherapie erfolgen. Allerdings wird der Nachweis einer humoralen Rejektion durch die Cortisongabe vor der Biopsie erschwert. Bei allen anderen Patienten mit Verdacht auf akute Abstoßung und unsicheren labortechnischen/klinischen Zeichen sollte eine endomyokardiale Biopsie im HTx-Zentrum erfolgen auch wenn nicht alle Abstoßungen sicher erfasst werden (54). Histologisch finden sich mikrovaskuläre Antigenablagerungen, Myozytenödem, interstitielle Blutungen, entzündliche zellulärer Infiltrationen und variierende Grade von Myokardnekrose. Histologisch wird die akute Abstoßung gemäß der revidierten Klassifikation nach (60) beurteilt (Tabelle 4). Die Abstände der routinemäßigen Myokardbiopsien sollten entsprechend des Protokolls des betreuenden Zentrums erfolgen. In der Literatur konnte kein Unterschied bezüglich der 4-Jahres-Mortalität oder des Auftretens von moderaten bis schweren zellulären Rejektionen in Abhängigkeit von den Routine-Biopsieintervallen nachgewiesen werden (61).

Grad 0	Keine Abstoßung
Grad 1 R	Milde Abstoßung Interstitielle und/oder perivaskuläre Infiltrate mit bis zu einem Fokus myozytärer Schädigung
Grad 2 R	Moderate Abstoßung Zwei oder mehr Foci mit assoziierten Myozytenschäden
Grad 3 R	Schwere Abstoßung Diffuse Infiltrate mit multifokaler Myozytenschädigung, mit oder ohne Ödem, Blutung oder Vaskulitis

Tabelle 4: Klassifikation zur histologischen Beurteilung endomyokardialer Biopsien (nach (60))

Kernaussagen Akute Abstoßung


- Eine akute Abstoßung ist gekennzeichnet durch folgende Auffälligkeiten:
 - Klinisch: Schwächegefühl, Herzrhythmusstörungen, Fieber, Erbrechen, Blässe, Inappetenz, Wesensveränderung, psychische Alterationen, Kopf- und Bauchschmerzen sowie klinische Symptome einer Herzinsuffizienz
 - Echokardiographisch durch Verschlechterung von der systolischen und diastolischen Funktion, Zunahme der Myokarddicke, Zunahme vom AV-Klappeninsuffizienzen und Perikarderguss
 - Im EKG durch Abnahme der Gesamtvoltage und Auftreten von neuen, meist ventrikulären Rhythmusstörungen
 - Im Labor können Troponinwerte und das BNP erhöht sein
- Alle Ergebnisse sind umgehend dem Transplantationszentrum mitzuteilen

8.4.1.3 Vorgehen bei histologisch nachgewiesener Abstoßung:

- Bei einer Abstoßungsreaktion Grad 1R ohne klinische Symptome ist in der Regel eine alleinige Optimierung der immunsuppressiven Therapie ausreichend.
- Bei akuter zellulärer Abstoßungsreaktion Grad 1R mit klinischen Symptomen oder histologisch mit Quilty-Läsion ohne Vorbiopsie, histologisch Grad 2R oder höher erfolgt eine Steroidstoßtherapie über 3 Tage. Mit einer Latenz von ca. 1 Woche ist eine Nachbiopsie erforderlich.
- Bei klinisch oder histologisch weiter bestehender Abstoßungsreaktion erfolgt ein 2. Zyklus und/oder bei hämodynamischer Beeinträchtigung eine Therapie mit Basiliximab oder ATG.
- Je nach Zeitpunkt der Abstoßung und Ausmaß der Intensivierung der Immunsuppressionstherapie sollten erneut infektionsprophylaktische Maßnahmen (wie oben nach initialer HTx) ergriffen werden.
- Bei Herzinsuffizienz erfolgt zusätzlich eine Therapie gemäß der Leitlinie Herzinsuffizienz.
- Bei schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung kann eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig sein.
- Bei Auftreten von relevanten Rhythmusstörungen muss zeitnah eine Therapie begonnen werden.

Alle Therapiemaßnahmen sind stets nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum durchzuführen.

Ist eine Therapie der Herzinsuffizienz nach Abstoßung nicht erfolgreich, ist eine Re-Transplantation zu erwägen.

8.4.2 Antikörpervermittelte (humorale) Abstoßung

Antikörper beeinflussen Morbidität und Mortalität von Patienten vor und nach HTx. Sie können zu einer Antikörper-vermittelten-Abstoßung führen. Diagnostische und therapeutische Strategien werden derzeit international erarbeitet (62, 63).

PRÄ-HTx:

- Ein wiederholtes Screening auf PRA (Antikörper gegen Panel von HLA-Antigenen aus dem humanen Spektrum/panel-reactive-antibodies) wird mittels Luminex SAB assay empfohlen.
- HLA-Antikörper können sich durch Sensibilisierung entwickeln (unter anderem getriggert durch Blutprodukte, mechanische Unterstützungssysteme, Voroperationen, Fremdmaterial, Schwangerschaft, Virusinfektionen).
- Erhöhte PRA und/oder DSA (Donorspezifische Antikörper) sind nach aktueller Datenlage mit einem schlechteren Verlauf assoziiert
- Bei einem kalkulierten Wert der PRA >80% ist eine Desensibilisierungstherapie empfohlen (Rituximab, Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption).

POST-HTx:

- Bei jedem Patienten nach HTx mit Verdacht auf Abstoßung ist eine DSA-Bestimmung indiziert
- Routine-Monitoring wird bei nicht sensibilisierten Patienten empfohlen: Bestimmung der DSAs 1, 3, 6 und 12 Monate nach HTx, dann jährlich.
- Sensibilisierte Patienten (bekannte Antikörper vor HTx) benötigen eine engmaschige Überwachung der Antikörper nach Maßgabe des transplantierenden Zentrums.
- Therapiemöglichkeiten bei humoraler Abstoßung sind unter anderem Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption, Photopherese und Rituximab.

8.4.3 Transplantatvaskulopathie (TVP)

Die TVP ist eine Erkrankung der Koronargefäße des transplantierten Herzens. Die Läsionen bestehen in Veränderungen von Intima und Media vorwiegend als Hyperplasie (Intima-Media-Thickness) mit konzentrischer oder exzentrischer Konfiguration. Plaques (lipidhaltig- oder kalzifiziert) sind angiographisch im Kindesalter initial fast nie zu sehen, sondern erst, wenn das Gefäßlumen eingeengt und damit die Erkrankung fortgeschritten ist.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVP sind akute zelluläre oder humorale Abstoßungen, Infektionen (z.B. CMV), HLA-Antikörper und Schwankungen der Immunsuppression.

Die Klassifikation erfolgt entsprechend der Vorgaben der ISHLT (9). Abhängig von dem individuellen Risiko und den Befunden kann bereits ca. 1 Jahr nach der Transplantation eine regelmäßige Kontrolle mittels Angiographie sinnvoll sein. Intravaskuläre Bildgebung (intravaskulärer Ultraschall oder optische Kohärenztomographie sind ab ca. 15 kg einsetzbar; sie sind hilfreich für eine bessere Evaluation der Gefäßwandveränderungen im Vergleich zur alleinigen Angiographie (64). Die TVP ist neben dem Graftversagen nach akuter Abstoßung sowie der Tumorentstehung (PTLD) eine der Hauptkomplikationen im Langzeit-Verlauf und geht mit einer erhöhten Mortalität einher (65). Eine Anpassung oder Umstellung der Immunsuppression einschließlich Initiierung eines mTOR-Inhibitors und der Einsatz von Statinen sollten zur Behandlung und ggf. Prävention einer Transplantatvaskulopathie frühzeitig erwogen werden, da die Veränderungen im Frühstadium möglicherweise noch remodellierbar sind (65, 66).

8.5 Körperliche und psychische Konstitution

8.5.1 Klinischer Funktionsstatus, Belastbarkeit und Lebensqualität

Nach Überleben des ersten Jahres nach Htx zeigen Kinder eine deutliche Verbesserung von funktionellem Status und der Lebensqualität mit nur wenigen Einschränkungen im alltäglichen Leben. Auffälligkeiten im funktionellen Status sind assoziiert mit prä-Htx-Faktoren wie mechanischer Kreislaufunterstützung und stationärer Behandlung zum Zeitpunkt der Htx, höherem Alter bei Htx, und post-Htx-Faktoren wie chronischer Steroideinnahme und früher Abstoßung (67).

8.5.2 Psychosoziale und psychologische Betreuung (sozialrechtliche Rahmenbedingungen im SGB I bis XII). Dies betrifft:

- Information über Unterstützungsmöglichkeiten und Prüfung weiterer unterstützender Maßnahmen (z.B. Einstufung der Pflegebedürftigkeit mit Organisation eines ambulanten Pflegedienstes).
- Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen
- Beantragung eines Schwerbehindertenausweises im stationären Rahmen. Während der ersten zwei Jahre nach Transplantation ist ein GdB (Grad der Behinderung) von 100 anzusetzen. Danach ist der GdB selbst bei günstigem

Heilungsverlauf wegen der Immunsuppression nicht niedriger als 70 zu bewerten (jeweils gültige Versorgungsmedizinische Grundsätze/VMG).

- Förder- und Integrationsmaßnahmen im Kleinkindalter, Kindergarten und Schule als auch besondere Regelungen für Ausbildung, Studium oder Berufsleben sind individuell einzuleiten (z.B. Nachteilsausgleich, Härtefall-Regelungen, Wiedereingliederung, berufliches Wiedereingliederungs-Management, Erwerbs- oder Berufsunfähigkeit, Teilberentung). Ggf. sind Vorsorgevollmacht und Behindertentestaments zu thematisieren.
- Eine psychologische Weiterbetreuung sollte nach der Entlassung erfolgen. Patienten und Familien weisen nach HTx ein erhöhtes Risiko für psychische Störungen auf (68, 69). Häufig sind emotionale Störungen, Depressionen, wahrnehmungsgebundene Teilleistungsstörungen, Unzufriedenheit mit dem Körperbild (in 80%), Angst vor Organverlust, die Auseinandersetzung mit dem Spender und Aufmerksamkeitsdefizite beschrieben (70, 71). Die Betreuung umfasst bedarfsorientiert das Spektrum psychotherapeutischen Handelns (Diagnostik, Beratung, Psychoedukation, Psychotherapie), ggf. ist eine psychopharmakologische Mitbehandlung zu erwägen.
- Einbezug der Bezugspersonen zur Unterstützung eines entwicklungsfördernden Erziehungsstils und Förderung einer altersadäquaten Selbstwirksamkeit. Ressourcen können hierbei das Erleben einer neuen Sinnhaftigkeit im Leben, und die persönliche Reifung durch die Bewältigung schwerer Momente darstellen. Schwierigkeiten der Krankheitsbewältigung und der Adhärenz sind zentrale Themen. Insbesondere bei jugendlichen Patienten ist auf die Adhärenz (Lebensstiländerung, Medikamenteneinnahme) zu achten (72–74). Kritische Lebensereignisse (Schulwechsel, Ausbildungsbeginn, Pubertät, Familiengründung) können Risikofaktoren für Maladhärenz und Exazerbation psychopathologischer Symptombildung darstellen. Spiegelschwankungen der Immunsuppressiva können Indikatoren unzureichender Adhärenz sein (75). Maßnahmen sind im multiprofessionellen Behandlungsteam zu initiieren.

8.6 Sexualität und Schwangerschaft, Sport, Beruf

8.6.1 Sexualität

- Nach HTx werden sexuelle Dysfunktionen beschrieben, deren Ursachen multifaktoriell sind. Neben Medikamentennebenwirkungen spielen psychische Faktoren wie Depressionen oder Ängste eine Rolle.
- Eine regelmäßige Sexualanamnese soll erfolgen, um eine diesbezügliche Problematik frühzeitig zu erkennen und entsprechende Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

8.6.2 Schwangerschaft

- In der Regel ist die Fertilität der Patienten nicht gestört, Kinderwunsch kommt durchaus häufig vor.
- Trotz möglicher Komplikationen bei Mutter und Kind nach HTx ist eine erfolgreiche Schwangerschaft und Entbindung möglich, vorausgesetzt, ein optimales Timing, eine engmaschige Überwachung und Therapieanpassungen sind in einem HTx-Zentrum in interdisziplinärer Zusammenarbeit garantiert (76, 77)1.
- Das Risiko einer akuten Abstoßung im Rahmen einer Schwangerschaft ist insbesondere im ersten Jahr nach HTx erhöht.
- Bei Vorliegen einer bedeutsamen Graft-Dysfunktion, TVP, aktiver Infektion (z.B. virale Reaktivierung) oder kürzlich stattgehabter Abstoßungsreaktion wird von einer Schwangerschaft abgeraten (77).
- Gängige Immunsuppressiva während der Schwangerschaft sind CNI, Corticosteroide und Azathioprin (78).
- Auch männliche Patienten nach Herztransplantation sollten auf Kinderwunsch angesprochen werden, da gerade bei der Behandlung mit Mycophenolsäure eine rechtzeitige Therapieumstellung erforderlich ist (90 Tage vor Zeugung, siehe Fachinformation).
- Eine effektive Kontrazeption nach Herztransplantation sollte erfolgen.
- Reiner Barrierschutz ist zur Kontrazeption nicht ausreichend sicher, wird jedoch zur Vermeidung der Übertragung von Krankheitserregern zusätzlich empfohlen.

8.6.3 Fetale Risiken:

- Es besteht ein Risiko der fetalen Exposition für potenziell teratogene Substanzen, zu denen sowohl Immunsuppressiva als auch Begleitmedikationen zählen. Die Medikation muss vor Eintritt der Schwangerschaft überprüft und angepasst werden.
- Folgen für den Feten können Frühgeburtlichkeit und Untergewicht sein. Malformationen und Fehlbildungen werden bei optimaler Medikamentenumstellung nicht häufiger beobachtet als in der gesunden Bevölkerung (79).
- Es besteht ein potentiell genetisches Risiko für die kardiale Grunderkrankung des Transplantierten; daher ist eine genetische Beratung bei Kinderwunsch ratsam.
- Es besteht für Mutter und Kind ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere kann es zu einer CMV-Reaktivierung kommen.
- Das Stillen wird aufgrund des Übertritts der Immunsuppressiva in die Muttermilch, insbesondere von Cyclosporin und Tacrolimus, nicht empfohlen.

Kernaussagen Schwangerschaft nach HTx



- In der Regel ist die Fertilität der Patienten nicht gestört
- Nach HTx sollte eine effektive Kontrazeption erfolgen
- Trotz möglicher Komplikationen bei Mutter und Kind nach HTx ist eine erfolgreiche Schwangerschaft und Entbindung möglich, wenn ein optimales Timing, eine engmaschige Überwachung und Therapieanpassungen in einem HTx-Zentrum in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit garantiert sind
- Eine genetische Beratung ist bei Kinderwunsch ratsam
- Das Stillen wird aufgrund des Übertritts der Immunsuppressiva in die Muttermilch nicht empfohlen

8.7 Sport nach HTx

Eine sportliche Betätigung ist dringend empfohlen. Insbesondere Sportarten mit hoher dynamischer Komponente. Nach HTx zeigt das neue Organ eine chronotrope Inkompetenz aufgrund der Denervierung (80). Dies wird aber nicht als Kontraindikation für Ausdauertraining und leichtes Krafttraining angesehen.

- Aerobes Training nach HTx hat einen positiven Effekt, insbesondere zur Prävention von Langzeit-Komplikationen wie arterieller Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus sowie zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (10).
- Durch intensives Intervalltraining wird im Vergleich zur bisher üblichen moderaten Trainingsmethode eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, gemessen am peakVO₂, und dem persönlichen Empfinden der Patienten erzielt (81–84). Auch bzgl. der Entwicklung einer TVP zeigt sich ein positiver Effekt (83).
- Vor intensiver sportlicher Belastung sollte die Sporttauglichkeit mittels Belastungsuntersuchungen attestiert werden. Cave: Die fehlende neuronale Rückkoppelung kann zu einem inadäquaten bis fehlenden Schmerzempfinden bei Ischämie führen.

Kernaussage Sport nach HTx



- Die Teilnahme am Schulsport-Unterricht und Vereinstraining wird empfohlen

8.8 Berufswahl

Aufgrund der Immunsuppression sollten Organtransplantierte Berufe mit erhöhter Infektionsgefährdung meiden. Des Weiteren sind Berufe mit Schichtdienst, erhöhter körperlicher Belastung und Gefährdungspotential nicht empfehlenswert.

8.9 Nachsorge

Für eine gute Prognose hinsichtlich Mortalität und Morbidität nach HTx ist auch die longitudinale ambulante Nachbetreuung entscheidend. Abhängig vom Abstand zur HTx können die Abstände zwischen den ambulanten Kontrollen langsam gestreckt werden. Hierbei ist intermittierend auch die Kontrolle beim

betreuenden Kinderkardiologen/Kardiologen sinnvoll. Die Kontrollen dienen der Überwachung der Transplantatfunktion, Optimierung der immunsuppressiven Therapie sowie der Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Dezidierte Nachsorgeprotokolle werden mit dem jeweiligen Transplantationszentrum abgesprochen. Dazu gehören in regelmäßigen Abständen Laborkontrollen, immunologische sowie infektiologische Kontrollen, um Komorbiditäten rechtzeitig zu entdecken und behandeln (Tabellen 5 und 6).

Abstand zur Entlassung nach HTx	Häufigkeit der ambulanten kardiologischen Kontrollen	Häufigkeit der ambulanten Kontrollen im HTx-Zentrum
1 – 2 Monate	Wöchentlich	Immer
3 – 5 Monat	Alle zwei Wochen	Mindestens alle 4 Wochen
6 – 12 Monate	Alle vier Wochen	Mindestens alle 3 Monate
> 13 Monate	Alle 3 Monate	Spätestens alle 3 - 6 Monate

Tabelle 5: Häufigkeit der Kontrollen in der (kinder)kardiologischen Ambulanz abhängig vom Abstand zur Transplantation

Untersuchung	Häufigkeit und Bemerkung
Basislabor (Blutbild, Elektrolyte, kardiale Marker, Eisenstatus)	bei jeder Kontrolle im HTx-Zentrum
Renale Retentionsparameter	- bei jeder Kontrolle im HTx-Zentrum - bei Niereninsuffizienz mindestens alle 3 Monate - mindestens alle 12 Monate Cystatin C, Bewertung mit GFR
Leberenzyme	bei jeder Kontrolle im HTx-Zentrum
Lebersyntheseparameter	bei Hinweis auf Leberfunktionsstörung
Schilddrüsenparameter	jährlich
PCR (EBV, CMV)	- in den erste 6 Monaten: alle 4 Wochen - nach 6 Monaten: alle 3 Monate

Serologie (optional)	▪ CMV ▪ EBV ▪ Toxoplasmose ▪ HSV
Impftiter (optional)	▪ Kontrolle nach Impfungen bzw. vor notwendigen Auffrischungsimpfungen
Donorspez. HLA-AK (DSA)	▪ im ersten Jahr im 1., 3., 6., 12. Monat ▪ dann jährlich, wenn positiv häufiger
Isoagglutinine (bei Z.n. AB0-inkompatibler HTx)	▪ in den ersten 2 Monaten wöchentlich ▪ nach 3 - 6 Monaten monatlich ▪ nach 7 - 24 Monaten alle 3-6 Monate ▪ > 24 Monate jährlich
Lipidprofil	▪ Alle 3 - 6 Monate
Nüchternblutzucker	▪ bei jeder Kontrolle ▪ HbA1c mindestens alle 12 Monate
Urinuntersuchung	▪ jährlich (Spontanurin zur Bestimmung der Albuminurie)
LZ-RR	▪ jährlich ▪ nach Änderung der Medikation: Kontrolle nach 6 Wochen
LZ-EKG	▪ jährlich
Abdomensonographie	▪ alle 6 Monate
Spiroergometrie	▪ jährlich
Dermatologie	▪ jährliche Hautkrebsvorsorge
Sozialdienst	• Beratung über sozialrechtliche Hilfen und Maßnahmen gemäß SGB I - XII, s. auch LL zur Rehabilitation
Psychologische Betreuung	▪ nach der HTx zunächst engmaschig, im Verlauf bedarfsorientiert

Tabelle 6: Empfohlene ambulante Verlaufskontrollen nach HTx

9. Literatur

1. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006. 2006.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Hear Lung Transplant* 2016;35:1 23.
3. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:608 621.
4. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first pediatric heart transplantation report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2018;37:1184 1195.
5. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Hear Lung Transplant* 2016;35:1185 1195.
6. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Hear Lung Transplant* 2017;36:1060 1069.
7. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;115:658 676.
8. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation-indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6:1080 1096.
9. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. In: Vol 29. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.*, 2010:717 727.
10. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. 2010.

11. Dobbels F, Damme-Lombaert RV, Vanhaecke J, Geest SD. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9:381 390.
12. Dew MA, Switzer GE, DiMartini AF, Matukaitis J, Fitzgerald MG, Kormos RL. Psychosocial assessments and outcomes in organ transplantation. *Prog Transplant* Aliso Viejo Calif 2000;10:239–59; quiz 260–1.
13. Drees G. Die psychosoziale Evaluation—das Leistungsgespräch. *Zeitschrift Für Herz- Thorax- Und Gefäßchirurgie* 2002;16:107 109.
14. Kröncke S, Greif-Higer G, Albert W, et al. [Psychosocial Evaluation of Transplant Patients - Recommendations for the Guidelines for Organ Transplantation]. *Ppmp - Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2018;68:179 184.
15. Annunziato RA, Fisher MK, Jerson B, Bochkanova A, Shaw RJ. Psychosocial assessment prior to pediatric transplantation: a review and summary of key considerations. *Pediatr Transplant* 2010;14:565 574.
16. Fung E, Shaw RJ. Pediatric Transplant Rating Instrument - a scale for the pretransplant psychiatric evaluation of pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:57 66.
17. Schmid C, Tjan TDT, Scheld HH. Techniques of pediatric heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53 Suppl 2:S141 5.
18. Mora BN, Huddleston CB. Heart transplantation in biventricular congenital heart disease: indications, techniques, and outcomes. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:92 101.
19. Khaghani A, Santini F, Dyke CM, Onuzu O, Radley-Smith R, Yacoub MH. Heterotopic cardiac transplantation in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:1042 8-discussion 1048-9.
20. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:31 55.
21. Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, et al. A Proposal for Early Dosing Regimens in Heart Transplant Patients Receiving Thymoglobulin and Calcineurin Inhibition. *Transplant Direct* 2016;2:e81 11.
22. Gajarski RJ, Blume ED, Urschel S, et al. Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy. *J Hear Lung Transplant Official Publ Int Soc Hear Transplant* 2010;30:299–308.
23. Ansari D, Höglund P, Andersson B, Nilsson J. Comparison of Basiliximab and Anti-Thymocyte Globulin as Induction Therapy in Pediatric Heart Transplantation: A Survival Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015;5.

24. Castleberry C, Pruitt E, Ameduri R, et al. Risk stratification to determine the impact of induction therapy on survival, rejection and adverse events after pediatric heart transplant: A multi-institutional study. *J Hear Lung Transplant* 2018;37:458 466.
25. Butts R, Davis M, Savage A, et al. Effect of Induction Therapy on Graft Survival in Primary Pediatric Heart Transplantation: A Propensity Score Analysis of the UNOS Database. *Transplantation* 2017;101:1228 1233.
26. Lammers AE, Roberts P, Brown KL, et al. Acute rejection after paediatric heart transplantation: far less common and less severe. *Transplant Int* 2010;23:38 46.
27. Lammers AE, Burch M, Brown KL, et al. ECLS for children with late (post-discharge) rejection after heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17:336 342.
28. Fine NM, Kushwaha SS. Recent Advances in Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Use in Heart and Lung Transplantation. *Transplantation* 2016;100:2558 2568.
29. Zuckermann A, Osorio-Jaramillo E, Aliabadi-Zuckermann AZ. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Heart. *Transplantation* 2018;102:S27 S29.
30. Sierra CM, Tan R, Eguchi J, Bailey L, Chinnock RE. Calcineurin inhibitor- and corticosteroid-free immunosuppression in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant* 2017;21:e12808.
31. Alsoufi B, Deshpande S, McCracken C, et al. Outcomes and risk factors for heart transplantation in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1455 62.e3.
32. Alsoufi B, Kanter K, McCracken C, et al. Outcomes and risk factors for heart transplantation in children with end-stage cardiomyopathy†. *Eur J Cardio-thorac* 2016;49:85 92.
33. Burchill LJ, Edwards LB, Dipchand AI, Stehlik J, Ross HJ. Impact of adult congenital heart disease on survival and mortality after heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2014;33:1157 1163.
34. Shah DK, Deo SV, Althouse AD, et al. Perioperative mortality is the Achilles heel for cardiac transplantation in adults with congenital heart disease: Evidence from analysis of the UNOS registry. *J Cardiac Surg* 2016;31:755 764.
35. Hollander SA, Chen S, Luikart H, et al. Quality of life and metrics of achievement in long-term adult survivors of pediatric heart transplant. *Pediatr Transplant* 2015;19:76 81.
36. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer H-H, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephro* 2010;5:703 708.

37. Gharbi C, Gueutin V, Izzedine H. Oedema, solid organ transplantation and mammalian target of rapamycin inhibitor/proliferation signal inhibitors (mTOR-I/PSIs). *Clin Kidney J* 2014;7:115 120.
38. Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, Kanter KR. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2005;24:63 66.
39. Chin C, Lukito SS, Shek J, Bernstein D, Perry SB. Prevention of pediatric graft coronary artery disease: atorvastatin. *Pediatr Transplant* 2008;12:442 446.
40. Greenway SC, Butts R, Naftel DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Hear Lung Transplant* 2016;35:457 465.
41. Moore DJ. New onset diabetes mellitus after heart transplantation in children is a common but potentially modifiable burden. *Pediatr Transplant* 2016;20:886 887.
42. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. 2017.
43. Winnicki E, McCulloch CE, Mitsnefes MM, Furth SL, Warady BA, Ku E. Use of the Kidney Failure Risk Equation to Determine the Risk of Progression to End-stage Renal Disease in Children With Chronic Kidney Disease. *Jama Pediatr* 2018;172:174 180.
44. Schubert S, Renner C, Hammer M, et al. Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients. *J Hear Lung Transplant* 2008;27:100 105.
45. Schubert S, Abdul-Khaliq H, Lehmkuhl HB, et al. Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant* 2009;13:54 62.
46. Epailly E, Albanell J, Andreassen A, et al. Proliferation signal inhibitors and post-transplant malignancies in heart transplantation: practical clinical management questions. *Clin Transplant* 2011;25:E475 86.
47. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:585 597.
48. Hofbauer GFL, Freiburger SN, Iotzova-Weiss G, Shafaeddin B, Dziunycz PJ. Organ transplantation and skin--principles and concepts. *Curr Probl Dermatol* 2012;43:1 8.
49. Löfdahl E, Rådegran G. Osteoporosis following heart transplantation and immunosuppressive therapy. *Transplant Rev* 2017;31:232 239.

50. Copeland H, Razzouk A, Beckham A, Chinnock R, Hasaniya N, Bailey L. Social framework of pediatric heart recipients who have survived more than 15 post-transplant years: A single-center experience. *Pediatr Transplant* 2017;21:e12853.
51. Antonini TN, Beer SS, Miloh T, Dreyer WJ, Caudle SE. Neuropsychological functioning in preschool-aged children undergoing evaluation for organ transplant. *Clin Neuropsychologist* 2017;31:352 370.
52. Antonini TN, Dreyer WJ, Caudle SE. Neurodevelopmental functioning in children being evaluated for heart transplant prior to 2 years of age. *Child Neuropsychol* 2018;24:46 60.
53. Brosig C, Pai A, Fairey E, Krempien J, McBride M, Lefkowitz DS. Child and family adjustment following pediatric solid organ transplantation: factors to consider during the early years post-transplant. *Pediatr Transplant* 2014;18:559 567.
54. Miller CA, Fildes JE, Ray SG, et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart* 2013;99:445 453.
55. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Hear Lung Transplant* 2017;36:117 131.
56. Lu W, Zheng J, Pan X, Sun L. Diagnostic performance of echocardiography for the detection of acute cardiac allograft rejection: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015;10:e0121228.
57. Anaya P, Elayi S-C. Old Dog, New Tricks-Usefulness of the ECG in Monitoring Acute Rejection Post Cardiac Transplantation. *The VAD Journal* 2015;1:1 4.
58. Lindblade CL, Chun DS, Darragh RK, Caldwell RL, Murphy DJ, Schamberger MS. Value of plasma B-type natriuretic peptide as a marker for rejection in pediatric heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2005;95:909 911.
59. Fitzsimons S, Evans J, Parameshwar J, Pettit SJ. Utility of troponin assays for exclusion of acute cellular rejection after heart transplantation: A systematic review. *J Hear Lung Transplant* 2018;37:631 638.
60. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Hear Lung Transplant* 2005;24:1710 1720.
61. Zinn MD, Wallendorf MJ, Simpson KE, Osborne AD, Kirklin JK, Canter CE. Impact of routine surveillance biopsy intensity on the diagnosis of moderate to severe cellular rejection and survival after pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2018;22:e13131.
62. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Hear Lung Transplant* 2018;37:537 547.

63. Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, et al. The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. *Transplant Rev* 2018;32:207 217.
64. McGovern E, Hosking MCK, Balbacid E, et al. Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Children and Adolescents After Cardiac Transplantation: Findings From the International Pediatric OCT Registry. *Jacc Cardiovasc Imaging* 2018.
65. Kindel SJ, Law YM, Chin C, et al. Improved Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy: A Multi-Institutional Analysis of Functional Parameters in Pediatric Heart Transplant Recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:547 557.
66. Kindel SJ, Pahl E. Current therapies for cardiac allograft vasculopathy in children. *Congenit Heart Dis* 2012;7:324 335.
67. Peng DM, Zhang Y, Rosenthal DN, et al. Impact of Heart Transplantation on the Functional Status of US Children With End-Stage Heart Failure. *Circulation* 2017;135:939 950.
68. Cousino MK, Schumacher KR, Rea KE, et al. Psychosocial functioning in pediatric heart transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant* 2018;22:e13110.
69. DeMaso DR, Kelley SD, Bastardi H, O'Brien P, Blume ED. The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2004;23:473 480.
70. Chinnock RE, Freier MC, Ashwal S, et al. Developmental outcomes after pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2008;27:1079 1084.
71. Anthony SJ. Quality of Life of Adolescents Following Heart Transplantation. Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy. 2011.
72. Fine RN, Becker Y, Geest SD, et al. Nonadherence consensus conference summary report. In: Vol 9. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.*, 2009:35 41.
73. Oliva M, Singh TP, Gauvreau K, VanderPluym CJ, Bastardi HJ, Almond CS. Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the U.S.A. *J Hear Lung Transplant* 2013;32:881 888.
74. Shellmer DA, Dabbs AD, Dew MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Tran* 2011;16:509 514.
75. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant* 2010;14:968 975.

76. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;38:318 325.
77. Macera F, Occhi L, Masciocco G, Varrenti M, Frigerio M. A New Life: Motherhood After Heart Transplantation. A Single-center Experience and Review of Literature. *Transplantation* 2018;102:1538 1544.
78. Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Cl Ob* 2014;28:1174 1187.
79. Dagher O, Laroussi NA, Carrier M, et al. Pregnancy after heart transplantation: a well-thought-out decision? The Quebec provincial experience - a multi-centre cohort study. *Transplant Int* 2018;31:977 987.
80. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and Heart Failure. 2003.
81. Dall CH, Snoer M, Christensen S, et al. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: a randomized crossover trial. *Am J Transplant* 2014;14:2391 2399.
82. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:3134 3142.
83. Nytrøen K, Rustad LA, Erikstad I, et al. Effect of high-intensity interval training on progression of cardiac allograft vasculopathy. *J Hear Lung Transplant* 2013;32:1073 1080.
84. Yardley M, Havik OE, Grov I, Relbo A, Gullestad L, Nytrøen K. Peak oxygen uptake and self-reported physical health are strong predictors of long-term survival after heart transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:161 169.
85. M N, F P. Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie. In: , :535–553.
86. Anthony SJ, Annunziato RA, Fairey E, Kelly VL, So S, Wray J. Waiting for transplant: physical, psychosocial, and nutritional status considerations for pediatric candidates and implications for care. *Pediatr Transplant* 2014;18:423 434.
87. Newton JD. How does the general public view posthumous organ donation? A meta-synthesis of the qualitative literature. *Bmc Public Health* 2011;11:791.
88. Maio G. Von der Gabe zur Bürgerpflicht? Zur gesetzlichen Regelung der Organspende. *Herder Korrespondenz* 2012;66:303–307.
89. Schaub F, Fischer-Fröhlich C-L, Wolf C, Kirste G. [Family approach--retrospective analysis of 6,617 donation requests]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1946 2013;138:2189–94.

Danksagung: Die Autoren danken der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Organtransplantation der DGPK, die sich bei der Erstellung der Leitlinie wesentlich eingebracht hat, um einen möglichst zentrumsübergreifenden Konsens in den Aussagen zu erarbeiten. Aktiv waren folgende Personen beteiligt: Becker, Kolja (Kiel), Birnbaum, Julia (München), Debus, Volker (Münster), Doll, Ulrike (Erlangen), Fischer, Marcus (München), Fleck, Thilo (Freiburg), Grafmann, Maria (Hamburg), Greil, Sabine (Wien), Grosser, Urte (Hannover), Halbfass, Julia (Erlangen), Lamers, Matthias (Beisitzer der PSAPKA*) (Bad Oeyenhausen), Lammers, Astrid (Münster), Mazhari, Nona (Gießen), Saur, Patrick (Heidelberg), Schöber, Martin (Erlangen), Schubert, Stephan (Berlin), Skrzypek, Susanne (Gießen), Steinmetz, Michael (Göttingen), Tirilomis, Theodoros (Göttingen), Volpers, Florence (Beisitzer der PSAPKA*) (München).

* PSAPKA: PsychoSozialer Arbeitskreis in der Pädiatrischen Kardiologie

Addendum 1

Listungsvoraussetzungen

Grundvoraussetzungen sind:

- Vollständige Diagnosen, inklusive weiterer Organerkrankungen (Komorbiditäten)
- Vollständige Liste aller - auch extrakardialer - Voreingriffe
- Auflistung der gesamten medikamentösen Therapie
- Abklärung hinsichtlich Drogen-, Nikotin- und Alkoholabusus
- Psychosoziale Evaluation und Begutachtung der Adhärenz
- Größe und Gewicht im Verlauf
- Dokumentation der Behandlungseffekte bezüglich Symptomatik, klinischen Status und Lebensqualität im Verlauf
- Standardisierte Erhebung der objektivierbaren körperlichen Belastbarkeit (wenn möglich Spiroergometrie)
- Herzkatheteruntersuchung (aktuelle Hämodynamik, bei Säuglingen nicht notwendig)
- Herzinsuffizienztherapie entsprechend Leitlinie ausgeschöpft
- Vorstellung in der Herzinsuffizienz-/HTx-Ambulanz

Die weitere Aufarbeitung und Indikationsstellung zur HTx erfolgt durch das Transplantationszentrum:

- Aktuelles Gewicht und Größe, ggf. Ernährungsberatung und -optimierung,
 - Kardiale Kachexie erhöht das Risiko einer HTx
 - Adipositas mit BMI >35 kg/m² erhöht das Risiko einer HTx
- Transversaler Herzdurchmesser, transversaler innerer Thoraxdurchmesser zur Beurteilung der maximalen Größe des Spenderorgans (Röntgen-Thoraxaufnahme, CT)
- Blutgruppenbestimmung (ABO)
- Alter <2 Jahre: ABO inkompatible Transplantation möglich, aktuelle Isohämagglutinin-Titer sind erforderlich
- HLA-Antikörper-Screening, Identifikation von Hochrisiko-Antigenen (während einer längeren Listungsphase ggf. alle 3 Monate wiederholen)
- Gegebenenfalls Desensibilisierungstherapie erwägen

- Aktuelle Aufarbeitung von Blutchemie und Serologie (s. Tab. 6)
- Erhebung des Impfstatus: Lebendimpfungen können unter Immunsuppression nicht durchgeführt werden (Varizellen, Masern!)
- Einverständnis von Eltern und Kind: mehrfache ergebnisoffene Aufklärungsgespräche mit Klärung von Motivation, Erwartung und Haltung zur Transplantation, formelle Einwilligungserklärung
- Bei Empfängern ≥ 16 Jahre: Bestimmung des Knochenalters
- Weitergehende apparative Diagnostik (s. Tab. 6)

Vorstellung im lokalen HTx-Board mit Beschlüssen zur Evaluierung und Listung sowie während der Wartezeit Beschlüsse bei klinischer und/oder psychosozialer Änderung der Voraussetzungen

Addendum 2

Psychologische und psychosoziale Evaluation vor Herztransplantation in der pädiatrischen Kardiologie

Eine psychosoziale Erhebung und Begutachtung des Patienten, der Familie und des sozialen Umfelds sollte wiederholt, routinemäßig und bereits frühzeitig vor der Listung erfolgen (15).

Die Identifikation von Risikofaktoren im Rahmen der psychosozialen Evaluation ermöglicht die Auswahl psychotherapeutischer und psychosozialer Interventionen zur Modifikation dieser Risikofaktoren, sodass sich die Aussichten auf einen Transplantationserfolg erhöhen. Probleme in der Compliance und der Tragfähigkeit des sozialen Umfelds dienen nicht dem Zweck des Ausschlusses möglicher Transplantationskandidaten (15). Kontraindikationen zur Transplantation sollten seltenen Ausnahmen vorbehalten werden (z.B. dauerhafte fehlende Zustimmung eines Patienten und dessen Erziehungsberechtigter) und werden i.d.R. nur in Bezug auf Erwachsene vor HTx angeführt (14, 15).

Die Ergebnisse der psychosozialen Evaluation sind in einem Gutachten festzuhalten. Dieses ist im Rahmen der interdisziplinären Transplantationskonferenz durch den Untersucher vorzustellen und interdisziplinär zu besprechen.

Schlechter familiärer Zusammenhalt und schlechte soziale Strukturen gelten bisher als sicherste festgestellte Risikofaktoren für Non-Compliance und Komplikationen bei HTx im Kindesalter (53, 74). Daher zielen Interventionen insbesondere auf die Stärkung erzieherischer Kompetenzen, von Alltagsroutinen, die Einführung von Hilfen und der Abstimmung zum Management der Krankheit zwischen den Bezugspersonen ab. Außerdem spielt die nachhaltige Stärkung des emotionalen Empfindens und der Einbezug der Eltern in die Diagnostik und den therapeutischen Prozess eine herausragende Rolle (85). Des Weiteren erfolgt im multiprofessionellen Behandlungsteam ein kontinuierlicher Austausch über die Umsetzung eingeleiteter oder empfohlener Maßnahmen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der extremen Belastung und erhöhten Vulnerabilität während der Wartezeit von großer Bedeutung (86). Die Maßnahmen werden einer fortlaufenden Reevaluation zugeführt und gegebenenfalls modifiziert.

Hinsichtlich der notwendigen Qualifikation der Untersucher ist neben der psychodiagnostischen Expertise auch das erforderliche transplantationsspezifische Fachwissen von großer Bedeutung. Die eigenständige Evaluation erfolgt durch psychologische Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten,

Psychologen (Diplom oder M.Sc.) mit mehrjähriger Berufserfahrung im Bereich der Transplantationsmedizin (> 3 Jahre), Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapieerfolgen (14).

Zentrale Inhalte der psychologischen Evaluation vor HTx sind wie folgt (15, 16):

- Krankheitsverständnis, Erwartungen an die Transplantation, weiterer Informationsbedarf
- Sozioökonomische Rahmenbedingungen
- Familiärer Zusammenhalt, Interaktionen zwischen Bezugspersonen, erzieherische Kompetenzen
- Soziale Einbindung und Unterstützung
- Erfassung individueller und familiärer Ressourcen
- Psychischer Befund und Exploration der psych. Gesundheit (z.B. ICD-10 Diagnosen, Suizidalität, Drogenabusus)
- Kognitive Entwicklung
- Krankheitsverhalten und bisherige Adhärenz, Gesundheitsfürsorge
- Aufklärung über die Möglichkeit eines anonymisierten Dankeschreibens an Angehörige des Spenders

Die psychologische Evaluation sollte möglichst frühzeitig (bereits vor der Listung) und im Klinikum, das die Transplantation durchführt, stattfinden; sie erfolgt mittels:

- Interview bzw. Interviewleitfäden: Hierzu sollte das klinische, teilstrukturierte Interview der PSAPKA e.V. „Die psychologische Evaluation und die Begutachtung der Adhärenz vor Herztransplantation in der pädiatrischen Kardiologie, 2019“ als Vorlage verwendet werden.
- Verhaltensbeobachtung z.B. der Interaktion zwischen Bezugspersonen und Kind
- Ggf. psychodiagnostische Testverfahren
- Ggf. standardisierte Fragebögen (Speziell für den pädiatrischen Bereich: P-TRI: Pediatric Transplant Rating Instrument oder z.B. „TERS“ Transplant Evaluation Rating Scale (16)

Aufklärungspraxis und ethische Erwägungen im Umgang mit dem Spender:

Eine gute und ehrliche Aufklärungspraxis gegenüber der Spenderfamilie ist vorweggenommener Schutz vor moralischen Bedenken, Schuldgefühlen und Ambivalenz des Empfängers und seiner Familie. So sind in der Gesellschaft die zwei wichtigsten und am weitesten verbreiteten Vorbehalte gegenüber einer Organtransplantation das Gefühl des Verlustes der körperlichen Integrität und die Vermutung von unethischen Organentnahmepraktiken (87).

Der Empfänger wird mit dem fremden Organ besser leben können, wenn er sich ganz sicher ist, dass der Spender bzw. die Familie ihm das Organ vollkommen freiwillig und als Akt der Nächstenliebe überlassen hat (88, 89). Die zustimmende Familie muss davon ausgehen, dass der Spender bzw. dessen Angehörige sich nicht nur aus freien Stücken, sondern auch im Bewusstsein aller Implikationen, die in Bezug auf den Hirntod bestehen, sich für die Spende entschieden hat (88): Dies betrifft:

- den respektvollen und liebevollen Umgang, sowie die unvoreingenommene und ergebnisoffene Aufklärungspraxis gegenüber der potentiellen Spenderfamilie.
- dass der Prozess des Sterbens nicht ungehindert stattfindet, sondern Vitalität mit integrierten körperlichen Funktionen weiterhin durch intensivmedizinische Maßnahmen erhalten bleibt.
- das Bewusstsein, dass die Angehörigen den Sterbenden beim Ableben aufgrund der operativen Organentnahme nicht begleiten können.
- dass Hirntod als eine kontext- bzw. situationsbezogene Definition (irreversibles Koma als Kriterium für Tod, Harvard ad Hoc Committee on Brain Death, 1968) von Tod, neben anderen existierenden Definitionen zu verstehen ist.
- ethische Gesichtspunkte entsprechend des engen und erweiterten Zustimmungsrechtes.
- die volle Achtung und Würde des Menschen, dem die Organe entnommen werden, auch bei der Explantation.

Addendum 3

Arzneimittelinteraktionen

Immun-suppressivum	Wechselwirkung		
	Spiegelanstieg	Spiegelabfall	Weitere Effekte
Tacrolimus	<u>Stark ausgeprägte Wechselwirkung:</u> - Antimykotika (Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol) - Makrolid-Antibiotikum (Erythromycin) - HIV-Proteasehemmern - HCV-Proteaseinhibitoren - Grapefruit	<u>Stark ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> - Antibiotikum (Rifampicin) - Hydantoin-Derivat (Phenytoin) - Barbiturat (Phenobarbital) - Johanniskraut	<u>Verschlechterung der Nierenfunktion:</u> - Immunsuppressivum (Ciclosporin) - Antibiotika (Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim) - nichtsteroidale Antiphlogistika - Virostatikum (Ganciclovir, Aciclovir) - Antimykotikum (Amphotericin B)
	<u>Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> - Antibiotika (Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin) - Calciumantagonisten (Nifedipin, Nocardipin, Diltiazem, Verapamil) - Antiarrhythmikum (Amiodaron) - Androgen (Danazol) - Estrogen (Ethinylestradiol) - Protonenpumpeninhibitor (Omeprazol) - Antidepressivum (Nefazodon) - pflanzliche Heilmittel, die Extrakte der Schisandra sphenanthera enthalten	<u>Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden (Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen oder senken)	
	<u>Potential Wechselwirkungen möglich:</u> - Dopamin-D2-Agonist (Bromocriptin) - Kortison - Sulfon (Dapson) - Mutterkornalkaloid (Ergotamin) - Kontrazeptivum (Gestoden, Norethisteron) - Lokalanästhetikum (Lidocain) - Benzodiazepin (Midazolam) - Hydantoin (Mephenytoin) - Imidazol (Miconazol) - Calciumantagonist (Nilvadipin) - Antiarrhythmikum (Chinidin) - Estrogenrezeptormodulator (Tamoxifen) - Makrolidantibiotikum (Troleandomycin) - nicht-steroidale Antiphlogistika - orale Antikoagulantien	<u>Potentielle Wechselwirkungen:</u> - Antikonvulsivum (Carbamazepin) - Analgetikum (Metamizol) - Antibiotikum (Isoniazid)	

	• orale Antidiabetika • Prokinetikum (Metoclopramid) • Histamin-H2-Rezeptor-Antagonist (Cimetidin) • Antazida (Magnesium-Aluminium-Hydroxid)		
Ciclosporin	<u>Ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin) • Antimykotika (Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol) • Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem (bei Dosen von 90mg/Tag)) • HCV-Proteaseinhibitor (Telaprevir) • Antiarrhythmikum (Amiodaron) • Androgen (Danazol) • Grapefruit	<u>ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antibiotikum (Rifampicin) • Synthetisches Analogon zu Somatostatin (Octreotid)	<u>Verschlechterung der Nierenfunktion:</u> • Antibiotika (Erythromycin, Aminoglykoside (einschließlich Gentamicin Tobramycin), Ciprofloxacin, Vancomycin Trimethoprim (+Sulfamethoxazol) • Antiarrhythmikum (Amiodaron) • Antimykotikum (Amphotericin B) • Fibratsäurederivate (z. B. Bezafibrat Fenofibrat) • Nichtsteroidale Antiphlogistika • Zytostatika (Mephalan, Methotrexat) • Histamin-H2-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin) • Immunsuppressivum (Tacrolimus)
	<u>Wechselwirkung:</u> • Makrolid-Antibiotikum (Azithromycin) • Calciumantagonist (Nicardipin) • Prokinetikum (Metoclopramid) • orale Kontrazeptiva • Methylprednisolon (hoch dosiert) • Xantinoxidase-Inhibitor (Allopurinol) • Cholinsäure und Derivate • HIV-Proteaseinhibitoren • Proteinkinaseinhibitor (Imatinib) • Colchicin-Alkaloid (Colchicin) • Antidepressivum (Nefazodon)	<u>Wechselwirkungen:</u> • Barbiturate • Antikonvulsivum (Carbamazepin, Oxcarbazepin) • Hydantoin-Derivat (Phenytoin) • Antibiotikum (Nafcillin, intravenöses Sulfadimidin) • Orlistat • Johanniskraut • Thrombozytenaggregationshemmer (Ticlopidin) • Urikosurikum (Sulfinpyrazon) • Antimykotikum (Terbinafin) • Endothelin-Rezeptorantagonist (Bosentan)	
Everolimus	<u>Stark ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antimykotikum (Ketoconazol)	<u>Stark ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antibiotikum (Rifampicin)	
	<u>Potentiell stark ausgeprägte Wechselwirkungen:</u>	<u>Potentiell stark ausgeprägte Wechselwirkungen:</u>	

	• Antimykotika (Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol) • Antibiotika (Telithromycin, Clarithromycin) • Antidepressivum (Nefazodon) • HIV-Proteaseinhibitoren , (Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir)	• Johanniskraut	
	<u>Ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antibiotikum (Erythromycin) • Proteinkinaseinhibitor (Imatinib) • Calciumantagonist (Verapamil) • Immunsuppressivum (Ciclosporin oral)	<u>Potentiell ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Tuberkulostatikum (Rifabutin) • Antikonvulsivum (Carbamazepin) • Hydantoin-Derivat (Phenytoin) • Barbiturat (Phenobarbital) • Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Efavirenz, Nevirapin)	
	<u>Potentiell ausgeprägte Wechselwirkungen:</u> • Antimykotikum (Fluconazol) • Calciumantagonist (Diltiazem, Nifedipin) • Antiarrhythmikum (Dronedaron) • HIV-Proteaseinhibitoren (Amprenavir, Fosamprenavir) • Grapefruit		
Mycophenol-säure/ Mycophenolat-mofetil	<u>Wechselwirkungen:</u> • Virostatika (Aciclovir, Ganciclovir) • Antimykotikum (Isavuconazol)	<u>Wechselwirkungen:</u> • Magnesium- und Aluminium-haltige Antazida • Protonenpumpeninhibitoren • Immunsuppressivum (Ciclosporin) • Antibiotikum (Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure, Rifampicin) • Phosphatbinder (Sevelamer)	
	<u>Potentielle Wechselwirkungen:</u> • Urikosurikum (Probenecid)	<u>Potentielle Wechselwirkungen:</u> • Gallensäuren-bindende Arzneimittel und Colestyramin • Sartan (Telmisartan)	

Azathioprin	<u>Wechselwirkungen:</u> • Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol) • Aminosalicylsäure-Derivate (Olsalazin, Mesalazin, Sulfasalazin)		<u>Verstärkte Myelosuppression:</u> • Aminosalicylsäurederivate (Olsalazin, Mesalazin, Sulfasalazin) • ACE-Hemmer • Antibiotikum (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) • Histamin-H2-Rezeptor-Antagonist (Cimetidin) • Nichtsteroidale Antiphlogistika (Indometacin)
	<u>Potentielle Wechselwirkungen:</u> • Diuretikum (Furosemid)		

Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit

Addendum 4

Zielspiegel Tacrolimus (Tac) und Everolimus (Eve) in ng/ml, Zeiten in Monaten nach HTx.

Patientenassoziierte Faktoren können individuelle Abweichungen notwendig machen

Die Zielspiegel sind nur als Orientierung zu sehen; es ist immer Rücksprache mit dem betreuenden HTx-Zentrum zu halten. Spiegel sind individuell auf den Patienten zugeschnitten und abhängig von der Bestimmungsmethode.

Tacrolimus + Mycophenolsäure		
0 – 3 Monate	10-15 (mit Induktion ev. niedriger)	
4 – 6 Monate	8 – 12	
7 – 12 Monate	8 – 10	
13 -24 Monate	6 – 8	
> 24 Monate	4 – 8	
Tacrolimus + Everolimus		
0 - 3 Monate	Tac 7- 10	Eve 6 - 8
4 – 6 Monate	Tac 6 – 8	Eve 6 – 8
7 – 12 Monate	Tac 5 – 8	Eve 5 – 8
13 – 24 Monate	Tac 4 – 6	Eve 4 – 6
> 24 Monate	Tac 3 – 5	Eve 3 – 5

Addendum 5

Zielspiegel für Cyclosporin (CyA): je nach Labormethode 20% Abweichung möglich, Standardmethode Massenspektrometrie) in µg/l;

Zielspiegel für Everolimus (Eve) in ng/ml,

Zeiten in Monaten nach HTx. C0: Medikamentenspiegel vor Gabe,

C2: Medikamentenspiegel 2 Stunden nach Gabe

Cyclosporin A + Mycophenolsäure		
	C0	C2
0 – 3 Monate	200 – 250	800 - 1200
4 – 6 Monate	150 – 200	700 - 900
7 – 12 Monate	100 – 150	>600
>12 Monate	75 – 100	>600
Cyclosporin A + Everolimus		
0 – 3 Monate	CyA 130 – 180	Eve 5 - 8
4 – 12 Monate	CyA 100 – 140	Eve 5 – 8
13 - 24 Monate	CyA 70 - 120	Eve 4 - 6
> 24 Monate	CyA 50 - 100	Eve 3 - 5

Addendum 6

Hygienemaßnahmen und Ernährung:

Vorbemerkungen:

Die hier beschriebenen Hygienemaßnahmen sind als Leitfaden zu sehen. Viele Details in diesem Bereich müssen patientenabhängig und unter Berücksichtigung der eingenommenen Immunsuppression entschieden werden. Fehlende Aspekte und Detailfragen sind daher immer mit dem jeweiligen Transplantationszentrum zu klären.

Im Folgenden werden verschiedene Phasen der Immunsuppression unterschieden: Unter der „Quarantäne-Phase“ wird der Zeitabschnitt der Hyperimmunsuppression (sei es im Frühstadium nach Transplantation oder zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. im Rahmen einer Steroidstoßtherapie, Induktionstherapie, schweren Granulo-, Lymphopenie) verstanden. Während dieses Abschnitts gelten besonders strenge Hygienemaßnahmen. Das behandelnde Transplantationszentrum legt die Dauer dieser Phase fest.

Die Phase der ‚intensiven Immunsuppression‘ ist der Zeitraum nach der „Quarantäne-Phase“ bis zur Reduktion der Dosis der Dauerimmunsuppression (üblicherweise 6 Monate, Dauer jedoch ebenfalls vom behandelnden Zentrum individuell festzulegen)

Die beschriebenen Hygienemaßnahmen - insbesondere nach der Quarantänephase - sollen nur der Orientierung dienen, jedoch nicht als verbindliche Hygienemaßregeln festgelegt werden. Denn die durch einen normalen Alltag gewonnene Lebensfreude kann sich auch positiv auf die Funktionstüchtigkeit des Spenderorgans auswirken, während übertriebene Vorsicht zur Ausgrenzung und Ängstlichkeit und schließlich zur Non-Compliance führen kann.

1) Hygienemaßnahmen:

a) Stationäre Patienten in der Quarantänephase (Definition. s.o.):

- Bezüglich allgemeiner Richtlinien wird auf die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen

Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ (Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:357–388) als **Mindestanforderung** verwiesen.

- Ergänzungen zu diesen Richtlinien erfolgen zentrumsspezifisch, da die jeweiligen Vorgaben sehr von Phase und Intensität der Immunsuppression abhängig sind.
- Bei Unterbringung in einer anderen Klinik ist in diesen Fragen stets mit dem transplantierenden Zentrum Rücksprache zu halten.

b) Stationäre Patienten außerhalb der Quarantänephase:

- Vorgehen entsprechend den Empfehlungen für ambulante Patienten (s. c).

c) Ambulante Patienten:

- Wohnung:
 - Allgemein reichen gründliche Haushaltshygienemaßnahmen. Es sind keine desinfizierenden Reinigungsmittel erforderlich.
 - Das Kinderzimmer sollte vor der Entlassung aus dem Krankenhaus nach Quarantänephase gründlich gereinigt werden.
 - In der Wohnung dürfen kein Schimmelbefall, keine Feuchte und keine Baustelle in den Nutzräumen bestehen.
 - In der Wohnung sollen mindestens zwei Wohnräume zur Verfügung stehen, damit der Patient bei Erkrankung von Familienmitgliedern separiert werden kann.
 - Im gesamten Wohnbereich sollte in der Phase der intensiven Immunsuppression auf Topfpflanzen mit Erde verzichtet werden.
 - Im Schlafzimmer sollte lebenslang auf Topfpflanzen verzichtet werden.
- Haustiere:
 - In den Phasen intensiver Immunsuppression sollte der Kontakt zu Haustieren und deren Utensilien vermieden werden, da Tiere über ihre Haut, ihren Speichel und ihre Exkremente Überträger von Krankheitserregern und Parasiten sein können.
 - Insbesondere Patienten mit negativer Toxoplasmose-Serologie sollten in der Phase intensiver Immunsuppression keinen Kontakt zu Katzen und Vögeln haben.

- Nach der Phase der intensiven Immunsuppression können Haustiere gehalten werden, wenn das Tier gut gepflegt ist, regelmäßig tierärztlich untersucht und entwurmt ist.
- Das Saubermachen von Katzentoilette, Vogelkäfig, Kaninchenstall, Aquarium etc. darf nicht durch den Patienten erfolgen.
- Nach der Phase der intensiven Immunsuppression ist Reiten erlaubt, solange der Stall nicht betreten wird und das Tier nicht vom Transplantierten gesäubert wird.
- Grundsätzlich ist ein Aufenthalt in Ställen dringend zu vermeiden.
- Öffentlichkeit:
 - Größere Menschenansammlungen (z.B. Konzerte) sowie öffentliche Verkehrsmittel sind in der Phase der intensiven Immunsuppression (s.o.) zu meiden.
 - Nach der Phase der intensiven Immunsuppression ist Schwimmen sowohl im Freibad als auch im Hallenbad, in Seen oder im Meer erlaubt. Fließende Gewässer sind zu bevorzugen. Es sollte auf die aktuellen Bewertungen der Wasserqualität geachtet werden.
 - Nach der Quarantänezeit (in Rücksprache mit dem behandelnden Transplantationszentrum), spätestens nach der Phase der intensiven Immunsuppression können Kinderkrippe, Kindergarten oder Schule besucht werden. Das Tragen eines Mundschutzes ist nicht erforderlich. Die Erzieher, Klassenleiter und Mitschüler sollten – das Einverständnis des Patienten beziehungsweise der Eltern vorausgesetzt – über die Erkrankung des Kindes informiert werden. Bei Auftreten von Varizellen oder anderen hochkontagiösen Infektionskrankheiten in dem Kindergarten/der Schule (Masern, Röteln) müssen die behandelnden Ärzte über die Eltern umgehend informiert werden, da gegebenenfalls eine entsprechende Postexpositionsprophylaxe eingeleitet werden muss. Durch Rücksprache mit dem Transplantationszentrum in diesen Fragen sollen insbesondere auch Fehlzeiten vermieden werden.

2) Küchenhygiene und Ernährung:

- Küchenhygiene:

- Beim Zubereiten von Speisen Armbänder, Uhren, Ringe ablegen und sorgfältige Nagel- und Händehygiene mit Seife beachten. Nur in besonderen Fällen (z.B. Familienmitglied kontagiös erkrankt) ist eine Händedesinfektion erforderlich.
- Möglichst kleinste Packungseinheiten wählen. Lebensmittel getrennt aufbewahren und bald verbrauchen.
- Arbeitsutensilien und Flächen vor allem nach Zubereitung von gefährdenden Lebensmitteln (wie z.B. rohes Fleisch, roher Fisch) sofort spülen und eine sorgfältige Händehygiene durchführen. Für Fisch/Fleisch und Obst/Gemüse sollten jeweils getrennte Schneidebretter verwendet werden.
- Geschirr- und Handtücher häufig wechseln und bei mindestens 60°C waschen.
- Geschirrtücher nicht zum Händetrocknen oder für Arbeitsflächen benutzen.
- Häufiges Austauschen von feuchten Spülschwämmen (Bakterienbrut).
- Verwendung desinfizierender Reinigungsprodukte / Waschzusätze nicht erforderlich
- Gründliches Reinigen von Spülbecken, Tischen und Arbeitsflächen vor und nach Zubereitung der Speisen.
- Regelmäßiges Leeren, Waschen und Trocknen von Mülleimern (Kompostsammler!). Dies soll nicht durch den Patienten erfolgen. Mülleimer und Kompostsammler sollten mit einem Deckel versehen sein.
- Der Kühlschrank sollte auf <5°C kühlen. Verdorbene Nahrungsmittel sofort entsorgen und Gerät gut reinigen

- Ernährung:

- **Lebenslang** sollte wegen der Gefahr einer schweren Infektion auf **rohe Eier, Rohmilch, Rohmilchprodukte, Schimmelkäse, rohes Fleisch und rohen Fisch** verzichtet werden. **Eier, Fleisch und Fisch** dürfen nur gut durchgegart, Milchprodukte dürfen nur pasteurisiert verzehrt werden.

- **Lebenslanger** Verzicht auf **Grapefruit und grapefruihaltige Produkte sowie Sternfrucht** auf Grund einer ausgeprägten Interaktion mit den Immunsuppressiva und damit der Gefahr eines massiven Spiegelanstiegs.
- In der Quarantänezeit sollten **Obst und Gemüse** nur geschält oder gekocht verzehrt werden, danach nur nach sorgfältigem Waschen. Auswärts (Restaurant) ist bei rohem Obst und Gemüse besondere Vorsicht geboten.
- Auf **frische Nüsse** sollte **lebenslang** verzichtet werden. Geröstete, gebackene und industriell verarbeitete Nüsse dürfen verzehrt werden.
- **Müsli** sollte weder Nüsse noch Trockenfrüchte enthalten; es sollte in kleinen Packungen gekauft und rasch verzehrt werden. Offenes Müsli, das man sich in den Läden selber mischen kann, sollte vermieden werden.
- **Tee** sollte nur mit frisch kochendem Wasser aufgebrüht und mehrmals am Tag frisch zubereitet werden.
- Nur industriell hergestelltes und abgepacktes **Eis** sollte verzehrt werden.
- **Honig** sollte nur industriell hergestellt und in kleinen Portionen abgepackt verzehrt werden.
- **Trinkwasser** zu Hause muss nicht abgekocht werden.

Erstveröffentlichung:

11/2019

Nächste Überprüfung geplant:

11/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online