

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. B. Reichart

**Tacrolimus vs. Cyclosporin als primäre
immunsuppressive Therapie bei akuten rezidivierenden
Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation**

Eine retrospektive Analyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tacrolimus
versus Cyclosporin A bei akuten rezidivierenden Abstoßungsreaktionen.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fazilat Sedighiani

aus Saghez

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. B. Reichart
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Chr. Graeb
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Meiser
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	9.11.2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Geschichte und Entwicklung der Herztransplantation	7
1.2 Grundlagen.....	9
1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation	9
1.2.2 Empfängerevaluation	10
1.3 Abstoßungsreaktionen	10
1.3.1 HLA-System und Lymphokine	10
1.3.2 Verschiedene Abstoßungstypen.....	13
1.3.3 Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion.....	13
1.3.4 Schweregrad, Stadien und Klassifikation der Abstoßungsreaktion .	14
1.3.5 Abstoßungsdiagnostik	15
1.3.6 Endomyokardbiopsie	15
1.3.7 Nicht-invasive Methoden	16
1.4 Immunsuppressiva	17
1.4.1 Cyclosporin (CYA).....	17
1.4.2 Tacrolimus (TAC 506)	18
1.4.3 Azathioprin (AZA)	21
1.4.4 Mycophenolat mofetil (MMF)	22
1.4.5 Glucokortikoide.....	22
1.5 Fragestellung.....	23
2 Patienten und Methoden	23
2.1 Patienten	23
2.1.1 Gruppeneinteilung	25
2.1.2 Immunsuppressive Therapie	25
2.2 Monitoring nach Herztransplantation.....	27
2.2.1 Klinische Untersuchung.....	27
2.2.2 Untersuchte Parameter	27
2.1.2.1 Laborparameter	27

2.1.2.2	Abstoßungsreaktionen	27
2.1.2.3	Nebenwirkungen	28
2.3	Statistik.....	29
3	Ergebnisse	29
3.1	Basisdaten.....	29
3.1.1	Altersverteilung pro Gruppe.....	29
3.1.2	Geschlechtsverteilung pro Gruppe	31
3.1.3	Body-Mass-Index pro Gruppe	31
3.1.4	Präoperative Diagnosen pro Gruppe.....	32
3.1.5	CMV-Status bei HTX	32
3.1.6	Blutgruppen	33
3.1.7	Beobachtungszeitraum zwischen HTX bis Ende des Follow-ups	34
3.1.8	Zeitintervall zwischen Herzoperation und Zeitpunkt t0	34
3.1.9	Zeitintervall zwischen Herztransplantation und der ersten Abstoßungsreaktion.....	34
3.1.10	Zeitintervall zwischen t0 und der ersten Abstoßungsreaktion.....	35
3.1.11	Zeitraum bis zum Erreichen der Abstoßungsfreiheit nach t0	35
3.2	Testergebnisse.....	36
3.2.1	Vergleich der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der beiden Gruppen	36
3.2.2	Durchschnittswerte der beobachteten Laborwerte für den beiden Gruppen	36
3.2.3	HLA-Typisierung	39
3.3	Nebenwirkungen	40
3.3.1	Vergleich der Nebenwirkungen im Zeitintervall zwischen HTX und t0 in beiden Gruppen	40
3.3.2	Vergleich der Nebenwirkungen nach der Zeitpunkt t0 in beiden Gruppen.....	41
3.3.3	Infektionen in beiden Gruppen.....	44
3.4	Überlebensrate nach Herztransplantation insgesamt und pro Gruppe	46
3.5	Medikamentendosierung und Medikamentenkonzentrationen im Blut für beide Gruppen.....	47
3.5.1	Cortisondosierung	47
3.5.2	Anzahl der intravenösen Cortisonstoßtherapien	48

3.5.3	Azathioprin-Dosierung	49
3.5.4	Mycophenolat mofetil-Dosierung.....	50
3.5.5	Cyclosporin-A-Dosierung	51
3.5.6	Cyclosporin-A-Blutkonzentration	51
3.5.7	Tacrolimusdosierung.....	52
3.5.8	Tacrolimusblutkonzentration	52
3.6	Vergleich Abstoßungsreaktionen in beiden Gruppen	52
3.6.1	Abstoßungsreaktion IB.....	52
3.6.2	Abstoßungsreaktion II	53
3.6.3	Abstoßungsreaktion III	54
3.6.4	Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen > IA	54
3.7	Korrelation zwischen den HLA-Mismatches und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle	56
3.8	Korrelation zwischen der Anzahl von therapiebedürftigen Infektionen und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle	57
3.9	Korrelation zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle	57
3.10	Korrelation zwischen Empfänger- und Spenderalter und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle.....	60
3.11	Vergleich der routinemäßigen und nicht-routinemäßigen Krankenhausaufenthalte zwischen den beiden Gruppen	61
4	Diskussion.....	62
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	77
6	Literaturverzeichnis.....	81

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AAR	Akute Abstoßungsreaktion
AZA	Azathioprin
CAV	Cardiac allograft vasculopathy
CD 4/8	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
CYA	Cyclosporin A
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
GVD	Graft-Vassel-Disease
EMB	Endomyokardbiopsie
HTX	Herztransplantation
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
1-JÜR	1-Jahres-Überlebensrate
5-JÜR	5- Jahres- Überlebensrate
ISHLT	International Society of Heart Transplantation
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenolat mofetil
MPA	Mycophenolsäure
NYHA	New York Heart Association
PVR	Pulmonalarterieller Widerstand
PDGF	Plateled Derived Growth Factor
Tac	Tacrolimus
TNF β	Tumornekrose-Faktor
TVP	Transplantatvaskulopathie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 EINLEITUNG

1967 führte Christiaan Neethling Barnard in Südafrika zusammen mit seinem Team die erste erfolgreiche orthotope Herztransplantation durch ¹⁰. Seitdem ist die Allografttransplantation als ultima ratio in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (NYHA IV) anerkannt. Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind in abnehmender Reihenfolge dilatative Kardiomyopathie (DCM), schwere koronare Herzerkrankung, Dekompensationen nach Klappenersatz und postmyokarditische Herzinsuffizienz. Ohne Organtransplantation beträgt die Lebenserwartung dieser Patienten oft weniger als 6 Monate. ISHLT hat 2003 einen Bericht bezüglich der internationalen durchschnittlichen Überlebensrate nach Herztransplantation herausgegeben, nach dem die 1-Jahres-Überlebensrate (1-JÜR) bei 79,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66% lag ⁹⁰. Trotz zunehmender Erweiterung des Spenderpotentials in höhere Altersklassen ist ein Anstieg der Transplantationszahlen durch eine abnehmende Spenderbereitschaft der Bevölkerung und dem dadurch bedingten Missverhältnis zwischen bedürftigen Empfängern und möglichen Spendern limitiert. Durch die zunehmende Organknappheit entsteht eine stetig wachsende Warteliste für Organtransplantationen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer optimierten postoperativen Therapie der Transplantierten sowie der Erforschung der Ursachen eines Transplantatversagens. Nach Überwindung der ethischen und operationstechnischen Schwierigkeiten stellen damals wie heute Abstoßungsreaktionen durch das Immunsystem der Empfänger gegen das Spenderorgan das größte medizinische Problem in der Nachsorge der Patienten dar. Akute Abstoßungsreaktionen und Infektionen stellen in zweidrittel der Fälle die häufigste Todesursache im ersten postoperativen Jahr dar. Später sind Vaskulopathie, Malignität und chronische Abstoßung die drei häufigsten Todesursachen ⁷⁰.

Diese Arbeit setzt sich nun mit den Effekten von Cyclosporin und Tacrolimus als primäre immunsuppressive Therapie hinsichtlich der akuten rezidivierenden Abstoßungsreaktionen auseinander.

1.1 Geschichte und Entwicklung der Herztransplantation

Die erste Organtransplantation wurde 1900 durch Payr in Form einer Nierentransplantation an einem Hund durchgeführt.

1905 erfolgte durch Carrel und Guthrie die erste Herztransplantation an einem Hund. Mann und Priestly erreichten 1933 bei ihren tierexperimentellen Transplantationen eine Überlebenszeit von 8 Tagen und machten somit die ersten Erfahrungen mit dem Phänomen der Abstoßungsreaktion ⁶⁴.

Demikhov entwickelte 1940 verschiedene Methoden zur intrathorakalen Transplantation und erzielte bei seinen tierexperimentellen Transplantationen eine Überlebenszeit von 32 Tagen ⁷⁷.

Der Erhalt einer atrialen Manschette zur Anastomosierung der linken Vorhöfe erfolgte 1959 durch Goldberg und Bermann.

Orientiert an den ersten Erfahrungen durch Goldberg und Bermann entwickelten Lower und Shumway 1960 die Methode des Erhaltes einer bilateralen Vorhofmanschette. Durch die Verfeinerung der Operationsmethoden wurden erste erfolgreiche Langzeitergebnisse erzielt, die bis heute unverändert geblieben sind ⁶³. Die erste orthotope xenogene Herztransplantation eines Schimpansenherzens auf den Menschen erfolgte 1964 durch Hardy et al ³⁹.

Die erste allogene orthotope Herztransplantation beim Menschen fand 1967 durch Christian Barnard statt. Der Patient war 18 Tage am Leben und verstarb an einer Pneumonie ¹⁰.

In Europa erfolgte die erste Herztransplantation 1968 durch Cabrol et al im Hospital La Pitie in Paris ¹⁷.

1969 folgte die erste deutsche Herztransplantation in München durch Sebening und Kliner.

Nach und nach stellte man fest, dass der langfristige Erfolg der Transplantation nicht nur von technischen, sondern vor allem von immunologischen Problemen abhing. Zunächst wurde als immunsuppressive Therapie eine Kombination aus Kortikosteroiden und Antimetaboliten durchgeführt. Bis zum Beginn der 80er Jahre war Prednison und Azathioprin die Therapie der Wahl nach einer Herztransplantation.

Die ersten Erfahrungen mit Antilymphozyten-Antikörpern wurden bereits in den 60er Jahren gemacht. Die Stanford-Gruppe veröffentlichte erstmalig 1972 ein Konzept zur

klinischen Anwendung und berichtete über eine verbesserte Therapie der akuten Abstoßungsepisoden sowie eine hierdurch verbesserte Überlebensrate ⁴⁷. Mit der Entdeckung und Einführung des hochwirksamen Immunsuppressivums Cyclosporin A, das als Stoffwechselprodukt zweier Fungi imperfecti isoliert wurde, erfolgte Anfang der 70er Jahre der Durchbruch in der immunsuppressiven Therapie, wodurch ein neuer Abschnitt in der Transplantationsmedizin begann ^{1, 95}. Diese Substanz wurde 1981 erstmalig in Kombination mit Azathioprin und Kortison in der klinischen Herztransplantation eingeführt. Es ist bis heute das wichtigste Medikament in der Prophylaxe der Transplantatabstoßung und ermöglichte überhaupt erst ein langfristiges Überleben des transplantierten Patienten ^{27, 44}. Weitere Entdeckungen im Bereich der Immunsuppressiva war der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen T-Zellen, wie der OKT 3, die bis heute bei schweren therapieresistenten Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden, sowie der Einsatz von Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus ^{57, 80, 116}.

Ebenfalls von größter Wichtigkeit war die Weiterentwicklung der Abstoßungsdiagnostik. Die Methode der endomyokardialen Biopsie, die noch heute der Gold-Standard in der Diagnostik von Abstoßungsreaktionen ist, wurde von Caves und seinen Mitarbeitern in Stanford Anfang der 70er Jahre entwickelt ^{19, 20}. Durch die routinemäßige Anwendung konnten akute Abstoßungsereignisse noch vor dem Auftreten klinischer Symptome entdeckt und eine frühzeitige Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der erfolgreichen Fortschritte auf dem Gebiet der Organ- bzw. Herztransplantation wurde 1994 mit 4117 Transplantationen ein Höchststand bezüglich der Anzahl der Transplantationen erreicht. Seitdem ist es aufgrund sinkender Spenderbereitschaft erneut zu einem Rückgang der Transplantationszahlen gekommen ¹⁰¹. Limitiert wird diese daher hauptsächlich durch das Missverhältnis zwischen bedürftigen Empfängern und möglichen Spendern.

Nach einem Bericht der International Society for Heart and Lung Transplantation von 2003 beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate nach Herztransplantation derzeit etwa 79,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 66 %, wobei je nach Autor und Klinik auch höhere Zahlen angegeben werden. Die Überlebensraten zwischen 1990 und 2003 war im Vergleich zum Zeitraum von 1986 bis 1990 nicht wesentlich verändert, während sie zwischen 1980-1986 noch bei deutlich niedrigeren Werten lag ⁴⁷.

1.2 Grundlagen

1. 2.1 Indikationen und Kontraindikationen der Herztransplantation

Die Indikation für eine Herztransplantation ist die therapierefraktäre, irreversible und die terminale Herzinsuffizienz NYHA IV sowie die rekompensierten NYHA IV und stabilen NYHA III Stadien bei Versagen aller anderen medikamentösen oder herzchirurgischen Therapiemöglichkeiten. Ziel der Transplantation ist es, das Leben des Patienten zu verlängern, und eine Wiederherstellung einer verbesserten oder sogar normalen Lebensqualität zu erreichen²⁷.

Auf Grund der peri- und postoperativen Komplikationen, sowie des extremen Missverhältnisses zwischen der Anzahl der Empfänger und dem Angebot an Spenderorganen, müssen gewisse Auswahlkriterien bezüglich der Empfänger getroffen werden.

Absolute Kontraindikationen für Herztransplantation:

- Pulmonalarterieller Druck über 50-60 mmHg, PVR > 6-8 wood
- Aktive Infektion oder bestehende Risikofaktoren für zukünftige Infektionen (z.B. Zahnstatus)
- Akute konsumierende Erkrankung wie Malignome oder Systemerkrankung mit schlechter Prognose
- Drogen- oder Alkoholabusus

Relative Kontraindikationen:

- Zu hohes Alter (in den meisten Zentren ab 60-65 Jahre)
- Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert > 2mg/dl und/oder einer Kreatinin-Clearence < 50
- Schwere Lungenfunktionsstörungen mit einer 1-Sec.-Kapazität < 50% und einem Quotienten aus der 1-Sec.-Kapazität und der Vitalkapazität < 50%
- Deutliche psychosoziale Instabilität und zu erwartende mangelnde Compliance
- Schwerer, schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit Organschädigung
- Inkompatibilität im AB0-System
- Schwere periphere oder cerebrovasculäre Atherosklerose

- Amyloidose, da Gefahr des Wiederauftretens im Transplantat
- HIV-Positivität
- Bestimmte Religionsgemeinschaften, z.B. Zeugen Jehovas, die keine Blutprodukte erhalten dürfen
- Ausgeprägte Osteoporose

1.2.2 Empfängerevaluation

Die Einstufung eines möglichen Empfängers vor seiner Aufnahme in eine Warteliste richtet sich nach folgenden drei Hauptkriterien.

Zum einen wird die Ätiologie der kardialen Erkrankung mittels Angiographie und Biopsie festgestellt. Das zweite Hauptkriterium ist die Quantifizierung der kardialen Funktion und des pulmonalen Widerstandes durch Anamnese, Angiographie, Radionuklidzintigraphie, Echokardiographie und Rechtsherzkatheter zur Feststellung des pulmonalen Widerstandes PVR. Als letztes Kriterium muss eine aktive Erkrankung sowie relevante Organschäden durch Anamnese, körperliche und laborchemische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Aus der allgemeinen und vergleichenden Betrachtung und Bewertung aller Untersuchungen kann eine Entscheidung über die Transplantierfähigkeit des Patienten getroffen werden. Entsprechend dieser Einschätzung wird die Entscheidung über die Aufnahme oder den Ausschluss aus der Warteliste getroffen⁴⁸.

1.3 Abstoßungsreaktion

1.3.1 HLA-System und Lymphokine

Einer immunologischen komplikationslosen Transplantation stehen zwei wesentliche Hindernisse entgegen:

- ABO-Blutgruppen-Antigen
- HLA-Antigene

Darüber hinaus gibt es weitere Nicht-HLA-Antigene (schwache Transplantationsantigene; Minor-Histokompatibility-Antigene), die ebenfalls Abstoßungsreaktionen auslösen können. Welche polymorphen Systeme beim Menschen als schwache Transplantationsantigene fungieren können, ist im Einzelnen nicht bekannt. Möglicherweise sind diese Systeme an der Langzeit-Transplantatabstoßung bei HLA identischen Spender/Empfänger-Kombination beteiligt²⁶.

AB0-Inkompatibilität kann durch antikörper- und komplementvermittelte Lyse fremder Erythrozyten eine hyperakute Abstoßungsreaktion hervorrufen. Nachdem heute die Unterschiede der AB0-Blutgruppe bei der Spender/Empfänger-Auswahl berücksichtigt werden, wurden Abstoßungsreaktionen, die durch AB0-Inkompatibilitäten bedingt waren, nicht mehr beobachtet. Von großer Bedeutung ist das HLA-System. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe genetisch determinierter Gewebsantigene, die auf den Zellen fast aller Gewebe des menschlichen Körpers vorkommen und eine entscheidende Rolle bei der Fähigkeit des Organismus spielen, zwischen "selbst" und "fremd" zu unterscheiden.

Auf Grund multipler Allelie herrscht ein hochgradiger Polymorphismus²⁶. Eine negative Auswirkung für den Menschen hat die durch den Polymorphismus bedingte Transplantatabstoßung.

Der HLA-Komplex ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert. Innerhalb dieses Komplexes werden 3 Klassen unterschieden:

Klasse I:

Bei den Molekülen der Klasse I kennt man drei Genorte, HLA- A, HLA- B und HLA- C, welche auf fast allen kernhaltigen somatischen Zellen vorkommen. Sie sind für die Produktion komplementbindender Antikörper in einem fremden Organismus verantwortlich, welche insgesamt zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion führen²⁶.

Klasse II:

Durch molekulargenetische Analysen konnte die HLA Klasse II in mehrere Subregionen wie HLA DR, DQ und DP unterteilt werden, die hauptsächlich auf B-Zellen, T-Helfer-Zellen und Makrophagen zu finden sind. Sie dienen den Zellen beim

Empfang von Differenzierungssignalen und spielen die wahrscheinlich wichtigste Rolle bei der Transplantatabstoßung. Die CD4 Zellen setzen Zytokine frei, welche zur Induzierung der HLA II Antigene führen.

Klasse III:

Bei den Klasse III Molekülen kennt man die Codes für die Komplementfaktoren C4, C2 und Faktor B, welche bei der Vermittlung von Immunantworten eine wichtige Rolle spielen, da sie über die Bildung von C3-Konvertasen das Komplement-System aktivieren^{93, 94}.

Bei der Transplantatabstoßung sind verschiedene Systeme beteiligt. Die CD4-positiven T-Helfer-Zellen werden durch die MCH-II-Antigene (MCH-DR), die sich auf sogenannten antigenpräsentierenden Zellen wie Retikulumzellen, Langhans-Zellen oder Makrophagen befinden, aktiviert und verursachen eine zellvermittelte Reaktion (Typ IV), die bei Transplantatabstoßung eine sehr wichtige Rolle spielt. Die Aktivierung der T-Helfer-Zelle führt zur Produktion von Lymphokinen, die die eigentlichen Boten der Abstoßung sind⁹⁴.

Lymphokine und ihre Funktionen:

Interleukin 1: Interleukin 1 hat folgende Funktionen:

- Beeinflussung der Endothel-Funktion
- Beteiligung des Arachidonsäure-Metabolismus und die Induktion prothrombotischer Aktivität des Endothels
- Produktion von Leukozyten-Chemotaxis-Faktoren
- Beteiligung bei der Bildung von Zytokinen wie PDGF (Plateled Derived Growth Factor) und CSF

Interleukin 2: Interleukin 2 aktiviert zytotoxische T-Zellen, natürliche Killer-Zellen und lymphokin aktivierte Killer-Zellen.

Interleukin 4 und 5: Interleukin 4 und 5 transformieren die B-Zellen zu Plasma-Zellen, die dann die IgG und IgM produzieren.

Interferon γ und TNF β (Tumornekrose-Faktor) = MAF (Makrophagen-Aktivierungsfaktor) aktivieren die Phagozyten-Aktivität von Makrophagen und die Produktion von Monokinen wie z.B. TNF α . Das Monokin TNF α hat eine toxische Wirkung auf Gewebe und führt zur Zell-Lyse.

1.3.2 Verschiedene Abstoßungstypen

Eine Abstoßungsreaktion im Rahmen einer allogenen Transplantatabstoßung wird in erster Linie durch aktivierte T-Zellen vermittelt. Eine kleine Population der T-Lymphozyten besitzen Rezeptoren für die Histokompatibilitäts-Antigene des Transplantats. T-Helfer-Zellen (CD4) reagieren mit MHC-Klasse-II-Molekülen, während die CD8-positiven Zellen hauptsächlich durch MHC Molekülen der Klasse I aktiviert werden. Die Bindung der MHC-Antigene an die Lymphozyten erfolgt durch den T-Zell-Rezeptorkomplex (TCR-CD3-Komplex). Die T-Lymphozyten mit CD4 auf der Oberfläche werden als T-Helfer-Zellen, die mit CD8 als zytotoxische Killerzellen bezeichnet. Die zytotoxische T-Zellen besitzen Enzyme wie beispielsweise die Serin-Protease, sowie Perforine, mit deren Hilfe sie in der Lage sind, die Zellmembran zu verletzen und so eine Lyse hervorzurufen.

Dieser Vorgang kann durch sogenannte monoklonale Antikörper gegen den spezifischen Rezeptor und gegen CD3 blockiert werden. Die aktivierten CD4-T-Zellen bilden IL-2 und exprimieren den IL-2 Rezeptor, die wiederum klonal expandieren, und durch Differenzierung der aktivierten CD4 und CD8 zu T-Effektorzellen letztendlich zur Zerstörung des Organtransplantates führen. Unterstützt werden diese Prozesse durch die von den akzessorischen Zellen und aktivierten T- Zellen gebildeten Zytokinen IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, und IFN- γ ^{9, 11}.

1.3.3 Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion

Hyperakute Abstoßungsreaktion:

Die hyperakute Abstoßungsreaktion findet bei Xenotransplantaten oder bei Unverträglichkeiten im AB0-System bzw. bei Vorliegen zytotoxischer Antikörper gegen Spenderlymphozyten statt. Bereits intraoperativ oder innerhalb von Minuten bis

Stunden nach Anastomosierung kann es durch präformierte, komplementbindende Antikörper zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems im Myokard mit kleinfleckigen Blutungen kommen. Es kommt zu einer Arteritis mit Gefäßthrombosierung und ischämischer Organnekrose^{31, 89}.

Akute Abstoßungsreaktion:

Die akute Abstoßungsreaktion tritt am häufigsten nach 12 Tagen bis 6 Monaten nach der Herztransplantation auf. Abstoßungsepisoden vor dem 7. postoperativen Tag bzw. nach 12. Monat treten selten auf. Es handelt sich um eine zellvermittelte Reaktion. Histologisch findet sich vor allem eine lymphozytäre Infiltration^{32, 114}.

Chronische Abstoßungsreaktion:

Im Allgemeinen entwickelt sich eine chronische Abstoßungsreaktion post operationem erst nach dem 6. Monat, bisweilen Jahre später. Sie manifestiert sich in Form einer interstitiellen Fibrose, diffuser arterieller Verdickung und Nekrotisierung, die nur schlecht durch die Endomyokardbiopsie zu erkennen sind.

Das Infiltrat besteht hauptsächlich aus Lymphozyten und Plasmazellen. Die Intima der großen Herzkranzarterien wird durch die Proliferation myointimaler Zellen, Lipidakkumulation, Ablagerung von basalmembranartigem Material und Kollagenfaserbildung verbreitert. Diese Veränderungen können über eine diffuse Makroangiopathie zu einem Myokardinfarkt führen. Die Frage, ob zellvermittelte oder humorale Mechanismen bei der Genese dieser Abstoßungsform die Hauptrolle übernehmen, ist noch nicht endgültig geklärt³¹.

1.3.4 Schweregrad / Stadien und Klassifikation der Abstoßungsreaktion

Die Endomyokardbiopsie ist nach wie vor der Goldstandard in der Abstoßungsdiagnostik. 1979 entwickelte M.E. Billingham in Stanford die erste Klassifikation¹⁴. Die Texas Klassifikation wurde von MC Allister entwickelt⁶⁶. 1990 entstand in Stanford die ISHT (International Society of Heart Transplantation)¹³.

Histologische Einteilung der Abstoßungsreaktionen nach ISHLT ¹⁴.

- 0 Keine Abstoßungsreaktion
- 1A Diskrete fokal perivaskuläre oder interstitielle Lymphozyteninfiltration ohne Muskelzellschädigung
- 1B Diffuse perivaskuläre oder interstitielle Lymphozyteninfiltration ohne Muskelzellschädigung
- 2 Herdförmige Lymphozyteninfiltration mit Myozytenschädigung
- 3A Multifokales Infiltrat mit Myozytenschädigung
- 3B Diffuses Infiltrat (aus Lymphozyten, Eosinophilen und sporadisch auch Neutrophilen) mit herdförmigem Untergang der Muskelzellen und Ödembildung ohne Gefäßarrosionen
- 4 Ausgedehntes entzündliches Infiltrat aus verschiedenen Zellen (wie z.B. Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen) mit Muskelzelluntergang, Ödembildung und Gefäßarrosionen

1.3.5 Abstoßungsdiagnostik

1.3.6 Die Endomyokardbiopsie

Die perkutane transvenöse Myokardbiopsie wurde erstmals 1962 in Japan von Sakakibara und Konno beschrieben. Zehn Jahre später adaptierte Caves von der Stanford Universität diese Methode zur Diagnostik von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation. Dabei wird in Lokalanästhesie die rechte Vena jugularis interna mit Hilfe der Seldinger-Technik punktiert und die Biopsiezange über einen dick lumigen Katheter eingeführt. Das Vorschieben der Zange in den rechten Ventrikel - über die Vena cava superior und den rechten Vorhof - kontrolliert man über eine Röntgen-Durchleuchtungsanlage ¹⁸. Drei bis sechs Gewebeproben werden aus dem Bereich des Ventrikelseptum und des rechten Ausflusstraktes entnommen ⁹¹.

Das Vorgehen ist risikoarm und nur selten kann es zu folgenden Komplikationen kommen:

- Perforation der Ventrikelwand mit Herzbeutelamponade
- Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolie
- AV-Blockierung

- AV-Klappenschädigung
- Pneumothorax

Es wird empfohlen, in den ersten zwei Monaten nach der Transplantation wöchentlich eine Biopsie durchzuführen - mit verlängerten Intervallen von 14 Tagen bis 3 Monaten im späteren postoperativen Verlauf. Nach diagnostizierten Abstoßungsreaktionen werden Biopsien in kürzeren Zeitabständen durchgeführt, um den Therapieerfolg zu kontrollieren. Die Sensitivität dieser Methode bezüglich der Diagnose von Abstoßungsreaktionen schwankt zwischen 95% und 98%, die Spezifität liegt bei 100% ^{14, 91}. Da falsch negative Ergebnisse jedoch durchaus möglich sind, erscheint die Kombination mit anderen nicht-invasiven Methoden sinnvoll.

Endomyokardbiopsien bleiben nach wie vor der Goldstandard in der Diagnose von Abstoßungsreaktionen.

1.3.7 Nicht-invasive Methoden

Seit der Einführung des Cyclosporins als Immunsuppressivum in Kombination mit Azathioprin und/oder Kortikosteroiden sind Häufigkeit und Schwere von Abstoßungsreaktionen deutlich zurückgegangen. Die Abstoßungsreaktionen sind aber klinisch nicht mehr so manifestierbar, sodass die Erkennbarkeit der Abstoßungsreaktionen durch nicht-invasive Methoden gesunken ist ^{57, 91}. Als Konsequenz haben klinische Parameter ihre Wertigkeit verloren. Alternative Methoden zur Endomyokardbiopsie sind zum einen das zytoimmunologische Monitoring, bei dem die Anzahl verschiedener weißer Blutzellen, die CD4/CD8-Ratio, bestimmt werden ^{41, 43}, zum anderen die Radionuklidszintigraphie, Echokardiographie, EKG und Bestimmung von Neopterin als biochemische Marker⁹¹.

Alle diese Methoden zeigten jedoch im Laufe der Zeit Defizite bezüglich Reproduzierbarkeit, Spezifität, Sensitivität oder technischer und finanzieller Möglichkeiten und konnten sich daher nicht als Alternativen etablieren.

Die Magnet-Resonanz-Tomographie mit einer Sensitivität und Spezifität von etwa 90%, die der Endomyokardbiopsie entspricht, wird als nicht-invasives Verfahren wahrscheinlich die Methode der Zukunft werden.

1.4 Die Immunsuppressiva

Der Verzicht auf immunsuppressive Therapie ist der Wunschtraum jedes Organtransplanteures. Vorerst wird jedoch eine lebenslange Immunsuppression benötigt um die akute Abstoßung der Fremdorgane zu verhindern⁹¹. Nur durch Unterdrückung der menschlichen Immunabwehr zur Vermeidung der Transplantatabstoßung wurde die Herztransplantation zu einer erfolgreichen Therapie.

1.4.1 Cyclosporin (CyA)

Cyclosporin A ist ein lipophiles und aus 11 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gewonnen wird⁷⁹.

Cyclosporin bindet an zytosolische Proteine. Durch diese Bindung wird der T-Zell-Rezeptor gehemmt wodurch es zu der Hemmung der T-Zell-Aktivität kommt. Der aktive intrazelluläre Inhibitor, der aus Cyclosporin A und Cyclophilin besteht, bindet an Calcineurin und hemmt dessen Funktion. Calcineurin ist eine Calcium-abhängige Phosphatase. Durch diese Dephosphorylierung kann NFAT durch Bindung an andere Proteine im Zellkern das IL-2-Gen aktivieren. Als Konsequenz der Calcineurininhibition bleibt die IL-2-Aktivierung aus. IL-2 ist auch ein Proliferationssignal für T-Lymphozyten, die sich dann zu Killerzellen differenzieren können. Die Hemmung der Interleukine 3, 4, 6 und 7 könnte an der Unterdrückung der B-Zell-Proliferation und damit der humoralen Transplantatabstoßung beteiligt sein.

Anwendung:

Cyclosporin kann oral und intravenös verabreicht werden. Bei intravenöser Gabe ist eine deutlich niedrigere Dosierung (1/3 der oralen Dosis) notwendig. Eine präoperative Aufdosierung von 8-15 mg/kg Körpergewicht, dann je nach Autor 5-10 mg/kg/d wird auf zwei Dosierungen verteilt. Grundsätzlich erfolgt die Cyclosporindosierung durch den im Plasma gemessenen monoklonalen Cyclosporin A Spiegel, in seltenen Fällen ist die Bestimmung des polyklonalen Cyclosporinspiegel mit Berücksichtigung der Metaboliten notwendig. Zu

berücksichtigen sind auch die Interaktionen mit anderen Medikamenten, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, wodurch es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel kommt.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Nephro- und Neurotoxizität, arterielle Hypertonie, Hyperglykämie, Gingivahyperplasie, Hirsutismus und zentralnervöse Symptome wie Tremor, Krampfanfälle und Enzephalopathien.

1.4.2 Tacrolimus (Tac 506)

Tacrolimus ist ein Makrolid und wurde 1984 erstmals als Produkt von *Streptomyces Tsukubaensis* isoliert ⁷⁹.

Tacrolimus wurde im Oktober 1989 an der Universität Pittsburgh erstmals klinisch nach Herztransplantation eingesetzt.

Obwohl Tacrolimus an ein anderes Rezeptoreiweiß (FK-Binding-Proteine) als Cyclosporin (Cyclophilin) bindet, ist die immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus und Cyclosporin A sehr ähnlich. Tacrolimus entfaltet in vitro eine 100 mal, in vivo eine 10 mal stärkere Wirkung als Cyclosporin ⁷⁴. Beide Substanzen binden Calcineurin und hemmen Calcium-abhängige Phosphatasen, wodurch die IL-2-Aktivität gehemmt wird ^{61,98}. Tacrolimus führt durch Herunterregulierung der Produktion proinflammatorischer Zytokine und Hemmung der T-Zellaktivierung zur Hemmung der zellulären und humoralen Immunantwort und damit verbunden zur Hemmung der Abstoßungsreaktion ³⁸.

Tacrolimus ist eine lipophile Substanz, die vor allem in oberen Teil des Gastrointestinaltraktes im Jejunum und Duodenum resorbiert wird ⁷². Es bindet hauptsächlich an Erythrozyten. Der pharmakologisch aktive Teil des Medikaments ist allerdings ungebunden. Die orale Resorption unterliegt einer großen Resorptionsschwankung. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption von Tacrolimus werden im nicht-nüchternen Zustand deutlich vermindert, weshalb es sich empfiehlt, dieses Medikament nüchtern einzunehmen um eine höhere Resorption zu erreichen. Tacrolimus hat eine schlechte Bioverfügbarkeit und ein enges therapeutisches Fenster mit der Notwendigkeit des therapeutischen Medikamentenmonitorings über Blutspiegelmessung. Tacrolimus wird in der Leber

über Zytochrom P450-3A4-Enzyme verstoffwechselt und über die Galle ausgeschieden⁵¹.

Tacrolimus und Cyclosporin haben neben der Hemmung der Calcineurin-Aktivität auch ein ähnliches Nebenwirkungsprofil²³. Verantwortlich für die Entwicklung einer akuten Nierenfunktionsstörung sind die Stimulation des sympathischen Nervensystems, ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstringierenden Prostaglandinen, sowie die Freisetzung des potenten vasokonstriktiven Endothelin^{12, 67, 76, 87}. Die akute Nephrotoxizität zeigt sich in Form eines Anstiegs der Serumkreatininkonzentration bzw. in der Entwicklung einer Oligurie oder Anurie. Bei 5-10% der herztransplantierten Patienten kommt es nach 10 Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz als Nebenwirkung des hochdosierten Einsatzes der Calcineurininhibitoren.

Die chronische Niereninsuffizienz lässt sich auf eine Zerstörung der Zellen in den proximalen Tubuli, sowie auf eine arteriopathische Fibrose zurückführen⁸⁷.

Laut Studien von Henry und Mihatsch sind beide Medikamente in etwa gleichem Ausmaß nephrotoxisch^{44, 74}. Bis jetzt konnte in keiner der internationalen Studien ein signifikanter Unterschied der Nephrotoxizität zwischen beiden Substanzen festgestellt werden⁷⁹. Der Bericht des St. Georg Krankenhauses im Jahre 2001, der eine niedrigere renale Toxizität und eine Abnahme der Kreatinin- und Harnstoffwerte zeigte, steht in Diskrepanz zu den übrigen Studien²³. Diese Entdeckung der niedrigeren renalen Toxizität unterscheidet diese Studie auch von den anderen früheren Berichten⁸. In dieser Studie wurden die Medikamente relativ niedrig dosiert, was vermutlich die Ursache für diesen Unterschied in der Auswirkung der renalen Toxizität darstellte. Eine Nierenfunktionsstörung trat auch auf, wenn der empfohlene Blutspiegel nicht überschritten war. Die Studienanalysen im Bereich der Nierentransplantation haben gezeigt, dass für Tacrolimus eine gute Korrelation zwischen dem Talspiegel und der Medikamentenexposition besteht^{9, 88, 107}. Auch liegen Daten über eine Korrelation zwischen gemessenem Tacrolimustalspiegel und klinischer Effektivität sowie der Nebenwirkungen vor^{88, 107}. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Nierentransplantierten steigt bei Talspiegel von über 10 ng/ml deutlich an¹⁵. Talspiegel von über 20 ng/ml werden heute als toxisch erachtet⁸⁸. Aus diesen Gründen werden heute bei der Nierentransplantation in der Initialphase zur effektiven Abstoßungsprophylaxe Blutspiegelwerte von 10-15 ng/ml angestrebt, zur

Therapie einer schweren Abstoßung sollten die Talspiegel über 12 ng/ml liegen, in der Erhaltungstherapie liegen die Spiegel bei 5-8 ng/ml.

Die Nierenfunktion kann nach einer Dosisreduktion verbessert werden⁵⁵. Ebenfalls sind morphologische Veränderungen, wie interstitielle Fibrose nach Dosisreduktion reversibel.

Des Weiteren werden bei der Tacrolimustherapie häufig neurotoxische und gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet. Dies wurde auch durch europäische und amerikanische Multizenterstudien bestätigt. Bei der europäischen Multizenterstudie war die Gesamtinzidenz von neurotoxischen Störungen (Tremor, Kopfschmerzen) in der Tacrolimus-Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Bezüglich schwerer neurotoxischer Nebenwirkungen wie Koma und Enzephalopathie bestand kein signifikanter Unterschied^{28, 102}.

Hauptproblem einer medikamentösen Therapie mit Tacrolimus ist eine signifikant erhöhte Inzidenz eines medikamenten assoziierten Diabetes mellitus⁹. Dies wurde von der amerikanischen Multizenterstudie bestätigt. Laut Studien von Knoll und nach dem Bericht der europäischen Multizenterstudie ist diese diabetogene Wirkung dosisabhängig und nach Dosisreduktion reversibel⁵⁹. Neben der Tacrolimus-Dosis spielen auch die Co-Medikation mit Steroiden und die genetische Prädisposition (z.B. Afroamerikaner) eine wichtige Rolle. So zeigen neuere Studien eine geringere diabetogene Inzidenz unter niedrigeren Tacrolimusdosierungen in kaukasischen Bevölkerungsgruppen^{65, 88}. Daher ist ein frühzeitiger Steroidentzug mit günstigen Effekten im Hinblick auf den Diabetes mellitus wichtig.

Im Gegensatz zu Cyclosporin führt Tacrolimus weniger zu einer Beeinträchtigung der Blutfette, die einen schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktor nach Transplantation darstellen⁴⁴.

Dies wurde durch die europäische Multizenterstudie bestätigt. Hier konnte eine Reduktion des LDL sowie des Apolipoprotein A gezeigt werden⁶². Ebenfalls konnte bei Nierentransplantierten eine Reduktion der Cholesterinwerte unter Tacrolimustherapie gezeigt werden⁹⁷.

Die initiale Vermutung einer geringeren Inzidenz der arteriellen Hypertonie unter Tacrolimus konnte in keiner der Multizenterstudien belegt werden^{44, 59}.

Bezugnehmend auf die europäische Multizenterstudie war die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in beiden Gruppen gleich groß⁹². Allerdings erhielten die Patienten in der

Tacrolimus Gruppe verhältnismäßig weniger antihypertensive Medikamente als die CYA Gruppe.

Eine Erklärung für diese geringe Inzidenz von Hypertonien unter Tacrolimustherapie ist möglicherweise durch geringeren Einfluss von Tacrolimus auf den peripheren Gefäßwiderstand im Vergleich zu anderen immunsuppressiven Substanzen bedingt. Die großen internationalen Multizenterstudien bei herztransplantierten Patienten unter Tacrolimustherapie zeigten ein vermindertes Auftreten von Infektionen^{70, 110}.

In der amerikanischen Multizenterstudie für Lebertransplantation wurden unter Tacrolimustherapie häufiger als in der Vergleichsgruppe gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe beobachtet. Dies wurde von der europäischen und der Singlezenterstudie für Herztransplantation nicht bestätigt.

Im Gegensatz zu Cyclosporin führt Tacrolimus gelegentlich zu Haarausfall, während Cyclosporin häufig zu einem Hirsutismus und Gingivahyperplasie führt. Diese beiden Nebenwirkungen stellen eine typische und mitunter dosisabhängige Nebenwirkung von CYA für die meisten adolescenten Patienten vor allem ein kosmetisches Problem dar. Handlungsbedarf bei Gingivahyperplasie, im Sinne einer Resektion der Zahnfleischwucherungen, besteht aus medizinischer Sicht vor allem, wenn in diesem Zusammenhang häufig Blutungen auftreten. Diese bergen dann nämlich das Risiko einer Endokarditis. Mundspülungen nach Einnahme der Flüssigpräparation von CYA sollten präventiv wirken. Es gibt inzwischen zahlreiche Studien die zeigen, dass Gingivahyperplasie und Hypertrichose, die sich unter Cyclosporin- Therapie entwickelt haben, bei Umstellung der Basis-Immunsuppression auf Tacrolimus zurückgehen.

In einer Studie der Universitätsklinik in Madrid¹¹⁸ wurde die Gingivahyperplasie und Hypertrichose bei transplantierten Patienten nach der Cyclosporinumstellung auf Tacrolimus untersucht. Acht Wochen nach der Umstellung war klinisch eine offensichtliche Abnahme diese Symptome nachweisbar. Ein Jahr später haben alle Patienten eine deutliche Rückbildung diese Symptome erfahren.

1.4.3 Azathioprin

Azathioprin ist ein Antimetabolit und wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt. Dieses hemmt Enzyme, die für Purinsynthese, Xanthinsäure und

Adenylsuccinat zuständig sind. Somit werden die RNA- und DNA-Synthese gehemmt wodurch es zu einer Hemmung der Zellproliferation und damit zu einer Unterdrückung der T-Zell-Vermehrung kommt. Die Dosierung erfolgt anhand der Leukozytenzahl.

1.4.4 Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil ist wie Azathioprin ein Zytostatikum, die durch die reversible Blockade der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) zur Hemmung der Purinsynthese führt. Dadurch kommt es zur Proliferationshemmung der B- und T-Lymphozyten. Mycophenolat ist ein wesentlicher Bestandteil der immunsuppressiven Therapie in der Transplantationsmedizin und wird meist anstatt Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A und Glukokortikoiden eingesetzt. Es besteht eine Zulassung zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation ^{79, 97}.

Mycophenolat mofetil führt häufig zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe, die durch Dosisreduktion reversibel sind. Des Weiteren kann es unter Mycophenolat mofetil zu Infektionen, Leukopenie, Anämie und arterieller Hypertonie kommen ^{30, 60}.

1.4.5 Glucokortikoide

Glukokortikoide sind unspezifische Immunsuppressiva mit verschiedenen immunsuppressiven Wirkmechanismen.

Sie führen z.B. durch die Blockade der T-Zell-Aktivierung zur Hemmung der Zytokinsynthese und verhindern die Transkription von IL-2 und TNF- α . Ebenfalls können die Glukokortikoide in Makrophagen zu einer Inhibierung der MHC-Expression und somit zu einer reduzierten antigenstimulierten T-Zell-Aktivierung führen. Kortikosteroide werden nach initialer intravenöser Verabreichung zunächst oral mit einer Dosierung von 1 mg/Kg/d weitergeführt. Es erfolgt danach ein Ausschleichen der Dosis.

Bei der akuten Abstoßungsreaktion erfolgt immer zunächst eine hochdosierte i.v. Cortisontherapie mit 500 mg/d für 3 Tage, danach erneute ausschleichende Dosisreduktion.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Kortikosteroide sind Infekte, Osteoporose, Cushing-Syndrom mit Vollmondgesicht und Stammfettsucht, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Hauterkrankung in Form von Akne und Steroidhaut, Magen-Darm-Ulzera und Steroidpsychosen.

1.5 Fragestellung

In dieser retrospektiven Analyse soll die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Tacrolimus in Kombination mit niedrigdosierten Kortikosteroiden bei akuten rezidivierenden Abstoßungsreaktionen mit Cyclosporin A verglichen werden. Zur Prüfung der Wirksamkeit wurde die Häufigkeit und Schwere der Abstoßungsreaktionen, das Überleben von Patienten und Transplantaten, die Häufigkeit der aufgetretenen Infektionen und Komplikationen sowie der Bedarf an zusätzlichen immunsuppressiva untersucht. Des Weiteren werden die beiden Immunsuppressiva bezüglich demographischen Kriterien und laborchemischen Untersuchungen miteinander verglichen.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

Im Klinikum Großhadern wurde diese nichtrandomisierte retrospektive zweiarmige Vergleichsanalyse am eigenen Patientengut unter Einfluss der Immunsuppressiva durchgeführt. Es wurde von den Patienten, die im Zeitraum 1991 bis 2000 im Klinikum Großhadern herztransplantiert wurden, 30 Patienten in einer Vergleichsanalyse in zwei Gruppen (je 15) retrospektiv untersucht. In der CYA Gruppe war die ischämische KMP (53,3%) und in der Tacrolimus Gruppe die dilatative KMP (53,3%) die führenden Diagnosen zur HTX.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug für die Tacrolimus-Gruppe durchschnittlich 690±273 Tage, für die CYA-Gruppe 449±52 Tage.

		CyA Gruppe (n=15)	Tacro Gruppe (n=15)
Alter (Mittelwert)	Empfänger	54±10,8	45±11,7
	Spender	32,7±10,4	39,3±17,7
Empfängergeschlecht	Männlich	8,7%	60%
	Weiblich	13,3%	40%
Spendergeschlecht	Männlich	66,7%	53,3%
	Weiblich	33,3%	46,6%
Führende Diagnose zur HTX	Dilatative CMP	40%	53,3%
	Ischämische CMP	53,3%	13,3%
	Sonstige	6,7%	33,4%
Empfänger-CMV- Status	Negativ	33%	40%
	Positiv	20%	13%
	Durchseuchung	46%	40%
Spender-CMV-Status	Negativ	53%	60%
	Positiv	13%	26,6%
	Durchseuchung	0%	0%
Body-Mass-Index (Mittelwert)	Empfänger	24,66±3,17	23,65±4,0
	Spender	22,4±4,77	24,07±3,24
Empfängerblutgruppe	A	40%	40%
	B	13,3%	20%
	0	46,6%	40%
Spenderblutgruppe	A	40%	40%
	B	13,3%	13,3%
	0	46,7%	46,7%
Azathioprintherapie		73,3%	26,6%
Mycophenolat mofetil-Therapie		26,6%	13,3%
Gesamtbeobachtungszeit(Mw in Tagen)		449±52	690±272
Zeitintervall HTX bis t0 (Mw in Tagen)		84±52	325±273
Zeitintervall HTX bis 1. Abstoßung (Mw)		32±22	23±13
Zeitintervall t0 bis 1. Abstoßung (Mw)		32±23	76±103
Zeitintervall bis zum Erreichen der Abstoßungsfreiheit nach t0 (Mw in Tagen)		94±83	71±94

Übersicht Patientendaten der beiden Gruppen

2.1.1 Gruppeneinteilung

Die 30 Patienten waren in zwei Gruppen eingeteilt (2x15). Alle Patienten hatten vor dem Zeitpunkt t0 mindestens zwei Abstoßungen IB oder höher die mit i.v. Cortisonstoßtherapie behandelt wurden. Zur Immunsuppression wurde vor dem Zeitpunkt t0 primär bei allen Patienten eine Dreifachkombination bestehend aus Cyclosporin-A, Prednison, Azathioprin und/oder Cellcept (MMF) verwendet. Nach dem Zeitpunkt t0 wurden 15 Patienten von Cyclosporin auf Tacrolimus umgestellt. Die immunsuppressive Therapie wurde bei den anderen 15 Patienten unverändert mit Cyclosporin als Basisimmunsuppressivum fortgeführt.

Für das Monitoring wurden zusätzlich zu Routinebiopsien (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 Wochen und 4, 5, 6, 9 und 12 Monaten), klinische Untersuchungen, laborchemische Untersuchungen, cytoimmunologisches Monitoring, Echokardiographie, Röntgen-Untersuchung und EKG durchgeführt.

2.1.2 Immunsuppressive Therapie

Cyclosporin A:

Obwohl Cyclosporin ein potentes Immunsuppressivum ist, leiden manche Patienten an refraktären zellulären Abstoßungen^{81, 83}.

Initial wurde Cyclosporin A mit einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Danach wurde die orale Therapie mit 2-5 mg/kg/d mit einer initialen Serumzielkonzentration von 200-300 ng/ml weitergeführt. In Abhängigkeit von der Zeitdauer nach HTX wurden gezielte Serumkonzentrationswerte angestrebt (siehe Tabelle 16). Die Blutspiegelmessung erfolgte in den ersten 14 Tagen postoperativ täglich, danach in den nächsten zwei Monaten zweimal pro Woche. Im weiteren Verlauf je nach Konstanz der Werte wurden alle ein bis zwei Wochen bis maximal einmal pro Monat Blutspiegelmessungen durchgeführt.

Die Blutspiegelmessung wurde mittels eines CYA-Radioimmunassay-Testes (monoklonale TDX-Methode) der Firma Abbott Laboratories bestimmt.

Tacrolimus:

Tacrolimus wurde initial mit einer oralen Dosierung von 0,1-0,3 mg/kg/d in zwei Tagesdosen verabreicht. Im ersten Monat wurde ein Blutspiegel von 15-25 ng/ml angestrebt. Während des ersten postoperativen Jahres wurde eine Serumkonzentration von 10-20 ng/ml und nach dem ersten Jahr von 5-15 ng/ml angestrebt.

Die Blutspiegelmessung wurde mittels eines Testes (Tacro II (MEIA) / TDX-Methode) der Firma Abbott Laboratories bestimmt.

Azathioprin:

Azathioprin wurde initial in einer Dosierung von 1-3 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Danach erfolgte eine Dosisanpassung nach Leukozytenzahl (Ziel 4000 bis 6000/ μ l). Bei Leukopenie, Thrombozytopenie, Cholestase oder Pankreatitis wurde Azathioprin abgesetzt.

Glukokortikoide:

Intraoperativ bei Freigabe der Koronarzirkulation wurden 1000 mg Cortison i.v. verabreicht gefolgt von drei i.v. Sequenzen mit 125 mg in 8h Intervallen. Die initiale Therapie mit 1 mg/kg/d wurde dann oral fortgeführt und nach folgendem Schema reduziert:

In der ersten postoperativen Woche Dosisreduktion auf 0,5 mg/kg/d, im ersten postoperativen Monat auf 0,4 mg/kg/d, im zweiten Monat auf 0,3 mg/kg/d und im dritten Monat auf 0,2 mg/kg/d bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 mg/d. Diese Therapie wurde postoperativ für einige Monate weitergeführt. Bei geeignetem Abstoßungsprofil wurde der Versuch unternommen, eine Cortisonentwöhnung durchzuführen, soweit das Abstoßungsprofil diese Maßnahme erlaubte.

Bei der akuten Abstoßungsreaktion erfolgte immer zunächst eine hochdosierte i.v. Cortisontherapie mit 500 mg/d für 3 Tage. Danach erneute ausschleichende Dosisreduktion. Zusätzlich wurde die immunsuppressive Therapie angepasst.

2.2 Monitoring nach Herztransplantation

2.2.1 Klinische Untersuchung

Eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung gibt häufig wichtige Hinweise zur Erkennung der Abstoßungsreaktion, z.B. kann Fieber manchmal Ausdruck einer Abstoßungsreaktion sein. Die Anamnese bezüglich Herzpalpitationen kann ein Hinweis für Herzrhythmusstörungen wie Tachykadie oder Bradykadie und Resultat einer akuten Abstoßungsreaktion sein. Gewichtszunahme kann Zeichen einer verminderten LV-Funktion sein. Deswegen sollte jede Beschwerdesymptomatik ernsthaft untersucht werden.

2.2.2 Untersuchte Parameter

2.2.2.1 Laborparameter

Über verschiedene Zeitintervalle vor und nach dem Zeitpunkt t₀ (t₁, t₃, t₆, t₁₂) wurden folgende Laboruntersuchungen für beide Gruppen durchgeführt und die beiden Gruppen miteinander verglichen:

- Kreatinin
- Harnstoff
- Harnsäure
- Glucose
- Cholesterin
- Triglyceride
- Hämoglobin
- Leukocyten
- γ -GT

2.2.2.2 Abstoßungsreaktionen

Die Abstoßungsreaktionen stellten neben Infektionen in der postoperativen Phase nach Herztransplantation die Haupttodesursache dar⁵⁴.

Somit stellt die akute Abstoßungsreaktion einen prognostischen Faktor nach der Herztransplantation dar.

Die rechtzeitige Diagnose und Therapie einer Abstoßung vor dem Auftreten von hämodynamischen Veränderungen ist sehr essentiell, da aufgrund der Spenderknappheit eine Re-Transplantation als Therapie der schwersten akuten Abstoßungsreaktion nicht immer rechtzeitig erfolgen kann.

In dieser Studie wurde zur Prüfung der Wirksamkeit der Tacrolimustherapie die Häufigkeit und der Schweregrad der Abstoßungsreaktionen in beiden Gruppen untersucht.

Für das Monitoring wurden Routinebiopsien im Abstand von 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 Wochen und 4, 5, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt. Nach diagnostizierten Abstoßungsreaktionen wurden die Biopsien in kürzeren Zeitabständen durchgeführt, um den Therapieerfolg zu kontrollieren. Die Endomyokardbiopsie ist der Goldstandard in der Abstoßungsdiagnostik.

Die Klassifikation erfolgt durch ISHT (International Society of Heart transplantation).

2.2.2.3 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen traten in den beiden Gruppen auf und sind miteinander verglichen worden:

- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Infektionen
- arterielle Hypertonie
- Gastrointestinale Nebenwirkungen
- Stoffwechselstörungen wie Fettstoffwechselstörungen, Hyperurikämie und Diabetes mellitus
- Neurologische Störung
- Blutbildveränderungen wie Leukopenie und Anämie
- Koronare Herzkrankheit
- Hauterkrankung
- pAVK
- Malignome
- Gingivahyperplasie
- Herzrhythmusstörungen

2.3 STATISTIK

Alle Messwerte sind in einer Datenbank gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte durch SPSS Version 12.0 für Windows. Für die kontinuierlichen Variablen wurde Mittelwert \pm Standardabweichung ermittelt. Bei Normalverteilung und Varianzgleichheit wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Alternativ wurde bei nicht-normalverteilten Daten zur Prüfung auf Gruppenunterschiede der u-Test eingesetzt. Zur Prüfung auf Unterschied von Raten zwischen den Gruppen kam der χ^2 -Test nach Pearson bzw. bei kleinen Fallzahlen der Exakte Fischer-Test zum Einsatz. Die Korrelation zweier Variablen mit mindestens ordinalem Skalenniveau wurde mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt.

$p \leq 0,001$ entspricht einem hochsignifikanten Ergebnis

$p \leq 0,05$ entspricht einem signifikanten Ergebnis

Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit wird auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2 ERGEBNISSE

3.1 Basisdaten

3.1.1 Altersverteilung

Im Klinikum Großhadern wurde die hier vorgelegte nichtrandomisierte retrospektive zweiarmige Vergleichsanalyse am eigenen Patientengut unter Einfluss von Tacrolimus und Cyclosporin durchgeführt. Es wurde von den Patienten, die im Zeitraum 1991 bis 2000 im Klinikum Großhadern herztransplantiert wurden, 30 Patienten in einer Vergleichsanalyse in zwei Gruppen (n=15) retrospektiv untersucht.

Hier wurden folgende Daten bezüglich Altersverteilung in beiden Gruppen erhoben:

Empfänger:

In der Gesamtpopulation lag bei 30 Empfängern der Altersmittelwert bei $49,6 \pm 10,8$ Jahren (Medianwert=52 Jahre).

In der CYA-Gruppe lag der Altersmittelwert der Empfänger bei $54 \pm 10,8$ Jahren (Medianwert=54 Jahre) versus $45 \pm 11,7$ Jahren (Medianwert=51 Jahre) für die Tacrolimus-Gruppe.

Spender:

Bei einem Spender in der Tacrolimus-Gruppe war das Alter nicht feststellbar. In der Gesamtpopulation der Spender lag der Mittelwert bei $35,9 \pm 14,5$ Jahren (Medianwert=37 Jahre).

Die Spender in der CYA-Gruppe zeigten einen Altersmittelwert von $32,7 \pm 10,4$ Jahren (Medianwert=31 Jahre).

Die Spender in der Tacrolimus-Gruppe zeigten einen Altersmittelwert von $39,3 \pm 17,7$ Jahren (Medianwert=38,5 Jahre) (Tabelle 1).

Die Spender waren in beiden Gruppen jünger als die Empfänger.

Statistisch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters der Empfänger ($p=0,024$).

Bei den Spendern war diesbezüglich keine Signifikanz zwischen den Gruppen feststellbar ($p=0,703$).

	CYA Gruppe (n=15)			Tacro Gruppe (n=15)			Summe (n=30)		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Empfänger- Alter	15	$54 \pm 10,8$	54	15	$45 \pm 11,7$	51	30	$49,6 \pm 10,8$	52
Spender- Alter	14	$32,7 \pm 10,4$	31	15	$39,3 \pm 17,7$	38,5	29	$35,9 \pm 14,5$	37

Tabelle 1: Übersicht Empfänger- und Spenderalter der beiden Gruppen

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Insgesamt ist sowohl in der CYA- (13 männliche Patienten=86,7%) als auch in der Tacrolimus-Gruppe (9 männliche Patienten=60%) bei Empfängern und Spendern der Anteil der Männer höher als der Frauen (Tabelle 2). Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	Tacro Gruppe (n=15)				CYA Gruppe (n=15)				Summe (n=30)				p
	M		W		M		W		M		W		
Geschlecht	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Empfänger-Geschlecht	9	60	6	40	13	86,7	2	13,3	22	73,3	8	26,6	0,215
Spender-Geschlecht	8	53,3	7	46,6	10	66,7	5	33,3	18	60	12	40	0,456

Tabelle 2: Übersicht Empfänger- und Spender-Geschlecht der beiden Gruppen

3.1.3 Body- Mass- Index

Bei drei Spendern konnte der Body-Mass-Index nicht berechnet werden, da die Daten in der Krankenakte fehlten. Es wurde über verschiedene Zeitintervalle wie t1, t3, t6 und t12 (ein Monat, drei Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Zeitpunkt t0) der Body-Mass-Index ermittelt.

In der CYA-Gruppe lag bei den Empfängern der Mittelwert bei $24,1 \pm 3,6$ (Maximum=32, Minimum=14). Bei den Spendern lag der Mittelwert bei $23,2 \pm 4,2$ (Maximum=29, Minimum=9).

Statistisch besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle3).

Body-Mass-Index	CYA Gruppe (n= 15)			Tacro Gruppe (n= 15)			p
	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	
Empfänger (n= 30)	31,9	19,4	$24,66 \pm 3,17$	28,7	14,0	$23,65 \pm 4,00$	n.s.
Spender (n= 30)	27,7	9,3	$22,44 \pm 4,77$	29,2	19,0	$24,07 \pm 3,24$	n.s.
±14 Tage vor t0	31,4	19,4	$24,37 \pm 3,34$	33,4	15,1	$24,65 \pm 4,81$	n.s.
t0- t1	31,9	19,6	$24,78 \pm 3,62$	33,1	17,9	$24,58 \pm 4,14$	n.s.
t1- t3	31,9	20,7	$25,16 \pm 3,57$	33,8	18,6	$25,26 \pm 3,54$	n.s.
t3- t6	34,7	20,8	$25,77 \pm 3,74$	34,2	19,7	$25,39 \pm 3,88$	n.s.
t6- t12	35,4	21,2	$26,31 \pm 3,67$	33,1	19,7	$25,34 \pm 3,69$	n.s.

Tabelle 3: Übersicht Empfänger- und Spender- Body-Mass-Index sowie BMI über verschiedene Zeitintervalle.

3.1.4 Präoperative Diagnosen

Die Ätiologie der zur HTX führende Erkrankung verteilte sich folgendermaßen:

In der CYA-Gruppe erlitten 6 Patienten (40%) eine dilatative CMP unklarer Genese, 8 Patienten (53,3%) eine ischämische CMP und ein Patient eine postmyokarditische CMP.

In der Tacrolimus-Gruppe waren 8 Patienten (53,3%) an einer dilatativen CMP unklarer Genese, 2 Patienten (13,3%) an einer ischämischen CMP, 3 Patienten an postmyokarditischer CMP und 2 Patienten (13,3%) an einer valvulär bedingten CMP erkrankt. Somit war in der CYA Gruppe die ischämische CMP (53,3%) und in der Tacrolimus Gruppe die dilatative CMP (53,3%) die führenden Diagnosen zur HTX.

Diagnose zur HTX	CYA Gruppe (n=15)		Tacro Gruppe (n=15)		Gesamt (n= 30)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
dilatative Kardiomyopathie unklare Genese	6	40,0%	8	53,3%	14	46,7%
Ischämischen Kardiomyopathie	8	53,3%	2	13,3%	10	33,3%
postmyokarditische dilatative Kardiomyopathie	1	6,7%	3	20,0%	4	13,3%
Valvulär bedingte KMC	0	0%	2	13,3%	2	6,7%

Tabelle 4: Übersicht führende Diagnosen zur HTX für CYA- und Tacrolimus-Gruppe

3.1.5 CMV-Status bei HTX

Vor der HTX lag folgendes bezüglich der Empfänger- und Spender-CMV-Status vor:

In der CYA-Gruppe waren von insgesamt 15 Empfängern, fünf (33%) negativ, drei (20%) positiv und sieben (46%) Durchseuchungen. Von 15 Spendern acht (53%) negativ, zwei (13%) positiv, bei fünf Spendern (33,3%) war der CMV-Status unbekannt.

In der Tacrolimus-Gruppe waren von insgesamt 15 Empfängern sechs (40%) CMV negativ, zwei (13%) positiv, bei einem Patienten war der CMV-Status unbekannt und bei sechs Empfänger (40%) lag eine Durchseuchung vor. In der gleichen Gruppe waren neun Spender (60%) negativ, vier (26,6%) positiv und bei zwei Spendern war der CMV-Status unbekannt.

Bei beiden Gruppen war kein eindeutiger Unterschied bezüglich des Empfänger- und Spender-CMV-Status feststellbar(Tabelle 6).

	CYA Gruppe (n= 15)				Tacro Gruppe (n=15)			
	Negativ	Positiv	Durch-seuchung	Unbekannt	Negativ	Positiv	Durch-seuchung	Unbekannt
Empfänger-CMV-Status	5(33%)	3(20%)	7(46%)	0	6(40%)	2(13%)	6(40%)	1(6,7%)
Spender-CMV-Status	8(53%)	2(13%)	0	5(33,3%)	9(60%)	4(26,6%)	0	2(13,3%)

Tabelle 6: Übersicht Empfänger- und Spender-CMV-Status

3.1.6 Blutgruppen

Insgesamt bestand zwischen Empfänger und Spender Übereinstimmung bezüglich der Blutgruppe. Nur ein Patient in der Tacrolimus-Gruppe mit Blutgruppe B hatte einen Spender mit Blutgruppe 0.

In der CYA-Gruppe waren sieben Patienten (46%) mit Blutgruppe 0, sechs Patienten (40%) mit Blutgruppe A, zwei Patienten (13,3%) mit Blutgruppe B.

In der Tacrolimus Gruppe hatten sechs Patienten (40%) Blutgruppe 0, sechs Patienten (40%) Blutgruppe A, drei Patienten (20%) Blutgruppe B. Bezüglich der Blutgruppenverteilung bestand kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Blutgruppen 0 und A waren führend.

Spenderblut-Gruppe		Gruppe		Gesamt
		CYA	Tacro	
0	Anzahl	7	7	14
	%	46,7	46,7	46,7
A	Anzahl	6	6	12
	%	40,0	40,0	40,0
B	Anzahl	2	2	4
	%	13,3	13,3	13,3
Gesamt	Anzahl	15	15	30
	%	100	100	100

Empfängerblut-Gruppe		Gruppe		Gesamt
		CYA	Tacro	
0	Anzahl	7	6	13
	%	46,7	40,0	43,3
A	Anzahl	6	6	12
	%	40,0	40,0	40,0
B	Anzahl	2	3	5
	%	13,3	20,0	33,3
Gesamt	Anzahl	15	15	30
	%	100	100	100

Tabelle 5: Empfänger- und Spenderblutgruppenverteilung für beide Gruppen

3.1.7 Beobachtungszeitraum zwischen HTX bis Ende des Follow-ups

Insgesamt wurden die Patienten nach HTX bis Ende des Follow-ups zwischen 386 und 1270 Tage beobachtet.

Die Beobachtungszeit der Tacrolimus-Gruppe lag zwischen 407-1270 Tagen, (Mittelwert=690±272,9 Tagen). Bei der CYA-Gruppe lag die Beobachtungszeit zwischen 386-615 Tage (Mittelwert=449,4±52,7 Tage). Die Beobachtungszeit war in der Tacrolimus-Gruppe signifikant länger im Vergleich zur CYA-Gruppe ($p=0,004$).

3.1.8 Zeitintervall zwischen Herzoperation und Zeitpunkt t0

T0 ist definiert als Zeitpunkt, wo die Patienten ($n=15/30$) von Cyclosporin auf Tacrolimus umgestellt wurden. Alle Patienten hatten vor dem Zeitpunkt t0 mindestens zwei Abstoßungen IB oder höher die mit i.v. Cortisonstoßtherapie behandelt wurden.

Das Zeitintervall zwischen Herzoperation und t0 lag in der CYA-Gruppe zwischen 21-250 Tage (Mittelwert=84,47±52,766 Tage) und in der Tacrolimus-Gruppe zwischen 42-905 Tage, (Mittelwert=325,53±273,72 Tage). In der Tacrolimus Gruppe wurden 5 Patienten zwischen 1. - 3. Monat, 1 Patient zwischen 3. - 6. und 6. - 9. Monat, 3 Patienten zwischen 9. – 12. Monat, 2 Patienten zwischen 12. - 18. und 18.- 24. Monat und 1 Patient nach 24. Monat auf Tacrolimus umgestellt.

Die Tacrolimus-Gruppe hatte ein signifikant längeres Zeitintervall von HTX bis t0 im Vergleich zu CYA-Gruppe ($p=0,004$).

3.1.9 Zeitintervall zwischen Herztransplantation und der ersten Abstoßungsreaktion

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Herzoperation und der ersten Abstoßungsreaktion war für die CYA-Gruppe 32,0±22,48 Tage (min. 7, max. 74 Tage), für die Tacrolimus-Gruppe 23±13,66 Tage (min. 6, max. 47 Tage). Die Tacrolimus Gruppe hatte ein signifikant kürzeres Zeitintervall bis zur ersten Abstoßungsreaktion im Vergleich zu CYA-Gruppe ($p=0,195$).

3.1.10 Zeitintervall zwischen t0 und der ersten Abstoßungsreaktion

Das Zeitintervall bis zum Auftreten der ersten Abstoßungsreaktion nach dem Zeitpunkt t0 lag für die CYA-Gruppe im Mittel bei $32,0 \pm 23,29$ Tage (min. 8, max. 74 Tage). Drei Patienten waren in dieser Gruppe nach t0 abstoßungsfrei. Dieses Zeitintervall betrug für die Tacrolimus-Gruppe $76,5 \pm 103,84$ Tage (min. 6, max. 249 Tage). In dieser Gruppe waren nach t0 sieben Patienten abstoßungsfrei. Obwohl statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar war ($p=0,270$), hatte die Tacrolimus-Gruppe ein längeres Zeitintervall bis zur ersten Abstoßungsreaktion.

3.1.11 Zeitraum bis zum Erreichen der Abstoßungsfreiheit nach t0

Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Abstoßungsfreiheit nach dem Zeitpunkt t0 betrug in der CYA-Gruppe $94,33 \pm 83,3$ Tage, in der Tacrolimus-Gruppe $71,40 \pm 94,21$ Tage. Die Tacrolimus-Gruppe erreichte schneller eine Abstoßungsfreiheit als die CYA-Gruppe, allerdings ohne einen signifikanten Unterschied ($p=0,486$).

	CYA Gruppe (n= 15)				Tacro Gruppe (n= 15)				p
	Minimum (Tage)	Maximum (Tage)	Median (Tage)	SD ±	Minimum (Tage)	Maximum (Tage)	Median (Tage)	SD ±	
Zeitintervall zwischen HTX und t0(HTX-t0)	21	250	84,47	52,7	42	905	325,5	272	0,004
Zeitintervall zwischen HTX und 1. Abstoßung	7	74	32,0	22,4	6	47	23,0	13,6	n.s.
Zeitintervall zwischen t0 und 1. Abstoßung	8	74	32,0	23,2	6	249	76	103	n.s.
Zeitraum bis zum Erreichen der Abstoßungsfreiheit nach t0	1	234	94,33	83,3	1	238	71,40	94,2	n.s.

Tabelle 7: Übersicht Konversionsintervall, Auftrittszeitpunkt der ersten Abstoßungsreaktion nach HTX und nach t0 sowie Dauer der abstoßungsfreien Intervalle nach HTX und nach t0.

3.2. Testergebnisse

3.2.1 Vergleich der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der beiden Gruppen

In beiden Gruppen wurden vor dem Zeitpunkt t0 sowie ein Monat, drei Monate, sechs Monate und zwölf Monate danach (t0, t1, t3, t6 und t12) systolische und diastolische Blutdruckmessungen durchgeführt.

In der CYA-Gruppe lagen die Gesamtmittelwerte systolisch bei 136,5 mmHg, diastolisch bei 85,8 mmHg, (max. systolischer RR-Wert bei 160 mmHg, max. diastolischer RR-Wert bei 100 mmHg). In der Tacrolimus-Gruppe lagen die Gesamtmittelwerte systolisch bei 128,5 mmHg, diastolisch bei 82 mmHg (max. systolischer RR-Wert bei 165 mmHg, max. diastolischer RR-Wert bei 100 mmHg). Statistisch besteht bezüglich systolischer und diastolischer Blutdruckwerte über verschiedene Zeitintervalle wie t0, t1 und t3 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zum Nachteil der CYA-Gruppe (siehe Tabelle 8). Für die Zeitintervalle t6 und t12 war kein Unterschied feststellbar.

Blutdruck	CYA Gruppe (n= 15)						Tacro Gruppe (n= 15)						p	
	Systolisch			Diastolisch			Systolisch			Diastolisch				
	Mittelwert	Min	Max	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.	Sys.	Dia.
±14 Tage vor t0	135±14	105	160	84±7	70	95	121±26	90	165	79±10	45	100	n.s.	0,049
t0-t1	138±8	125	152	86±7	70	100	124±12	100	145	79±7	65	95	0,002	0,008
t1-t3	137±10	125	160	85±6	70	95	129±11	110	150	84±7	65	95	n.s.	n.s.
t3-t6	138±9	125	160	84±9	62	100	132±12	116	160	81±6	63	90	n.s.	n.s.
t6-t12	135±9	115	150	87±6	78	100	135±13	115	160	86±8	70	100	n.s.	n.s.

Tabelle 8: Übersicht systolische und diastolische Blutdruckwerte für CYA- und Tacrolimus-Gruppe über verschiedene Zeitintervalle.

3.2.2 Durchschnittswerte der beobachteten Laborwerte für beide Gruppen

Über verschiedene Zeitintervalle vor und nach t0 (t0, t1, t3, t6, t12) wurden die unten genannten Laboruntersuchungen durchgeführt.

Statistisch kann folgendes berichtet werden:

Unter Tacrolimustherapie kam es in dem Zeitintervall t1 und t6 bezüglich des Kreatininverlaufs zu einem signifikanten Unterschied ($p=0,021$, $p=0,021$) zwischen den Gruppen zum Nachteil der Tacrolimus-Gruppe. Genauso zeigte der Harnstoffverlauf im Zeitintervall t6 eine geringe Tendenz zum Unterschied zwischen den Gruppen erneut zum Nachteil der Tacrolimus Gruppe ($p=0,057$). Des Weiteren besteht ein signifikanter Unterschied für Triglyceride im Zeitintervall t1.

Sonst besteht bezüglich anderer Laborparameter kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	CYA Gruppe	Tacro Gruppe	p
Kreatinin (mg/dl) vor t0	1,223 ± 0,31	1,441 ± 0,59	n.s.
Kreatinin (mg/dl) t1	1,237 ± 0,35	1,837 ± 0,85	0,021
Kreatinin (mg/dl) t3	1,497 ± 0,56	1,846 ± 0,86	n.s.
Kreatinin (mg/dl) t6	1,319 ± 0,29	1,901 ± 0,77	0,015
Kreatinin (mg/dl) t12	1,511 ± 0,63	1,871 ± 0,87	n.s.
Harnstoff (mg/dl) vor t0	58,720 ± 20,553	67,600 ± 34,20	n.s.
Harnstoff (mg/dl) t1	59,760 ± 34,14	79,693 ± 6,99	n.s.
Harnstoff (mg/dl) t3	66,493 ± 31,52	83,287 ± 35,93	n.s.
Harnstoff (mg/dl) t6	55,980 ± 22,14	75,927 ± 32,03	n.s.
Harnstoff (mg/dl) t12	62,707 ± 24,79	70,68 ± 29,66	n.s.
Harnsäure vor t0 (mg/dl)	6,727 ± 2,07	7,513 ± 1,85	n.s.
Harnsäure (mg/dl) t1	6,97 ± 2,58	7,16 ± 1,88	n.s.
Harnsäure (mg/dl) t3	7,27 ± 2,06	7,33 ± 1,60	n.s.
Harnsäure (mg/dl) t6	7,39 ± 2,38	7,31 ± 1,53	n.s.
Harnsäure (mg/dl) t12	8,35 ± 3,50	7,35 ± 2,42	n.s.
Glucose(mg/dl) vor t0	97,87 ± 28,78	101,13 ± 43,26	n.s.
Glucose (mg/dl) t1	88,60 ± 17,20	106,27 ± 35,51	n.s.
Glucose (mg/dl) t3	89,60 ± 15,57	102,80 ± 31,27	n.s.
Glucose (mg/dl) t6	90,80 ± 17,95	109,26 ± 49,71	n.s.
Glucose (mg/dl) t12	91,60 ± 15,16	114,27 ± 46,94	n.s.
Cholesterin (mg/dl) vor t0	215,67 ± 35,68	188,00 ± 46,95	n.s.
Cholesterin (mg/dl) t1	209,80 ± 42,89	184,07 ± 39,60	n.s.
Cholesterin (mg/dl) t3	187,00 ± 31,83	185,33 ± 41,53	n.s.
Cholesterin (mg/dl) t6	209,07 ± 49,29	186,40 ± 52,04	n.s.
Cholesterin (mg/dl) t12	196,93 ± 37,92	175,33 ± 46,06	n.s.
Triglyceride vor t0	167,27 ± 62	151 ± 72	n.s.
Triglyceride (mg/dl) t1	171 ± 80	121 ± 41	0,041
Triglyceride (mg/dl) t3	144 ± 54	139 ± 69	n.s.
Triglyceride (mg/dl) t6	145 ± 58	133 ± 64	n.s.
Triglyceride (mg/dl) t12	151 ± 61	126 ± 69	n.s.
Hämoglobin (g/dl) vor t0	11,81 ± 1,37	11,50 ± 1,41	n.s.
Hämoglobin(g/dl) t1	11,91 ± 1,30	10,96 ± 1,69	n.s.
Hämoglobin(g/dl) t3	11,62 ± 1,91	11,13 ± 1,66	n.s.
Hämoglobin(g/dl) t6	12,62 ± 1,18	11,56 ± 1,69	0,057
Hämoglobin(g/dl) t12	12,78 ± 1,10	12,10 ± 1,37	n.s.
Leukozyten (G / l) vor t0	8093 ± 2812	7786 ± 2842	n.s.
Leukozyten (G / l) t1	6800 ± 1897	8206 ± 3303	n.s.
Leukozyten (G / l) t3	6686 ± 1872	6606 ± 1105	n.s.
Leukozyten (G / l) t6	7140 ± 1235	6300 ± 1977	n.s.
Leukozyten (G / l) t12	6600 ± 1334	6460 ± 2095	n.s.
γ- GT (U / l) kurz vor t0	85,87 ± 92,9	28,87 ± 26,17	0,036
γ- GT (U / l) t1	41,8 ± 39,9	24,27 ± 12,9	n.s.
γ- GT (U / l) t3	26,40 ± 13,3	23,13 ± 15,15	n.s.
γ- GT (U / l) t6	28,73 ± 20,92	29,53 ± 25,96	n.s.
γ- GT (U / l) t12	23,40 ± 15,86	20,87 ± 11,92	n.s.

Tabelle 9: Durchschnittslaborwerte für beiden Gruppen über verschiedene Zeitintervalle

3.2.3 HLA- Typisierung

In der CYA-Gruppe waren bei einem Patienten die Daten bezüglich HLA-Typisierung in der Akte nicht vollständig dokumentiert. In der Tacrolimus-Gruppe haben diese Daten bei zwei Patienten gefehlt. Insgesamt hatten die Patienten in der CYA-Gruppe für alle drei Loci (A, B, DR) 63 Mismatches (Median=4,64±0,929). In dieser Gruppe war ein Patient mit drei Mismatches, sechs Patienten mit vier Mismatches, vier Patienten mit fünf Mismatches und drei Patienten mit sechs Mismatches für alle drei Loci (A, B, DR). In der Tacrolimus-Gruppe waren insgesamt achtundvierzig Mismatches für alle drei Loci (A, B, DR) (Median 3,69±1,182). In dieser Gruppe war ein Patient mit einem Mismatch, vier Patienten mit drei, sechs Patienten mit vier, ein Patient mit fünf und ein Patient mit sechs Mismatches.

Die Tacrolimus-Gruppe zeigte signifikant weniger Mismatches als die CYA-Gruppe ($p=0,028$).

		CYA Gruppe (n=14)		Tacro Gruppe (n =13)	
		n	%	n	%
A	Mismatches 0	1	7,14	2	15,3
	Mismatches 1	8	57,14	8	61,5
	Mismatches 2	5	35,71	3	23,07
B	Mismatches 0	1	7,14	1	7,6
	Mismatches 1	1	7,14	5	38,6
	Mismatches 2	12	85,7	7	53,8
DR	Mismatches 0	1	7,14	1	7,6
	Mismatches 1	6	42,8	9	69,2
	Mismatches 2	7	50,0	3	23,07
Gesamt (A, B, DR)		48	114,2	63	161,5

Tabelle 10: Übersicht über HLA- Mismatches für Locus A, B, DR und Gesamt

3.3 Nebenwirkungen

3.3.1 Vergleich der Nebenwirkungen im Zeitintervall zwischen HTX und t0 in beiden Gruppen

Bei einem durchschnittlichen Zeitintervall vor t0 von 84,4±52,7 Tage für die CYA-Gruppe und 325,53±272 Tage für die Tacrolimus-Gruppe fanden sich bei den Patienten vor dem Zeitpunkt t0 unter Cyclosporintherapie folgende Nebenwirkungen pro Gruppe (Tabelle 11):

Alle Nebenwirkungen im Zeitintervall zwischen HTX bis t0	Tacro Gruppe (n= 15)		CYA Gruppe (n= 15)		Gesamt (n= 30)	
	N	%	N	%	N	%
PAVK	0	0%	1	6,7%	1	3,3%
Hauterkrankung	2	13,3%	1	6,7%	3	10,0%
Dialysepflichtiges Nierenversagen	4	26,4%	2	13,3%	6	20,0%
Gichtanfall	1	6,7%	1	6,7%	2	6,7%
Wundheilungsstörung	0	0%	1	6,7%	1	3,4%
Bradykarde Herzrhythmusstörung	4	26,4%	2	13,3%	6	20,0%
Dilatative CMP	1	6,7%	0	0%	1	3,3%
Vasculopathie	2	13,3%	2	13,3%	4	13,3%
Knochenfraktur	2	13,3%	0	0%	2	6,7%
Alkoholkrankheit	1	6,7%	0	0%	1	3,3%

Tabelle 11: Nebenwirkungsprofil (% Anteil der Pat.) für CYA- und Tacrolimus-Gruppe Zwischen HTX-t0

In der CYA-Gruppe trat zwischen HTX-t0 bei einem Patienten eine PAVK IIb auf, welche eine PTA der Art. ilica externa links erforderte. Bei dem selben Patienten erfolgte während der Beobachtungszeit eine Verschlechterung seiner PAVK. Es erfolgte dann die PTA der Art. ilica externa rechts.

Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor dem Zeitpunkt t0 trat bei 4 Patienten in der Tacrolimus-Gruppe und 2 Patienten in der CYA-Gruppe auf.

In der CYA-Gruppe entwickelten drei Patienten vor dem Zeitpunkt t0 eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie, acht Patienten hatten bereits eine vorbekannte arterielle Hypertonie. Bei einem Patienten kam es wegen Verschlechterung seiner Erkrankung zur Erhöhung der antihypertensiven Therapie. Die anderen sieben Patienten zeigten keine Verschlechterung und waren medikamentös gut eingestellt. In der Tacrolimus Gruppe waren 4 Patienten mit neu aufgetretener Hypertonie, 2 Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie ohne Verschlechterung und ein Patient mit vorbekannter arterieller Hypertonie mit Verschlechterung.

Es ist keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Nebenwirkungen zwischen HTX-t0 zu entdecken. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine endgültige statistische Beurteilung schwer möglich.

3.3.2 Vergleich der Nebenwirkungen nach dem Zeitpunkt t0 in beiden Gruppen

Die durchschnittliche Beobachtungszeit nach dem Zeitpunkt t0 war bei beiden Gruppen 12 Monate. In den beiden Gruppen fanden sich unter Cyclosporin- und Tacrolimustherapie folgende Nebenwirkungen (Tabelle 12, 12.1):

Auch hier ist aufgrund der geringen Fallzahl eine endgültige statistische Beurteilung schwer möglich.

Während der Beobachtungszeit traten unter der Therapie mit Tacrolimus mehr dialysepflichtige Niereninsuffizienzen (4 Patienten in der Tacrolimus-Gruppe versus Null Patienten in der CYA-Gruppe) und abdominelle Beschwerden verbunden mit Durchfall auf (6 Patienten in der Tacrolimus-Gruppe versus Null Patienten in der CYA-Gruppe). Bereits bei den Laboruntersuchungen war unter Tacrolimustherapie während der Beobachtungszeit ein signifikanter Unterschied für Kreatinin- und Harnstoffverlauf zum Nachteil der Tacrolimus Gruppe feststellbar.

Im Vergleich dazu entwickelten die Patienten in der CYA-Gruppe vermehrt eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipoproteinämie.

Bezüglich der arteriellen Hypertonie nach dem Zeitpunkt t0 haben in der Tacrolimus-Gruppe nur drei Patienten eine Verschlechterung erlitten. In der CYA-Gruppe haben

neun Patienten eine Verschlechterung entwickelt und es musste deswegen die antihypertensive Medikation erhöht werden.

Nach dem Zeitpunkt t0 ist ein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Entwicklung einer arteriellen Hypertonie zum Nachteil der CYA-Gruppe feststellbar. In der CYA-Gruppe haben zehn Patienten im Zeitintervall vor t0 eine antihypertensive Therapie erhalten. Diese Zahl stieg nach t0 auf 13. In der Tacrolimus-Gruppe wurden vor t0 sechs Patienten und nach t0 acht Patienten Antihypertensiv behandelt. Der Anteil von Patienten, bei denen ein multimedikamentöses antihypertensives Regime erforderlich wurde, war in der Tacrolimusgruppe niedriger.

Bezüglich anderer gelisteter Nebenwirkungen wie diabetische Stoffwechsellage, Leukopenie, Anämie, Malignome, Neuromuskuläre Erkrankung, Hirsutismus und Gingivahyperplasie besteht kein eindeutiger Unterschied zwischen den Gruppen.

Im unserem Patientenkollektiv erfolgte nur bei einem Patienten zehn Monate nach der Konversion wegen eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms eine Rekonversion auf Cyclosporin. Des weiteren entwickelte der Patient auch eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Dieser Patient starb 4 Monate danach an seinem malignen Non-Hodgkin-Lymphom.

Nebenwirkungen zwischen t0- t12	Tacro Gruppe (n= 15)			CYA Gruppe (n= 15)			Summe (n= 30)		
	Ja	Vorbekannt ohne Verschlechterung	Vorbekannt mit Verschlechterung	Ja	Vorbekannt ohne Verschlechterung	Vorbekannt mit Verschlechterung	Ja	Vorbekannt ohne Verschlechterung	Vorbekannt mit Verschlechterung
PAVK	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Hauterkrankung	3	0	0	2	0	0	5	0	0
Gastritis	7	0	1	4	0	0	11	0	1
Entzündung von Dün- und Dickdarm	3	0	1	2	0	0	5	0	1
Nausea und Vomitus	6	0	0	4	0	0	10	0	0
Durchfall	7	0	0	2	0	0	9	0	0
arterielle Hypertonie	0	4	3	0	4	9	0	8	12
Hyperlipidämie	0	7	3	0	7	7	0	14	10
Neurologische Störung (wie PNP, Sensibilitätsstörung, TIA..)	4	0	1	2	0	1	6	0	2
Neuromuskuläre Erkrankung (wie Wadenkrämpfe..)	7	1	0	2	0	1	9	1	1
Gichtanfall	1	0	0	1	0	0	2	0	0
Diabetes mellitus	0	2	2	0	1	0	0	3	2
Leukopenie	5	0	0	2	0	0	7	0	0
Anämie	8	1	0	3	5	0	11	6	0
Koronare Zweigefäß-Erkrankung	2	0	0	0	0	1	2	0	1
Koronare Dreigefäß-Erkrankung	1	0	0	0	0	1	1	0	1
Tachykarde Herzrhythmus störung	2	2	2	2	0	1	4	2	3

Tabelle 12: Nebenwirkungen (% Anteil der Patienten) für CYA- und Tacrolimus-Gruppe nach t0

Nebenwirkungen zwischen t0-t12	Tacrolimus Gruppe (n= 15)		CYA Gruppe (n= 15)		Gesamt (n= 30)	
	N	%	N	%	N	%
Dialysepflichtiges Nierenversagen	4	26,4%	0	0%	4	13,3%
Dialyse	4	26,4%	0	0%	4	13,3%
Malignome	1	3,3%	0	0%	1	3,3%
Koronare Eingefäßerkrankung	3	20%	2	13,3%	5	16,7%
Interventionelle Therapie bei KHK	2	13,3	0	0%	2	6,7%
Bradykarde Herzrhythmusstörung	2	13,3%	1	6,7%	3	10
Kammerflimmern	2	13,3%	0	0%	2	6,7%
Gingivahyperplasie	0	0%	2	13,3%	2	6,7%
Cholezystolithiasis	0	0%	1	6,7%	1	3,3%

Tabelle 12.1: Nebenwirkungen (% Anteil der Patienten) für CYA- und Tacrolimus-Gruppe nach t0

3.3.2 Infektionen in beiden Gruppen

Infektionen für CYA-Gruppe vor und nach t0:

In dem Zeitintervall HTX-t0 hatten die Patienten in der CYA-Gruppe insgesamt 21 therapiebedürftige Infektionen, elf bakterielle, sieben virale Infektionen und drei Mykosen. Im Mittel waren in der CYA-Gruppe $1,47 \pm 1,246$ therapiebedürftige Infektionen pro Patient. Es wurde neunmal eine antibakterielle, viermal eine antivirale und dreimal eine antimykotische Therapie durchgeführt. Nach t0 während der zwölfmonatigen Beobachtungszeit (t0-t12) waren in dieser Gruppe insgesamt 20 Infektionen, neun bakterielle, fünf virale Infektionen, eine fungale Infektion und vier CMV-Infektionen. Im Mittel waren es in dieser Zeit für die CYA- Gruppe $1,33 \pm 1,07$ therapiebedürftige Infektionen pro Patient. Die Patienten haben siebenmal eine antibakterielle, dreimal eine antivirale und einmal eine antimykotische Therapie erhalten.

Infektionen für Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0:

Die Tacrolimus-Gruppe zeigte zwischen HTX-t0 insgesamt 28 therapiebedürftige Infektionen, zwölf bakterielle, sechs virale, sieben Mykosen und sechs CMV-Infektionen. Im Mittel waren es in der Tacrolimus-Gruppe $2,53 \pm 2,58$ therapiebedürftige Infektionen pro Patient. Es wurde elfmal eine antibakterielle, sechsmal eine antivirale und einmal eine antimykotische Therapie durchgeführt. Nach t0 während der zwölfmonatigen Beobachtungszeit (t0-t12) waren in dieser Gruppe insgesamt sechzehn Infektionen, acht bakterielle, vier virale Infektion und vier Pilzkrankungen aufgetreten. Im Mittel waren es in dieser Zeit für die Tacrolimus-Gruppe $1,07 \pm 1,10$ therapiebedürftige Infektionen pro Patient. Die Patienten haben achtmal eine antibakterielle, fünfmal eine antivirale und viermal eine antimykotische Therapie erhalten.

In der CYA-Gruppe war innerhalb der Gruppe die Zahl der Infektionen vor und nach t0 gleich hoch (21 vor und 20 Infektionen nach t0).

Obwohl sich in der Tacrolimus-Gruppe Zahl der therapiebedürftigen Infektionen nach t0 fast halbierte (vor t0 28 Infektionen, nach t0 nur 16 Infektionen), war statistisch zwischen den beiden Gruppen für die obengenannten Zeitintervalle kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,166$). Während man im Allgemeinen für ein potenteres Immunsuppressivum wie Tacrolimus mehr Infektionen erwarten würde, konnte hier gezeigt werden, dass es unter Tacrolimustherapie sogar zu einem deutlichen Rückgang der Infektionen kam. Das ist ein Hinweis für die Wirksamkeit und Sicherheit der Tacrolimustherapie.

	CYA Gruppe (n=15)		Tacro Gruppe (n=15)		
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
Anzahl der Infektionen zwischen HTX-t0	21	$1,47 \pm 1,244$	28	$2,53 \pm 2,53$	n.s.
Anzahl der Infektionen Zwischen t0-t12	20	$1,33 \pm 1,87$	16	$1,07 \pm 1,100$	n.s.

Tabelle 13: Durchschnittswerte der therapiebedürftigen Infektionen pro Gruppe vor und nach t0.

	CYA Gruppe (n=15)		Tacrolimus Gruppe (n=15)	
	Vor t0	Nach t0	Vor t0	Nach t0
	n	n	n	n
bakterielle Infektionen	11	9	12	8
virale Infektionen	7	5	6	4
Pilz- Infektionen	3	1	7	4
CMV – Infektionen	0	4	3	0
Gesamtanzahl der Infektionen	21	20	28	16
Antibakterielle Therapie	9	7	11	8
Antivirale Therapie	4	3	6	5
Antimykotische Therapie	3	1	6	4

Tabelle 14: Übersicht über Anzahl der therapiebedürftigen Infektionen und Anzahl der antibiotischen Therapien für CYA- und Tacrolimus-Gruppe.

3.4 Überleben nach Herztransplantation insgesamt und nach Gruppen

Von den Patienten, die von 1991 bis 2000 im Klinikum Großhadern herztransplantiert wurden, konnten nur 30 Patienten in die retrospektive Auswertung einbezogen werden. Es kam zu keinem postoperativen Todesfall in beiden Gruppen. Bei einem Patienten musste am ersten postoperativen Tag wegen eines primären Graft-Versagens eine Retransplantation durchgeführt werden.

In der Tacrolimus-Gruppe starben insgesamt drei Patienten. Die Patienten starben 14, 48, und 57 Monate nach t0 an den Folgen eines Non-Hodgkin-Lymphoms, einer schweren koronaren Dreifäßerkrankung und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. In der CYA-Gruppe starb ein Patient 130 Monate nach der t0 an Sepsis bei Pneumonie.

Die Überlebensrate in der CYA-Gruppe beträgt 93,3% versus 80% in der Tacrolimus-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

3.5 Medikamentendosierung und Medikamentenkonzentrationen im Blut für beide Gruppen

3.5.1 Cortisondosierung

Intraoperativ bei Freigabe der Koronarzirkulation wurden 1000 mg Cortison i.v. verabreicht, gefolgt von drei i.v. Sequenzen mit 125 mg in 8h Intervallen. Die initiale Therapie mit 1 mg/kg/d wurde dann oral fortgeführt und nach folgendem Schema reduziert: In der erste Woche postoperativ eine Dosisreduktion auf 0,5 mg/kg/d, im ersten postoperativen Monat auf 0,4 mg/kg/d, im zweiten Monat auf 0,3 mg/kg/d und im dritten Monat auf 0,2 mg/kg/d bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 mg/d. Diese Therapie wurde postoperativ für einige Monate weitergeführt. Bei geeignetem Abstoßungsprofil wurde der Versuch unternommen, eine Cortisonentwöhnung durchzuführen, soweit das Abstoßungsprofil diese Maßnahme erlaubte.

Bei der akuten Abstoßungsreaktion erfolgte immer zunächst eine hochdosierte i.v. Cortisontherapie mit 500 mg/d für 3 Tage. Danach erneute ausschleichende Dosisreduktion und Anpassung der immunsuppressiven Therapie.

In dieser Arbeit wurde die Cortisondosis über verschiedene Zeitintervalle dokumentiert. In der CYA-Gruppe hatten während des Beobachtungszeitraumes alle fünfzehn Patienten eine orale Cortisontherapie erhalten. In der Tacrolimus-Gruppe wurden sechzehn Patienten mit einer oralen Cortisontherapie behandelt. Bei zwei Patienten wurde die orale Cortisontherapie vor t0 wegen Nebenwirkungen wie Hauterkrankung (Akne) und gastrointestinaler Unverträglichkeit abgesetzt. In beiden Gruppen herrschten insgesamt bezüglich der Cortisondosis gleiche Verhältnisse. Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Cortison	CYA-Gruppe (n= 15)	Tacro Gruppe (n= 13)	<i>p</i>
Zeit	Dosis mg/d (Mittelwert)	Dosis mg/d (Mittelwert)	
±14 Tage vor t0	8,09±6,02	5,631±3,79	n.s.
t0-t1	7,66±1,44	8,65±5,86	n.s.
t1-t3	7,77±2,64	8,42±6,18	n.s.
t3-t6	6,69±1,93	5,89±3,93	n.s.
t6-t12	6,46±1,99	5,03±4,28	n.s.
t0-t12	6,84±1,58	6,13±4,05	n.s.

Tabelle 15: Durchschnittswerte der Corticosteroiddosis für CYA- und Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0 bzw. über verschiedene Zeitintervalle

3.5.2 Anzahl der intravenösen Cortisonstoßtherapien über verschiedene Zeitintervalle

In dem Zeitintervall HTX-t0 wurden in der CYA-Gruppe 16 mal und in der Tacrolimus-Gruppe 43 mal Patienten mit einer i.v. Cortisonstoßtherapie behandelt (Mittelwert=1,07±0,258 vs. 2,87±1,598). Statistisch wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt ($p= 0,001$).

Die Tacrolimus-Gruppe hatte in diesem Zeitintervall fast dreifach so viel i.v. Cortisonstoßtherapien wie die CYA-Gruppe. Das hängt wie bereits oben beschrieben mit der vermehrten Anzahl von Abstoßungsreaktionen und der Schwere der Abstoßungen der Tacrolimus-Gruppe zusammen.

In dem Zeitintervall -t6-t0 herrschten für die beiden Gruppen fast ähnliche Verhältnisse. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,473$).

In dem Zeitintervall t0-t12 sank in der Tacrolimus-Gruppe die Anzahl der i.v. Cortisonstoßtherapien von 43 auf 7. In der CYA-Gruppe war ein leichter Anstieg von 16 auf 20 nachweisbar. Statistisch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p= 0,016$). Somit zeigt sich, dass Tacrolimus ein wirksames und sicheres Mittel zur Therapie der akuten und rezidivierenden Abstoßungen sowie zur Kortikosteroideinsparung ist.

	CYA-Gruppe (n=15)		Tacro Gruppe (n=15)		p
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	
Anzahl der Cortisonstoßtherapien zwischen HTX-t0	16	1,07±0,258	43	2,87±1,598	0,001
Anzahl der Cortisonstoßtherapien innerhalb der letzten 6 Monate vor t0	16	1,07±0,258	19	1,27±1,033	n.s.
Anzahl der Cortisonstoßtherapien zwischen t0-t12	20	1,33±1,113	7	0,47±0,640	0,016

Tabelle 16: Übersicht über Anzahl der intravenösen Cortisonstoßtherapie für CYA- und Tacrolimus-Gruppe über verschiedene Zeitintervalle.

3.5.3 Azathioprin dosierung

Azathioprin wurde initial in einer Dosierung von 1-3 mg/kg Körpergewicht gegeben. Danach erfolgte eine Dosisanpassung nach Leukozytenzahl (Ziel 4000 bis 6000/ μ l). Bei Leukopenie, Thrombozytopenie, Cholestase oder Pankreatitis wurde Azathioprin abgesetzt.

In der CYA-Gruppe wurden zwölf Patienten mit Azathioprin und drei Patienten mit Cellcept (MMF) behandelt. Bei einem Patienten musste wegen Leukopenie die Azathioprintherapie auf Cellcept umgesetzt werden. In der Tacrolimus-Gruppe wurden acht Patienten während des Beobachtungszeitraumes mit Azathioprin behandelt. Bei zwei Patienten wurden vor t0 und bei zwei anderen Patienten nach t0 Azathioprin wegen Nebenwirkungen wie Leukopenie abgesetzt. Bei einem Patienten war der Absetzungsgrund nicht eruierbar. Zwei Patienten waren initial mit MMF behandelt.

In der Tacrolimus-Gruppe waren die Mittelwerte für die Azathioprin dosierung diskret höher als in der CYA-Gruppe. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Azathioprin	CYA-Gruppe (n= 12)	Tacro Gruppe (n= 13)	<i>p</i>
Zeit	Dosis mg/d (Mittelwert)	Dosis mg/d (Mittelwert)	
±14 Tage vor t0	28,69±27,453	29,05±36,49	n.s.
t0-t1	33,87±32,30	45,43±44,57	n.s.
t1-t3	22,82±22,17	26,61±32,79	n.s.
t3-t6	18,07±22,58	26,61±32,19	n.s.
t6-t12	19,78±23,00	25,97±30,48	n.s.
t0-t12	21,07±20,13	27,89±29,86	n.s.

Tabelle 17: Durchschnittswerte für Azathiopridosis für CYA- und Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0 und über verschiedene Zeitintervalle.

3.5.4 Mycophenolate mofetil- Dosierung

Vier Patienten der CYA-Gruppe und zwei Patienten der Tacrolimus Gruppe wurden mit Mycophenolate mofetil behandelt. Die Mittelwerte in der CYA-Gruppe waren fast doppelt so hoch wie die der Tacrolimus-Gruppe. Es war allerdings statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar.

Mycophenolate mofetil	CYA-Gruppe (n= 4)	Tacro Gruppe (n= 2)	<i>p</i>
Zeit	Dosis mg/d (Mittelwert)	Dosis mg/d (Mittelwert)	
±14 Tage vor t0	388,10±905,0	242,86±864,6	n.s.
t0-t1	650,54±1396	327,42±921	n.s.
t1-t3	668,01±1256	248,92±780	n.s.
t3-t6	661,11±1294	297,41±963,9	n.s.
t6-t12	710,44±1383	332,42±1045	n.s.
t0-t12	685,98±1320	309,18±968	n.s.

Tabelle 18: Durchschnittswerte für Mycophenolate- Mofetil- Dosis für CYA- und Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0 und über verschiedene Zeitintervalle.

3.5.5 Cyclosporin- A- Dosierung

3.5.6 Cyclosporin- A- Blutkonzentration

Initial wurde Cyclosporin A mit einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Danach wurde die orale Therapie mit 2-5 mg/kg/d unter eine initiale Serumzielkonzentration von 200-300 ng/ml weitergeführt. In Abhängigkeit von der Zeitdauer nach HTX wurden gezielte Serumkonzentrationswerte angestrebt (siehe Tabelle 20). Die Blutspiegelmessung erfolgte in den ersten 14 Tagen postoperativ täglich, in den nächsten zwei Monaten zweimal pro Woche. Im weiteren Verlauf je nach Konstanz der Werte wurde alle ein bis zwei Wochen bis maximal ein Mal pro Monat eine Blutspiegelmessung durchgeführt.

Die Blutspiegelmessung wurde mittels eines CYA-Radioimmunassay-Test (monoklonale TDX- Methode) der Firma Abbott Laboratories bestimmt.

Nach der Konversionszeit sind 15 Patienten wegen rezidivierenden Abstoßungsreaktionen von CYA auf Tacrolimus umgestellt worden. In der CYA-Gruppe wurde die Cyclosporintherapie weitergeführt. Wie man bereits anhand der Tabelle sieht, sind die angestrebten Dosen nahezu erreicht worden.

Zeit	CYA-Gruppe (n=15)		Tacro Gruppe (n=15)	
	Dosis ng/ml (Mittelwert)	Serumkonzentration ng/ml	Dosis ng/ml (Mittelwert)	Serumkonzentration ng/ml
±14 T. vor t0	208,76±70,79	190,05±168,47	247,23±90,70	195,49±79,67
t0-t1	247,69±90,70	176,27±131,39	31,24±55,70	138,20±95,13
t1-t3	266,34±56,26	170,97±67,14	13,24 ±51,63	0,00±0,00
t3-t6	269,14±79,33	168,17±41,39	13,33±51,63	0,00±0,00
t6-t12	269,14±78,05	192,55±62,69	13,33±51,63	0,00±0,00
t0-t12	273,07±68,65	182,23±44,73	13,33±51,63	138,20±24,56

Tabelle 19: Durchschnittswerte für Cyclosporin- Dosis für CYA- und Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0 und über verschiedene Zeitintervalle.

Zeit nach HTX	Cyclosporin-A Konzentration
0-1 Monat	250-300 ng/ml
1-6 Monate	200-250 ng/ml
6-12 Monate	150-200 ng/ml
Nach 12 Monaten	100-150 ng/ml

Tabelle 20: Dosierung von Cyclosporin-A nach Herztransplantation

3.5.7 Tacrolimusdosierung

3.5.8 Tacrolimusblutkonzentration

Die orale Tacrolimustherapie wurde initial mit einer Dosierung von 0,1-0,3 mg/kg/d in zwei Tagesdosierungen verabreicht. Im weiteren Verlauf wurden folgende Tacrolimus-Blutspiegel-Werte angestrebt:

Im ersten postoperativen Monat 15-25 ng/ml, während des ersten postoperativen Jahres 10-20 ng/ml und nach dem ersten Jahr 5-15 ng/ml.

Zeit	CYA-Gruppe		Tacro Gruppe	
	Dosis mg/d (Mittelwert)	Serumkonzentration ng/ml	Dosis mg/d (Mittelwert)	Serumkonzentration ng/ml
±14 T. vor t0	0,00±0,00	0,00±0,00	0,18±3,67	0,51±1,98
t0-t1	0,00±0,00	0,00±0,00	5,31±2,55	14,56±5,76
t1-t3	0,00±0,00	0,00±0,00	7,48±3,76	12,12±6,0
t3-t6	0,00±0,00	0,00±0,00	7,57±3,81	11,98±7,20
t6-t12	0,00±0,00	0,00±0,00	6,81±3,20	11,23±6,41
t0-t12	0,00±0,00	0,00±0,00	6,98±3,14	14,30±3,78

Tabelle 21: Durchschnittswerte für Tacrolimus-Dosis für CYA- und Tacrolimus-Gruppe vor und nach t0 und über verschiedene Zeitintervalle

3.6 Vergleich Abstoßungsreaktionen in beiden Gruppen

3.6.1 Abstoßungsreaktion Grad IB

In beiden Gruppen waren insgesamt jeweils 14 Patienten von akuten Abstoßungsreaktionen G IB betroffen.

Im Zeitintervall vor t0 (HTX-t0) waren in der CYA-Gruppe 29 Abstoßungsreaktionen (Mittelwert=1,93±1,121 pro Patient) und in der Tacrolimus-Gruppe 70 Abstoßungsreaktionen IB (Mittelwert=4,67±4,012 pro Patient) nachweisbar. Statistisch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Nachteil der Tacrolimus-Gruppe ($p=0.011$).

Im Zeitintervall sechs Monate vor t0 (-t6-HTX) wurde in der CYA- Gruppe insgesamt 21 Abstoßungsreaktionen IB (Mittelwert=1,40±0,910 pro Patient) und in der Tacrolimus-Gruppe insgesamt 37 Abstoßungsreaktionen IB (Mittelwert= 2,47±2,38 pro Patient) ohne statistische Signifikanz ($p=0,117$) ermittelt.

Im Zeitintervall t0-t12 wurden in der CYA-Gruppe 32 Abstoßungsreaktionen IB (Mittelwert=2,13±1,818 pro Patient) und in der Tacrolimus-Gruppe 23 Abstoßungsreaktionen (Mittelwert=1,53±2,47) ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,560$) registriert.

Vor dem Zeitpunkt t0 zeigte die Tacrolimus-Gruppe im Vergleich zur CYA-Gruppe zweifach mehr Abstoßungsreaktionen IB. Während die Tacrolimus-Gruppe in der zwölfmonatigen Beobachtungsphase eine Abnahme der Abstoßungsreaktion IB von 70 auf 23 (um fast zwei Drittel) zeigte, war bei der CYA-Gruppe ein Anstieg von 29 auf 32 nachweisbar. Dies zeigt, dass Tacrolimus ein sehr potentes Mittel zur Behandlung der persistierenden und rezidivierenden Abstoßungsreaktionen nach einer Herztransplantation ist.

3.6.2 Abstoßungsreaktion Grad II

Im Intervall HTX-t0 lag die Gesamtanzahl der Abstoßung II für die CYA-Gruppe bei einer Abstoßungsreaktion (Mittelwert bei 0,07±0,258) und für die Tacrolimus-Gruppe bei zwei Abstoßungsreaktionen (Mittelwert=0,13±0,352).

Im Zeitintervall -t6-HTX hatte jede Gruppe eine einmalige Abstoßungsepisode G II. (Mittelwert=0,07±0.258).

Im Intervall t0-t12 wurden in der CYA-Gruppe 2 Abstoßungen G II (Mittelwert=0,27±0,945) und in der Tacrolimus-Gruppe null Abstoßungen nachgewiesen. Die Tacrolimus-Gruppe zeigte nach dem Zeitpunkt t0 mit null Abstoßungen deutlich weniger Abstoßungen als die CYA-Gruppe.

3.6.3 Abstoßungsreaktion Grad III

Die Gesamtanzahl der Abstoßungen III in dem Intervall HTX-t0 für die CYA-Gruppe lag bei 1 Abstoßungsreaktion (Mittelwert= $0,07\pm 0,258$), für die Tacrolimus-Gruppe bei 11 Abstoßungsreaktionen (Mittelwert= $0,73\pm 0,799$).

In dem Zeitintervall -t6-HTX hatten in der CYA-Gruppe 2 Patienten eine einmalige Abstoßungsreaktion GIII (Mittelwert= $0,13\pm 0,352$) und in der Tacrolimus-Gruppe hatten 6 eine Abstoßungsreaktion G III (Mittelwert $0,4\pm 0,632$).

Nach dem Zeitpunkt t0 wurden in der CYA-Gruppe 5 Abstoßungen GIII (Mittelwert= $0,33\pm 0,945$) und in der Tacrolimus-Gruppe null Abstoßungen registriert. Die Tacrolimus-Gruppe zeigte nach dem Zeitpunkt t0 weniger Abstoßungen als die CYA- Gruppe.

3.6.4 Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen > IA

Vor dem Zeitpunkt t0 lag die Gesamtanzahl der Abstoßungen > IA für die CYA-Gruppe bei 31 (Mittelwert= $2,06\pm 1,11$), für die Tacrolimus-Gruppe bei 83 (Mittelwert= $5,50\pm 3,48$). Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Nachteil der Tacrolimus-Gruppe ($p=0,001$).

Im Zeitintervall -t6-HTX waren in der CYA-Gruppe insgesamt 24 Abstoßungen (im Mittel $1,60\pm 0,915$ Abstoßungen pro Patient) und in der Tacrolimus-Gruppe insgesamt 44 Abstoßungen (Mittelwert= $2,8\pm 2,46$ Abstoßungen pro Patient) nachweisbar.

Zwischen t0-t12 wurden für die CYA-Gruppe 39 Abstoßungen>IA (Mittelwert= $2,6\pm 2,095$) und für die Tacrolimus-Gruppe 23 Abstoßungen (Mittelwert= $1,53\pm 2,47$) ermittelt. Die Tacrolimus-Gruppe zeigte nach t0 weniger Abstoßungen > IA als die CYA-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,213$).

	CYA Gruppe(n=15)			Tacro	Gruppe(n=15)			p	Σ	
	n	%	MW±SD		n	%	MW±SD		n	%
Absto- ßung IB	t1	11	73,3	0,73±0,884	8	53	0,53±0,884	n.s.	19	63,3
	t3	10	66,6	0,67±0,900	7	46,6	0,47±1,125	n.s.	17	56,6
	t6	5	33,3	0,33±1,056	3	20	0,2±0,561	n.s.	8	26,6
	t12	6	40	2,0±1,813	5	33,3	1,53±2,47	n.s.	11	36,6
	HTX- t0	29	193,3	1,93±1.121	70	466	4,67±4,012	0,011	99	330,0
	-t6- t0	21	140	1,4±0,910	37	246	2,47±2,38	n.s.	58	193,3
	t0- t12	32	213	2,13±1,813	23	153	1,53±2,475	n.s.	55	183,3
Absto- ßung II	t1	0	0,0	0±0,0	0	0,0	0±0,0	n.s.	0,0	0,0
	t3	2	13,3	0,13±0,352	0	0,0	0±0,0	n.s.	2	6,6
	t6	0	0,0	0±0,0	0	0,0	0±0,0	n.s.	0	0,0
	t12	0	0,0	0±0,0	0	0,0	0±0,0	n.s.	0	0,0
	HTX- t0	1	6,6	0,07±0,258	2	13,3	0,13±0,352	n.s.	3	10
	-t6- t0	1	6,6	0,07±0,258	1	6,6	0,07±0,258	n.s.	2	6,6
	t0- t12	2	13,3	0,13±0,594	0	0,0	0,0±0,00	n.s.	2	6,6
Absto- ßung III	t1	1	6,6	0,07±0,258	0	0,0	0,0±0,00	n.s.	1	3,3
	t3	2	13,3	0,13±0,352	0	0,0	0,0±0,00	n.s.	2	6,6
	t6	1	6,6	0,07±0,258	0	0,0	0,0±0,00	n.s.	1	3,3
	t12	1	6,6	0,07±0,258	0	0,0	0,0±0,00	n.s.	1	3,3
	HTX- t0	1	6,6	0,07±0,258	11	73,3	0,73±0,799	0,007	12	40
	-t6- t0	2	13,3	0,13±0,352	6	40	0,440±0,632	n.s.	8	26,6
	t0- t12	5	33,3	0,33±0,617	0	0,0	0,0±0,0	0,046	5	16,6
Anzahl Absto- ßungen > IA	HTX- t0	31	206,06	2,06± 1,100	83	553	5,5± 3,481	0,001	114	380
	-t6- t0	24	160	1,6±0,915	44	293	2,93±2,416	0,061	68	226
	t0- t12	39	260	2,6± 2,098	23	160	1,53± 2,475	n.s.	64	213

Tabelle 22: Übersicht über die Häufigkeit und den Schweregrad der Abstoßung für die CYA- und Tacrolimus-Gruppe über verschiedene Zeitintervalle.

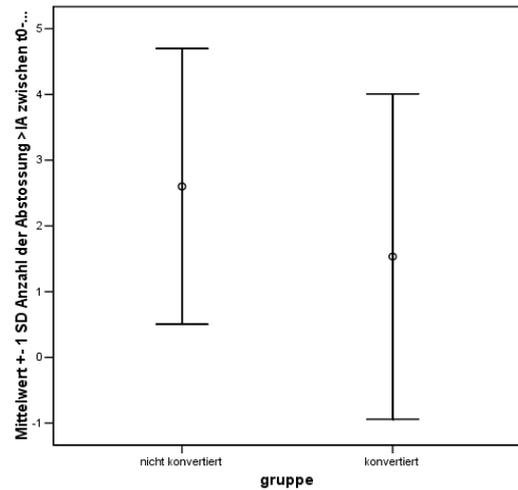
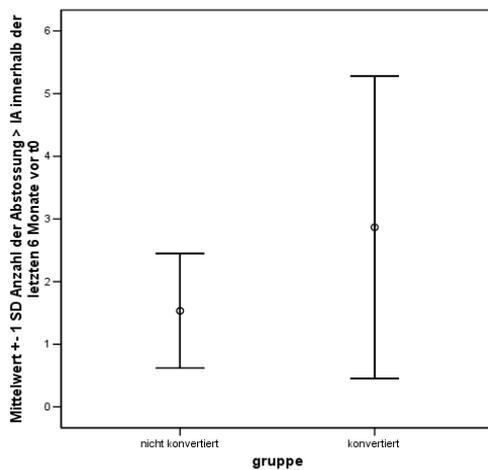


Abbildung 1: Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA im Zeitintervall $-t_6-t_0$ und t_0-t_{12} in beiden Gruppen

3.7 Korrelation zwischen den HLA-Mismatches und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle

Es wurde mittels Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten getestet, ob die Häufigkeit und Schwere der Abstoßungsreaktionen von der Anzahl der Gesamtmismatches (A, B, DR) abhängt. Obwohl bezüglich der Gesamtmismatches (A, B, DR) zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied vorhanden war, bestand keine Korrelation zwischen Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen und Anzahl der Gesamtmismatches (A, B, DR).

	Anzahl der Gesamtmismatches für alle drei loci					
	CYA-Gruppe (n=15)		Tacro Gruppe (n=15)		Gesamt (n=30)	
	Korrelation	<i>p</i>	Korrelation	<i>p</i>	Korrelation	<i>p</i>
Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen >IA zwischen HTX-t0	0,142	0,314	-0,085	0,392	-0,271	0,086
Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA innerhalb der letzten 6 Monate vor t0	0,252	0,192	-0,208	0,248	-0,177	0,188
Anzahl der Abstoßungsreaktionen >IA zwischen t0-t12	0,119	0,343	-0,376	0,103	0,107	0,298

Tabelle 23: Korrelation zwischen Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen >IA über verschiedene Zeitintervalle und Anzahl der Gesamtmismatches für alle drei loci

3.8 Korrelation zwischen der Anzahl von therapiebedürftigen Infektionen und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle

Um einen Zusammenhang zwischen Anzahl und Schwere der Abstoßungsreaktionen und Anzahl der therapiebedürftigen Infektionen festzustellen, wurde ein Korrelationstest für die gesamte Patientenpopulation und auch pro Gruppe durchgeführt. Für die gesamte Patientenpopulation besteht statistisch wie erwartet eine direkte Korrelation zwischen Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA zwischen HTX-t0, -t6-t0 und Anzahl der therapiebedürftigen Infektionen im Zeitintervall HTX-t0 ($p=0,014$, $p=0,033$). Für die Tacrolimus-Gruppe war nach t0 eine positive Korrelation zwischen Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA und Anzahl der therapiebedürftigen Infektionen feststellbar ($p=0,033$).

	Anzahl der Infektionen zwischen HTX-t0						Anzahl der Infektionen zwischen t0-t12					
	CYA-Gruppe (n=15)		Tac-Gruppe (n=15)		Gesamt (n=30)		CYA-Gruppe (n=15)		Tac-Gruppe (n=15)		Gesamt (n=30)	
	Korrelation	p	Korrelation	p	Korrelation	p	Korrelation	p	Korrelation	p	Korrelation	p
Anzahl der Abstoßungen >IA zwischen HTX- t0	0,097	n.s.	0,351	n.s.	0,400	0,014	0,012	n.s.	-0,422	0,059	-0,212	n.s.
Anzahl der Abstoßungen > IA innerhalb der letzten 6 Monate vor t0	0,142	n.s.	0,298	n.s.	0,339	0,033	0,014	n.s.	-0,238	n.s.	-0,133	n.s.
Anzahl der Abstoßungen >IA zwischen t0-t12	0,404	n.s.	0,321	n.s.	0,252	n.s.	0,399	n.s.	0,486	0,033	0,055	n.s.

Tabelle 24: Korrelation zwischen Gesamtanzahl der Abstoßung >IA und Anzahl der therapiebedürftigen Infektionen über verschiedene Zeitintervalle

3.9 Korrelation zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle

Insgesamt ist sowohl in der CYA- als auch in der Tacrolimus-Gruppe bei Empfänger und Spender der Anteil der Männer höher als der der Frauen.

Vor dem Zeitpunkt t_0 (HTX- t_0) hatten in der Gesamtpopulation die männlichen Empfänger $3,14 \pm 2,66$ und die weiblichen Empfänger $5,13 \pm 4,25$ Abstoßungsreaktionen. In der CYA-Gruppe traten für männlichen Empfänger $2,77 \pm 1,16$ und für die weiblichen Empfänger $2,50 \pm 0,70$ Abstoßungsreaktionen. In der Tacrolimus-Gruppe traten für männliche Empfänger $5,11 \pm 3,01$ und für die weiblichen Empfänger $6,33 \pm 4,28$ Abstoßungsreaktionen. Die Anzahl der Abstoßungsreaktionen für weibliche Empfänger war leicht höher als die der männlichen Empfänger, obwohl insgesamt in beiden Gruppen der Anteil der Männer höher war als der der Frauen (in der CYA-Gruppe 13 Männer und 2 Frauen, in der Tacrolimus-Gruppe 9 Männer und 6 Frauen).

Im Zeitintervall nach t_0 (t_0 - t_{12}) in der Gesamtpopulation hatten die männlichen Empfänger im Mittel $1,95 \pm 2,3$ und die weiblichen Empfänger $2,38 \pm 2,32$ Abstoßungsreaktionen. In der CYA-Gruppe lag der Wert bei den Männern im Mittel bei $2,15 \pm 1,80$, bei den Frauen bei $5,5 \pm 0,70$ Abstoßungen. In der Tacrolimus-Gruppe waren für Männer im Mittel $1,67 \pm 3,1$ und für die Frauen $1,33 \pm 3,25$ Abstoßungen beobachtet worden. In diesem Zeitintervall kam es wie erwartet zum Rückgang der Abstoßungen in der Tacrolimus-Gruppe. Die männlichen und weiblichen Empfänger waren etwa gleich betroffen.

Statistisch besteht für die CYA-Gruppe im Zeitintervall t_0 - t_{12} bezüglich der Anzahl der Abstoßungen und des Empfängergeschlechts eine deutliche Signifikanz. In diesem Zeitintervall hatten die Frauen mehr Abstoßungen als die Männer, obwohl der Anteil der weiblichen Empfänger deutlich niedriger war als der der männlichen Empfänger. In der Gesamtpopulation und auch in der Tacrolimus Gruppe war diesbezüglich keine Signifikanz nachweisbar.

Empfänger-Geschlecht	CYA-Gruppe (n=15)		p	Tacrolimus-Gruppe (n=15)		p	Gesamt (n= 30)		p
	M	W		M	W		M	W	
Gesamtanzahl der Abstoßung >IA zwischen HTX-t0	2,77±1,1	2,5±0,7	n.s.	5,11±3,0	6,33±4,28	n.s.	3,14±2,6	5,13±4,25	n.s.
Anzahl der Abstoßung > IA innerhalb der letzten 6 Monate vor t0	1,62±0,9	1,0±0	n.s.	3,78±2,5	1,5±1,37	0,07	2,5±2,06	1,38±1,18	n.s.
Anzahl der Abstoßung >IA zwischen t0-t12	2,15±1,8	5,5±0,7	0,02	1,67±3,0	1,33±1,3	n.s.	1,95±2,3	2,38±2,32	n.s.

Tabelle 25: Korrelation zwischen Empfänger-Geschlecht und Anzahl der Abstoßungen zwischen beiden Gruppen

Es bestehen bezüglich der Korrelation zwischen Spender-Geschlecht und Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA ähnliche Verhältnisse wie für die Empfängergruppe (Tabelle 25).

Nur in der CYA-Gruppe, in der die Umverteilung zwischen männlichen und weiblichen Spenderherzen stärker war als in der anderen Gruppe, zeigte sich im Zeitintervall nach t0 (t0-t12) eine positive Korrelation zwischen Spendergeschlecht und Anzahl der Abstoßungen > IA ($p=0,041$).

Wie bereits oben erwähnt war aber insgesamt in beiden Gruppen der Anteil der männlichen Spender höher als der der weiblichen Spender. In der Tacrolimus-Gruppe war das Verhältnis Mann zu Frau 2:1. Die Frauen zeigten aber eine gleiche Anzahl an Abstoßungsreaktionen wie die Männer, d.h. rein theoretisch muss man annehmen, dass weibliche Spenderherzen mehr Abstoßungen aufweisen.

	CYA-Gruppe (n=15)		p	Tacrolimus-Gruppe (n=15)		p	Gesamt (n= 30)		p
	M	W		M	W		M	W	
Anzahl der Abstoßungen >IA zwischen HTX-t0	2,70 ±1,2	2,8±0,8	n.s.	5,88±2,9	5,29±4,19	n.s.	3,5±3,01	3,8±3,61	n.s.
Anzahl der Abstoßungen > IA innerhalb der letzten 6 Monate vor t0	1,50 ±0,9	1,6±0,8	n.s.	3,0±2,0	2,71±2,98	n.s.	2,2±1,65	2,25±2,34	0,08
Anzahl der Abstoßungen >IA zwischen t0-t12	2,0 ±2,10	3,8±1,6	n.s.	1,38±1,7	1,71±3,25	n.s.	1,7±1,93	2,58±2,81	n.s.

Tabelle 26: Korrelation zwischen Spendergeschlecht und Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA zwischen beiden Gruppen.

3.10 Korrelation zwischen Empfänger- und Spenderalter und der Gesamtanzahl von Abstoßungsreaktionen > IA über verschiedene Zeitintervalle

Statistisch besteht zwischen der Gesamtanzahl der Abstoßungsreaktionen > IA im Zeitraum HTX-t0, -t6-t0 und dem Spenderalter eine Korrelation ($p=0,004$, $p=0,048$), d.h. je jünger die Spender waren desto häufiger kam es zu Abstoßungsreaktionen (Abbildung 3). Zwischen Empfängeralter und Gesamtanzahl der Abstoßungen > IA war nur für die Zeit -t6-t0 eine eindeutige Signifikanz nachweisbar ($p=0,009$), d.h. in dieser Zeit galt, je jünger der Empfänger desto häufiger die Abstoßungen.

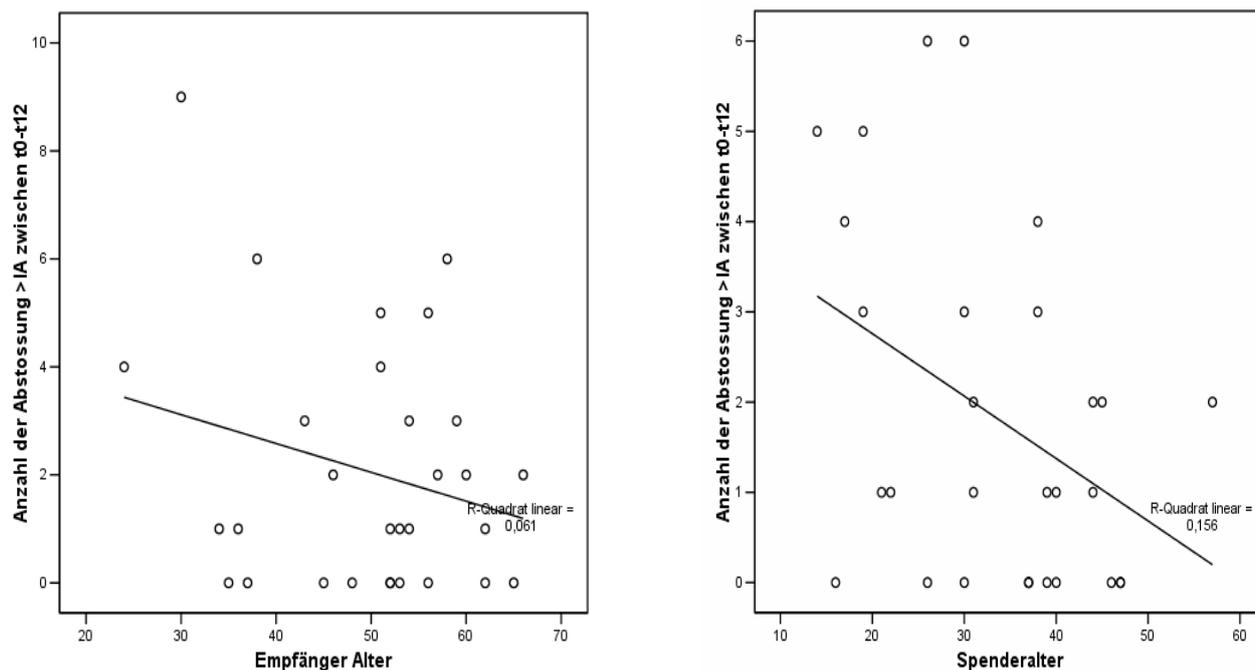


Abbildung 2: Korrelation zwischen Empfänger- und Spenderalter und Anzahl der Abstoßungsreaktionen > IA zwischen beiden Gruppen über verschiedene Zeitintervalle

3.11 Vergleich der routinemäßigen und nicht-routinemäßigen Krankenhausaufenthalte zwischen den beiden Gruppen

In der CYA-Gruppe lag die Anzahl der routinemäßigen Krankenhausaufenthaltstage im Mittel bei $5,20 \pm 4,507$ Tagen, in der Tacrolimus-Gruppe bei $12,53 \pm 14,971$ Tagen. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,087$).

Die Anzahl der nicht-routinemäßigen Krankenhausaufenthaltstage lag in der Tacrolimus-Gruppe im Mittel bei $10,80 \pm 13,57$ und in der CYA Gruppe bei $3,07 \pm 5,496$ Tagen. Hier war statistisch eine leichte Tendenz zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar ($p=0,055$). Dieser Unterschied ist zum Teil durch eine stationäre Aufnahme zur Umstellung auf Tacrolimus bedingt.

4. Diskussion

Die erste orthotope allogene Herztransplantation wurde 1967 durch Christiaan Barnard durchgeführt. Seit dem ist diese Methode mehr und mehr zur Therapie der Wahl bei terminaler therapieresistenter Herzinsuffizienz geworden.

Durch bisher erzielte Fortschritte auf dem Gebiet der Operationstechnik, Spender-Empfänger-Auswahl, Behandlung in der postoperativen Phase und insbesondere der Abstoßungs-Prophylaxe, -Therapie und -Diagnostik, werden mittlerweile je nach Autor 1-Jahres-Überlebensraten von 79-85% und 5-Jahres-Überlebensraten von 68-79% erreicht. Obwohl Cyclosporin ein potentes Immunsuppressivum ist, leiden manche Patienten an refraktären zellulären Abstoßungen^{81, 83}.

Die Abstoßungsreaktionen stellten neben Infektionen in der postoperativen Phase nach Herztransplantation die Haupttodesursachen dar⁵⁴.

Die rechtzeitige Diagnose und Therapie einer Abstoßungsreaktion vor dem Auftreten von hämodynamischen Veränderungen ist sehr essentiell, da auf Grund der Spenderknappheit eine Re-Transplantation als Therapie der schweren akuten Abstoßungsreaktion nicht immer rechtzeitig erfolgen kann.

McGiffin berichtet 1997, dass herztransplantierte Patienten nach dem zweiten postoperativen Jahr ein Risiko von 0,4% haben, an einer akuten Abstoßungsreaktion zu sterben (McGiffin et al. 1997)⁶⁹.

In einer Analyse bezüglich des Todesrisikos von Herztransplantierten korrelierte das Auftreten von höhergradigen AAR (ISHLT Grad ≥ 2) nach dem fünften postoperativen Jahr hochsignifikant mit einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit. Der Risikofaktor für die gesamte Mortalität betrug 1,2 (Dorent et al. – 1995)²⁵. In einem Versuch wurden diese Patienten mit Patienten verglichen, die seltener eine AAR aufwiesen. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe mit rezidivierenden und hochgradigen Abstoßungen 76% (für ISHLT IB/2) bzw. 52% (für ISHLT 3A/3B/4). In der Gruppe mit weniger Abstoßungsreaktionen lag der 2-Jahres-Überlebensrate bei 90% (Auguita et al. 1995)³.

Hosenpud et al. berichteten 1997 über die Häufigkeit der AAR als Todesursache nach Herztransplantation. Laut diesem Bericht verstarben sowohl im ersten postoperativen Jahr (ca. 12%) als auch im Zeitraum danach (5%) ein erheblicher Teil

der Patienten an den Folgen einer akuten Abstoßungsreaktion (Hosenpud et. al 1997)⁴⁷.

Die akute Abstoßungsreaktion stellt somit den wichtigsten prognostischen Faktor nach der Herztransplantation dar. Oft wird eine verschärfte immunsuppressive Therapie zur Kontrolle der Abstoßungsreaktion notwendig, so dass die Patienten dann einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt werden. Um diesen circulus vitiosus zu unterbrechen, sind effektive und sichere Immunsuppressiva wie z.B. Tacrolimus sehr wichtig. Tacrolimus ist ein Makrolid mit immunsuppressiver Wirkung wie Cyclosporin³³.

In Pittsburgh wurde Tacrolimus 1989 erstmals klinisch am Menschen geprüft. Dort wurden in zwei großen multizentrischen Studien in Europa und USA Lebertransplantierte Patienten untersucht. In diesen großen randomisierten multizentrischen Studien wurden 1074 lebertransplantierte Patienten 12 Monate beobachtet^{28,102,104,106}.

Beide Studien haben die hohe Wirksamkeit des Tacrolimus in der Verminderung der Abstoßungshäufigkeit ohne gleichzeitiges Erhöhen der Inzidenz von Infektionen gezeigt. Dies ist ein Beweis für die hohe Wirksamkeit von Tacrolimus, die ohne eine Überimmunsuppression erzielt werden kann. Die lebertransplantierten Patienten in der Tacrolimus-Gruppe zeigten in der europäischen Multizenterstudie signifikant weniger Infektionen als ihre Vergleichsgruppe mit der konventionellen immunsuppressiven Therapie. Insbesondere war die Inzidenz von CMV-Infektionen unter Tacrolimus deutlich geringer. Das gleiche galt für Pneumonie und Sepsis. In der amerikanischen Multicenterstudie war die Inzidenz von Infektionen in der Gruppe mit herkömmlicher Immunsuppression höher^{50-3, 96, 102}.

Während Tacrolimus als Rescue-Therapie im Bereich der Nieren-^{56, 100} und Lebertransplantation^{103, 109} erfolgreich eingesetzt wurde, war der Einsatz im Bereich der Herz- und Lungentransplantation limitiert. Um die Wirksamkeit und sichere Therapieeffekte des Tacrolimus nach Herz- und Lungentransplantation zu beweisen, war die Durchführung großer multizentrischer Studien im Bereich Herz- und Lungentransplantation notwendig. Es sind bereits einige Studien in diesem Bereich durchgeführt, die alle einen erfolgreichen klinischen Einsatz von Tacrolimus im Bereich der Herz und Lungentransplantation bestätigen. In dieser Arbeit wurden einige Studien in diesem Bereich zusammengefasst dargestellt.

An der Universitätsklinik Wisconsin in Madison wurden von Dezember 1993 bis Oktober 1996, 208 Patienten, die an Herz (149 Patienten) und Lunge (59 Patienten) transplantiert waren, welche rezidivierend hochgradige Abstoßungen aufwiesen, in einer Studie eingeschlossen²². Diese Studie dauerte 24 Monate, war nicht randomisiert, nicht prospektiv und ohne Vergleichsgruppe. 139 der herztransplantierten Patienten haben vor der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin eine Induktionstherapie mit OKT3 erhalten. Eine refraktäre Abstoßung war definiert als ein Therapieversagen trotz hochdosierter i.v. Cortisonstoß- (500 mg i.v. über 3 Tage) und/oder Antikörpertherapie. 11% der herztransplantierten Patienten erlitten 31 Abstoßungsepisoden Grad 3A nach ISHLT oder höher. Die Gesamtinzidenz der refraktären Abstoßungsreaktionen unter Cyclosporintherapie lag bei 16%. Davon waren 11% beim herztransplantierten Patienten und 33% beim Lungentransplantierten zu beobachten. Die primäre Diagnose von Patienten mit rezidivierender Abstoßungsreaktion war gleich wie die der ganzen Gruppe. 53% der Herztransplantierten hatten eine dilatative Kardiomyopathie als führende Diagnose zur HTX. In 93% der Fälle wurde die Diagnose einer Abstoßungsreaktion durch EMB gestellt. Alle 15 Patienten hatten mindestens eine AAR, welche hochdosiert mit Cortison therapiert wurde. 13 Patienten wurden mit Antikörpern behandelt. Die Patienten mit refraktären Abstoßungsreaktionen wurden von Cyclosporin auf Tacrolimus umgestellt. Unter der Therapie mit FK506 wurde bei 93% der Herztransplantierten ein Rückgang von Grad 3A auf Grad 2 oder eine Abstoßungsfreiheit erreicht. 60% der Patienten zeigten volle Funktion ihres Transplantates. Akute Abstoßungsreaktionen traten nach der Umstellung zu 27% auf. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 40% der Patienten. Die Todesursachen waren mit abnehmender Häufigkeit: Sepsis (3/6; biliäre Sepsis bei einem Patienten und disseminierte Aspergillose bei 2 Patienten), persistierende Abstoßungsreaktion (1/6) 26 Monate nach der Umstellung auf Tacrolimus, lymphoproliferative Erkrankung (1/6) und plötzlich prolongierte Hypoglykämie (1/6). Bei 2 Patienten musste die Tacrolimustherapie wegen intractabler Diarrhoe nach 2-3 Monaten abgebrochen werden. Einer dieser Patienten erlitt dann eine Abstoßungsreaktion Grad 2.

Die klinischen Ergebnisse aus dieser Studie bei Herztransplantierten kann man wie folgt zusammenfassen:

- Rückgang der refraktären Abstoßungsreaktion bei 93% der Patienten

- Gute Pumpfunktion bei 60% der Patienten
- Rezidivierende Abstoßungsreaktionen bei 27% der Patienten
- Inzidenz der refraktären Abstoßungsreaktionen mit 11% gleich wie die der anderen Studien⁸⁴
- 1-Jahres-Überlebensrate bei 85%, 5-Jahres-Überlebensrate bei 69%.

In eine weitere Studie im St. George's Hospital in London wurden 15 Patienten von Juni 1995 bis November 1998 wegen persistierender Abstoßungsreaktion (6/15), rezidivierender Abstoßungsreaktion (4/15) und Cyclosporin Nebenwirkungen (5/15) auf Tacrolimus umgestellt²³. Es wurde eine nicht randomisierte, nicht prospektive Studie mit kleiner Patientenzahl durchgeführt. Die Patienten standen unter einer Dreifach-Kombinationstherapie mit Cyclosporin, Azathioprin und Prednison. Die Patienten erlitten 33 Abstoßungsereignisse. Alle Patienten wurden i.v. mit Cortison und Anti-Thymocyten-Globulin (ATG) behandelt. Die durchschnittliche Dauer der akuten Abstoßungsreaktion nahm von $1,2 \pm 1,6$ Tage für die CYA-Gruppe auf $0,2 \pm 0,4$ Tage für die Tacrolimus-Gruppe ab ($p < 0,001$), während sich die Inzidenz für eine akute Abstoßungsreaktion für die Follow-up-Zeit normalisierte ($1,1 \pm 1,4$ Tage und $0,07 \pm 0,2$ Tage) ($p < 0,01$). Nach der Umstellung nahm die Frequenz und Schwere der Abstoßungsreaktionen signifikant ab. Bei allen 10 Patienten, die wegen Abstoßungsreaktion umgestellt wurden, waren die persistierenden und rezidivierenden Abstoßungsreaktionen aufgehoben. Nur drei Patienten erlitten während der Beobachtungsperiode eine neue Abstoßungsreaktion. Sieben Patienten hatten eine komplette Remission erreicht. Keiner der 5 Patienten, die wegen CYA-Unverträglichkeit umgestellt wurden, erlitt in der Follow-up-Zeit eine Abstoßungsreaktion. In dieser Studie war sowohl die Patienten- als auch Organüberlebensrate bei 73%. Es war statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz bakterieller, viraler und fungaler Infektionen feststellbar. Acht Patienten nahmen ein oder mehrere Antihypertensiva ein. Bei drei Patienten konnte die antihypertensive Therapie abgebrochen werden. Es kam zu keiner neuen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie während des Beobachtungszeitraumes in der Tacrolimus-Gruppe. Bezüglich der Gesamtcholesterinwerte war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Drei Patienten hatten in der CYA-Gruppe eine mäßige bis schwere Niereninsuffizienz entwickelt. Drei dieser Patienten wurden vor der Konversion mit CAPD dialysiert. Zwei dieser drei Patienten starben

später, ein weiterer Patient entwickelte 2 Jahre nach Umstellung ein B-Zell-Lymphom. Dieser Patient starb später trotz Dosisreduktion der Immunsuppressiva. Es war eine Abnahme der Inzidenz an Infektionen und an renaler Toxizität feststellbar, welche diese Studie von früheren Studien wie Armitage JM unterscheidet ⁸. Hier wurden die Medikamente niedriger dosiert als in anderen Studien, was wahrscheinlich verantwortlich für diesen Unterschied bezüglich der renalen Toxizität ist. Diese Studie hat die gute Verträglichkeit, Effektivität und Sicherheit der Tacrolimustherapie sowie den erfolgreichen klinischen Einsatz von Tacrolimus bestätigt.

In einer weiteren randomisierten Single-Center-Vergleichstudie des Klinikum Großhadern in München wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tacrolimus in Kombination mit niedrigdosierten Kortikosteroiden mit den konventionellen immunsuppressiven Kombinationstherapien mit Cyclosporin A verglichen ⁴⁹. Das Klinikum Großhadern hat von August 1994 bis Februar 1996 an einer multizentrischen europäischen Studie teilgenommen, welche orale Verabreichung von Tacrolimus mit zenterspezifischen CYA-Protokollen verglich. Dieses Follow-up dauerte bis April 1998. Das Design dieser Studie war gleich dem der europäischen Multizenter-Tacrolimus-Studie. Nach Vollendung der Multizenter-Studie, die mit 2:1 (Tac / CYA) randomisiert wurde, war eine 1:1 Studie angelegt worden, um eine bessere Balance zwischen den beiden Gruppen zu erreichen. Nach Einschluss von 30 Patienten im Zusammenhang mit der Multizenterstudie (21 Patienten in der Tacrolimus-Gruppe und 9 Patienten in der CYA-Gruppe), sind 9 weitere Patienten randomisiert hinzugekommen, die perioperativ i.v. Tacrolimus bekommen hatten. Diese wurde wegen hoher Resorptionsvariabilität des oral verabreichten Tacrolimus in der Frühphase der Transplantation durchgeführt.

In dieser Studie wurde initial bei 30 Patienten mit einer oralen Tacrolimusdosierung von 0,3 mg/kg/d begonnen, dann wurde die Dosisierung an den Blutspiegel (15-25 ng/ml in den ersten 28 Tagen, hinterher 10-20 ng/ml, danach < 15 ng/ml) und den Therapieplan der europäischen Multizenterstudie angepasst. In der Gruppe mit intravenöser Tacrolimustherapie wurde initial mit einer Dosierung von 0,01 bis 0,02 mg/kg/d in den ersten 2-3 Tagen postoperativ begonnen. Daraufhin erfolgte die Umstellung auf eine orale Therapie mit Dosisanpassung. Cortison wurde in den ersten 24 Stunden nach HTX dreimal i.v. verabreicht, danach wurde die Therapie mit einer oralen Verabreichung in einer Dosierung von 0,1 mg/kg/d bis max. 1 mg/kg/d

weitergeführt. Azathioprin wurde zunächst in einer Dosierung von 2 mg/kg/d gegeben. Eine weitere Dosisanpassung erfolgte je nach Leukozytenzahl (Ziel: 5000 bis 8000 zellen/mm³). Cyclosporin wurde initial mit 0,1-0,2 mg/kg/d intravenös über 1 bis 2 Tage verabreicht. Danach erfolgte die Umstellung auf orale Therapie mit 2-5 mg/kg/d und Dosisanpassung (initialer Spiegelzielwert bei 200-300 ng/ml, später 150-200 ng/ml).

Die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion war die primäre Zielvariable für diese Studie und auch für die europäische Multizenterstudie. Eine Biopsie Grad 2 oder höher bzw. Grad IB in Verbindung mit anderen klinischen Befunden (wie z.B. Lymphoblasten im peripheren Blut, Abnahme der FS oder Zunahme der Ventrikeldiameter, Zunahme der Herzgröße im Röntgen-Thorax oder signifikante Leistungsminderung) wurde i.v. mit Cortison behandelt (3 x 500 mg Cortison i.v.). Der mittlere Beobachtungszeitraum lag für die Tacrolimus-Gruppe bei 840 Tagen und für die CYA-Gruppe bei 797 Tagen, für die i.v. Tacrolimus-Gruppe bei 679 Tagen und für die orale Tacrolimus-Gruppe bei 910 Tagen. Der Vergleich zwischen oraler und intravenöser Tacrolimus-Gruppe zeigte, dass die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen in der i.v. Gruppe bedeutend niedriger war (26/30=87% vs. 7/13=54%).

Bei beiden Gruppen war die Überlebensrate gleich groß (83% in der Tacrolimus-Gruppe vs. 81% in der Cyclosporin-Gruppe). Eine zusätzliche Analyse zwischen oraler und intravenöser Tacrolimus-Gruppe zeigte, dass die Patienten in der i.v. Gruppe eine 10%ige Überlegenheit bezüglich der Überlebensrate zeigten, die aber statistisch nicht signifikant war. In der Tacrolimus-Gruppe waren drei Patienten wegen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Problemen (1/30), Alopecia und renale Toxizität (1/30) auf Cyclosporin umgestellt worden. Der Patient mit Niereninsuffizienz unter Tacrolimus verstarb 10 Tage nach Umstellung auf Cyclosporin. In der CYA-Gruppe wurden 4 Patienten wegen persistierender Abstoßungen auf Tacrolimus umgestellt, welche hinterher aber abstoßungsfrei waren. Von den Patienten, die von CYA auf Tacrolimus umgestellt wurden, starben zwei Patienten am 129. und 663. Tag. Bezüglich Infektionen, Dialyse und insulinpflichtigem Diabetes mellitus bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Tacrolimus-Gruppe hatte weniger antihypertensive Medikamente als die CYA-Gruppe (12,5% vs. 50%, $p=0,025$).

Bezüglich der Laborparameter wie Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, Blutzuckerwerte und Lipide waren die beiden Gruppen gleich. In der Gruppe mit intravenöser Tacrolimus-Gabe zeigten sich tendenziell niedrigere Kreatinin- ($1,14 \pm 0,4$ mg/dl in der intravenösen Tac-Gruppe, $1,66 \pm 0,5$ mg/dl für orale Tac-Gruppe und 1,5 für CYA-Gruppe), Harnstoff- (67 ± 18 mg/dl; $91,5 \pm 34$; und $83,3 \pm 38$ mg/dl) und Glucose-Werte (124 ± 22 mg/dl; $161,8 \pm 49$; $161,8 \pm 40$).

Bei der intravenösen Tacrolimus-Gruppe war die therapeutische Blutkonzentration schneller erreicht als bei der oralen Gruppe.

Obwohl die Unterschiede nicht signifikant sind, zeigt die europäische Multizenterstudie eine niedrigere Überlebensrate für die Tacrolimus-Gruppe (80%) als für die CYA-Gruppe (90%). Mit ungefähr gleicher Patientenzahl und Follow-up-Dauer (27 Monate) zeigte die Singlezenterstudie eine höhere Überlebensrate und signifikant weniger Abstoßungsreaktionen für die Tacrolimus-Gruppe. Dieses unterschiedliche Outcome ist wahrscheinlich in erster Linie auf verschiedene Therapieregimes zwischen den verschiedenen Zentren zurückzuführen. In der Multizenterstudie wurden 5 verschiedene Therapieregimes verwendet. Es wurde z.B. in drei Zentren ATG perioperativ mit oder ohne Koverabreichung der primären Immunsuppressiva verwendet. Im Klinikum Großhadern wurde kein ATG verabreicht. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie war die große Resorptionsschwankung der Tacrolimustherapie zwischen den Patienten. Die Patienten in dieser Gruppe zeigten außerdem eine niedrigere Inzidenz für Infektionen und Abstoßungsreaktionen und niedrigere Kreatinin-, Harnstoff- und Glucosewerte. Dies alles ist wahrscheinlich auf eine bessere Absorption während der frühen postoperativen Phase zurückzuführen. Die Multizenterstudie zeigt eine bessere Wirksamkeit bei Patienten, die postoperativ mit ATG behandelt wurden.

Obwohl die Überlebensraten für die Tacrolimus- und die CYA-Gruppe gleich waren, war die Tatsache, dass 13% der Patienten der CYA Gruppe erfolgreich auf Tacrolimus konvertiert wurden, ein Zeichen für die stärkere Potenz von Tacrolimus und bestätigt die Indikation dieses nützlichen Medikaments zur Rescue-Therapie nach Herz- und Lungentransplantation. Die große immunsuppressive Potenz von Tacrolimus lässt eine höhere Inzidenz für Infektionen als Nebenwirkung vermuten, welche in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. In dieser Studie konnte die Wirksamkeit von Tacrolimus im Vergleich zu CYA bewiesen werden. Die höhere Absorptionsschwankungsbreite bei oraler Gabe in der postoperativen Phase

empfiehlt eine intravenöse Verabreichung während dieser Periode gefolgt von einer späteren oralen Gabe.

Im Klinikum Großhadern wurde die hier vorgelegte nichtrandomisierte, retrospektive, und zweiarmige Vergleichsanalyse am eigenen Patientengut unter Einfluss der Immunsuppressiva durchgeführt. Von den Patienten, die im Zeitraum 1991 bis 2000 im Klinikum Großhadern herztransplantiert wurden, wurden 30 Patienten in einer Vergleichsanalyse in zwei Gruppen (jeweils 15 in jeder Gruppe) retrospektiv untersucht. In der CYA-Gruppe war die ischämische KMP (53,3%) und in der Tacrolimus-Gruppe die dilatative KMP (53,3%) die führende Diagnose zur HTX.

In der CYA-Gruppe lag der Altersmittelwert der Empfänger bei $54 \pm 10,8$ Jahren (Medianwert=54 Jahre) versus $45 \pm 11,7$ Jahren (Medianwert=51 Jahre) für die Tacrolimus-Gruppe. In einer Studie im Jahre 2003 über den Einfluss des Alters auf die Abstoßungs- und Überlebensrate wurde gezeigt, dass die Patienten, die älter als 60 waren, eine signifikant niedrigere Inzidenz der akuten Abstoßungsepisoden und der Vireninfektionen hatten, aber langfristig eine Tendenz in Richtung kürzeren Überlebens zeigten.

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des mittleren Beobachtungszeitraumes ($p=0,004$) und auch bezüglich des Zeitintervalls zwischen Herzoperation und t0. D.h. sowohl die Dauer des Beobachtungszeitraums als auch die Zeit bis zur t0 war für die Tacrolimus-Gruppe länger als für die CYA-Gruppe. Bezüglich des Zeitintervalles nach HTX bis zu ersten Abstoßungsreaktion und des Zeitintervalles t0 bis zur ersten Abstoßungsreaktion war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Allerdings hatte die Tacrolimus-Gruppe ein längeres Zeitintervall bis zur ersten Abstoßungsreaktion im Vergleich zur CYA-Gruppe. Die Tacrolimus Gruppe zeigte sowohl nach HTX als auch nach t0 ein längeres abstoßungsfreies Intervall als die CYA-Gruppe (Tabelle 7).

Alle Patienten hatten vor dem Zeitpunkt t0 mindestens zwei Abstoßungen IB oder höher die mit einer i.v. Cortisonstoßtherapie behandelt wurden. Zur Immunsuppression wurde vor dem Zeitpunkt t0 primär bei allen Patienten eine Dreifachkombination bestehend aus Cyclosporin-A, Prednison, Azathioprin und/ oder Cellcept (MMF) verwendet. Nach dem Zeitpunkt t0 wurden die Patienten in der Tacrolimus Gruppe umgestellt. Die immunsuppressive Therapie in der CYA-Gruppe wurde unverändert mit Cyclosporin fortgeführt.

Von unserem untersuchten Patientenkollektiv in der Tacrolimus-Gruppe starben insgesamt drei Patienten. Die Patienten starben 14, 48, und 57 Monate nach der Konversion an den Folgen eines Non-Hodgkin- Lymphoms, einer schweren koronaren Dreigefäßerkrankung und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. In der CYA-Gruppe starb ein Patient 50 Monate nach der HTX an einer Sepsis bei Pneumonie. Die Überlebensrate in der CYA-Gruppe betrug 93,3% versus 80% in der Tacrolimus-Gruppe.

Dieses Ergebnis ist durch negative Selektion als methodischer Einflussfaktor zu erklären. Zwischen den beiden Gruppen herrschten unterschiedliche Ausgangsbedingungen. In der Tacrolimus Gruppe waren, vermutlich nur die Patienten, die durch therapierefraktäre Abstoßungen vital bedroht waren auf die neue und damals unbekannt Substanz Tacrolimus umgestellt. Des Weiteren wurden die Patienten einer zu starken Immunsuppression ausgesetzt, dadurch traten vermehrt Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz und maligne Lymphome auf. Heute zu Tage wird einer Tacrolimuspiegel von 15-25 ng/ml in den ersten postoperativen Monaten als toxisch betrachtet. Somit hatte die Tacrolimus Gruppe im Vergleich zur CYA Gruppe eine schlechtere Outcome. Deswegen sind die beiden Gruppen bezüglich der Überlebensrate schlecht miteinander vergleichbar. Trotz der negativen Selektionierung zeigte die Tacrolimus Gruppe nach der Umstellung sowohl weniger Abstoßungsepisoden als auch weniger höhergradige Abstoßungsreaktionen. Insgesamt betrug die 1-JÜR der Transplantierten im Klinikum Großhadern im Beobachtungszeitraum 83% und die 5- Jahres- Überlebensrate 74,4%. Die ISHLT hat 2003 einen Bericht bezüglich der internationalen durchschnittlichen Überlebensrate herausgegeben. Diese Internationalen Durchschnittswerte lagen für die 1-Jahres-Überlebensrate bei 79,5% und bei 66% für die 5-Jahres-Überlebensrate. Hier liegt das Klinikum Großhadern deutlich über dem internationalen Mittel (ISHLT 2003) ⁹⁰.

In unserer Studie wurden zur Prüfung der Wirksamkeit von Tacrolimus, außer der Überlebensrate der Patienten auch andere Parameter wie die Häufigkeit und Schwere der Abstoßungsreaktionen, die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen sowie der Bedarf zusätzlicher Immunsuppressiva untersucht.

Folgende Erkenntnisse waren bezüglich Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt der Abstoßungsreaktionen an unserem Patientenkollektiv feststellbar (Tabelle 22, 23):

Vor dem Zeitpunkt t0 zeigte die Tacrolimus-Gruppe mehr Abstoßungen IB im Vergleich zur CYA-Gruppe (29 Abstoßungen für CYA vs. 70 für Tac; **1,93±1,121** vs. **4,67±4,01**; $p=0.011$). Nach dem Zeitpunkt t0 war in der Tacrolimus-Gruppe eine Abnahme der Abstoßung IB um fast zwei Drittel nachweisbar (32 Abstoßungen für CYA vs. 23 für Tac; **2,13±1,81** vs. **1,53±2,47**).

Die Tacrolimus Gruppe zeigte nach dem Zeitpunkt t0 mit null Abstoßungen Grad 2 und Grad 3 deutlich weniger Abstoßungen als die CYA-Gruppe. Nach dem Zeitpunkt t0 waren sieben Patienten in der Tacrolimus-Gruppe abstoßungsfrei, in der CYA-Gruppe waren nur drei Patienten abstoßungsfrei.

Diese Studie hat entsprechend internationalen Studien gezeigt, dass trotz vorher selektionierten Risikopatienten unter Tacrolimustherapie sowohl weniger Abstoßungsepisoden als auch weniger höhergradige Abstoßungsreaktionen auftreten.

Die Interpretation der Daten lässt allerdings nur eine limitierte Aussage zwischen den beiden Gruppen zu, da es sich bei der Tacrolimus Gruppe um eine präselektierte Gruppe handelt. In dieser Gruppe waren die Patienten deutlich jünger und dadurch immunreaktiver und zeigten eine größere Abstoßungstendenz im Vergleich zu Patienten in der CYA Gruppe. Somit hatte die Tacrolimus Gruppe eine schlechtere Ausgangsbedingung als die CYA Gruppen. Durch diese unterschiedliche Ausgangsbedingung der beiden Gruppen ist eine Beeinflussung der Ergebnisse vermutbar. Jedoch zeigten unsere Ergebnisse, dass im Langzeitverlauf die Patienten in der Tacrolimus Gruppe trotz schlechterer Ausgangsbedingung weniger Abstoßungen hatten.

Die Freiheit von höhergradigen und schwer therapierbaren Abstoßungsreaktionen, erspart den Patienten oft höher dosierte Cortisongaben und damit verbundene Nebenwirkungen und Risiken.

Bei unserem Patientenkollektiv wurde intraoperativ bei Freigabe der Koronarzirkulation 1000 mg Cortison i.v. verabreicht, gefolgt von drei i.v. Sequenzen mit 125 mg in 8h Intervallen. Die initiale Therapie mit 1 mg/kg/d wurde dann oral fortgeführt und nach oben erwähntem Schema bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 mg/d reduziert. Bei geeignetem Abstoßungsprofil wurde der Versuch unternommen, eine Cortisonentwöhnung durchzuführen, soweit das Abstoßungsprofil diese Maßnahme erlaubte.

Bei der akuten Abstoßungsreaktion erfolgte immer zunächst eine hochdosierte i.v. Cortisontherapie mit 500 mg/d für 3 Tage, sowie eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie. In der CYA-Gruppe hatten während der Beobachtungszeit alle 15 Patienten eine orale Cortisontherapie erhalten. In der Tacrolimus-Gruppe wurden 13 Patienten während der Beobachtungszeit mit oraler Cortisontherapie behandelt. Bei zwei Patienten wurde die orale Cortisontherapie vor dem Zeitpunkt t_0 wegen Nebenwirkungen wie Hauterkrankung (Akne) und gastrointestinaler Unverträglichkeit abgesetzt.

Zur Abstoßungsprophylaxe war bei unseren Patienten in der Tacrolimus-Gruppe nach dem Zeitpunkt t_0 eine Senkung des Kortikosteroidverbrauchs möglich (Mittelwert $6,84 \pm 1,58$ mg/d für CYA-Gruppe vs. $6,13 \pm 4,05$ mg/d für Tac-Gruppe, $p=0,533$) (Tabelle 12). Zur Abstoßungstherapie nach dem Zeitpunkt t_0 sank die Anzahl der i.v. Cortisonstößtherapien in der Tacrolimus-Gruppe im Vergleich zu CYA-Gruppe ($1,33 \pm 1,113$ für CYA vs. $0,47 \pm 0,640$, $p=0,016$) (Tabelle 16).

Die amerikanische Multizenterstudie bei Lebertransplantierten zeigte, dass die Transplantierten unter Tacrolimustherapie für die Abstoßungsprophylaxe und Abstoßungstherapie signifikant niedrigere Kortikosteroidgesamtdosen benötigten (90 ± 65 mg/kg bei Tacrolimus versus 131 ± 61 mg/kg in der Vergleichsgruppe; $p=0,001$)^{28, 104}.

Somit war unter dieser Therapie eine Einsparung der Kortikosteroide und dadurch eine Reduzierung der Nebenwirkungen möglich²⁸.

Die Dosierung von Tacrolimus bei unseren Patienten entsprach der Tendenz der empfohlenen Dosierung von Tacrolimus der Singlezenterstudie⁹². Die orale Tacrolimusgabe wurde initial mit einer Dosierung von 0,1-0,3 mg/kg/d in zwei Tagesdosierungen verabreicht. In den ersten Monaten wurde ein Blutspiegel von 15-25 ng/ml, während des ersten postoperativen Jahres eine Serumkonzentration von 10-20 ng/ml und nach dem ersten Jahr eine Zielblutkonzentration von 5-15 ng/ml angestrebt (Tabelle 21).

Initial wurde Cyclosporin-A in einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Daraufhin erfolgte die Umstellung auf eine orale Therapie mit 2-5 mg/kg/d und eine initiale Dosisanpassung an eine Serumkonzentration von 200-300 ng/ml. In Abhängigkeit von der Zeitdauer nach HTX wurden oben genannten Serumkonzentrationswerte angestrebt (siehe Tabelle 19, 20). Azathioprin wurde initial in einer Dosierung von 1-3 mg/kg Körpergewicht gegeben. Danach erfolgte

eine Dosisanpassung nach der Leukozytenzahl (Ziel 5000 bis 8000/ μ l). Bei Leukopenie, Thrombozytopenie, Cholestase oder Pankreatitis wurde Azathioprin abgesetzt.

Im Mittelpunkt der durch die immunsuppressive Therapie entstandenen Probleme steht das erhöhte Infektionsrisiko. Akute Abstoßungen und Infektionen sind in zwei Drittel der Fälle die Haupttodesursache im ersten postoperativen Jahr. Später sind Vaskulopathie, Malignität und akute Abstoßung die drei wichtigsten Todesursachen⁷⁰.

Die großen internationalen Multizenterstudien bei herztransplantierten Patienten unter Tacrolimustherapie zeigten ein vermindertes Auftreten von Infektionen^{70, 110}.

Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich in der Tacrolimus-Gruppe nach Zeitpunkt t0 eine Abnahme der Inzidenz von Infektionen (vor t0 28 Infektionen, $2,53 \pm 2,53$ pro Patient; nach t0 nur 16 Infektionen, $1,07 \pm 1,10$ pro Patient). Ebenso fand sich nach t0 eine Abnahme der Anzahl von Infektion in der Tacrolimus-Gruppe im Vergleich zu CYA- Gruppe (für CYA-Gruppe $1,33 \pm 1,07$ vs. $1,07 \pm 1,10$ für Tac-Gruppe; $p=0,640$). Differenziert man die Infektionen in bakterielle, virale und fungale Infektionen, lassen sich ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen (Tabelle 13, 14).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich im Verbrauch von antibakteriellen, antiviralen und antimykotischen Therapien. Auch hier fand sich kein eindeutiger Unterschied. Obwohl bezüglich frischer CMV-Infektionen zwischen beiden Gruppen kein eindeutiger Unterscheid nachweisbar war, zeigte die Tacrolimus-Gruppe mit null CMV-Infektionen deutlich weniger CMV-Infektionen als die CYA-Gruppe ($0,33 \pm 0,82$ vs. 0, $p=0,162$).

Insgesamt zeigen unsere Untersuchungen entsprechend großer Multizenterstudien, dass trotz der potenten immunsuppressiven Wirkung von Tacrolimus keine erhöhte Inzidenz von Infektionen und kein erhöhter Medikamentenverbrauch zu finden ist.

Bei dem von uns untersuchten Patientengut findet sich in der Tacrolimus-Gruppe als häufigste Begleiterscheinung eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz und abdominelle Beschwerden verbunden mit Durchfall.

Unsere Patienten in der der CYA-Gruppe entwickelten im Vergleich zur Tacrolimus-Gruppe häufiger eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipoproteinämie. Eine

Gingivahyperplasie trat nur in der CYA-Gruppe bei zwei Patienten auf. Hirsutismus trat bei keinem der Patienten auf.

Bezüglich anderer Nebenwirkungen wie diabetische Stoffwechsellage, Leukopenie, Anämie, Malignome, neuromuskuläre Erkrankung, Hirsutismus und Gingivahyperplasie bestand zwischen den Gruppen kein eindeutiger Unterschied. In der Tacrolimus-Gruppe trat häufig eine Anämie (8 Fälle in der Tac Gruppe vs. 3 Fälle in der CYA Gruppe) und eine Leukopenie auf (5 Fälle vs. 2 Fälle).

Die Ursachen für die Anämie unter der Therapie mit Tacrolimus sind bislang noch nicht eindeutig geklärt. Winkler berichtet über hämolytische Anämien bei Leber- und Knochenmarkstransplantationen ¹¹³.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen unter Tacrolimustherapie ist eine signifikant erhöhte Inzidenz eines medikamentenassoziierten Diabetes mellitus. In der Meta-Analyse von Knoll ⁵⁹ wird unter Tacrolimus eine 5-fach erhöhte Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus beobachtet. Allerdings wurden in den initialen Studien recht hohe Dosierungen von Tacrolimus verwendet. Nachweislich sind die meisten Nebenwirkungen wie die diabetogene Wirkung dosisabhängig und bei Dosisreduktion reversibel. Neben der Tacrolimus-Dosis spielt auch die Co-Medikation mit Steroiden und die genetische Prädisposition (z.B. Schwarzsamerikaner) eine wichtige Rolle. Neuere Studien zeigen eine geringere diabetogene Inzidenz unter niedrigeren Tacrolimusdosierungen in kaukasischen Bevölkerungsgruppen ^{70, 88}. Daher ist ein frühzeitiger Steroidentzug mit günstigen Effekten in Hinblick auf den Diabetes mellitus wichtig.

Aus unserem Patientengut entwickelten die Patienten, die häufig bereits vor Transplantation eine latente prädiabetische Stoffwechsellage aufwiesen, einen Diabetes mellitus nach Transplantation. Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kam in beiden Gruppen nicht vor. In der Tacrolimus-Gruppe waren vier Patienten an Diabetes mellitus erkrankt, die bereits vorbekannt war. Zwei dieser Patienten haben nach dem Zeitpunkt t0 eine Verschlechterung erlitten und mussten intensiver medikamentös behandelt werden. Nur ein einziger Patient wurde mit Insulin behandelt.

Tacrolimus und Cyclosporin haben mit der Hemmung der Calcineurin- Aktivität den gleichen Wirkmechanismus und das gleiche Nebenwirkungsprofil ³³. Laut Studien von Henry und Mihatsch sind beide Medikamente in etwa gleichem Ausmaß nephrotoxisch ^{44, 74}. Eine Stimulation des sympathischen Nervensystems, sowie ein

Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstringierenden Prostaglandinen als auch die Freisetzung eines potenten Vasokonstriktors Endothelin, sind für die akute Nierenfunktionsstörung verantwortlich^{12, 67, 76 87}. Die chronische Niereninsuffizienz lässt sich auf eine Zerstörung der Zellen im proximalen Tubulus, sowie durch eine arteriopathische Fibrose erklären⁸⁷. Nach Studienanalysen im Bereich der Nierentransplantation besteht für Tacrolimus eine gute Korrelation zwischen dem Talspiegel und der Medikamentenexposition^{88,107}. Auch liegen Daten über eine Korrelation zwischen dem gemessenen Tacrolimustalspiegel mit der klinischen Effektivität und den Nebenwirkungen vor. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen steigt bei Talspiegeln von über 10 ng/ml deutlich an¹⁵. Talspiegel von über 20 ng/ml werden heute als toxisch erachtet⁸⁸. Aus diesen Gründen werden heute bei der Nierentransplantation in der Initialphase zur effektiven Abstoßungsprophylaxe Spiegelwerte von 10-15 ng/ml angestrebt, zur Therapie einer schweren Abstoßungsreaktion sollten die Talspiegel über 12 ng/ml liegen, in der Erhaltungstherapie liegen die Spiegel bei 5-8 ng/ml.

Gemessene Kreatinin- und Harnstoffwerte wiesen in unserer Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zum Nachteil der Tacrolimus-Gruppe auf. Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, die durch eine bereits vorbestehende Niereninsuffizienz der Patienten vor der Umstellung auf Tacrolimus erklärbar ist. In der Tacrolimus-Gruppe war bei drei von vier Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vor der Umstellung eine Niereninsuffizienz vorbekannt.

Die europäische Multizenterstudie und Singlezenterstudie zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der CYA- und der Tacrolimus-Gruppe bezüglich renaler Toxizität, Diabetes mellitus und Neurotoxizität, auch die Laborwerte (Kreatinin, Harnstoff, Leberenzyme, Lipide und Blutzuckerwerte) waren in beiden Gruppen ähnlich. Der Bericht vom St. Georg Krankenhaus im Jahre 2001, der eine niedrigere renale Toxizität und eine Abnahme der Kreatinin- und Harnstoffwerte zeigte²³, steht in Diskrepanz zu den beiden oben genannten Studien. Diese Entdeckung der niedrigeren renalen Toxizität unterscheidet diese Studie auch von den anderen früheren Berichten⁸. In dieser Studie wurden die Medikamente relativ niedrig dosiert, welche wahrscheinlich verantwortlich für diesen Unterschied bezüglich der renalen Toxizität war.

Bei den von uns untersuchten Patienten besteht nach dem Zeitpunkt t₀ zwischen beiden Gruppen bezüglich Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und der antihypertensiven Therapie ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Tacrolimus-Gruppe ($p=0,048$).

Eine der möglichen Ursachen für diese erhöhte Inzidenz der arteriellen Hypertonie in der CYA-Gruppe ist, dass die Cyclosporindosierung in der CYA-Gruppe relativ hochdosiert war. Im Zeitintervall zwischen 6. und 12. Monat war in der CYA-Gruppe der mittlere Cyclosporinspiegelwert mit $192,55 \pm 62,69$ ng/ml im oberen Normbereich. Eine andere Theorie für die geringe Inzidenz von Hypertonien unter Tacrolimustherapie ist möglicherweise durch einen geringeren Einfluss von Tacrolimus auf den peripheren Gefäßwiderstand im Vergleich zu anderen immunsuppressiven Substanzen erklärbar.

Die initiale Vermutung einer geringeren Inzidenz der arteriellen Hypertonie unter Tacrolimus konnte in keiner Multizenterstudie belegt werden^{44, 59}.

In der europäischen Multizenterstudie war die Inzidenz der arteriellen Hypertonie in beiden Gruppen gleich⁹². Die Patienten in der Tacrolimus-Gruppe hatten verhältnismäßig weniger antihypertensive Medikamente als die der CYA-Gruppe.

Wie bereits oben erwähnt ist die Hyperlipidämie eine spezifische Nebenwirkung von Cyclosporin. Im Gegensatz zu Cyclosporin führt Tacrolimus seltener zu einer Beeinträchtigung der Blutfette⁴⁴, die einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor nach Transplantation darstellen. Bei unserem Patientenkollektiv bestand ein signifikanter Unterschied für Triglyceride im Zeitintervall t₁ (ein Monat nach t₀). Im Zeitintervall zwischen 6. und 12. Monat nach t₀ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,316$).

In unserem Patientenkollektiv erfolgte nur bei einem Patienten zehn Monate nach t₀ wegen eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms eine Rekonversion auf Cyclosporin. Später entwickelte der Patient auch eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Dieser Patient verstarb 4 Monate danach am malignen Non-Hodgkin-Lymphom.

Aus dieser Untersuchung lässt sich erkennen, dass Tacrolimus auf Grund seiner starken immunsuppressiven Wirkung eine gute Alternative in der Behandlung von Abstoßungsreaktionen darstellt, ohne dass gleichzeitig die Inzidenz von Infektionen erhöht wird. In mehreren klinischen Untersuchungen konnte unter Tacrolimus eine deutlich Verringerung der Abstoßungsreaktionen im Vergleich zu Cyclosporin erreicht

werden. Des Weiteren konnte die erfolgreiche Therapie von akuten persistierenden und schweren Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation durch eine Umstellung auf Tacrolimus bestätigt werden. Die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus ermöglicht eine Einsparung der Kortikosteroide. Dadurch werden die Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie reduziert.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Es wurde von den Patienten, die im Zeitraum 1991 bis 2000 an der Herzchirurgischen Klinik Großhadern herztransplantiert wurden, 30 Patienten im Alter zwischen 24 und 66 Jahren in einer Vergleichsanalyse in zwei Gruppen retrospektiv untersucht. Zur Immunsuppression wurde vor dem Zeitpunkt t₀ primär bei allen Patienten eine Dreifachkombination bestehend aus Cyclosporin- A, Prednison, Azathioprin und/ oder Cellcept (MMF) verwendet. Nach dem Zeitpunkt t₀ wurden die Patienten in der Tacrolimus Gruppe umgestellt. Die immunsuppressive Therapie in der CYA-Gruppe wurde unverändert mit Cyclosporin als Basisimmunsuppressivum fortgeführt. Ziel dieser retrospektiven Analyse war, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Tacrolimus versus Cyclosporin A bei akuten rezidivierenden Abstoßungsreaktionen zu untersuchen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für die Tacrolimus Gruppe durchschnittlich $690 \pm 272,9$ Tage, für die CYA-Gruppe $449,4 \pm 52,7$ Tage.

Die ersten 3 Monate nach Herztransplantation stellen für die Herztransplantierten eine labile Phase dar. In dieser Zeit findet sich neben anderen Komplikationen, ein gehäuftes Auftreten von Abstoßungsreaktionen und Infektionen. Akute Abstoßungen und Infektionen sind in zwei Drittel der Fälle die Haupttodesursache im ersten postoperativen Jahr. Später sind Vaskulopathie, Malignität und die chronische Abstoßung die drei wichtigsten Todesursachen⁷⁰.

Von unserem untersuchten Patientenkollektiv in der Tacrolimus-Gruppe starben insgesamt drei Patienten. Die Patienten starben 14, 48 und 57 Monate nach der Konversion an den Folgen eines Non-Hodgkin-Lymphoms, einer schweren Dreigefäßerkrankung und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die Überlebensrate beträgt 93,3% für die CYA-Gruppe versus 80% für die Tacrolimus-Gruppe. Die Interpretation der Daten lässt allerdings nur eine limitierte Aussage

zwischen den beiden Gruppen zu, da es sich bei der Tacrolimus Gruppe um eine präselektierte Gruppe handelt. In dieser Gruppe waren die Patienten deutlich jünger und dadurch immunreaktiver und zeigten eine größere Abstoßungstendenz im Vergleich zu Patienten in der CYA Gruppe. Des Weiteren wurden die Patienten einer zu starken Immunsuppression ausgesetzt, dadurch traten vermehrt Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz und maligne Lymphome auf. Somit hatte die Tacrolimus Gruppe eine schlechtere Ausgangsbedingung als die CYA Gruppen. Durch diese unterschiedliche Ausgangsbedingung der beiden Gruppen ist eine Beeinflussung der Ergebnisse vermutbar.

Obwohl kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtinzidenz der Abstoßungsreaktionen > IB zwischen den Gruppen nachweisbar war, war die Anzahl der akuten Abstoßungen nach dem Zeitpunkt t0 in der Tacrolimus- Gruppe niedriger als in der CYA-Gruppe.

Bezüglich Abstoßung Grad 2 und Grad 3 herrschte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,046$). Nach dem Zeitpunkt t0 zeigt die Tacrolimus Gruppe mit null Abstoßungen Grad 2 und Grad 3 deutlich weniger Abstoßungen als die CYA-Gruppe mit fünf Abstoßungen.

Trotz unterschiedlicher Ausgangsbedingungen der beiden Gruppen hat diese Studie entsprechend internationalen Studien gezeigt, dass unter Tacrolimustherapie sowohl weniger Abstoßungsepisoden als auch weniger höhergradige Abstoßungen auftreten.

Die Freiheit von höhergradigen und schwertherapierbaren Abstoßungsreaktionen, erspart den Patienten oft einen erhöhten Cortisonverbrauch und die damit verbundenen Nebenwirkungen.

Unter der Tacrolimustherapie war zur Abstoßungsprophylaxe und Abstoßungstherapie in der Tacrolimus Gruppe nach dem Zeitpunkt t0 eine Senkung des Kortikosteroidverbrauchs möglich (Tabelle 15, 16).

Im Mittelpunkt der durch die immunsuppressive Therapie entstandenen Probleme steht das erhöhte Infektionsrisiko. Insgesamt waren unsere Ergebnisse bezüglich Inzidenz von Infektionen und Medikamentenverbrauch entsprechend denen der großen Multizenterstudien.

Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ($p=0,032$), die durch eine bereits vorbestehende Niereninsuffizienz der Patienten vor der Umstellung auf Tacrolimus erklärbar ist. In der Tacrolimus-

Gruppe war bei drei von vier Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vor dem Zeitpunkt t0 eine Niereninsuffizienz vorbekannt. Die gemessenen Kreatinin- und Harnstoffwerte wiesen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf, zum Nachteil der Tacrolimus-Gruppe.

Statistisch besteht zwischen beiden Gruppen nach dem Zeitpunkt t0 bezüglich Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$) zu Gunsten der Tacrolimus-Gruppe. Eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie war in keiner der Gruppen nachweisbar. Der Anteil von Patienten, bei denen multimedikamentöse antihypertensive Regime erforderlich wurden, war in der Tacrolimusgruppe niedriger.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen unter Tacrolimustherapie ist eine signifikant erhöhte Inzidenz eines medikamentenassoziierten Diabetes mellitus.

Aus unserem Patientengut entwickelten die Patienten, die häufig bereits vor Transplantation eine latente prädiabetische Stoffwechsellage aufwiesen, einen Diabetes mellitus nach Transplantation. Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus kam in beiden Gruppen nicht vor. Nur ein einziger Patient wurde mit Insulin behandelt. Bei unserem Patientenkollektiv bestand ein signifikanter Unterschied für Triglyceride im Zeitintervall t1 (ein Monat nach Konversion) ($p=0,316$).

Gingivahyperplasie trat nur in der CYA-Gruppe bei zwei Patienten auf.

In unserem Patientenkollektiv erfolgte nur bei einem Patienten zehn Monate nach dem Zeitpunkt t0 wegen eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms eine Rekonversion auf Cyclosporin. Später entwickelte der Patient auch eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Dieser Patient verstarb 4 Monate danach am malignen Non-Hodgkin-Lymphom.

Obwohl unter Tacrolimus deutlich weniger Abstoßungen und auch weniger schwere steroidresistente Abstoßungen beobachtet werden, konnte in keiner der Studien längerfristig eine signifikante Verbesserung des Transplantat- und oder Patientenüberlebens nachgewiesen werden. Die Entwicklung einer chronischen Abstoßung - oder besser einer chronischen Transplantatdysfunktion - stellt heute das Hauptproblem im Langzeitverlauf nach Herztransplantation dar. Weder für Cyclosporin, noch für Tacrolimus konnte in experimentellen oder in klinischen Untersuchungen ein signifikant günstiger Effekt auf die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion nachgewiesen werden.

Die Calcineurininhibitoren sind trotzdem weiterhin der Eckpfeiler der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation. Eine differentielle Therapie in Hinblick auf immunologische Risiken und mögliche Nebenwirkungen erscheint möglich. Hauptproblem der beiden Substanzen sind die Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus ist vorteilhafter als das von Cyclosporin. Die Entwicklung von Therapieprotokollen unter Verwendung neuerer Immunsuppressiva wie Rapamycin in Kombination mit einer deutlichen Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren wird hoffentlich in Zukunft zu deutlich reduzierten Nebenwirkungen führen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abendroth D, Broelsch-E. C. Cyclosporin in der Transplantationsmedizin Stuttgart; New York: Land, W., 2001
- 2 Addonizio L, Hsu DT, Smith C, Gersony W, Rose E. Late complications in paediatric cardiac transplant recipients. *Circulation* 1990; 82 (Suppl IV): 295-301
- 3 Anguita M, Lopez-Rubio F, Arizon JM, Latre LM, Casares J, Lopez-Granados A, Mesa D, Gimenez D, Torres F, Concha M, Valles F. Repetitive nontreated episodes of grade IB or 2 acute rejection impair long-term cardiac graft function, *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 452-460
- 4 Armitage JM, Fricker FJ, del Nido P, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP. A decade (1982-1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 464-473
- 5 Armitage JM, Kormos RL, Fung J, et al. Preliminary experience with FK506 in thoracic transplantation, *Transplantation* 1991; 52:164-67
- 6 Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac Transplantation, *Transplant Proc* 1991; 23: 3054-7
- 7 Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Fricker FI, Stuart RS, et al. A clinical trial of FK 506 as a primary and rescue immunosuppression in cardiac Transplantation, *Transplant Proc* 1991; 23: 1149-52
- 8 Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation, *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 205-211
- 9 Bainbridge D.R., Gowland. Studies on transplantation immunity, The nature of the response to allogeneic 51 Cr-labelled lymphoid cells and its relationship to homograft immunity, *Cell Immunol* 2: 115-127
- 10 Barnard CN. The operation, a human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4
- 11 Beatty, P. G., Mickelson, E. M., Petresdorf, E.W. (1991) Histokompatibilität 1991, *Transplant* 31: 847-856
- 12 Berg KJ, Forro O, Bjerkhoel F, et al. Side effects of Cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Kidney International* 29: 1180-1187, 1986
- 13 Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection Heart Rejection Study Group, *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-93

- 14 Billingham ME. Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac allograft recipients, Heart Vessels Suppl 1985; 1: 86-90
- 15 Budde K, Smettan S, Fritsche L et al. Lang-term outcome of tacrolimus rescue therapy in late rejection after renal transplantation, Transplant Proc 30: 1780-1781, 1998
- 16 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CellCept 500 mg Tabletten [Fachinformation] 2002
- 17 Cabrol C, Faquet J, Guiraudon G, Fabre JC, Cabrol J, Luciani J, Cappe MH, Jacobs C. Transplantation Cardiaque humaine. Premier cas europeen, Arch Mal Coeur 1969; 62: 829-37
- 18 Caves P. K., Billingham M. E., Stinson E. B., Shumway N. E.: serial transvenous biopsy of the transplanted human heart improved management of acute rejection episodes, Lancet 1 (1974) 821
- 19 Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK, Shumway NE. Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy, J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66: 461-66
- 20 Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK, Shumway NE. Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy, J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 16: 325-36
- 21 Davis RD Jr, Pasque MK. Pulmonary transplantation. Ann Surg 1995; 221:14-28
- 22 David R. Onsager, MD, Charles C. Canver, MD, M. Salik Jahania, MD, Debbie Welter, RN, Mary Michalski, RN, Anne Marie Hoffmann, RN, Robert M. Mentzer, Jr., MD, and Robert B. Love, MD.
Efficacy of Tacrolimus in the Treatment of Refractory Rejection in Heart and Lung Transplant Recipients, J Heart Lung Transplant 1999; 18: 448-455
- 23 De Bonis M, Lindsay R, Junnet B., Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation, Department of Cardiothoracic Surgery, St. George's Hospital, European Journal of Cardio-thoracic Surgery 19 (2001) 650-695
- 24 Differential characteristics of heart transplantation in patients older than 60 years, Transplant Proc. 2003 Aug; 35(5): 1959-61. PMID: 12962863 [PubMed -in process]
- 25 Dorent R, Eslami M, Naftel P, Escolano S, Ieger P, Golmard J-L, Pavi A, Gandjbakhch I. Predictors of late death in 5-year survivors of heart transplantation, Transplant proc. 1995; 27: 1687-1688
- 26 Einführung in das HLA-System. Waßmuth, Landsberg 1995

- 27 Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer-Verlag, 2000
- 28 European FK 506 Multicenter Liver Study Group: Randomised trial comparing tacrolimus (Fk 506) and cyclosporin in prevention of Liver allograft rejection, Lancet 344; 423-428, 1994
- 29 European FK 506 Multicenter Renal Study Group: Multicentr randomised trial comparing tacrolimus (Fk 506) and cyclosporin in prevention of Renal allograft rejection, Transplant 1997; 64: 436-43
- 30 Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München-Jena: Urban&Fischer Verlag, 2001
- 31 Frenzel H, Huth F. Das transplantierte Herz, Morphologische Befunde an Endomyokardbiopsie 1986; 75 (Suppl 5): 115-119
- 32 Gokel JM, Reichert B, Struck E. Human cardiac transplantation- evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsie, Path Res Pract 1985; 178: 354-364
- 33 Gote T, Kino T, Hatanaka H, et al. FK506: historical perspectives, Transplant Proc 1991; 23: 2713-17
- 34 Graham AF, Rider AK, Caves PK, Stinson EB, Harrison DC, Shumway NE. Acute rejection in the long term cardiac transplant survival. Clinical diagnosis, treatment and significance, Circulation 1974; 49: 361
- 35 Grant D on behalf of the international intestinal Transplant Registry. Current results of intestinal Transplantation, Lancet 1996; 347: 1801-3
- 36 Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation, Transplantation 1994; 57: 848-51
- 37 Gruessner RWG, Sutherland DER, Drangstveit MB, Troppmann C, Gruessner AC. Use of FK506 in pancreas transplortation, Transplant Int 1996; (1 Suppl): 25 IS-7S
- 38 Halloran PF, Kung L, Noujaim J, Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus, Transplant Proc. 1998 Aug; 30 (5): 2167-70
- 39 Hardy JD, Chavez CM, Kursus FD, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, Fabian LW, Labecki T. Heart transplantation in man: developmental studies and report of a Case, JAMA 1964; 88: 1132-40
- 40 Holt DW, Johnston A. Cyclosporin A: analytical methodology and factors affecting therapeutic drug monitoring, The Drug Monit 1995; 17: 625-30

- 41 Hammer C, Klanke D, Lerch C, Dirschedl P, Kemkes BM, Gokel M, Reichensprunner H, Reichart B. cytoimmunologic Monitoring for Differentiation between cardiac Rejection and Viral, Bacterial, or fungal infection: It's Specificity and sensitivity, *Transplant Proc* 1989; Vol 21, No 4: 3631-3
- 42 Hammer C, Richensurner H, Ertel W, Iersch C, plahl M, Brandel W, et al. Cytological and immunological monitoring of cyclosporinetreated human heart recipients, *J Heart Transplant* 1984; 3: 228-31
- 43 Hanson CA, Bolling SF, Stoolmann LM, et al. Cytoimmunologic Monitorino and Heart Transplantation, *J Heart Transplant* 1988; 7: 424-9
- 44 Henry ML. Cyclosporin and tacrolimus: a comparison of efficacy and safety profiles, *Clin Transplant* 13: 209-220, 1999
- 45 High incidence of severe infections in heart transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplant Proc.* 2003 Aug; 35 (5): 1999-2000. PMID: 12962875 [PubMed-in process]
- 46 Horning NR, Lynch JP, Sundaresan SR, Patterson GA, Trulock EP. Tacrolimus therapy for persistent or recurrent acute rejection after lungtransplantation, *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 761-767
- 47 Hosenpud JD, Bennent LE, Keck BM, Fiol B, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report-1997, *J heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712
- 48 Hosenpud JD, et al. Cardiac transplantation: a manual for health care professionals, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1991
- 49 Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP. The registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: thirteenth official report-1996, *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:655-74
- 50 International Society for Heart and Lung Transplantation. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts, *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:713-16
- 51 Iwasaki K, Shiraga T, Matusuda H, Nagase K. Identification and biological activities of the metabolites oxidised at multiple site of FK 506, *Drug Metab Dispos* 1995; 22: 28-34
- 51 Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E, et al: pharmacokinetics of FK 506 preclinical and clinical studies, *Transplant proc* 22 (1): 52-56, 1990
- 52 Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E, et al: Effect of hepatic dysfunction and clamping on FK 506 pharmacokinetics ans through concentration, *Transplant proc* 22 (1): 57-59, 1990

- 53 Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E, et al: pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients, *Transplant proc* 23 (6, suppl 6): 2736-2740, 1991
- 54 Jamieson S.W., Oyer P. E. Reitz B. A., Baumgartner W. A., Bieber C. P., Stinson E. B., Shumway N. E.: Cardiac transplantation at Sranford, *Heart Transpl.*1: 86-91: 1981
- 55 Japenese FK 506 Study Group: Clinicopathological evaluation of kidney transplants in patients given a fixed dose of FK 506, *transplant Proc* 23: 3111-3115, 1991
- 56 Jordan ML, Shapiro R, Vivas C, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal aflografts under primary cyclosporine immunosuppression, *Transplantation* 1994; 57: 860-65
- 57 Kaye MP, O, Connell JB. *Heart and Lung Transplantation 2000*, Medical Intelligence Unit. R. G. Landes Company Austin/Georgetown.pp. 2, 95-102, 146
- 58 Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation, *Ann Thorac Surg* 1995-, 60: 580-85
- 59 Knoll GA, Bell RC, Tacrolimus versus Cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: metaanalysis of randomised trials, *BMJ* 318: 1104-1107, 1999
- 60 Lattrell, B. and Fung, S. *Immmunosuppression in der Transplantation*, 1[1] 2002, Novartis Pharma GmbH Nürnberg
- 61 Liu J, Farmer JD, Lane WS, Freidman J, Weissmann I, Schreiber SL, Calcineurin is a common target of cyclosporin A an FKBP- FK 506 complexes *Cell* 1991; 66: 807-15
- 62 Loss M, Winkler M, Schneider K, et al. Influence of long-term cyclosporin or FK 506 therapie on glucose and lipid metabolism in stable liver graft recipients, *Congress of the Transplantation*
- 63 Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantations of the canine heart, *Surg. Forum* 1960; 11: 18-19
- 64 Mann FC, Priestley JT, Markowitz J. Transplantation of the mammalian heart, *Arch Surg* 1933; 26: 219-24
- 65 Margreiter R for the European tacrolimus vs. Cyclosporin-microemulsion renal transplantation study grupp, A prospective randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of tacrolimus and cyclosporin-microemulsion in renal transplantation,*Transplantation* 69: s112, 2000
- 66 McAllister HA, Schnee MJ, Radovancevic B, Frazier H. A System for grading cardiac allograft rejection, *Tex Heart Inst J* 1986; 13: 1-2

- 67 McCauley J, Fung J, Jain A, et al.: The effect of FK506 on renal function after liver transplantation, *Transplant Proc.* 22: 17-20, 1990
- 68 McDiarmid SV, Klintmalm GB, Busuttil RW. FK 506 conversion for intractable rejection of the liver allograft, *Transpl Int* 1993; 6: 305-312
- 69 McGiffin DC, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC. Competing outcomes after heart transplantation of eras and outcomes, *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:190-198
- 70 Meiser B. M.,^a P. Überführ,^a A. Fuchs,^a D. Schmidt,^a M. Pfeiffer,^c D. Paulus,^a C. Schulze,^a S. Wildhirt,^a W. V. Scheidt,^b C. Angermann,^d V. Klaus^d, S. Martin,^a H. Reichenspurner,^a E. Kreuzer,^a and B. Reichart^a, Single-center Randomized Trial Comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine in the Prevention of Acute Myocardial Rejection, *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 782- 8
- 71 Meiser BM, Reichart B. New trends in clinical immunosuppression, *Transplant proc* 1994; 26: 3181-3
- 72 Meiser, B.M. , W. von Scheidt, M Weis, D. Böhm, F. Kur, J. Koglin, H. Reichenspurner, P. Überfuhr, B. Reichart, *Herztransplantation- State of the Art Today* 1997; 22: 237-52
- 73 Meiser BM, Überfuhr P, Fuchs A, Schulze C, Nollert G, Mair H, et al. Tacrolimus: a superior agent to OKT3 for treating cases of persistent rejection following intrathoracic transplantation, *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:795-800
- 74 Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nিকেleit V, Ryffel B. The side- effects of ciclosporine-A and tacrolimus, *Clin Nephrol.* 1998 jun.; 49 (6): 356-63
- 75 Morris RE. In vivo immunopharmacology of the macrolides FK506 and rapamycin: toward the era of rational immunosuppressive drug discovery, development and use. *Transplant Proc* 1991; 23: 2722-24
- 76 Moutabarrik A, Ishiabashi M, Fukunaga M, et al. FK 506 mechanism of nephrotoxicity stimulatory effect on endothelin secretion by culture kidney cells and tubular cell toxicity in vitro, *Transplant Proc* 23: 3133-3136, 1991
- 77 Myerowitz PD, The history of heart Transplantation, In Myerowitz PD ed *Heart Transplantation* Mt. Kisco, NY: Futura Publishing co Inc; 1987: 1-17
- 78 Nakhleh RE, Jones J, Goswitz JJ, et al. Correlation of endomyocardial biopsy findings with autopsy findings in human cardiac allografts, *J Heart Lung Transplant* 1992: 11:479-85
- 79 Neumayer Prof. Dr., *Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin*, Uni- Med- Verlag AG, Bremen- Boston- London 2001

- 80 Norman DJ., The clinical role of OKT3. *Transplant Immunol* 1989; 9: 95-107
- 81 Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SA, et al. Cyclosporine A in cardiac allografting, a preliminary experience, *Transplant Proc* 1983;15: 1247-52
- 82 Parameshwar J. Follow- up after cardiac transplantation, *Br J Hosp Med* 1996; 56: 350-340
- 83 Patterson GA, Cooper JD, Lung transplantation. In Shields TW, ed. *General thoracic surgery*, Fourth edition. Malvern, Pennsylvania Williams & Wilkins, 1994, pp. 1064-91
- 84 Pham SM, Komos RL, Hattier BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ, et al. A prospective trial of tacrolimus (FK506) in clinical heart transplantation, intermediate-term result, *J Thorac Cardiovasc. Surg* 1996; 111: 764-72
- 85 Pham SM, Komos RL, Kawai A, Murali S, Harrier BG, Demetris AJ, et al. Tacrolimus (FK 506) in clinical cardiac transplantation, a five-year experience, *Transplant proc*, 1996; 28: 1002-4
- 86 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS for the FK 506 Kidney Transplant study Group: A comparing tacrolimus (Fk 506) and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation, *Transplantation*1997; 63: 977-83
- 87 Porayko MK, Textor SC, Krom RA, et al. Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK 506 and Cyclosporine regimes after liver transplantation, *Mayo clin. Proc* 69: 105-11, 1994
- 88 Pohanka E, Bechstein Wo, Berlakovic G et al. Dosierung und Monitoring von Tacrolimus nach Nierentransplantation, *Dtsch med Wsch* 125: 608-611, 2000
- 89 Pomerance A, Stovin PGI. Heart transplant pathology, *J Clin Pathol* 1985; 39: 146-159
- 90 Registry of the international society for heart and lung transplantation, 2003. [http:// www. Ishlt.org](http://www.Ishlt.org)
- 91 Reichart B. *Herz- und Herz-Lungentransplantation*. Verlag R.S. Schulz, 1987
- 92 Reichert B, Meiser B, Viganö M, Rinaldi M, Martinelli 1, Yacoub M, Banner N, et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-Year results, *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-81
- 93 Riede UN, Schaefer HE, Wehner H. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2. Auflage 1998: S. 170.ff., 185-6, 192-5, Thieme Verlag Stuttgart
- 94 Rose ML, Yacoub MH. *Immunology of Heart and Lung Transplantation* 1994, Edward Arnold London, Boston, Melbourn, Auckland

- 95 Roth HJ, Fenner H. Arzneistoffe: Struktur, Bioreaktivität, wirkungsbezogen Eigenschaften, Deutscher Apothekerverlag, 2000
- 96 Starzl TE, Demetris AJ: Timing of Transplantation in liver transplantation a 31-year perspective, Year book medical publishers, inc, Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: 131-136, 1990
- 97 Starzl TE, Fung J, Jordan M, et al, Kidney transplantation under FK 506, JAMA 264: 63, 1990
- 98 Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB. Immunosuppressants: cellular and molecular mechanism of action, Am J Kidney 1996; 28: 159-72
- 99 Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK 506, J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1183-1188
- 100 Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection, Transplantation 1996; 62: 594-99
- 101 The registry of the international society for heart and lung transplantation 1998. [http:// www. ishlt.org](http://www.ishlt.org)
- 102 The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation, N Engl J Med 1994; 331: 1110-15
- 103 The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. Use of FK(506) as a rescue therapy for refractory rejection after liver transplantation, Transplant Proc 1993; 25: 679-88
- 104 Todo S, JJ, Starzl TE, et al: single- center Experience with primary orthotopic liver transplantation with Tacrolimus FK 506 immunosuppression, Ann surg 220 (3): 297-309, 1994
- 105 Topalidis T, Warnecke H, Mutter J, et al. Endomyocardial biopsies for diagnosis of rejection-the potential margin Of error, Transplant Proc 1990; 22: 1443
- 106 Undre N and Möller A: Pharmakokinetic interpretation of FK 506 levels in blood and in plasma during an European randomised study in primary liver transplant patients, Transpl Int 7 (suppl): 15-21, 1994
- 107 Undre NA, Van Hoof J, Christians M et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection, Transplant Proc. 31: 296-298, 1999
- 108 United Network for Organ Sharing data

- 109 U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. Prognostic factors for successful conversion from cyclosporine to FK506-based immunosuppressive therapy for refractory rejection after liver transplantation, *Transplant Proc* 1993; 25:641-43
- 110 U.S. Multicenter FK506 Study Group, Mentzer RM, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation, *Transplantation* 1998; 65: 109-113
- 111 Wagner FM, Reichenspurner H, Uberfuhr P, Kur F, Kaulbach HG, Meiser BM, Ziegler U, Reichart B. How successful is OKT3 rescue therapy for steroid-resistant acute rejection episodes after heart transplantation, *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 438-443
- 112 Williams R, Neuhaus P, Bismuth H, McMaster P, Pichlmayer R, Calne R, Otto Groth C. two- year data from the European FK 506 Multicenter Liver Study Group, *Transplant Int* 1996; 9 (1 Suppl): 144S-50S
- 113 Winkler M: Anaemia associated with FK 506 immunosuppression, *Lancet* 1035-1036, 1993
- 114 Wonigeit K, Gegenwärtiger Stand der Immunsuppression bei Organtransplantation 1988; 59: 447-453
- 115 Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick J, Pirsch JD, Sollinger H, Vincenti F, Burrows L, Schwartz B, Danovitch GM, Wilkinson AH, Shaffer D, Simpson MA, Freeman RB, Rohrer RJ, Mendez R, Aswad S, Munn SR, Wiesner RH, Delmonico FL, Neylan J, Whelchel J. A multicenter trial of FK 506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection: a report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group, *Transplantation* 1996; Sep. 15 (5); 62: 594-599
- 116 Yokota K, Takishima T, Sato K, et al. Comparative studies of FK 506 and Cyclosporin in canine orthotopic allograft survival, *Transplant Proc* 1989; 21: 1066-8
- 117 Yousem S, Berry G, Brunt E, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection, Lung Rejection Study Group, *J Heart Transplant* 1990; 9: 593
- 118 Hernandez G, Arriba L, Frias MC, de la Macorra JC, de Vicente JC, Jimenez C, de Andres A, Moreno E. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. PMID: 14974825 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Sedighiani Fazilat
Geburtsdatum	05.08.1963
Geburtsort	Saghez / Iran
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

1969 -1974	Grundschule Azerm, Saghez, Iran
1974 -1982	Gymnasium Bentalhoda, Tabriz, Iran
1982	Abitur

Erste Berufsausbildung

1982-1985	Kunstakademie in Teheran
-----------	--------------------------

Zweiter Bildungsweg

1986 – 1988	Besuch von Sprachkursen und Studienkolleg München
-------------	---

Hochschulstudium

1988 -1996	Studium der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians - Universität München
------------	--

Ärztin im Praktikum

01. 03. 1997 – 24. 11. 1998	VI. Medizinische Abteilung Krankenhaus München Schwabing
-----------------------------	---

Assistenzärztin

01. 12. 1998 – 31. 05. 1999	Assistenzärztin in der angiologischen Abteilung des Krankenhauses München - Schwabing
-----------------------------	---

01. 06. 1999 – 14. 10. 2002	I. Medizinische Abteilung Rotkreuzkrankenhaus München Schwerpunkt Kardiologie
-----------------------------	---

15. 10. 2002 bis 16. 10. 2004

Assistenzärztin in der Kardiologischen
Abteilung des Krankenhauses Agatharied
Schwerpunkt Kardiologie

01. 11.2004 bis 31. 10. 2005

Weiterbildungsassistentin für Angiologie
im Praxis Prof. Dr. med. Marshall

01. 11. 2005 bis 31. 04. 2006

Fortführung der Weiterbildungszeit für
Angiologie im Krankenhaus München-
Schwabing

Seit 01.05.2006

Fortführung der Weiterbildungszeit für
Angiologie im Gefäßpraxis Prof. Dr. med.
Hess in München

München, den 10.11.06

Fazilat Sedighiani