



© kalewa / shutterstock.com

Dr. Michael Eckhard¹, Dr. Christoph Dieterle², Prof. Dr. Mathias Brendel³,
 Prof. Dr. Reinhard G. Bretzel¹, Prof. Dr. Rüdiger Landgraf²
¹Giessen, ²München, ³Dresden

Wenn der Zucker das neue Organ angreift

Das Wichtigste zum Posttransplantationsdiabetes

Zusammenfassung

Relativ häufig tritt nach einer Transplantation ein Diabetes mellitus auf. Die Bedeutung dieses Posttransplantationsdiabetes wird oft unterschätzt. Er erhöht sowohl die Mortalität als auch die Rate an Transplantatversagen signifikant. Die Störung des Glukosestoffwechsels wird häufig erst spät entdeckt. Dabei ist ein frühzeitiges, konsequentes Eingreifen nötig, um Komplikationen zu reduzieren. Bereits vor der Aufnahme auf eine Transplantationswarteliste sollte ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Die Therapie orientiert sich an den Leitlinien für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2. Ergänzend stehen transplantationspezifische Möglichkeiten zur Verfügung, die aber nur in enger Absprache von Hausarzt, Diabetologen und Transplantationsmediziner gewählt werden sollten. Der vorliegende Beitrag erläutert die pathogenetischen Besonderheiten des Posttransplantationsdiabetes sowie das diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Schlüsselwörter

Posttransplantationsdiabetes – „New-onset diabetes after transplantation“ – Oraler Glukosetoleranztest – Transplantationsassoziierte Hyperglykämie – Immunsuppression

CME 2011 · 8(6): 57–64 · DOI 10.1007/s11298-011-1001-4 · © Springer-Verlag 2011



CME.springer.de/CME
Kostenlos teilnehmen
bis 20.09.2011

Die Teilnahme an der Fortbildungseinheit „Posttransplantationsdiabetes“ ist bis zum 20.09.2011 kostenlos. Danach ist die CME-Teilnahme über ein Abonnement oder CME-Tickets möglich. Weitere Informationen finden Sie auf CME.springer.de/CME

Nach Organtransplantationen kann ein Diabetes mellitus neu auftreten

Die Betroffenen sind durch die diabetesspezifischen mikrovaskulären Komplikationen zusätzlich gefährdet

Fast 30% der Patienten nach Nierentransplantation entwickeln innerhalb der ersten sechs Monate einen Diabetes

Nach Organtransplantationen kann ein Diabetes mellitus neu auftreten. Er wird als Posttransplantationsdiabetes mellitus (PTDM) oder „New-onset-Diabetes“ nach Organtransplantation (NODAT) bezeichnet. Dieser Diabetes beeinflusst sowohl die Transplantatfunktion als auch das Patientenüberleben. Seine Bedeutung wird oft unterschätzt.

Definition

Nach den gültigen Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der International Diabetes Federation bestehen verschiedene Grade des gestörten Glukosestoffwechsels:

- gestörte Nüchternglukose („impaired fasting glucose“, IFG),
- gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“, IGT),
- manifester Diabetes mellitus.

Ein Posttransplantationsdiabetes ist eine entsprechende diabetische Stoffwechsellage, die erstmals nach einer Organtransplantation auftritt.

Klassifikation

Der Posttransplantationsdiabetes wird als Diabetes mellitus Typ 3E klassifiziert. In der ICD 10 gibt es dafür die Kodierung E13.x, während Diabetes mellitus Typ 1 mit E10.x und Diabetes mellitus Typ 2 mit E11.x kodiert wird.

Epidemiologie

Die Inzidenz des Posttransplantationsdiabetes liegt zwischen 2% und 53% [5]. Die Angaben variieren stark, da das Krankheitsbild bislang nicht einheitlich definiert ist. Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass fast 30% der Patienten nach Nierentransplantation innerhalb der ersten sechs Monate einen Posttransplantationsdiabetes entwickeln (■ Tab. 1). In einer eigenen Studie waren sogar etwa 55% der Patienten nach drei Monaten davon betroffen [7].

Der Posttransplantationsdiabetes ist ein **eigenständiger Risikofaktor** für die erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit transplantierter Patienten. Nierentransplantierte haben ohnehin ein 6-fach erhöhtes Risiko, an ischämischen Herzerkrankungen zu versterben. Bei einem zusätzlichen Posttransplantationsdiabetes steigt dieses auf das 20-Fache. Die

kardiovaskuläre Mortalität ist nicht erst bei manifestem Diabetes, sondern bereits bei gestörter Glukosetoleranz oder Nüchternglukose erhöht.

In einer prospektiven Studie wurden 201 Patienten nach Nierentransplantation untersucht. Bestimmt wurde u. a. die kumulative 8-Jahres-Inzidenz für schwere kardiale Ereignisse. Sie betrug bei Patienten ohne Diabetes 7%, bei Patienten mit Posttransplantationsdiabetes 21% und bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes 20% (Hazard Ratio 3,27; 95%-Konfidenzintervall 1,22–8,80; p=0,019). Das Achtjahresüberleben lag in den jeweiligen Patientengruppen bei 80%, 63% und 29% [13].

Der Posttransplantationsdiabetes wird häufig nur als harmloses, kurzzeitiges Problem eingeschätzt. Er stellt jedoch ein dauerhaftes Risiko dar. In einer zweijährigen Nachbeobachtung wurde festgestellt, dass sich eine initial gestörte Glukosetoleranz bei 63% der Patienten zu einem Posttransplantationsdiabetes entwickelte. Die Betroffenen sind durch die diabetesspezifischen mikrovaskulären Komplikationen zusätzlich gefährdet.

Pathogenese

Wenn der Glukosestoffwechsel bereits vor der Transplantation gestört war, ist das Risiko für einen Posttransplantationsdiabetes signifikant erhöht. Dazu tragen transplantationspezifische Faktoren bei, vor allem die diabetogenen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie. Dabei sind sowohl der Wirkstoff als auch der erzielte Blutspiegel von Bedeutung. Möglicherweise spielen auch Interaktionen der Medikamente mit den regenerativen Mechanismen der β -Zell-Plastizität eine Rolle, tierexperimentell wurde dies z. B. für Sirolimus und Tacrolimus gezeigt [19]. Aber auch aktive Infektionen erhöhen nachweislich das Diabetesrisiko. Eine

Tab. 1 Häufigkeit eines Posttransplantationsdiabetes

| Art der Transplantation | Häufigkeit eines Posttransplantationsdiabetes (%) |
|-------------------------------|---|
| Nierentransplantation [18] | 2,0–53 (30) |
| Herztransplantation [14] | 1,8–27 |
| Lebertransplantation [15] | 7,2–27 |
| Lungentransplantation [20] | 35,4 |
| Stammzelltransplantation [12] | 60 |

Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) hat ein relatives Risiko von 1,36 für einen Posttransplantationsdiabetes. Eine Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV) steigert das Risiko um 19% [9][24]. Daneben entwickeln Empfänger eines Nierentransplantats mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung dreimal häufiger einen Posttransplantationsdiabetes ([7], **Tab. 2**).

Immunsuppression

Kortikosteroide

Kortikosteroide wurden als eine der ersten Immunsuppressiva bei Nierentransplantation eingesetzt. Schon bald zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Posttransplantationsdiabetes, was zur Bezeichnung Steroiddiabetes führte. Die langfristige Gabe von Kortikosteroiden verursacht zahlreiche dosisabhängige Nebenwirkungen, z. B. Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes mellitus und Osteoporose. In vitro wurde eine direkte β -Zell-Toxizität nachgewiesen, tierexperimentell auch in vivo. Dexamethason reguliert die Expression des Glukosetransportproteins Typ 2 (GLUT 2) in der Zellmembran herunter. Gleichzeitig inhibiert es die Insulinsekretion in β -Zellen. Pathogenetisch steht bei einem Steroiddiabetes wohl die Insulinresistenz im Vordergrund. Diese zeigt sich u. a. in einer erhöhten hepatischen Glukoseproduktion sowie einer verminderten Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe. Ursachen sind vermutlich eine verminderte Bindung an Insulinrezeptoren und intrazelluläre Postrezeptordefekte.

Nach Pankreastransplantation wurden Patienten untersucht, die zur Immunsuppression niedrig dosiertes Prednisolon (5 mg/Tag) erhielten. Um die Glukose-Homöostase aufrechtzuerhalten, mussten sie 2,5-mal mehr Insulin sezernieren [4]. Allerdings zeigten einige Studien, dass unter einer Immunsuppression ohne Kortikosteroide die Abstoßungsrate bei Nierentransplantationen erhöht ist. Diese Befürchtung wurde inzwischen jedoch weitestgehend entkräftet. Nach neueren Daten ist das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten unter einem steroidfreien bzw. -sparenden Immunsuppressionsprotokoll vergleichbar mit dem eines steroidhaltigen. Gleichzeitig tritt seltener ein Posttransplantationsdiabetes auf [16].

Calcineurin-Inhibitoren

Die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin haben diabetogene Eigenschaften, die durch Kortikosteroide noch verstärkt werden können. Bei

Tab. 2 Risikofaktoren für einen Posttransplantationsdiabetes

| allgemeine Risikofaktoren | |
|--|--|
| – | Diabetes in der Familie |
| – | afrikanische Abstammung |
| – | Alter >40 Jahre |
| – | metabolisches Syndrom |
| – | Adipositas |
| – | Hyperlipidämie |
| – | gestörte Glukosetoleranz, gestörte Nüchternglukose |
| transplantationsspezifische Risikofaktoren | |
| – | immunsuppressive Medikamente |
| – | postmortales Spenderorgan |
| – | Infektionen (Hepatitis-C-Virus, Zytomegalievirus) |
| – | gestörte Insulin-Clearance |
| – | Adipositas |
| – | Zystennieren |

Patienten nach Nieren- oder Lebertransplantation ließ sich auch eine erhöhte Glukagonsekretion zeigen. Das Diabetesrisiko schwankt je nach verwendetem Wirkstoff und erzieltm Wirkspiegel. Nach einer Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation scheint das Risiko für einen Posttransplantationsdiabetes unter Ciclosporin-Therapie geringer zu sein als unter Behandlung mit Tacrolimus.

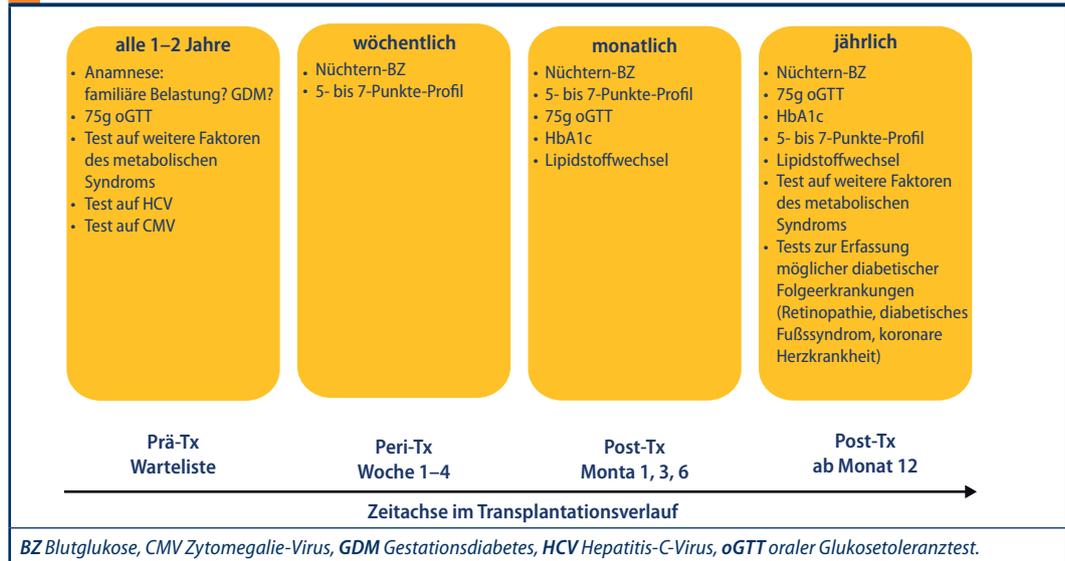
In eine umfangreiche Untersuchung wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Nierentransplantation eingeschlossen. Die Diabetes-Inzidenz lag vor der Transplantation bei 11–13%, nach der Transplantation unter Immunsuppression mit Ciclosporin bei 18% bzw. mit Tacrolimus bei 30%. Die multizentrische DIRECT-Studie (Diabetes Incidence After Renal Transplantation) [25] evaluierte die Inzidenz eines Posttransplantationsdiabetes innerhalb der ersten sechs Monate nach Nierentransplantation. Einem Immunsuppressionsregime mit Ciclosporin oder Tacrolimus wurden randomisiert 682 Patienten unterzogen. Alle Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit Basiliximab, Mycophenolsäure und Kortikosteroiden. In der Tacrolimus-Gruppe hatten nach sechs Monaten 33,6% der Patienten einen Posttransplantationsdiabetes oder eine gestörte Nüchternglukose, in der Ciclosporin-Gruppe waren es 26% ($p=0,046$). Unter Tacrolimus war die Insulinsekretionsleistung stärker beeinträchtigt. Die diabetogenen Wirkungen von Ciclosporin und Tacrolimus sind multifaktoriell. Beide Substanzen wirken dosisabhängig toxisch auf die β -Zellen und reduzieren die Insulinsynthese und -sekretion.

Eine Hepatitis-C-Virus-Infektion hat ein relatives Risiko von 1,36 für einen Posttransplantationsdiabetes

Pathogenetisch steht bei einem Steroiddiabetes die Insulinresistenz im Vordergrund

Die diabetogenen Wirkungen von Ciclosporin und Tacrolimus sind multifaktoriell

Abb. 1 Diagnostische Empfehlungen für Transplantationspatienten. Frühzeitige Erkennung von Störungen des Glukosestoffwechsels.



Ein manifester Diabetes wurde signifikant besser mithilfe des oGTT erkannt als durch die Nüchternglukose

Andere Immunsuppressiva

Für Mycophenolatmofetil sind keine diabetogenen Wirkungen bekannt. Der mTOR-Inhibitor („mammalian target of rapamycin“) Sirolimus dagegen vermindert die glukoseabhängige Insulinsekretion [21]. Auch der Anti-Interleukin-2-Antikörper Basiliximab scheint die Inzidenz für einen Posttransplantationsdiabetes signifikant zu erhöhen [1]. Zusammengefasst beträgt das relative Risiko (RR) für einen Posttransplantationsdiabetes unter einer Immunsuppression mit

- Sirolimus RR 1,6
- Ciclosporin RR 3,1
- Tacrolimus RR 5,6 [3][6][8].

Diagnose

Im Praxisalltag wird meist nur die Nüchternglukose gemessen. Für die Diagnose eines Diabetes mellitus ist dieser Test aber viel weniger sensitiv als eine standardisierte Prüfung mit dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Ein Beispiel: Bei 122 nierentransplantierten Patienten wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Eine gestörte Nüchternglukose hatten 18%, eine gestörte Glukosetoleranz 9%, einen Diabetes mellitus 10%, eine Kombination aus gestörter Nüchternglukose und gestörter Glukosetoleranz 14%. Durch die alleinige Bestimmung der Nüchternglukose wäre der gestörte Glukosestoffwechsel bei jedem dritten Patienten unentdeckt geblieben. Diese Befunde wurden

mehrfach bestätigt. In einer Studie war der orale Glukosetoleranztest bei 79 von 200 (42%) nierentransplantierten Patienten pathologisch [2]. Dabei wurde ein manifester Diabetes signifikant besser mithilfe dieses Tests erkannt als durch die Nüchternglukose. Bei einer Beschränkung auf die Nüchternglukose wäre der Diabetes bei 65% der Betroffenen nicht entdeckt worden. Jeder vierte Patient mit einer gestörten Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest hatte eine Nüchternglukose <90 mg/dl und wäre als Risikopatient unerkannt geblieben.

Eine Therapie mit Kortikosteroiden verschärft das Problem. Nach der morgendlichen Einnahme steigen die Glukosewerte. Sie erreichen zwischen 13.00 und 18.00 Uhr ihr Maximum. Bis zum nächsten Morgen normalisieren sie sich wieder. Bei Bestimmung nur des morgendlichen Nüchternblutzuckers werden diese relevanten Blutzuckererhöhungen nicht erkannt. Daher werden wöchentliche 5- bis 7-Punkte-Profile empfohlen: Die Messungen erfolgen nüchtern und jeweils 1,5 bis 2 Stunden nach den Hauptmahlzeiten sowie am Nachmittag und spät abends. Dies gilt vor allem für das erste Jahr nach einer Transplantation. Etwa 6% der Patienten auf der Warteliste für ein Nierentransplantat entwickeln jährlich einen Diabetes mellitus. Der orale Glukosetoleranztest sollte daher prospektiv und standardisiert bereits mit der Aufnahme in die Warteliste erfolgen. Wenn die gestörte Glukosetoleranz rechtzeitig erkannt wird, können zum einen frühzeitig Adaptationen der Lebensgewohnheiten eingeleitet werden. Zum anderen kann eine gezielte

Der orale Glukosetoleranztest sollte prospektiv und standardisiert erfolgen

immunsuppressive Therapiestrategie gewählt werden. Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid und des HbA1c-Werts sind zur Diagnosestellung nicht geeignet. Nur wenn der Diabetes bereits gesichert ist, sollte kein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Die Diagnostik orientiert sich an den Leitlinien der International Diabetes Federation (■ **Abb. 1**).

Therapieoptionen

Es gibt bisher keine speziellen Therapieleitlinien für den Posttransplantationsdiabetes. Die Empfehlungen orientieren sich daher an denen für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 [17]. Ergänzend stehen transplantationspezifische Möglichkeiten zur Verfügung, z. B. Änderung des immunsuppressiven Protokolls (■ **Tab. 3**). Ziel ist es, den Posttransplantationsdiabetes zu verhindern, zu verzögern oder zumindest frühzeitig und adäquat zu behandeln.

Basismaßnahmen

Häufig geht der Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus ein prädiabetisches Stadium mit glykämischer Dysregulation voraus. In diesem Stadium sind zunächst Lebensstilinterventionen indiziert. Bei konsequenter Anpassung lässt sich eine Diabetes-Manifestation in bis zu 60% der Fälle verhindern! Gleichzeitig wird das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant verringert. Dazu gehören Änderung der Ernährungsgewohnheiten und des Bewegungsverhaltens. Patienten sollten z. B. 3- bis 5-mal pro Woche wenigstens für 30 Minuten gezielt trainieren. Art und Umfang der körperlichen Anstrengung muss jeweils individuell bemessen werden. Die Basismaßnahmen sind therapeutisch sehr effektiv, haben keine ernsthaften Nebenwirkungen und sind zudem günstig. Sie sollten daher gezielt und dauerhaft eingesetzt werden. Vor allem Risikopersonen sollten bereits vor der Aufnahme in die Warteliste angehalten und motiviert werden, ihren Lebensstil entsprechend anzupassen.

Antivirale Therapie

Virale Infektionen können den Glukosestoffwechsel signifikant beeinträchtigen. Das gilt insbesondere für die HCV-Infektion, aber auch für die asymptomatische CMV-Infektion. Bei einer HCV-Infektion vor der Transplantation ist daher eine Interferon-Therapie indiziert, um die Virusinfektion zu eliminieren. Nach der Transplantation wird Interferon wegen des erhöhten Abstoßungsrisikos nicht empfohlen.

Änderung der immunsuppressiven Therapie

In einer 2008 publizierten multizentrischen Studie [23] wurden drei Immunsuppressionsprotokolle verglichen: eine Gruppe komplett ohne Steroide, eine Gruppe mit raschem Ausschleichen der Steroide und eine Gruppe mit der Standard-Steroidtherapie. Die Nierenfunktionsrate war ein Jahr nach der Transplantation in der Gruppe ohne Steroide schlechter. Dagegen waren die Ergebnisse der Gruppe mit raschem Ausschleichen der Steroide denen der Gruppe mit der Standard-Steroidtherapie nicht unterlegen. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage kann daher primär ein Immunsuppressionsprotokoll erwogen werden, bei dem die Steroiddosis rasch reduziert wird. Dabei muss aber stets das individuelle immunologische Risiko des Patienten berücksichtigt werden.

Ein unter Tacrolimus neu aufgetretener Diabetes kann sich durch die Umstellung auf Ciclosporin verbessern oder sogar völlig zurückbilden. Dies zeigten mehrere Untersuchungen mit jedoch nur kleinen Fallzahlen. Nach dem Wechsel hatten 22–42% der Betroffenen keinen Diabetes mehr. Bei bis zu 80% verbesserten sich der HbA1c-Wert und der Bedarf an oralen Antidiabetika bzw. Insulin [11]. Hier sind noch Studien mit größeren Fallzahlen durchzuführen. Vor der Umstellung auf Ciclosporin muss der positive Einfluss von Tacrolimus auf Lipidstoffwechsel, Blutdruck und Transplantatfunktion erwogen werden. Die Kombination mit Sirolimus reduziert dagegen die Insulinsensitivität und die β -Zell-Sekretionsleistung. Die Blutglukosewerte werden schlechter. Letztlich müssen bei der Wahl des Immunsuppressionsprotokolls alle Faktoren berücksichtigt werden: das individuelle Risiko, die immunologische Sicherheit sowie unerwünschte Begleiteffekte. Die Erhaltung der Transplantatfunktion hat dabei stets Vorrang vor rein metabolischen Erwägungen.

Antidiabetische Therapie

Noch ist unklar, welche Patienten mit Posttransplantationsdiabetes von welcher Therapiestrategie am meisten profitieren. Bisher gibt es dazu nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen. Die individuellen Therapieziele müssen sich daher an den gängigen Leitlinien orientieren. Diabetes ist eine progressive Erkrankung, die Therapie muss daher regelmäßig kontrolliert und angepasst werden.

Dies wurde durch eine Langzeitbeobachtung bestätigt [10]. Die Teilnehmer der Steno-2-Studie („intensified multiple risk factor intervention in patients with type 2 diabetes at high risk“) wurden

Es gibt bisher keine speziellen Therapieleitlinien für den Posttransplantationsdiabetes

Bei der Wahl des Immunsuppressionsprotokolls müssen alle Faktoren berücksichtigt werden

Virale Infektionen können den Glukosestoffwechsel signifikant beeinträchtigen

Beim Einsatz von Thiazolidindionen müssen zahlreiche Anwendungsbeschränkungen beachtet werden

Vor allem der multimodale Ansatz ist unverzichtbar

Repaglinid wird fast ausschließlich hepatisch eliminiert

Tab. 3 Therapieoptionen bei Posttransplantationsdiabetes

1. Basismaßnahmen: Ernährungs- und Bewegungstherapie
2. Änderung/Umstellung der immunsuppressiven Therapie erwägen
Cave: Transplantatgefährdung!
 - zeitige Reduktion einer bestehenden Steroidtherapie
 - bzw. primär steroidfreie Protokolle erwägen
 - Calcineurin-Inhibitoren-sparende immunsuppressive Therapieoptionen einsetzen
3. antivirale Therapie im Falle opportunistischer viraler Infektionen
4. orale Antidiabetika oder Inkretinmimetika
5. orale Antidiabetika + Insulintherapie
6. alleinige Insulintherapie

13 Jahre lang nachbeobachtet. Vor allem der multimodale Ansatz ist unverzichtbar. Dazu gehören die konsequente Einstellung von Blutdruck, Blutfetten und Blutglukose ebenso wie die Normalisierung des Körpergewichts, regelmäßige körperliche Bewegung, Verzicht auf Rauchen und die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers.

Sulfonylharnstoffe, Gliquidon, Glinide

Wegen ihrer langen Halbwertszeit und der vorwiegend renalen Elimination sind die klassischen Sulfonylharnstoffe kontraindiziert. Das von Nephrologen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion am häufigsten eingesetzte orale Mittel ist Gliquidon. Die Halbwertszeit ist kurz und beträgt etwa 1,5 Stunden. Die Substanz kumuliert selbst bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht [22]. Allerdings fehlen bislang vergleichende Studien.

Auch Repaglinid ist bis zur präterminalen Niereninsuffizienz einsetzbar. Die Substanz wird fast ausschließlich hepatisch eliminiert.

Biguanide

Metformin wird aufgrund seines Laktatazidose-Risikos bei Transplantationspatienten nicht eingesetzt. Die empfohlene Grenze der glomerulären Filtrationsrate liegt bei 50–60 ml/min.

Thiazolidindione

Es gibt kaum Daten zum Einsatz von Thiazolidindionen bei Posttransplantationsdiabetes. Wegen ihrer antiinflammatorischen und endothelprotekti-

ven Effekte sind die Substanzen theoretisch günstig. In der Praxis ist die Anwendung problematisch, da zahlreiche Anwendungsbeschränkungen beachtet werden müssen.

Zwischenzeitlich ist Rosiglitazon vom Markt genommen worden und Pioglitazon nach dem Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (gBA) seit dem 01. April 2011 in Deutschland nicht mehr zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

DPP-4-Inhibitoren Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4

Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin u. a. Auch für den Einsatz dieser Substanzen bei Transplantationspatienten gibt es noch keine ausreichenden Daten. Deswegen wird eine Anwendung bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min nicht angeraten. Wenngleich die Zulassung von Saxagliptin kürzlich auch auf Patienten mit Niereninsuffizienz erweitert worden ist, kann eine unreflektierte und unkontrollierte Anwendung bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min gegenwärtig nicht empfohlen werden.

Inkretinmimetika

Exenatid, Liraglutid Zur Verwendung von Inkretinmimetika bei Transplantationspatienten gibt es ebenfalls noch keine ausreichenden Daten. Diese Substanzen könnten die Pharmakokinetik der Immunsuppressiva durch die verzögerte Magenentleerung beeinflussen. Daher müssen die Wirkspiegel sorgfältig kontrolliert werden. Sowohl DPP-4-Inhibitoren als auch Inkretinmimetika stellen aus pathophysiologischen Überlegungen prinzipiell therapeutische Alternativen dar – ihr Einsatz bei Organtransplantierten sollte in prospektiven Studien beobachtet werden.

Insulintherapie

Es wird empfohlen, frühzeitig Insulin einzusetzen. Grundsätzlich können alle bekannten modularen Stufen einer Insulintherapie genutzt werden. Allerdings gilt bei transplantierten Patienten eine Besonderheit: Durch die immunsuppressive Therapie – und hier insbesondere durch Einsatz von Steroiden – liegt das Hyperglykämie-Maximum meist zwischen 13.00 und 18.00 Uhr.

Dieser Anstieg lässt sich durch die Wahl des Injektionszeitpunkts in der Regel gut abfangen. So kann für diese speziellen Verläufe z. B. ein intermediär wirkendes Verzögerungsinsulin zwischen 9.00 und 10.00 Uhr gespritzt werden.

Verlaufskontrollen

Bei einem bestätigten Posttransplantationsdiabetes sollten sich die Verlaufskontrollen an den Empfehlungen des **Gesundheitspass Diabetes** orientieren. Kontrollen einmal pro Quartal:

- Gewicht
- Blutdruck
- Serumkreatinin
- HbA1c
- Lipide

Kontrollen mindestens einmal pro Jahr:

- augenärztliche Untersuchung inklusive Spiegelung des Augenhintergrunds
- Fußuntersuchung
- Albuminausscheidung im Urin

Auch bei Risikopatienten ohne bereits manifesten Posttransplantationsdiabetes sind Verlaufskontrollen indiziert [8]:

- erste bis vierte Woche nach Transplantation
- Nüchtern glukose mindestens einmal pro Woche
- Glukosebestimmung intermittierend auch ein bis zwei Stunden nach einer Hauptmahlzeit
- oraler Glukosetoleranztest bei Nüchternblutglukose >110 mg/dl
- weitere Kontrollen nach drei, sechs und zwölf Monaten

Der Nachweis eines Posttransplantationsdiabetes, einer gestörten Nüchtern glukose oder einer gestörten Glukosetoleranz erfordert in jedem Fall therapeutische Konsequenzen. Empfohlen wird eine

enge Kooperation von Hausarzt, Diabetologen und Transplantationsmediziner.

Fazit

Nach Organtransplantationen tritt relativ häufig ein Posttransplantationsdiabetes auf. Nach einer Nierentransplantation erkranken fast 30% der Patienten innerhalb der ersten sechs Monate daran. Der Posttransplantationsdiabetes ist ein eigenständiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Diese ist bereits bei gestörter Glukosetoleranz oder Nüchtern glukose erhöht. Pathogenetisch spielen vor allem die diabetogenen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie eine wichtige Rolle. Für die Diagnose reicht die Messung der Nüchtern glukose nicht aus. Empfohlen wird die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests. Dieser sollte bereits vor Aufnahme in die Warteliste durchgeführt werden. Es gibt keine speziellen Therapieleitlinien für den Posttransplantationsdiabetes. Die Empfehlungen orientieren sich daher an denen für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2. Zusätzlich kann das Immunsuppressionsprotokoll geändert werden. Dabei sind jedoch das individuelle Risiko, die immunologische Sicherheit und unerwünschte Begleiteffekte zu berücksichtigen. Bei einem bestätigten Posttransplantationsdiabetes sollten sich die Verlaufskontrollen an den Empfehlungen des **Gesundheitspass Diabetes** orientieren. Sinnvoll ist eine enge Kooperation von Hausarzt, Diabetologen und Transplantationsmediziner.

Verlaufskontrollen sollten sich an den Empfehlungen des „Gesundheitspass Diabetes“ orientieren

Auch bei Risikopatienten sind Verlaufskontrollen indiziert

Korrespondenzadresse



Dr. Michael Eckhard
Klinikstrasse 33
35385 Giessen
E-Mail: michael.eckhard@innere.med.uni-giessen.de

Dr. Eckhard studierte und promovierte an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Während seiner Facharztweiterbildung war Dr. Eckhard als Stipendiat des DAAD in Milano tätig. 2001 wurde ihm der Young Investigators Excellence

Award verliehen. Seine Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin erhielt er 2003. Im gleichen Jahr erwarb Dr. Eckhard die Qualifikation als Diabetologe DDG und wurde zum Ärztlichen Leiter des Diabetes-Schulungszentrums ernannt. 2004 erwarb er zudem die Schwerpunktbezeichnung als Endokrinologe. Seit 2004 arbeitet Dr. Eckhard als Oberarzt der Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikum Giessen sowie als Ärztlicher Leiter des Universitären Diabetes-Zentrums Mittelhessen und des Interdisziplinären Diabetes-Fuss-Zentrums.

Interessenkonflikt

Der Autor weist auf folgende Beziehungen hin: In den vergangenen fünf Jahren bestanden oder bestehen Verbindungen im Rahmen von Beratungen, Referentenhonoraren, Reisekostenübernahmen oder Drittmitteln im Rahmen von Studien mit Sanofi Aventis, Lilly Deutschland, MSD, NovoNodrisk, Smith&Nephew, Takeda, Urgo, Weyth.

Redaktionell bearbeitet von cognomedic GmbH

CME-Fragebogen

Bei wie vielen Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach einer Nierentransplantation ein Posttransplantationsdiabetes auf?

- bei etwa 5%
- bei etwa 15%
- bei etwa 30%
- bei etwa 65%
- bei etwa 80%

Nach welcher Art von Transplantation tritt ein Posttransplantationsdiabetes am häufigsten auf?

- Nierentransplantation
- Herztransplantation
- Lebertransplantation
- Lungentransplantation
- Stammzelltransplantation

Nierentransplantierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an ischämischen Herzerkrankungen zu versterben. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist es sechsfach erhöht. Wie hoch steigt das Risiko durch einen zusätzlichen Posttransplantationsdiabetes?

- auf das 8-Fache
- auf das 12-Fache
- auf das 16-Fache
- auf das 20-Fache
- auf das 28-Fache

Welche aktive Infektion erhöht nachweislich das Risiko für einen Posttransplantationsdiabetes?

- Hepatitis-C-Virus-Infektion
- Hepatitis-B-Virus-Infektion
- Hepatitis-A-Virus-Infektion
- Rubella-Virus-Infektion
- Herpes-Virus-Infektion

> Mehr Infos online!

Das Literaturverzeichnis finden Sie in der PDF-Version unter: CME.springer.de/cme

Was gilt als allgemeiner Risikofaktor für die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes?

- Hyperlipidämie
- europäische Abstammung
- Alter < 40 Jahre
- Zytomegalie-Virus-Infektion
- Nikotinabsus

Was gilt als transplantationspezifischer Risikofaktor für die Entwicklung eines Posttransplantations-Diabetes?

- Hyperlipidämie
- europäische Abstammung
- Alter < 40 Jahre
- Zytomegalie-Virus-Infektion
- Nikotinabsus

Welches diagnostische Verfahren eignet sich bei Patienten vor oder nach einer Transplantation am besten, um eine gestörte Glukose-Homöostase frühzeitig zu erkennen?

- Nüchternglukose
- oraler Glukosetoleranztest
- HbA1c
- C-Peptid
- Insulin-Autoantikörper

Wenn ein Sulfonylharnstoff zum Einsatz kommen soll, ist bei nierentransplantierten Patienten mit Posttransplantationsdiabetes welcher Wirkstoff Mittel der ersten Wahl?

- Tolbutamid
- Glibenclamid
- Gliclazid
- Glibornurid
- Gliquidon

Bei einem gesicherten Posttransplantationsdiabetes sind Verlaufskontrollen nötig. Welche Untersuchung sollte laut „Gesundheitspass Diabetes“ einmal pro Jahr durchgeführt werden?

- Körpergewichtskontrolle
- Lipidwerte
- HbA1c-Wert
- Albuminausscheidung im Urin
- Serumkreatinin-Wert

Sie betreuen einen 53-jährigen Patienten, der vor vier Wochen ein Nierentransplantat erhalten hat. Er ist immer noch deutlich übergewichtig. Die Kontrolluntersuchung vier Wochen nach Transplantation ergab keinen Anhalt für einen Posttransplantationsdiabetes, alle untersuchten Glukosewerte waren normal. Wann ist die nächste Diabeteskontrolle indiziert?

- Eine weitere Kontrolle ist nicht erforderlich.
- nach vier Wochen
- nach drei Monaten
- nach sechs Monaten
- nach zwölf Monaten



Bitte beachten Sie:

- ▶ Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de/CME.
- ▶ Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- ▶ Es ist immer nur eine Antwort möglich.
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.
- ▶ Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de/CME.