

Koronare Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Therapieschema

Eine retrospektive Studie zum Vergleich von vier verschiedenen
Immunsuppressionsschemata nach Herztransplantation

Dissertation

Verfasst von

Björn Ertl

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

Direktor: Prof. Dr. B. Reichart

Koronare Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Therapieschema

Eine retrospektive Studie zum Vergleich von vier verschiedenen Immunsuppressionsschemata
nach Herztransplantation

Dissertation

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

vorgelegt von

Björn Ertl

aus

München

2007

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Fischereder

Priv. Doz. Dr. Chr. Klein

Priv. Doz. Dr. F. Löhe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. I. Kaczmarek

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2007

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	7
1.1 ZUR GESCHICHTE DER HERZTRANSPLANTATION	8
1.2 GRUNDLAGEN	12
1.2.1 Herztransplantation: Indikationen, Kontraindikationen und Empfängerevaluation	12
1.2.2 Transplantatvaskulopathie (TVP)	15
1.2.3 Diagnostik der Transplantatvaskulopathie	22
1.3 DIE IMMUNSUPPRESSIVA	26
1.3.1 Cyclosporin A (CyA)	27
1.3.2 Tacrolimus (Tac 506 /FK 506)	30
1.3.3 Azathioprin	32
1.3.4 Mycophenolat mofetil	35
1.3.5 Glukokortikoide	39
1.4 FRAGESTELLUNG	42
2 PATIENTEN UND METHODEN	43
2.1 PATIENTEN	43
2.1.1 Gruppeneinteilung	44
2.1.2 Medikamentenspiegel und Dosierungen	46
2.2 METHODIK	46
2.2.1 Untersuchungsmaterial	47
2.2.2 Der Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) – Score	48
2.3 STATISTIK	50

3	ERGEBNISSE	51
3.1	ÜBERLEBEN NACH HERZTRANSPLANTATION INSGESAMT UND NACH GRUPPEN	51
3.2	ENTWICKLUNG EINER TRANSPLANTATVASKULOPATHIE	55
3.2.1	<i>Entwicklung einer TVP insgesamt und nach Gruppen (graphisch)</i>	55
3.2.2	<i>Entwicklung einer TVP nach Gruppen (Log Rank Test)</i>	60
3.2.3	<i>Vergleich der mittleren CAV-Scores zwischen den Gruppen über die Zeit</i>	62
3.2.4	<i>Vergleich der Kortisoneinnahme in den verschiedenen Gruppen</i>	65
3.2.5	<i>Abstoßungsreaktionen nach Gruppen aufgeteilt</i>	66
3.3	VERGLEICH VON TVP-RELEVANTEN EIGENSCHAFTEN ZWISCHEN DEN GRUPPEN	69
3.3.1	<i>Vergleich der Gruppen 1-4</i>	70
3.3.2	<i>Vergleich der Untergruppen CyA vs. Tac und AZA vs. MMF</i>	73
3.3.3	<i>Einfluss der wichtigsten Co-Faktoren auf das Auftreten einer TVP (Multivariate Analyse)</i>	74
4	DISKUSSION	76
4.1	DAS STUDIENDESIGN	76
4.2	KURZE ERGEBNISÜBERSICHT	76
4.3	DIE ERGEBNISSE IM EINZELNEN	78
4.4	BESCHRÄNKUNGEN DER STUDIE	81
4.5	ÜBERSICHT ÜBER ERGEBNISSE ANDERER STUDIEN ZUM THEMA	85
5	ZUSAMMENFASSUNG UND KONSEQUENZEN AUS DER STUDIE	89
6	LITERATURVERZEICHNIS	91
7	DANKSAGUNG	100
8	LEBENS LAUF	101

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AUC	Area under the curve
AZA	Azathioprin
CAV	Cardiac allograft vasculopathy
CD 4/8	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
CyA	Cyclosporin A
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
FK 506	= Tacrolimus
htx	Herztransplantation
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphat Dehydrogenase
IschCMP	Ischämische Kardiomyopathie
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
LAD (=RIVA)	Left anterior descending (=Ramus interventricularis anterior)
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenolat mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MPAG	Glucuronidiertes MPA
NO	Stickoxid
NYHA	New York Heart Association
RCA	Right coronary artery (=A. coronaria dextra)
RCX	Ramus circumflexus
Tac	Tacrolimus
TVP	Transplantatvaskulopathie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Einleitung

Seit der ersten gelungenen Herztransplantation (HTX) durch den Südafrikaner Christiaan Neethling Barnard 1967 wurden weltweit bis zum Jahr 1999 ca. 45000 Herztransplantationen durchgeführt. Inzwischen sind jährlich weitere etwa 2500 Operationen dazugekommen, sodass die Marke von 50000 Patienten mittlerweile überschritten ist.^{36,40,57}

Mit einer Überlebensrate von ca. 80-85% nach einem Jahr, von deutlich über 70% nach 3 Jahren und von 60-70% nach 5 Jahren^{22,36,75} hat sich die Herztransplantation zu einer anerkannten therapeutischen Option entwickelt. Bei richtiger Indikationsstellung stellt sie nicht nur eine lebensverlängernde Maßnahme dar, sondern sie ist in der Lage, den betroffenen Patienten wieder eine befriedigende Lebensqualität zurückzugeben, welche dem Durchschnitt der Normalbevölkerung ähnelt.^{42,92}

Dennoch sollte eine Herztransplantation immer als letzte Alternative angesehen werden. Erst wenn die konservativen Therapiemöglichkeiten voll ausgeschöpft sind und die Möglichkeit eines koronarchirurgischen Eingriffs oder alternativer operativer Verfahren geprüft sind, kann an eine Transplantation gedacht werden.²² Einerseits muss das individuelle Risiko einer Herztransplantation für den Patienten abgewogen werden gegen das Risiko einer medikamentösen Weiterbehandlung der Herzinsuffizienz. Die Differenz des konservativen Therapierisikos und des Operationsrisikos spiegelt den individuellen Nutzen wieder.²² Andererseits steht dem beträchtlichen Bedarf an Spenderherzen ein nur geringes Angebot gegenüber. So sterben allein in den USA jährlich fast 200000 Menschen an chronischem Herzversagen, denen zu einem großen Teil theoretisch mit einer Herztransplantation geholfen werden könnte. Bei lediglich etwa 2000 Spenderherzen bleibt den meisten diese Option jedoch versagt.⁵⁷ Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer strengen Indikationsstellung.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Transplantate beträgt inzwischen $8,3 \pm 1$ Jahre nach Operation, eine Zeit, in der die Patienten auf die kontinuierliche Einnahme von Immunsuppressiva angewiesen sind. Erst durch die Entwicklung dieser Medikamente, die die Abstoßung des fremden Organs verhindern, konnten langfristig erfolgreiche Transplantationen gelingen. Zugleich spielen diese Substanzen jedoch auch eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Entwicklung des limitierenden Faktors der Transplantatlebensdauer schlechthin, der koronaren Transplantatvaskulopathie.³

Diese Arbeit setzt sich nun mit den Effekten der verschiedenen immunsuppressiven Therapieschemata hinsichtlich der Transplantatvaskulopathie auseinander.

1.1 Zur Geschichte der Herztransplantation

Die Nacht vom 2. auf den 3. Dezember 1967 ist ein Datum an das sich bis heute viele auch medizinisch wenig versierte Menschen erinnern werden. Zu diesem Zeitpunkt führte Christiaan Neethling Barnard in Südafrika zusammen mit seinem Team die erste erfolgreiche orthotope Herztransplantation durch.⁷ Sein Patient war nach heutigen Maßstäben alles andere als ein Kandidat für eine Herztransplantation. Louis Washkansky rauchte, hatte Diabetes, eine pAVK und entzündete Drainagen in den ödematösen Beinen. Er war 53 Jahre und litt an schwerer Koronarinsuffizienz. In den folgenden Tagen nach der Operation wurde der weitere - zunächst positive - Verlauf des Patienten vom regen Interesse der Öffentlichkeit begleitet. Nach 18 Tagen jedoch starb Washkansky. Da für diese neue Methode noch keine Erfahrungswerte vorlagen, interpretierten seine Ärzte einen unklaren Befund als Abstoßungsreaktion und erhöhten die Immunsuppressiva. Tatsächlich handelte es sich aber um eine Pneumonie.²⁰

Barnard war jedoch nicht der erste, der auf das noch unbekannte Gebiet der Herztransplantation vorstieß. Ihm gingen zahlreiche Wissenschaftler und Chirurgen voraus, die die Grundlagen für seinen Erfolg geschaffen hatten:

1905 transplantierten A. Carrel und C.C. Guthrie bereits das Herz eines Hundes in den Hals eines anderen. Sie verfolgten dabei jedoch nicht das Ziel, ein Herz zur Kreislaufferhaltung des Empfängers zu verpflanzen, sondern es ging ihnen darum Gefäßnähte zu erproben. Sie führten somit die erste heterotope Transplantation durch, bei der das Herz etwa 90 Minuten Schlag.^{17,35}

1913 entdeckte W. Howell die antikoagulatorischen Eigenschaften des Heparins.²² Dieses benutzte 1933 F.C. Mann in seinen tierexperimentellen Transplantationen und erreichte somit erstmals eine Überlebenszeit von acht Tagen, die lang genug war, um das Phänomen der Abstoßung zu beobachten.⁵⁸

Eine Sonderrolle in der experimentellen Phase der Herztransplantation nahm der Russe Demikhov ein. Während in den Wirren des 2. Weltkrieges die Forschung auf diesem Gebiet weitgehend stillstand, entwickelte er eigene Experimentierreihen und Theorien. Er glaubte nicht an eine immunologische Genese der Abstoßung, sondern vermutete eine mangelhafte Operationstechnik als Ursache für das Versagen der Spenderherzen. Aus diesem Gedanken heraus entwickelte er 24 verschiedene Transplantationsmethoden an 250 Tieren. Sein größter Erfolg war ein Hund, der 32 Tage überlebte.⁷⁵

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine Anfang der 50er Jahre, die ihren ersten Einsatz bei der Operation eines Vorhofseptumdefekts hatte²², war ein weiterer wichtiger Schritt zur Ermöglichung einer orthotopen Herztransplantation. Nach der Vorarbeit durch Goldberg und Bermann, die an einer Vereinfachung der Implantationstechnik arbeiteten, konnte 1960 die Stanford Gruppe um R.R. Lower und N.E. Shumway ihre bis heute unveränderte Operationstechnik entwickeln.^{20,75} Dabei werden die Hinterwände der Empfängervorhöfe belassen und das Spenderherz atrial anastomosiert. Die Aorta und die Arteria pulmonalis werden ihrerseits einige Zentimeter oberhalb der Klappenebene vernäht.⁵⁶

Die erste orthotope, xenogene Herztransplantation wurde 1964, drei Jahre vor Barnard, von J. Hardy an der University of Mississippi durchgeführt. Er transplantierte einem Menschen ein Schimpansenherz, welches aber der Belastung nicht gewachsen war und noch auf dem OP-Tisch versagte.²⁶

Am 2. Januar 1968, kurz nach seinem ersten Versuch, führte Barnard erneut eine orthotope Herztransplantation an seinem Patienten Philip Blaiberg durch. Diese wies zwei Besonderheiten auf: Zum einen war Blaiberg der erste Herztransplantierte, der das Krankenhaus lebend verließ. Zum anderen entdeckte man nach seinem Tod, 19 Monate nach der Transplantation, eine koronare Atherosklerose, die sich in dieser extrem kurzen Zeit so massiv entwickelte, wie man es bis dahin nicht für möglich gehalten hatte. Somit war Blaiberg der erste Fall einer koronaren Transplantatvaskulopathie, die bis heute den Langzeiterfolg jeder Herztransplantation limitiert.^{3,20}

Später folgte im gleichen Jahr die erste europäische Herztransplantation in Paris.¹⁴

Die erste Herztransplantation in Deutschland wurde 1969 von Sebening, Klinner und Zenker in München durchgeführt.⁸⁰

Wichtige Daten in der Entwicklung der Herztransplantation

Datum	Ereignis	(Zielsetzung)
1905	Carrel/Guthrie	Erste Herztransplantation an Hunden (Verbesserung der Gefäßnahttechnik)
1933	Mann/Priestly	Heterotope Herztransplantationen (Hormonwirkung am denervierten Herz)
1940-62	Demikhov	Entwicklung von 24 verschiedenen intrathorakalen Operationsmethoden
1959	Goldberg/Bermann	Erhalt einer atrialen Manschette zur Anastomoisierung der linken Vorhöfe
1960	Lower/Shumway	Verfeinerung der Operationsmethode und erste erfolgreiche Langzeitergebnisse
1964	Hardy et al.	Erste orthotope, xenogene Herztransplantation
1967	Barnard	Erste orthotope homologe Herztransplantation beim Menschen
1968	Cabrol et al.	Erste Herztransplantation in Europa in Paris
1969	Sebening/Klinner	Erste Herztransplantation in Deutschland in München

nach^{35,75}

Tabelle 1

Zu diesen Pionierzeiten der Herztransplantation blieb der Durchbruch der Methode jedoch wegen der nur sehr eingeschränkten und unspezifischen Immunsuppression aus. Zwar verfügte man über die technischen Möglichkeiten erfolgreich zu transplantieren, jedoch standen Abstoßungsreaktionen und Infektionen in den meisten Fällen einem Langzeiterfolg im Wege. Die medikamentöse Standardtherapie beschränkte sich im wesentlichen auf zwei Medikamente:

Zum einen standen Kortikosteroide zur Verfügung, deren Wirkung mehr durch Zufall und klinische Erfahrungen entdeckt wurde, als man herausfand, dass bei Nierentransplantationen ACTH in niedrigen Dosen zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führte.³⁵ Zum anderen besaß man das 1959 von R. Schwartz entdeckte 6-Mercaptopurin (wirksamer Metabolit von Azathioprin) welches 1960 erstmalig bei einer experimentellen Nierentransplantation bei Hunden zum Einsatz kam.^{20,15,79}

Die Anfang der 60er Jahre entwickelten polyklonalen Antilymphozyten-Antikörper waren, wie der Name schon andeutet, sehr unspezifisch und hatten neben den hohen Kosten unter anderem auch den Nachteil, dass es bis damals kaum möglich war, eine gleichmäßige Qualität der Antikörper zu erreichen. Somit konnte die Wirksamkeit wie auch die Vergleichbarkeit unter den behandelten Patienten nicht gewährleistet werden. Mit der Entwicklung der Technik zur Herstellung monoklonaler Antikörper durch Immortalisierung eines B-Zell-Stammes gelang es, hochspezifische Antikörper in beliebiger Menge zu produzieren. Diese können bei Abstoßungsreaktionen gezielt gegen die körpereigenen T-Zellen eingesetzt werden, was 1985 mit dem OKT3 erstmals nach einer Herztransplantation gemacht wurde.³⁵

Den Durchbruch in der Immunsuppression brachte allerdings das erstmals Anfang der 70er Jahre isolierte Stoffwechselprodukt zweier Fungi imperfecti aus Norwegen, das Cyclosporin A.^{1,76} Es wurde 1981 in Kombination mit Azathioprin und Kortison in die klinische Herztransplantation eingeführt und ermöglichte überhaupt erst ein langfristiges Überleben des Transplantates.^{22,28} Von da an stieg die jährliche Zahl der Herztransplantationen von weit unter hundert in den 70er Jahren kontinuierlich an, bis auf ein Level, das seit Anfang der 90er ungefähr konstant bei etwa 2000-2500 Transplantationen pro Jahr liegt.^{35,36}

Bis heute stellt dieses Immunsuppressionsschema an vielen Kliniken weltweit den Standard dar³⁴. Mit der Entwicklung neuerer, hochpotenter Immunsuppressiva jedoch, erfährt gegenwärtig die Immunsuppression nach Herztransplantationen einen tiefgreifenden Wandel. Gesetztes Ziel ist ein günstigeres Nebenwirkungsprofil sowie die Verbesserung der Langzeitergebnisse in Bezug auf die Reduktion myokardialer Abstoßungen und der Inzidenz der Transplantatvaskulopathie²².

Wichtige Daten in der Entwicklungsgeschichte der Immunsuppression

Datum	Ereignis
1955	ACTH und Kortison werden in der Nierentransplantation eingeführt
1960	6-Mercaptopurin wird erstmals bei einer experimentellen Nierentransplantation bei Hunden eingesetzt
1963	Azathioprin verbessert das Überleben bei nierentransplantierten Menschen
1965	Antilymphozyten-AK werden zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantationen verwendet
1971	Antilymphozytenserum wird zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen bei Herztransplantationen verwendet
1981	Cyclosporin wird erstmals bei einer Herztransplantation eingesetzt
1981	Monoklonale Antikörper werden erstmals bei einer Nierentransplantation eingesetzt
1985	Monoklonale Antikörper (OKT3) werden erstmals bei einer Herztransplantation eingesetzt

nach ^{35,80}

Tabelle 2

1.2 Grundlagen

1.2.1 Herztransplantation: Indikationen, Kontraindikationen und Empfängerevaluation

1.2.1.1 Indikationen

Zwei primäre Ziele werden durch die Herztransplantation verfolgt:

Zum einen soll das Überleben von Menschen mit einer schweren, irreversiblen kardialen Funktionsstörung verlängert werden.

Zum anderen möchte man diesen Patienten eine gute Lebensqualität zurückgeben.

Heute liegt im internationalen Durchschnitt die 1-Jahresüberlebensrate nach Herztransplantationen bei ca. 80%, nach 3 Jahren bei ca. 70% und nach 5 Jahren leben noch etwa 65% der Patienten. Diese Werte lassen sich als obere Grenzwerte bei der Indikationsstellung hernehmen. Das bedeutet, dass der Patient, um von einer Herzverpflanzung zu profitieren, bei maximaler Ausschöpfung der alternativen Therapiemöglichkeiten eine Überlebensprognose haben muss, die deutlich unter diesen Werten liegt. Von diesem Zustand wird ausgegangen, wenn die 1-Jahres Überlebensrate bei 50% oder darunter eingeschätzt wird.^{22,35,36}

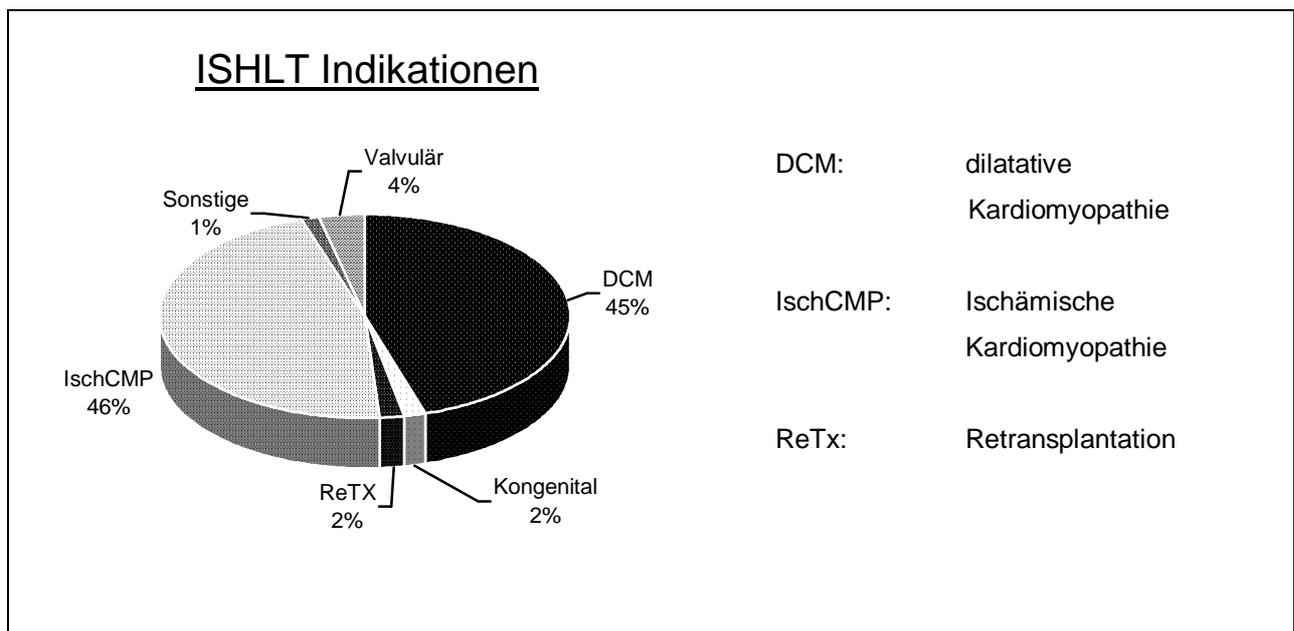
Somit kommen für eine Herztransplantation grundsätzlich Patienten in Frage mit:

- therapierefraktärer, irreversibler, instabiler NYHA IV Herzinsuffizienz
- rekompensierbarem NYHA IV und stabilem NYHA III Stadium, wenn prognostisch ungünstige Faktoren hinzukommen (z.B. eine linksventrikuläre Auswurffraktion <20-25% oder ein enddiastolischer Durchmesser >80mm)²²

In Anbetracht der Häufigkeit der nun prinzipiell durch eine Organverpflanzung behandelbaren Patienten und der verhältnismäßig geringen Anzahl an Spenderherzen stellt sich die Frage, welcher Patient schnell ein neues Organ erhalten soll und wer auf die Warteliste gesetzt werden kann. Denn muss eine längere Wartezeit in Kauf genommen werden, so relativiert sich bald der individuelle Nutzen der Operation. Patienten, die mehr als 6 Monate Wartezeit überlebt haben, weisen danach eine Überlebensrate von 83% in den folgenden 12 Monaten auf.⁸²

Um bei zunehmender Wartelistenlänge das Paradoxon zu vermeiden, dass derjenige der seine Herztransplantation erlebt, sie aufgrund seiner guten Prognose nicht mehr braucht, während der Patient dem sie tatsächlich helfen würde, sie jedoch nicht mehr erlebt, muss auch während der Wartezeit regelmäßig der Patientenzustand und die Notwendigkeit der Transplantation überprüft und neu bewertet werden.²²

Die Indikationen für Herztransplantationen sind in folgendem Diagramm nach Häufigkeiten aufgeteilt dargestellt.³⁶



Indikationen für Herztransplantationen (ISHLT-Bericht 2001)

Abbildung 1

1.2.1.2 Kontraindikationen

Es bestehen auch eine Vielzahl von Kontraindikationen, die einer erfolgreichen Transplantation und somit dem Primärziel, das Patientenleben zu verlängern, entgegenstehen. Einige wichtige sollen hier genannt werden:^{22,35}

Absolute Kontraindikationen:

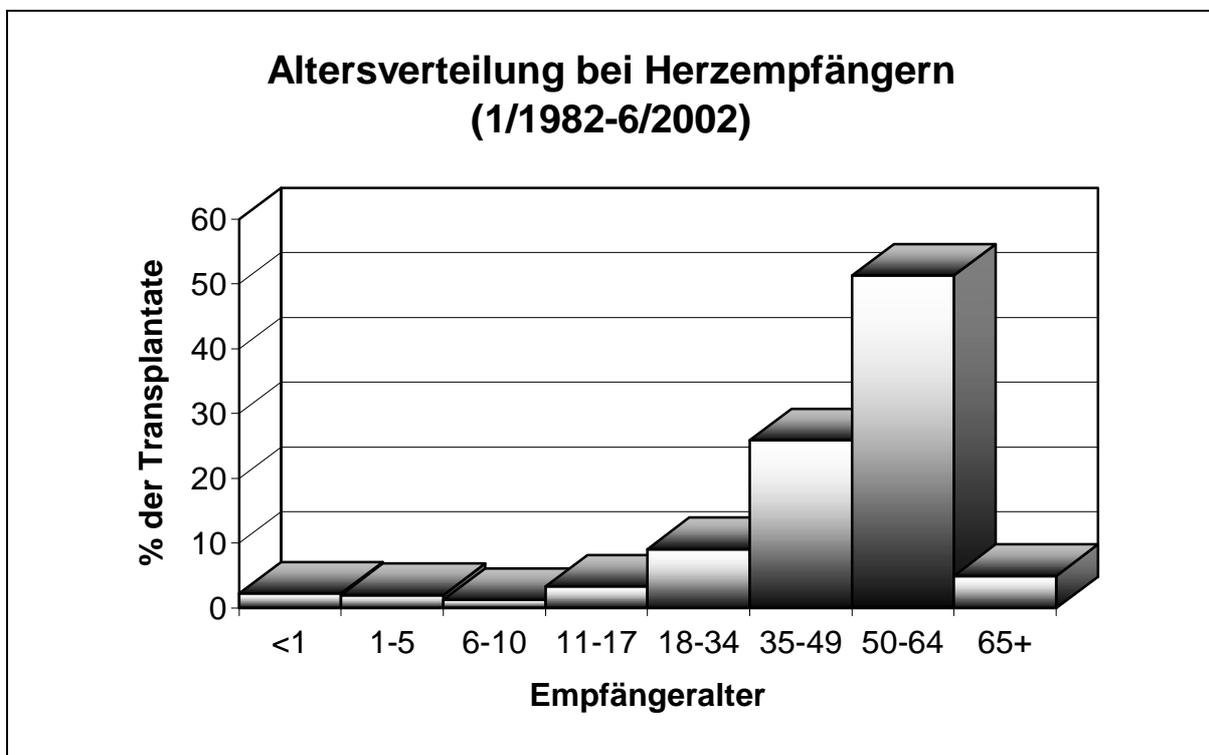
- Erhöhter Lungengefäßwiderstand (>4-5 Wood Einheiten, Pulmonalarteriendruck >50-60 mmHg)
- Akute und chronische Infektionen
- Akutes Magen- oder Duodenalulkus
- Maligne Erkrankung oder Systemerkrankung mit schlechter Prognose

- Fehlende Patientcompliance und / oder Drogen- oder Alkoholabusus

Relative Kontraindikationen:

- Akute Lungenembolie (≤ 1 Monat)
- schwer einstellbarer insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Ausgeprägte Osteoporose
- Alter ≥ 65
- Bestimmte Religionsgemeinschaften (z.B. Zeugen Jehovas dürfen keine Blutprodukte erhalten)

Mit der zunehmenden Erfahrung und dem technischen Fortschritt an den Transplantationszentren, wird inzwischen jedoch mehr und mehr die Grenze der Transplantierfähigkeit eines Patienten über die bisher gültigen Normen hinausgeschoben.³⁵ So galt früher zum Beispiel ein Alter von 50 Jahren als Obergrenze für Herztransplantationen. Heute stellt die Gruppe der 50- bis 65-jährigen den größten Patientenanteil dar.³⁶



Altersverteilung bei Herztransplantationspatienten (ISHLT-Bericht 2003)

aus³⁷

Abbildung 2

1.2.1.3 Empfängerevaluation

Die Einstufung des potentiellen Empfängers vor Aufnahme in die Warteliste wird nach folgenden 3 Kriterien vorgenommen:³⁵

1. Feststellung der Ätiologie der kardialen Erkrankung um sicher zu gehen, dass keine andere Therapie angezeigt ist (Angiographie, Biopsie).
2. Quantifizierung der ventrikulären Funktion und des pulmonalen Widerstandes (Anamnese, Angiographie, Radionuklidszintigraphie, Echokardiographie).
3. Ausschluss einer aktiven oder latenten Erkrankung sowie relevanter Organschäden (Körperliche Untersuchung, Labor, Anamnese).

An diese Erhebung der Patientendaten schließt sich eine Zusammenschau und Bewertung aller Fakten im Transplantationsteam an, um eine realistische Aussage über die Transplantierfähigkeit und Erfolgsprognose des Patienten zu machen. Entsprechend dieser Einschätzung wird der Patient dann in die Warteliste zur HTX aufgenommen.

1.2.2 Transplantatvaskulopathie (TVP)

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) stellt als prognostisch ungünstiger Faktor und Haupttodesursache jenseits des ersten Jahres nach Herztransplantation³⁶, nach wie vor das ungelöste Langzeitproblem der Herztransplantation dar. Die Inzidenz liegt etwa bei 5-10% pro Jahr.²² Eine in einer Multicenter-Studie durchgeführte Untersuchung ergab eine angiographisch nachweisbare Prävalenz der TVP von 11% nach einem Jahr, 22% nach 2 Jahren und 45% nach 4 Jahren.⁸⁵

Die TVP lässt sich als eine ungewöhnlich schnell fortschreitende Form der Koronarsklerose beschreiben. Verursacht wird sie durch eine Vielzahl zusammenwirkender Noxen und zeigt sich als vaskuläre Schädigung, welche sich in bildgebenden Verfahren oft nur schwer von einer „normalen“ Atherosklerose unterscheiden lässt.⁸⁵

Eine frühzeitige Diagnose ist jedoch äußerst wichtig, da - bis auf die etwa 10-30% der Patienten, die eine teilweise Reinnervation des Herzens entwickelten - keine Warnsymptome

wie pectanginöse Schmerzen wahrgenommen werden können.³ Somit läuft der Patient unbemerkt Gefahr sich zu überlasten, mit der möglichen Konsequenz von Arrhythmien, eines Herzinfarktes, oder auch eines plötzlichen Herztodes.

1.2.2.1 Histologie und Morphologie

Die histologischen Veränderungen bei der TVP sind heterogen und reichen von diffusen, konzentrischen, fibrinösen Intimaverdickungen bis hin zur Bildung massiver, atherosklerotischer Plaques, die denen der nativen Koronarkrankheit sehr ähnlich sind.⁷² Häufig sieht man Atherome sowie diffuse intra- und extrazelluläre Lipidablagerungen in Intima und Media. Die Elastica interna bleibt in der Regel intakt. Früh nach der Transplantation dominiert die diffuse, konzentrische Intimaverdickung oder eine Vaskulitis, während im späteren Verlauf eher fokale atherosklerotische Plaques, eine diffuse Intimaverdickung oder eine Mischung dieser beiden Formen vorliegt.^{41,59,85} Die intimale Proliferation beginnt zunächst an den kleinen Gefäßen, welche dadurch mit der Zeit verschlossen werden. Es bilden sich jedoch wegen der raschen Progression keinerlei Kollateralkreisläufe aus.

Die Transplantatvaskulopathie unterscheidet sich in einigen Punkten von der nativen Atherosklerose:^{9,22,85}

Histologischer Vergleich zwischen TVP und Koronarsklerose (KHK)

Histologie	TVP	KHK
Lokalisation im Gefäßbaum	diffus, distal	fokal, proximal
intimale Proliferation	konzentrisch	meist exzentrisch
Kalzifizierungen	kaum	häufig
Elastica interna	intakt	defekt
Kollateralkreisläufe	kaum	häufig
Zellreichtum	hoch	weniger

nach ^{3,9,22}

Tabelle 3

1.2.2.2 Pathogenese der Transplantatvaskulopathie

Die genaue Entstehung der TVP ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es hat sich aber ein Modell etabliert, welches die Schädigung des Gefäßendothels des Transplantats als Schlüsselereignis annimmt. Diese erfolgt zum einen durch die Immunreaktion des Körpers und zum anderen durch eine Vielzahl nicht-immunologischer Faktoren, wie z.B. die Ischämie des Herzens, Reperfusionsschaden, Virusinfektionen (CMV)⁵¹ etc. (siehe auch **Abbildung 3 ①**).

Die intakte Endothelschicht hat normalerweise eine Schutzfunktion gegen Thrombenbildung und Leukozytenadhäsion im Gefäß und verhindert die Proliferation sowie Migration der glatten Muskelzellen. Kommt es zu einer Zellschädigung, verliert das Endothel einige oder alle dieser protektiven Eigenschaften, was zur Ausbildung einer Entzündungsreaktion mit den entsprechenden Komplikationen der Thrombosierung, Leukozytenadhäsion und der Proliferation der glatten Muskelzellen führt. Folge ist die Intimaverdickung mit konsekutiver Lumeneinengung bis hin zum Gefäßverschluss (siehe **Abbildung 3 ②**).

Es stellt sich nun die Frage, welche Faktoren in welchem Ausmaß an den pathologischen Veränderungen beteiligt sind.

Die Abstoßungsreaktion als wichtiger Faktor der TVP

Man geht heute davon aus, dass die Transplantatvaskulopathie eine Form einer chronischen Abstoßungsreaktion ist, die sich im Kontext von nichtimmunologischen Risikofaktoren abspielt.³⁰ Nach der Herztransplantation kommt es zur humoralen und zellulären Immunantwort auf das fremde Gewebe, ausgehend sowohl vom Empfängerorganismus gegen das Transplantat (Host vs. Graft) als auch umgekehrt, wobei mittransplantierte immunkompetente Zellen den Empfängerorganismus angreifen (Graft vs. Host).

Vor allem die zelluläre Antwort auf die fremden HLA-Antigene und die spenderendothelialen Antigene setzt den Schaden, welcher am Anfang der Ereigniskaskade zur TVP steht. Dabei scheint die Hochregulation der MHC Klasse II Antigene auf den Endothelzellen eine wichtige Rolle zu spielen. Diese wird induziert durch Zytokine, welche von den CD4 Lymphozyten freigesetzt werden, die dann selber wiederum proliferieren. Daneben kommt es zu einer MHC Klasse I Detektion durch die CD8 Lymphozyten, was insgesamt zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion führt.^{3,4,85} Die von den aktivierten Lymphozyten freigesetzten Botenstoffe führen im weiteren zur Förderung der Produktion von Adhäsionsmolekülen auf der Endothelzelloberfläche (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), welche wiederum zur

Entzündungsreaktion beitragen, indem die Leukozytenadhäsion und Zellmigration erhöht wird.⁴ Dabei konnte eine Korrelation zwischen dem frühen Auftreten von ICAM-1 und der frühen angiographischen Sichtbarkeit einer TVP festgestellt werden.⁵²

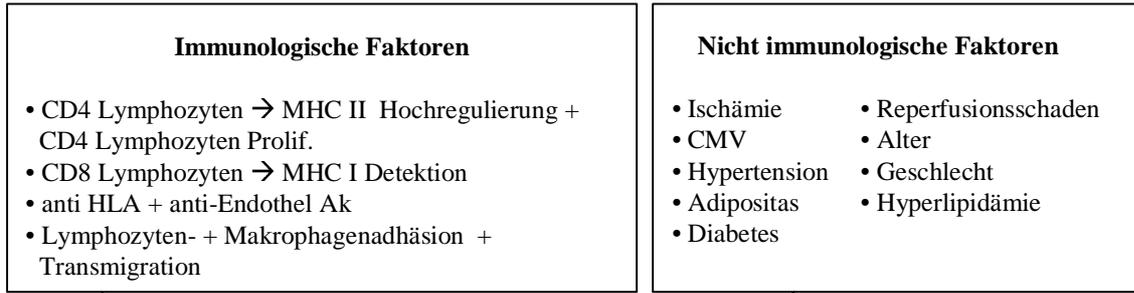
Die an der Entzündungsreaktion beteiligten Zellen (Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten, Endothelzellen und glatte Muskelzellen) sezernieren eine Reihe von Zytokinen (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α etc.) und Wachstumsfaktoren (PDGF, IGF-I, FGF, HBGF, EGF, GM-CSF, TGF β etc.). Diese Faktoren führen nun am geschädigten Endothel im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion unter Beteiligung der genannten Zellen zur Ausbildung einer interzellulären Gewebematrix im Sinne einer „response to injury-Reaktion“. In Verbindung mit der Proliferation der glatten Muskelzellen kommt es folglich zu einer progredienten Lumeneinengung, die bis hin zum Gefäßverschluss fortschreiten kann.^{3,22,85}

Die Endotheldysfunktion verursacht im Weiteren ein Ungleichgewicht zwischen den vasodilatierenden bzw. antiproliferativen Faktoren wie Stickoxid (NO), Prostacyclin und den vasokonstriktiven bzw. proliferationsfördernden Faktoren Endothelin, Thromboxan und Angiotensin II. Somit kommt es beim Überwiegen der proliferationsfördernden Faktoren zu einer Gefäßverengung, während ein Übergewicht der adaptiven Prozesse zu einem Sondertypus der TVP führen kann, der nicht obliterierenden, dilatierenden Angiopathie.^{22,85}

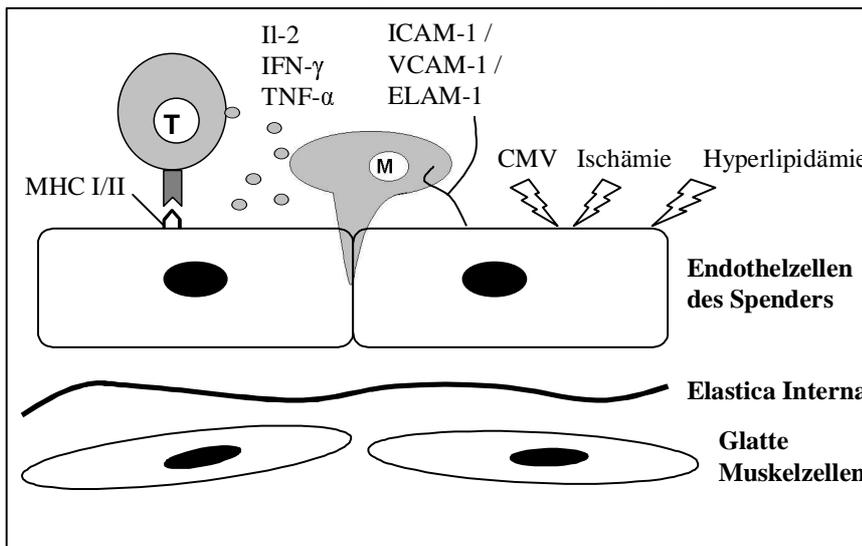
Pathogenese der Transplantatvaskulopathie

①

Endothelschädigende Faktoren



Zunächst intaktes Spenderendothel wird angegriffen

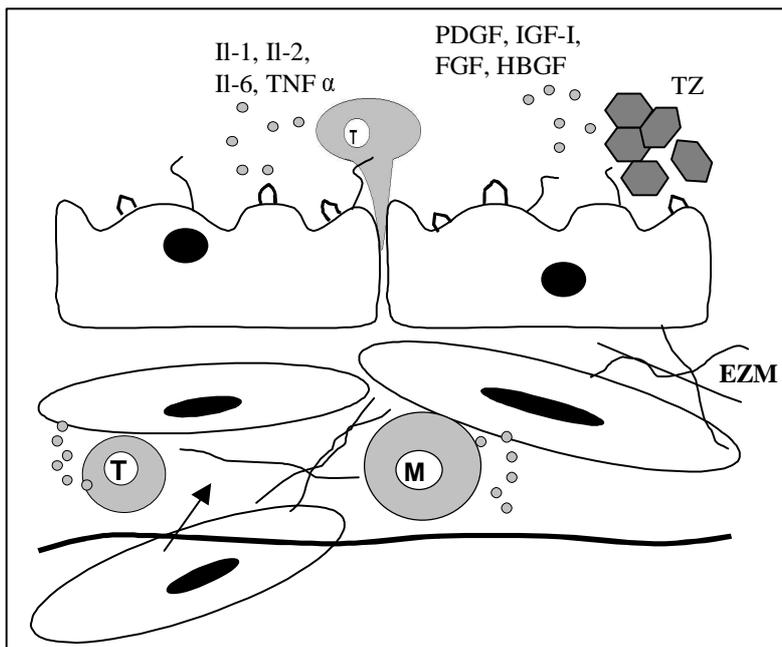


Ausbildung der Entzündungsreaktion

- Lymphozytenbotenstoffe erhöhen Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1 / VCAM-1 / ELAM-1)
- Zellmigration wird erhöht
- Verlust der antithrombotischen-, antiadhäsiven- und antiproliferativen Endothelfunktionen
- In der Folge Endotheldysfunktion

②

Endothelzelldefekt mit Proliferation von gl. Muskelzellen + Intima



„Response to injury“

- Entwicklung einer chronischen Entzündungsreaktion
- Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Entzündungszellen
- Ausbildung einer interzellulären Gewebematrix
- Proliferation der glatten Muskelzellen
- Fortschreitende Lumeneinengung

M = Makrophage / Monozyt
T = CD4 / CD8 T-Lymphozyt
TZ = Thrombozyten
EZM = Extrazelluläre Matrix

Abbildung 3

Darstellung der Schädigungsmechanismen welche zu einer Transplantatvaskulopathie führen können

Weitere Risikofaktoren für TVP

(Siehe auch **Abbildung 3** ①)

Metabolische Risikofaktoren

Ein weiterer Faktor, der in der Pathogenese der TVP eine sehr wichtige Rolle spielt, ist die Hyperlipidämie. Es hat sich gezeigt, dass Patienten, die nach Herztransplantation mit Statinen behandelt wurden, eine signifikant niedrigere TVP-Inzidenz aufwiesen, als die Kontrollgruppe.⁸⁸ Diese Tatsache ist zusätzlich von Bedeutung vor dem Hintergrund, dass die notwendige Immunsuppression, vor allem die Kombination Azathioprin mit Cyclosporin, bei 60-80% der Patienten zur Entwicklung einer Hypercholesterinämie führt.⁴⁰ Der positive Effekt der HMG-CoA-Reduktasehemmer liegt jedoch nicht nur in der Senkung der Cholesterinwerte allein. Experimentell konnte eine proliferationshemmende Wirkung von Simvastatin auf glatte Muskelzellen in Zellkulturen nachgewiesen werden. Im Tiermodell konnte somit das Auftreten einer TVP nach heterotopen Transplantationen reduziert werden.⁶⁵ Glukoseintoleranz und Insulinresistenz kommen neben den Hyperlipidämien in 50-80% der Fälle bei herztransplantierten Patienten vor. Eine diabetische Stoffwechsellage gehört zu den klassischen Risikofaktoren für die Atherosklerose und kann sich bei einer TVP-Entwicklung gleichermaßen negativ auswirken und zur Krankheitsbeschleunigung beitragen.⁸⁵

Cytomegalievirus (CMV)

Die Infektion mit dem Cytomegalievirus oder dessen Reaktivierung im Empfänger wird ebenfalls in Zusammenhang mit einer rascheren Progression der Transplantatvaskulopathie gebracht. Der Mechanismus, der dahinter vermutet wird, liegt in der Induktion einer Botenstoffkaskade. Dabei werden Wachstumsfaktoren sowie Zytokine freigesetzt, die unter anderem zu einer verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen und zur Hochregulierung der MHC-Antigene führen. Dadurch wird die Immunogenität des Transplantates verstärkt. Die Folge ist eine frühere und stärkere Entzündungsantwort, die zu einer schnelleren Wandverdickung führt.^{33,51}

Ischämierperfusionsschaden

Die Ischämie, der das Spenderherz vor der Transplantation ausgesetzt wird, spielt für die spätere Entwicklung einer TVP eine wichtige Rolle. Sie führt zu einer frühen Endothelschädigung, beginnend mit der mikrovaskulären Strombahn mit konsekutiver Vasomotionsstörung sowie Verlust der Endothelfunktionen. Der Schaden wird dabei durch die Bildung von Sauerstoffradikalen und anderen aggressiven Mediatoren gesetzt, welche eine verstärkte Aktivierung und Adhäsion der zirkulierenden Leukozyten verursachen. Die Folge ist wiederum eine Proliferation der Intima.^{22,85}

Endothelin

Endothelinantagonisten zeigten im Tierversuch eine Inhibition der Intimaproliferation, damit also eine TVP-protective Wirkung. Bei herztransplantierten Patienten konnte eine erhöhte Endothelin-mRNA-Expression, sowie eine Erhöhung der Endothelinkonzentration selbst nachgewiesen werden. Diese Werte korrelierten stark mit vasomotorischer Endotheldysfunktion und konsekutiver Intimaproliferation, sodass von einem TVP-begünstigenden Effekt ausgegangen werden kann.⁸⁷ Interessant wird dies vor dem Hintergrund, dass unter Cyclosporin A Therapie von einer erhöhten Endothelinfreisetzung berichtet wurde.^{22,27}

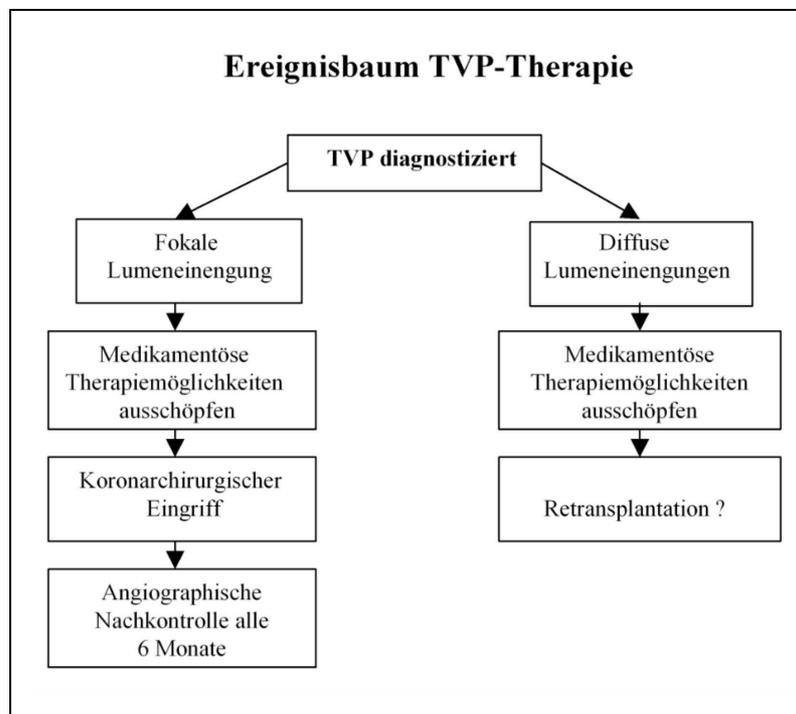
1.2.2.3 Therapie

Die Prävention stellt die wichtigste Maßnahme bei der Transplantatvaskulopathie dar. Sie beinhaltet die adäquate Empfängervorbereitung vor der Operation, ebenso wie die Therapie der medikamentös beeinflussbaren Risikofaktoren wie z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes etc. nach der Transplantation.³

Hat sich einmal eine transplantatgefährdende TVP entwickelt, so sind die weiteren therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt (siehe **Abbildung 4**):

Bei lokalen Stenosen besteht die Möglichkeit der Revaskularisation mit Hilfe der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) oder durch Bypassoperationen. Die Erfolge sind jedoch meist nur von kurzer Dauer und die Langzeitergebnisse entsprechend schlecht.⁸⁵

Bei fortgeschrittener TVP mit diffusen Lumeneinengungen bleibt als einzige Option die Retransplantation, da hier keine sinnvolle Therapie mit anderen chirurgischen oder medikamentösen Verfahren mehr möglich ist. Die Prognose einer Retransplantation wird jedoch unterschiedlich bewertet. So haben Retransplantationen insgesamt eher schlechtere Ergebnisse.⁸⁵ Dies hat in manchen Krankenhäusern dazu geführt von Retransplantationen abzuraten. Anders stellt sich die Situation dar, wenn der Zeitpunkt der Retransplantation berücksichtigt wird. So ist die Prognose schlecht, wenn die Indikation wegen akuter Abstoßung und Graftversagen besteht. Bei einer fortgeschrittenen TVP als Ursache für eine erneute Herzverpflanzung, werden derzeit aber befriedigende Resultate erzielt.⁷³



Procedere nach Erstdiagnose einer TVP.

nach⁴⁰

Abbildung 4

1.2.3 Diagnostik der Transplantatvaskulopathie

Da durch die Denervierung des transplantierten Herzens kaum Symptome wie Herzschmerzen auftreten können, ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten auf die Entwicklung einer TVP hin notwendig. Dabei hat die nichtinvasive Diagnostik jedoch eine niedrige Sensitivität, die lediglich bei der Dobutamin-Streßechokardiographie auszureichen scheint. Im

allgemeinen bleiben jedoch für eine sichere Diagnostik nur invasive Verfahren.²² Den Goldstandard stellt dabei heute immer noch die Koronarangiographie dar.

1.2.3.1 Die Koronarangiographie

Bei der Koronarangiographie werden die Gefäße des Herzens invasiv unter Gabe von Kontrastmittel mit Hilfe von Röntgendurchleuchtung dargestellt. Angiographisch lassen sich drei Grundtypen der TVP unterscheiden:²²

- Früh auftretende, diffuse Obliterationen durch homogene Intimaproliferation mit Seitenastabbrüchen und Verdämmerung der Endäste; kommt nur bei TVP vor.
- Zunächst proximale fokale Stenosen, ähnlich denen der nativen Koronarkrankheit, später Mischung mit distaler, diffuser TVP
- Nichtobliterierende, dilatierende Angiopathie mit Flußverzögerung

Die etablierte Methode der Koronarangiographie ist in der Lage, signifikante Koronarstenosen mit hoher Sensitivität und guter Korrelation zum Histologischen Befund zu erfassen.²² Sie stößt allerdings schnell an Ihre Grenzen, wenn es sich um die Diagnose einer diffusen TVP mit langstreckigen, homogenen Lumeneinengungen handelt. Hier fehlt zur Stenoseerfassung ein normalweites Vergleichssegment. Auch wenn bereits eine Intimaproliferation vorliegt, kann es durch kompensatorische Remodelling-Prozesse zu einem Lumenerhalt kommen, der sich angiographisch dann als intaktes Gefäßlumen darstellt, obwohl die TVP-Entwicklung schon eingesetzt hat. Der für die Prognose äußerst wichtige TVP-Nachweis gelingt somit nicht immer bzw. oft erst in einem fortgeschrittenerem Stadium.¹⁹ Nachteilig wirkt sich auch der Einsatz von Kontrastmittel aus, der bei oft gegebener schwerer Niereninsuffizienz der Patienten die Untersuchung verbietet.

Trotz der Schwächen, welche die Koronarangiographie zweifellos hat, stellt sie jedoch nach wie vor die Methode der Wahl zur Erfassung einer TVP dar und ist somit der Goldstandard für die routinemäßigen Kontrollen und Nachuntersuchungen bei herztransplantierten Patienten.

1.2.3.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der intravaskuläre Ultraschall ist ebenfalls ein invasives Verfahren, bei dem durch eine Ultraschallsonde im Gefäßlumen eine direkte Untersuchung der Gefäßwandschichten möglich ist und nicht wie in der Koronarangiographie nur des Lumenverlaufs und -durchmessers. Der IVUS hat somit die Möglichkeit geschaffen, die Morphologie der von der TVP betroffenen Gefäße besser zu erfassen. Er stellt die einzige Methode dar, die in der Lage ist, die Umbauprozesse in der Gefäßwand bei der TVP in Form von Lumeneinengung und kompensatorischer Erweiterung darzustellen.⁵⁰ Allerdings gibt es für den IVUS bislang noch keine nachgewiesenen prognoserelevanten Einteilung der Gefäßbefunde. Somit bleibt diese Methode zunächst noch der klinischen Forschung vorbehalten.^{22,50}

1.2.3.3 Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie ist eine nichtinvasive Methode, die meist unter Anwendung von Dopamin als Stressor die Myokardfunktion und Wandbewegungen im Ultraschall beurteilt. Somit werden Rückschlüsse auf die Perfusion der großen epikardialen Gefäße sowie auf die Mikrozirkulation gezogen.

Die Aussagen über die Entwicklung einer TVP, die mit Hilfe der Stressechokardiographie getroffen werden können, sind immer noch auf einem Vorhersageniveau, das nicht mit der Koronarangiographie und dem IVUS konkurrieren kann. Die Sensitivität und Spezifität der Methode hat allerdings ein Level erreicht, das es möglich erscheinen lässt, die Intervalle der routinemäßigen invasiven Kontrollen zu reduzieren und trotzdem eine für den Patienten wesentlich weniger belastende und außerdem deutlich kostengünstigere TVP-Diagnostik zu betreiben.^{18,81}

1.2.3.4 Myokardperfusionsszintigraphie (MPS)

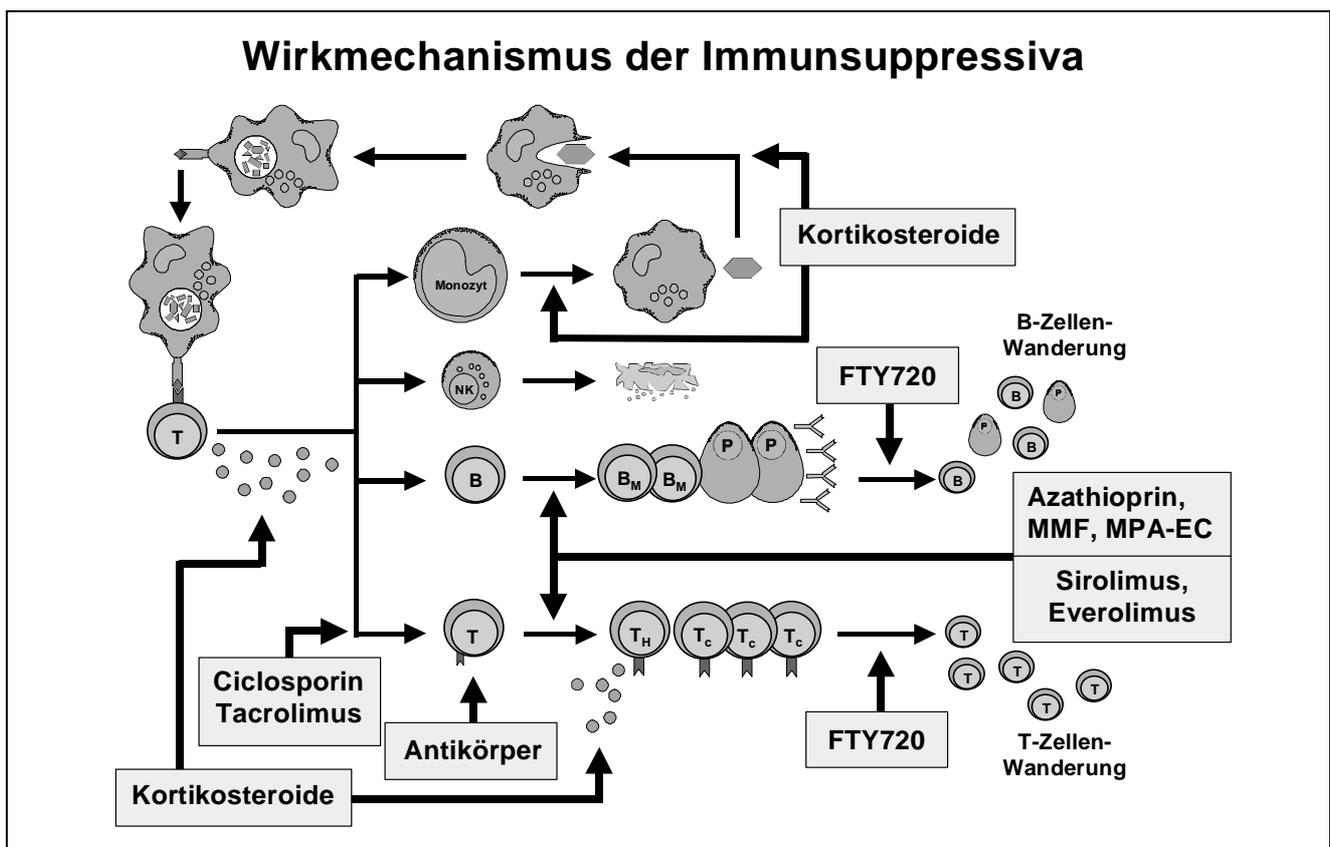
Bei der Myokardperfusionsszintigraphie wird unter Belastung ein kurzlebige Radionuklid i.v. verabreicht, welches sich im Herzmuskel entsprechend der Durchblutung verteilt. Mit einer Gammakamera kann die Aktivität in den entsprechenden Herzarealen bestimmt werden und somit eine Minderdurchblutung erkannt werden. Der Stellenwert dieses Verfahrens zur Diagnose einer TVP ist umstritten.

Einerseits scheinen sich die Ergebnisse der MPS im Vergleich zur Koronarangiographie mit Hilfe neuer, computergestützter Verfahren wesentlich verbessert zu haben. So sind die Messergebnisse reproduzierbar und mit hinreichender Spezifität und Sensitivität belegt, sodass die Methode als Screeninguntersuchung für die TVP-Diagnostik geeignet erscheint.²⁵ Andererseits besteht offenbar nur eine sehr geringe Korrelation zu den Ergebnissen der Koronarangiographie. Das bedeutet, dass die Resultate in Bezug auf „TVP ja/nein“ der beiden zu vergleichenden Methoden nur in 52,8% übereinstimmend waren, obwohl die Inzidenz der TVP bei beiden Methoden ähnlich hoch war.⁵⁴ Diese mangelnde Übereinstimmung lässt also zweifeln, ob hier ein adäquates Screeningmittel für die TVP vorliegt.

1.3 Die Immunsuppressiva

Übersicht über die Wirkmechanismen von Immunsuppressiva

Cyclosporin und Tacrolimus	Hemmen die Il-2-Produktion und inhibieren damit die Immunreaktion in einem frühen Stadium.
DNA-Synthesehemmer	Hemmen unspezifisch (Azathioprin) bzw. spezifisch (Mycophenolat mofetil (MMF), MPA-EC) die DNA-Transkription.
Kortikosteroide	Beeinflussen unspezifisch unterschiedliche Phasen der Immunreaktion.
Sirolimus und Everolimus	Verhindern die Signalgebung über den Il-2 Rezeptor und unterdrücken damit spezifisch die T-Zell-Proliferation.
FTY720	Hemmt die Wanderung der Lymphozyten in das Transplantat.
Polyklonale Antikörper und OKT3	Eliminieren Lymphozyten.
Basiliximab und Daclizumab	Hemmen die Proliferation aktivierter T-Zellen durch Blockade des Il-2 Rezeptors.



Legende:

T_C = zytotoxischer T-Lymphozyt
 T_H = T-Helferzelle

B_M = Gedächtnis B-Zelle
 P = Plasmazelle
 NK = natürliche Killerzelle

= Fremdantigen
 = Antikörper

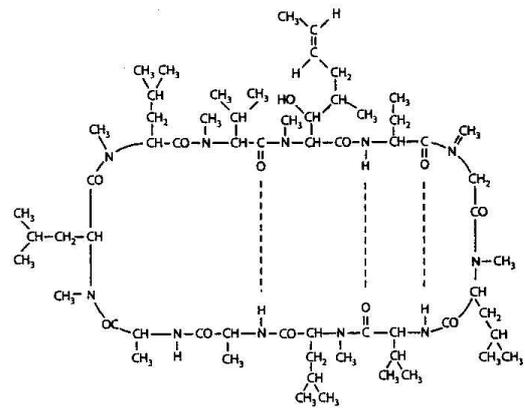
aus⁵³

Ansatzpunkte und Mechanismen der verschiedenen Immunsuppressiva.

Abbildung 5

1.3.1 Cyclosporin A (CyA)

Cyclosporin A ist ein hydrophobes, zyklisches, aus 11 Aminosäuren bestehendes Polypeptid (**Abbildung 6**), das aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams (**Abbildung 7**) gewonnen wird. Sein Molekulargewicht beträgt 1202 Dalton. Nach der Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften des CyA Anfang der 70er Jahre, hat sich die Verbindung zu einem Basismedikament der Organtransplantation entwickelt, das bis heute in vielen Kliniken zur Standardtherapie der Immunsuppression gehört.^{67,68,90}



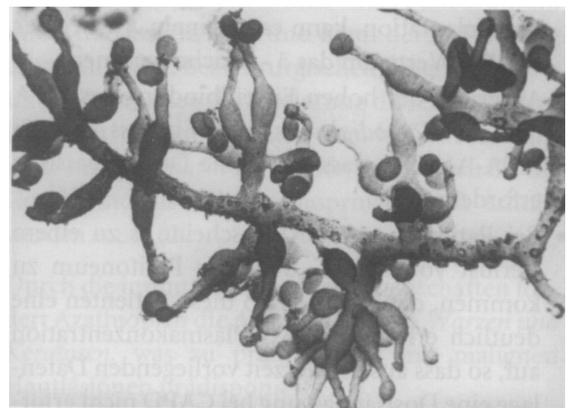
Cyclosporin A
aus⁶⁸

Abbildung 6

1.3.1.1 Wirkmechanismus

(Siehe auch **Abbildung 8**)

Cyclosporin A verhindert die Produktion von Interleukin 2 in T-Helferzellen und hemmt somit die zelluläre Immunantwort. Infolge des IL-2 Mangels kommt es nicht zur Ausreifung der T-Zellen zu zytotoxischen Zellen.⁶⁷



REM Aufnahme *Tolypocladium Inflatum* Gams
aus⁶⁸

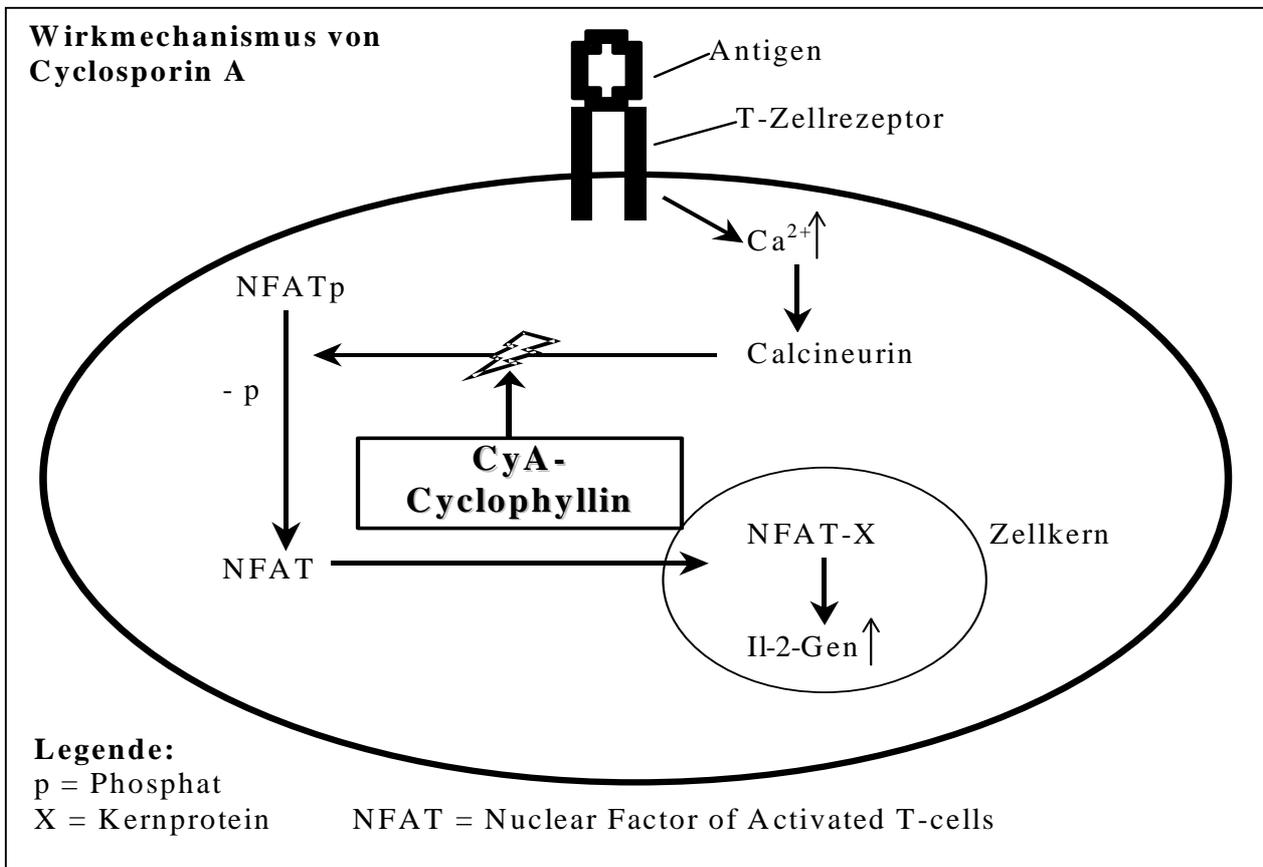
Abbildung 7

In der Zelle bindet es mit hoher Affinität an das zytosolische Protein Cyclophilin, welches zur Gruppe der Immunophiline gehört. Der gebildete Komplex aus Cyclosporin und Cyclophilin bindet seinerseits wiederum an Calcineurin und blockiert damit dessen Funktion. Calcineurin ist eine calciumabhängige Phosphatase, die nach Aktivierung über den T-Zellrezeptor Transkriptionsfaktoren wie den „Nuclear Factor of Activated T-cells“ (NFAT) und NF- κ B dephosphoryliert. Hauptsächlich wirkt es auf das NFAT, welches nach dessen Dephosphorylierung in den Zellkern eindringen kann und dort wiederum mit einem Kernprotein einen Komplex bildet welcher schließlich das IL-2-Gen aktiviert.

Wird das Calcineurin gehemmt, kann NFAT nicht in den Zellkern eintreten und somit wird keine IL-2-Genaktivierung initiiert.⁶⁸

Die weitgehende Selektivität des Cyclosporins erklärt sich dadurch, dass der am stärksten betroffene Transkriptionsfaktor NFAT praktisch nur in T-Lymphozyten vorkommt.

Die Phagozytoseaktivität der Zellen des RES wird jedoch nicht unterdrückt, sodass die bakterielle Abwehr des Organismus nur wenig beeinflusst wird, ebenso wird die Antikörpersynthese nicht unterdrückt.^{24,67}



Wirkmechanismus von Cyclosporin A auf zellulärer Ebene.

aus⁶⁸

Abbildung 8

1.3.1.2 Pharmakokinetik

Cyclosporin A hat eine sehr enge therapeutische Breite. Daher ist ein pharmakokinetisches Monitoring unerlässlich. In der Praxis wird dafür meist die Talspiegelbestimmung vor der Medikamenteneinnahme durchgeführt. Eine andere Methode der Spiegelüberwachung stellt das C2-Monitoring dar. Bei diesem Verfahren wird die Blutkonzentration des Pharmakons zwei Stunden nach der Medikamenteneinnahme gemessen. Nachteil dieser Methode ist jedoch die im Klinikalltag mit erheblich höherem Aufwand verbundene Messung. Verschiebungen über 10 Minuten können die Aussagekraft des Verfahrens stark vermindern, sodass sich das C2-Monitoring in der Routine noch nicht durchsetzen konnte.^{1,62}

Cyclosporin A ist wasserunlöslich und wird deshalb als organische Lösung verabreicht.⁶⁸ Bei oraler Applikation des Cyclosporin A beträgt die Bioverfügbarkeit (BV) etwa 20-50%, bei der

ersten Leberpassage werden bis zu 30% inaktiviert. Die BV wird unter anderem beeinflusst vom Leberzustand sowie vom Gallefluß und dem pH-Wert im Magen.⁵⁵ Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 6-16 Stunden. Die Ausscheidung der über 30 verschiedenen Metaboliten, die jedoch selber nicht in relevantem Maße immunsuppressiv wirksam sind, erfolgt vorwiegend biliär (95%) und renal (5%).^{24,67}

Wird das Cyclosporin A in Form einer Mikroemulsion verabreicht, so erreicht man eine deutlich bessere Resorptionsfähigkeit nach oraler Applikation. Die relative Bioverfügbarkeit wird in dieser Darreichungsform gegenüber der Tablettenform um 74% bis 139% gesteigert und die „area under the curve“ (AUC) um etwa 30% erhöht.

Der Hauptabbauort ist die Leber (80%), wo das Cyclosporin über das Cytochrom P450-System metabolisiert wird. Da dieses Enzymsystem durch eine Vielzahl von Medikamenten beeinflusst wird, kann es zu starken Plasmaspiegelveränderungen kommen, wenn keine Dosisanpassung des Cyclosporins durchgeführt wird. Folge können erhebliche Nebenwirkungen sein.^{24,68}

1.3.1.3 Nebenwirkungen

Die sehr enge therapeutische Breite des Cyclosporins, seine eingeschränkte und unberechenbare Absorption sowie die breite inter- und intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität machen die Anwendung des Medikaments zu einer ständigen Gratwanderung zwischen Unterdosierung – was ungenügende Immunsuppression mit allen Folgen der Abstoßungsreaktion bedeutet – oder Überdosierung mit schweren Nebenwirkungen die gleichermaßen lebensbedrohlich sein können.

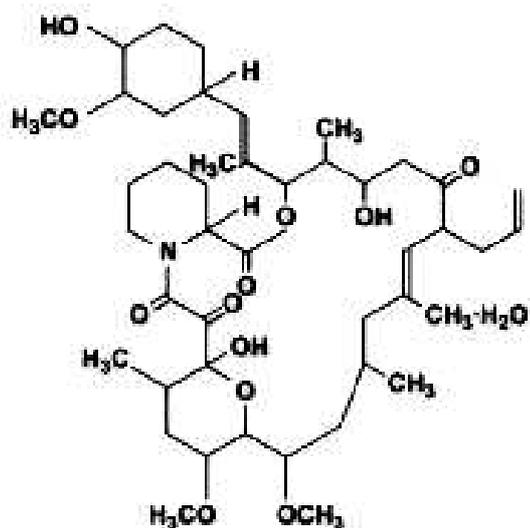
Das angestrebte therapeutische Fenster für Cyclosporin liegt je nach transplantiertem Organ und Zeitpunkt in unterschiedlichen Bereichen, die zwischen 100 bis 300 µg/l angesiedelt sind.⁹⁰ Bei Konzentrationen innerhalb dieses Bereichs tritt als wichtigste unerwünschte Wirkung zunächst eine reversible Nierenfunktionsstörung mit erhöhtem Kreatininspiegel auf.²⁴ Diese kann jedoch in eine chronische Niereninsuffizienz übergehen, die in einer irreversiblen Nephrosklerose und damit in einem Organversagen münden kann. Davon zu unterscheiden ist die akute Nephrotoxizität. Es handelt sich dabei um die Folge einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen, die durch zu hohe Cyclosporin A-Plasmaspiegel oder durch eine vorgeschädigte Niere bzw. Kombinationen mit anderen nephrotoxischen Medikamenten hervorgerufen werden kann.

Vermutlich ebenfalls aufgrund einer generellen Vasokonstriktion mit einer renalen Natriumretention kommt es bei Cyclosporin A-Medikation möglicherweise zur Entwicklung eines Bluthochdruckes.

Die Rolle des Cyclosporin A hinsichtlich der Entstehung der TVP ist noch umstritten, wengleich sich jedoch eine Mitbeteiligung an der Genese der Erkrankung abzeichnet. Höhere Cyclosporindosen (>3mg/kg/d) sind zwar mit weniger kardialen Ereignissen bei TVP assoziiert,^{84,85} andererseits scheint Cyclosporin A jedoch die Plasmafibrinogen-Spiegel deutlich stärker zu erhöhen als beispielsweise Tacrolimus. Wahrscheinlich sind chronisch erhöhte Fibrinogenspiegel an der Entstehung der TVP beteiligt. Außerdem induziert Cyclosporin die Thrombozytenaggregation. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die verabreichte Cyclosporinmenge mit der Entstehung atheromatöser Lipideinlagerungen korreliert. Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass jede immunsuppressive Therapie meist auch mit einer Erhöhung des LDL-Cholesterins und des Lipoprotein a einhergeht.^{40,59} Somit kann der tatsächliche Einfluss des Cyclosporin alleine auf die TVP-Genese nur schwer eingeschätzt werden, da in der Regel ohnehin Kombinationstherapien durchgeführt werden.

1.3.2 Tacrolimus (Tac 506 /FK 506)

Tacrolimus (**Abbildung 9**) ist ein zu den Makroliden gehörendes Stoffwechselprodukt des *Streptomyces tsukubaensis* (**Abbildung 10**). Es wurde 1984 aus dem Pilz isoliert und kam 1989 das erste Mal bei einer Herztransplantation zum Einsatz. Seine Effektivität ist 10 bis 100 mal größer, als die des Cyclosporin A, wobei der Wirkmechanismus jedoch sehr ähnlich ist.^{22,68}

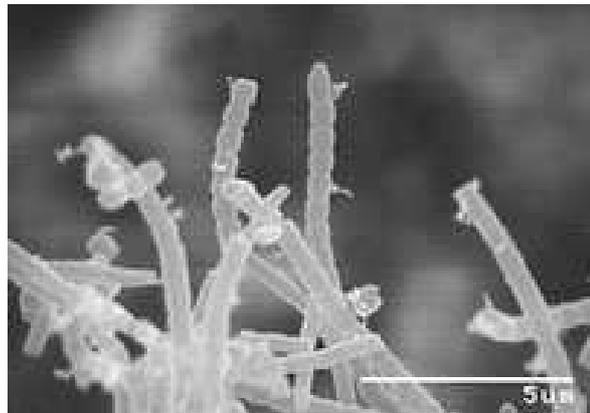


Tacrolimus
aus⁸⁹

Abbildung 9

1.3.2.1 Wirkmechanismus

Wie auch beim Cyclosporin A liegt der immunsuppressive Effekt des Tacrolimus in der Reduzierung der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in der frühen T-Zellaktivierung. Der Mechanismus (siehe auch **Abbildung 8**) basiert wiederum auf der Blockade der Phosphataseaktivität des Calcineurins, jedoch besteht der hemmende Komplex nicht aus Cyclophyllin und Cyclosporin sondern aus FKBP-12 und Tacrolimus (FK-binding-protein 12, Makrophyllin, gehört ebenfalls zu den Immunophyllinen). Somit wird ebenfalls vor allem die Aktivierung der T-Lymphozyten verhindert und damit die zelluläre Immunreaktion unterdrückt. Tacrolimus ist zudem in der Lage, die Aktivierung von B-Zellen zu reduzieren. Einerseits indirekt durch die Wirkung auf die T-Zellen, andererseits durch eine direkte Blockade der TNF α -Gentranskription.



Streptomyces tsukubaensis
*aus*³⁸

Abbildung 10

1.3.2.2 Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit des Tacrolimus ist sehr variabel und liegt bei etwa 5-50%. Die therapeutische Breite ist ebenfalls eng, das therapeutische Fenster liegt bei 3-15 μ g/l. Deshalb ist auch hier ein Drug-Monitoring sinnvoll. Die Halbwertszeit wird mit etwa 12 bis 16 Stunden angegeben, wobei die Elimination wie beim Cyclosporin A größtenteils über die Leber bzw. primäre biliäre Exkretion erfolgt. Es entstehen mindestens 9 Metabolite, von denen einer eine mit dem Tacrolimus vergleichbare immunsuppressive Potenz hat. Da Tacrolimus ebenfalls über den Cytochrom P450-Weg abgebaut wird, können Induktoren oder Hemmstoffe dieses Systems, wie beim Cyclosporin A, zu Spiegelveränderungen führen. Diese müssen durch Dosisanpassung korrigiert bzw. durch Verwendung alternativer Substanzen vermieden werden.^{22,24,67}

1.3.2.3 Nebenwirkungen

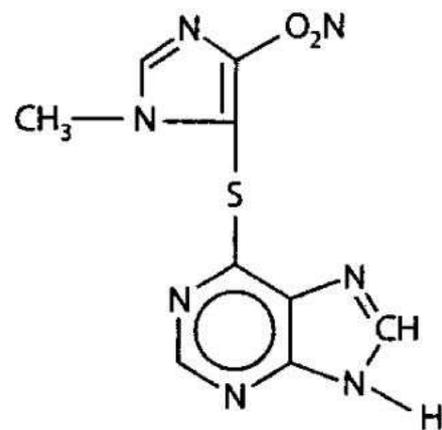
Das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus entspricht weitgehend dem des Cyclosporin A. Dies liegt in der Blockade des Calcineurin-Systems begründet, wo beide Wirkstoffe auf sehr

ähnliche Art und Weise ansetzen. Wie Cyclosporin A hat somit auch Tacrolimus als wichtigste Nebenwirkung die Nephrotoxizität. In den klinischen Erscheinungsbildern der Nebenwirkungsprofile beider Immunsuppressiva ließen sich einige kleinere Unterschiede feststellen.^{24,53,66,67}

Hinsichtlich der TVP-Entwicklung ist die Rolle von Tacrolimus noch nicht völlig klar. Die Ergebnisse, die im Tiermodell an Ratten gefunden wurden, sind widersprüchlich. So wurde sowohl eine Förderung,^{2,63} als auch eine Inhibition⁹¹ der TVP durch Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A beschrieben. In einer prospektiven klinischen Studie konnte nach einem vierjährigem Beobachtungszeitraum angiographisch zwischen den beiden Immunsuppressiva jedoch kein Unterschied im Ausmaß der TVP festgestellt werden.⁷¹ In einer weiteren klinischen Studie wurde dagegen gezeigt, dass die Zunahme der Intimadicke bei Cyclosporin A stärker ausgeprägt ist, sodass von einem besseren Langzeitergebnis bei Tacrolimus ausgegangen werden kann.⁴⁹ Insgesamt scheint Tacrolimus bezüglich der TVP-Entwicklung leichte Vorteile gegenüber Cyclosporin A zu besitzen.

1.3.3 Azathioprin

1959 machten die beiden Wissenschaftler G. Hitchings und G. Elion in ihren Laboratorien eine für die Transplantationsmedizin sehr wichtige Entdeckung. Die von ihnen entwickelte Verbindung war in der Lage, das Immunsystem potent zu unterdrücken und ermöglichte somit überhaupt erst Transplantationen mit Aussicht auf einen gewissen Langzeiterfolg. Sie hatten das Nitroimidazol-Derivat

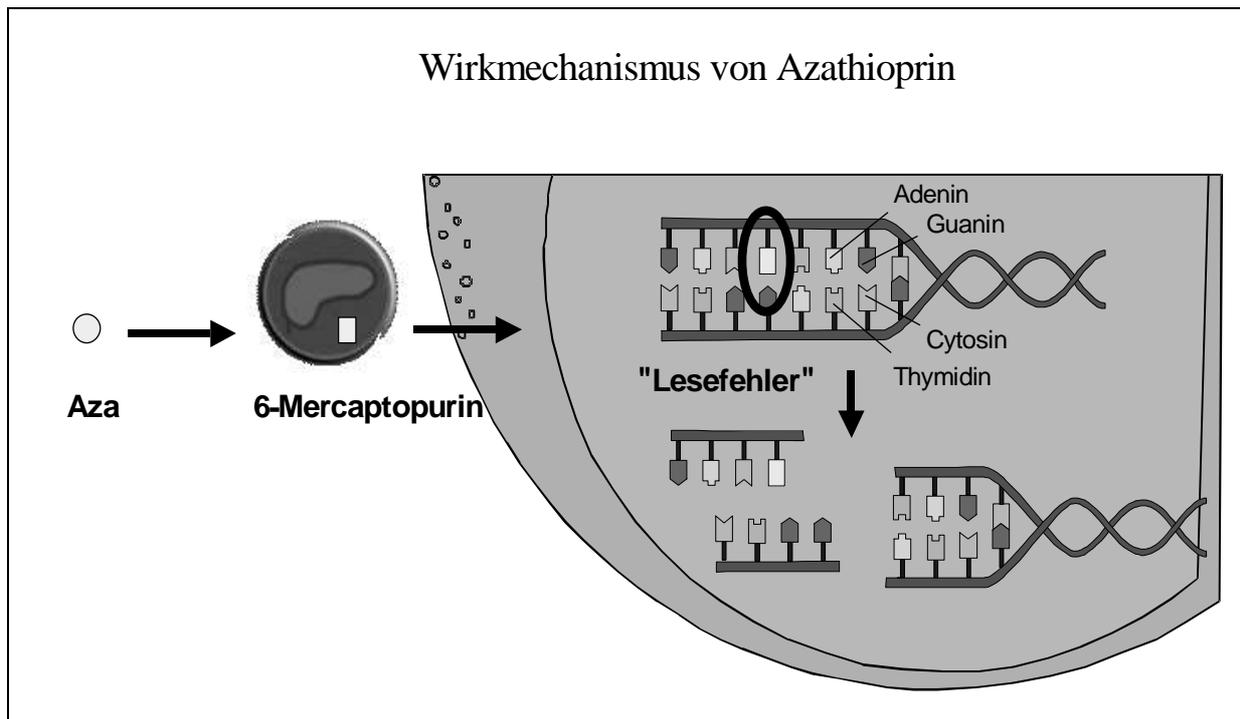


Azathioprin
aus⁶⁸

Abbildung 11

des 6-Mercaptopurins, das Azathioprin (**Abbildung 11**) gefunden. Bis zur Einführung des Mycophenolat mofetil galt Azathioprin als Basisimmunsuppressivum und wurde in der sogenannten Tripeltherapie mit Cyclosporin und Glukokortikoiden eingesetzt.^{23,67,68}

1.3.3.1 Wirkmechanismus



Darstellung des Wirkungsmechanismus von Azathioprin auf zellulärer Ebene.

aus ⁵³

Abbildung 12

Azathioprin gehört zur Gruppe der Zytostatika mit immunsuppressiver Potenz. Es wird in der Leber fast vollständig in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Dieses wird durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosylpyrophosphat-Transferase (über den sogenannten „salvage pathway“) in den aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurinribonukleotid und zum Teil in 6-Thioguaninribonukleotid umgewandelt. Intrazellulär wird der aktive Metabolit als Purinanalogon anstelle von Adenin und Guanin eingebaut, was beim Ablesen der Kette zu einem Strangabbruch der DNA oder RNA führt (siehe **Abbildung 12**). Es resultiert eine Hemmung von Proteinsynthese und Proliferation der T-Zellen.

Außerdem unterdrücken die entstehenden Thionukleotide die de novo-Synthese von Purinen und somit der DNA- und RNA-Produktion indem sie verschiedene Enzyme wie der 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphatamido-Transferase und die Adenylosuccinat-Synthetase hemmen. Dies führt wiederum zu einer proliferationsinhibierenden Wirkung, vor allem auf die antigenaktivierten T-Lymphozyten, während die B-Lymphozyten weniger stark betroffen sind.²⁴

Die immunsuppressive Wirkung des Azathioprins lässt sich jedoch durch die genannten Mechanismen alleine wahrscheinlich nicht erklären. Man vermutet, dass der Imidazolrest des Azathioprins in der Lage ist, Sulfhydrylgruppen zu binden und somit einen eigenen immunsuppressiven Effekt besitzt.

Azathioprin wirkt relativ unspezifisch. Die Zytokinsynthese bereits aktivierter Lymphozyten wird jedoch nicht beeinflusst. Es dient somit ausschließlich der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen und ist zu deren Behandlung nicht geeignet.^{23,53,67,68}

1.3.3.2 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Azathioprin gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt ungefähr bei 60%. Bei intravenöser Verabreichung ist die Dosis um etwa 50% zu reduzieren. Die enzymatische Biotransformation zu den Metaboliten läuft relativ langsam ab und ermöglicht eine gleichmäßige, protrahierte Wirkung, die mit 6-Mercaptopurin selber nicht zu erreichen wäre.⁶⁷ Auch ist die Toxizität von Azathioprin je nach Testsystem um den Faktor 3 - 7 geringer, während die immunsuppressive Wirkung um den Faktor 3 höher ist als bei 6-Mercaptopurin. Hieraus ergibt sich ein deutlich günstigerer therapeutischer Index.

Die Plasmaeiweißbindung des Azathioprins liegt bei etwa 30%, die Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden.²³

Der Abbau des Azathioprins im menschlichen Körper wird im Wesentlichen von zwei Enzymen bewerkstelligt:²³

1. Durch die Xanthinoxidase.

Ein Mangel an diesem Enzym ist extrem selten. Wichtiger ist die medikamentös bedingte Hemmung durch Allopurinol. Sie führt zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit, wodurch es zur Überdosierung kommen kann.

2. Durch die Thiopurinmethyltransferase.

Bei 0,3 % der kaukasischen Rasse kommt ein homozygoter Mangel an diesem Enzym mit fehlender oder sehr niedriger Enzymaktivität vor. Ein heterozygoter Mangel mit mittleren Enzymaktivitäten findet sich bei etwa 11 %. Ein kompletter Enzymmangel führt zu hohen intrazellulären Azathioprin-Metabolitenkonzentrationen.

1.3.3.3 Nebenwirkungen

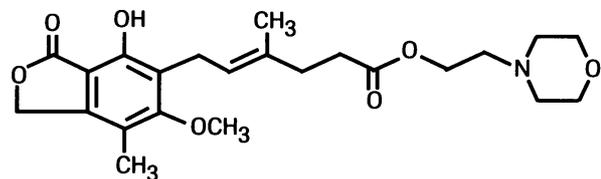
Im Vordergrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen steht beim Azathioprin seine myelotoxische Wirkung. Diese kann sowohl zu einer Leukopenie als auch zu einer Thrombopenie oder Anämie führen. Die Anämie ist in der Regel megaloblastär. Sehr selten tritt eine Aplasie der erythrozytären Linie auf. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Leukozytenzahl notwendig. Diese sollte 4000/ μl nicht unterschreiten.²² Die Neutropenie hat sich dabei als sehr sensitiver Marker für die Azathioprintoxizität herausgestellt.

Ferner treten eine Reihe gastrointestinaler Beschwerden auf, zu denen neben Appetitlosigkeit und Cholestase auch azathioprininduzierte Hepatitis und Pankreatitis gehören.

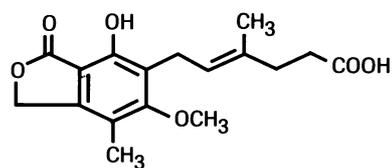
Bei der Verwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Pancuronium und Tubocurarin kann es zu deren Antagonisierung durch Azathioprin kommen. Ebenso kommt es zu Interferenzen zwischen Azathioprin und Cumarinderivaten, sodass hier, ebenso wie bei den Muskelrelaxantien, oft eine Dosiserhöhung erforderlich wird.^{53,67,68,53}

1.3.4 Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (MMF) ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA), welche das Gärungsprodukt verschiedener *Penicillium*spezies ist (**Abbildung 13**). Sein Molekulargewicht beträgt 433,50. MPA verhindert durch die reversible Blockade der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) die de novo-Synthese von Purinen, was zu einer selektiven



Mycophenolat mofetil (MMF) aus²⁹



Mycophenolsäure (MPA) aus²⁹

Abbildung 13

Proliferationshemmung der B- und T-Lymphozyten führt. MMF wird wie Azathioprin zu den Zytostatika gerechnet, besitzt aber eine wesentlich höhere Selektivität hinsichtlich der betroffenen Zellen.^{13,29} Es wird meist anstatt Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A und Glukokortikoiden eingesetzt. Es ist zugelassen zur „Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder

Lebertransplantation“ und stellt heute einen essentiellen Bestandteil der Basisimmunsuppression nach Organtransplantationen dar.^{13,68}

1.3.4.1 Wirkmechanismus

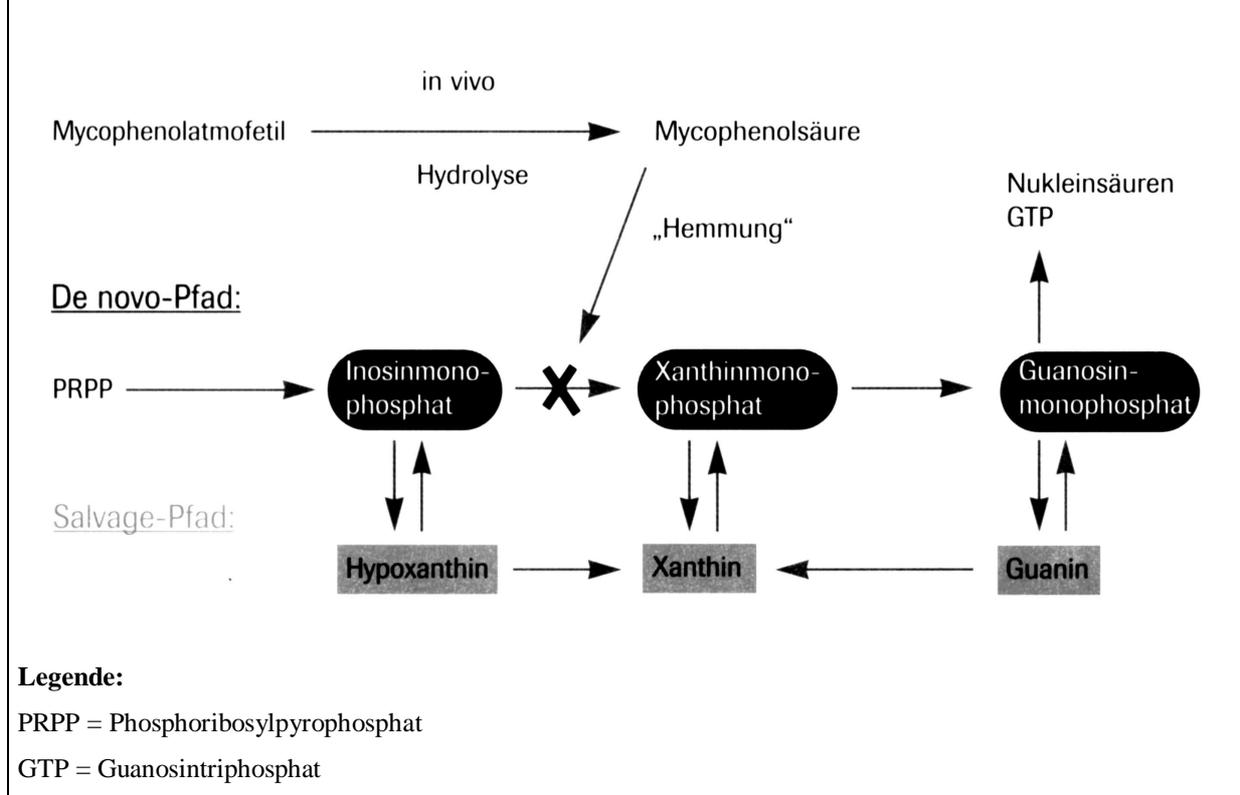
MPA, der aktive Metabolit des MMF, ist in der Lage die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) reversibel zu hemmen (siehe **Abbildung 14**). Diese ist das Schlüsselenzym der de-novo-Purinbiosynthese, auf welche die Lymphozyten angewiesen sind. Somit können sie keine Guanodin-Nukleotide produzieren, was zwangsläufig zu einem Proliferationsstopp der Zelle führt. MPA wird im Gegensatz zum Azathioprin jedoch nicht in die DNA eingebaut.¹³

Die meisten anderen Zellen können Purine über den „salvage pathway“ wiederverwerten, wozu die Lymphozyten jedoch nicht in der Lage sind. Dies ist ein Grund für die hohe Selektivität, die das MMF erreicht.

Die intrazellulär vorliegende IMPDH kommt in zwei Isoformen (IMPDH Typ I / II) vor. MPA weist eine höhere Bindungsaffinität zum Typ II auf, was wiederum von Bedeutung für die Selektivität des Wirkstoffes ist. IMPDH Typ II findet sich überwiegend in proliferierenden Lymphozyten, während Typ I hauptsächlich in sich nicht teilenden Zellen vorkommt.^{6,16}

Ein weiterer Mechanismus der zur Verminderung der Immunreaktion beiträgt, liegt ebenfalls in dem Mangel an Guanodin-Nukleotiden begründet. Guanodintriphosphat (GTP) ist notwendig um zelluläre Glykoproteine herzustellen, die auch als Adhäsionsmoleküle fungieren. Mangel an GTP beeinträchtigt somit die Fähigkeit der Lymphozyten sich an das Endothel des Transplantates anzuheften und in dieses einzudringen.^{10,11} Zusammen mit der ebenfalls bewirkten Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen stellen diese Eigenschaften des MMF möglicherweise einen gewissen Schutz vor der Entwicklung einer TVP dar.^{22,86}

Wirkmechanismus vom Mycophenolat mofetil



Darstellung des Wirkprinzips von Mycophenolat mofetil.

aus²⁹

Abbildung 14

1.3.4.2 Pharmakokinetik

MMF wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und durch präsystemische Metabolisierung vollständig zu MPA umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 94%, die Halbwertszeit beträgt ca. 18 Stunden. Der Abbau geschieht zum Großteil in der Leber durch Glucuronidierung des MPA zu MPAG. Dieses wird dann zu 93% über den Urin ausgeschieden, nur 6% über Stuhl.¹³

MPAG selbst ist wahrscheinlich nicht aktiv, es unterliegt jedoch in relevantem Maße dem enterohepatischen Kreislauf. Die intestinale Bakterienflora deglucuronidiert MPAG wieder zu MPA, welches unmittelbar resorbiert und dem Kreislauf zugeführt wird. Dies zeigt sich auch in den zwei Absorptionspeaks nach oraler Einnahme:

1. Peak nach 0,6-0,9 Stunden
2. Peak nach 6-12 Stunden durch die intestinale Reabsorption

MPA und MPAG sind zu 97% bzw. 82% an Plasmaalbumin gebunden. Pharmakologisch aktiv ist jedoch nur der freie Anteil des MPA. Aufgrund dieser hohen Eiweißbindung hat die Hämodialyse keinen Einfluss auf die MPA-AUC sodass hier keine Dosisanpassung notwendig ist.⁶⁸

Ein noch nicht befriedigend gelöstes Problem stellt die individuelle MMF-Dosierung dar. Die Plasmaspiegel sind sehr stark von der Nahrungsaufnahme abhängig. Außerdem ist bisher für das Drugmonitoring im Klinikalltag noch keine praktikable Lösung gefunden. Die aufwändige Bestimmung der AUC ist der Goldstandard, aber in der Routine nicht einsetzbar. Vielversprechend scheint die Bestimmung der Aktivität der IMPDH anstelle der direkten MPA-Spiegelmessung.^{6,68}

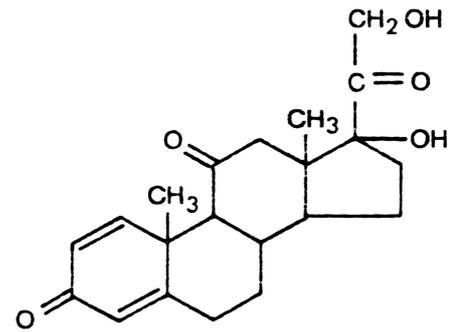
1.3.4.3 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil des Mycophenolat mofetils ist vor allem bestimmt durch die gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe. Diese treten häufiger auf als bei Azathioprin. Dosisreduktion führt in der Regel zur Besserung der Symptomatik. Ein Absetzen ist nur selten nötig. Es kann auch zu myelotoxischen Erscheinungen kommen, die sich als Leukopenie oder Anämie zeigen.^{6,22,68}

Der Einfluss des MMF hinsichtlich der Entstehung einer TVP ist noch nicht völlig klar. Es scheint gegenüber Azathioprin jedoch gewisse Vorteile zu haben. So konnte eine höhere Abstoßungsfreiheit bei den mit MMF behandelten Patienten festgestellt werden, verbunden mit der Möglichkeit, Steroide nach sechs Monaten vollständig abzusetzen.^{22,64} Eine geringere Abstoßung bedeutet weniger Schädigung des Transplantates, was sich auf das Langzeitergebnis positiv auswirkt. Ebenso wirkt sich eine geringere Kortisongesamtdosis TVP-protektiv aus.²² Zudem zeigt MMF eine proliferationshemmende Wirkung auf glatte Muskelzellen und Adhäsionsmolekülglykosylierung was wahrscheinlich ebenfalls schützend wirkt (siehe auch 3.4.1).

1.3.5 Glukokortikoide

Seit über 40 Jahren sind Glukokortikoide wie z.B. Prednison / Prednisolon (siehe **Abbildung 15+16**) ein unverzichtbarer Bestandteil bei Organtransplantationen. Sie dienen zum einen der Langzeittherapie, stellen aber auch bei der Behandlung akuter Abstoßungen ein sehr potentes Medikament dar.⁶⁸



Prednison

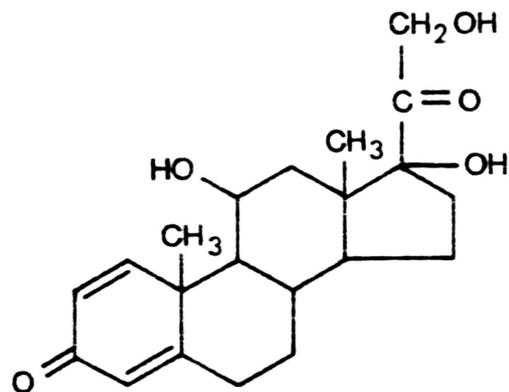
aus⁷⁷

Abbildung 15

1.3.5.1 Wirkmechanismus

Glukokortikoide wirken über verschiedene Mechanismen immunsuppressiv (siehe auch **Abbildung 5**). Die größte Rolle spielt hierbei die frühe Blockade der T-Zell-Aktivierungskaskade durch Eingreifen in die Zytokinproduktion.

Die Zytokinsynthese wird über Transkriptionsfaktoren gesteuert, indem diese in den Zellkern wandern und dort an bestimmte DNA-Bindungsstellen andocken. Ein für entzündliche und immunologische Prozesse wichtiger Transkriptionsfaktor ist NF-κB.



Prednisolon

aus⁷⁸

Abbildung 16

Glukokortikoide sind in der Lage ebenfalls in den Zellkern einzudringen und dort an mehreren Punkten anzugreifen. Die wesentlichen sind nachfolgend erläutert.

Übersicht Ansatzpunkte der Glukokortikoide:^{67,68}

1. Glukokortikoide binden direkt an die NF-κB-Untereinheiten und inaktivieren diesen Faktor. Dies verhindert die Transkription proinflammatorischer Proteine wie IL-2 und TNF-α, die Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und die Produktion von Rezeptoren wie den IL-2 Rezeptor. Ein weiterer Faktor, der entzündungsfördernde Gene reguliert, ist AP-1. Dieser ist ebenfalls durch Glukokortikoide hemmbar.

2. Glukokortikoide können mit bestimmten DNA-Regionen interagieren, den „Glukokortikoid-responsiven-Elementen“ (GRE). Dies führt zur Synthese von I κ B- α , einem Faktor, der außerhalb des Zellkerns an NF- κ B bindet und diesen dort festhält. Folglich werden wiederum weniger proinflammatorische Proteine produziert. In Makrophagen führt dies außerdem zu einer Inhibierung der MHC-Expression und somit zu einer reduzierten antigenstimulierten T-Zell-Aktivierung.
3. Es existieren auch sogenannte „negative Glukokortikoid-responsive-Elemente“, an welche die Glukokortikoide ebenfalls binden können und somit zu einer Reduktion der Zytokinproduktion führen.

Zu Therapiebeginn ist häufig eine Lymphopenie zu beobachten. Früher wurde der immunsuppressive Effekt darauf zurückgeführt; man nahm an, dass die Lymphozyten zerstört werden. Tatsächlich handelt es sich aber nur um eine Umverteilung der Zellen in das Knochenmark.⁶⁷

1.3.5.2 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Glukokortikoide sind unterschiedlich. Die orale Bioverfügbarkeit der Kortikosteroide liegt bei etwa 80-100%. Das „normale“, körpereigene Kortisol ist im Blut zu etwa 90% an Transkortin gebunden. Das freie Kortisol wird vor allem in der Leber rasch inaktiviert und mit dem Urin ausgeschieden. Seine Halbwertszeit liegt bei etwa 1,7 Stunden, während die Kortisolderivate langsamer metabolisiert werden (Methylprednisolon ca. 2,5 Stunden, Prednisolon ca. 3,4 Stunden).^{24,53,67}

1.3.5.3 Nebenwirkungen

Die UAW der Glukokortikoide lassen sich aus ihrem Wirkprofil herleiten. Problematisch sind dabei Langzeittherapie und steigende Dosierung, während selbst höhere Einzeldosen meist keine gefährlichen Nebenwirkungen verursachen.⁶⁷

Um eine zu starke Störung der zirkadianen Rhythmik der körpereigenen Kortisolausschüttung und damit eine Nebennierenrindenatrophie zu verhindern, sollten Kortisolderivate möglichst morgens verabreicht werden. Aus diesem Grund sollte auch versucht werden, eine alternierende Therapie durchzuführen, bei der jeden zweiten Tag die doppelte Dosis gegeben

wird. ²⁴Bei Überschreitung der individuellen Cushing-Schwelle (i.d.R. ca. 0,1mg/kg KG Prednisolon/d) treten die bekannten Nebenwirkungen wie beispielsweise Cushing-Syndrom, Osteoporose oder Hypertonus auf. ^{67,53}

Außer den genannten UAW konnte eine hohe kumulative Kortisongesamtdosis bei Langzeittherapie mit einem erhöhten Risiko an einer TVP zu erkranken assoziiert werden.²² Auch von diesem Aspekt her ist es wichtig, die Kortisondosis schnellstmöglich auf ein niedriges Niveau zu reduzieren oder nach Möglichkeit ganz abzusetzen.^{22,85}

1.4 Fragestellung

In der Erfolgsgeschichte der Herztransplantation konnten viele früher für unüberwindbar gehaltene Probleme gelöst werden. Sowohl die Operationstechnik als auch die Immunsuppression haben einen hohen Effektivitätsgrad erreicht.

Inzwischen zeigt sich eine neue Herausforderung in der Transplantationsmedizin. Das Überleben der Patienten wird nicht mehr vorwiegend durch die perioperativen Ereignisse bestimmt, vielmehr ist das Transplantatüberleben der neue limitierende Faktor. Und dieses hängt in erster Linie von der sich oft sehr rasch entwickelnden Transplantatvaskulopathie ab. Mit den Möglichkeiten diese Entwicklung durch die immunsuppressive Therapie zu beeinflussen setzt sich diese Arbeit auseinander.

In dieser retrospektiven Studie soll der Zusammenhang zwischen den immunsuppressiven Therapieschemata und

- **der Inzidenz einer Transplantatvaskulopathie**

- **der Progression einer entstandenen Transplantatvaskulopathie**

aufgezeigt werden.

2 Patienten und Methoden

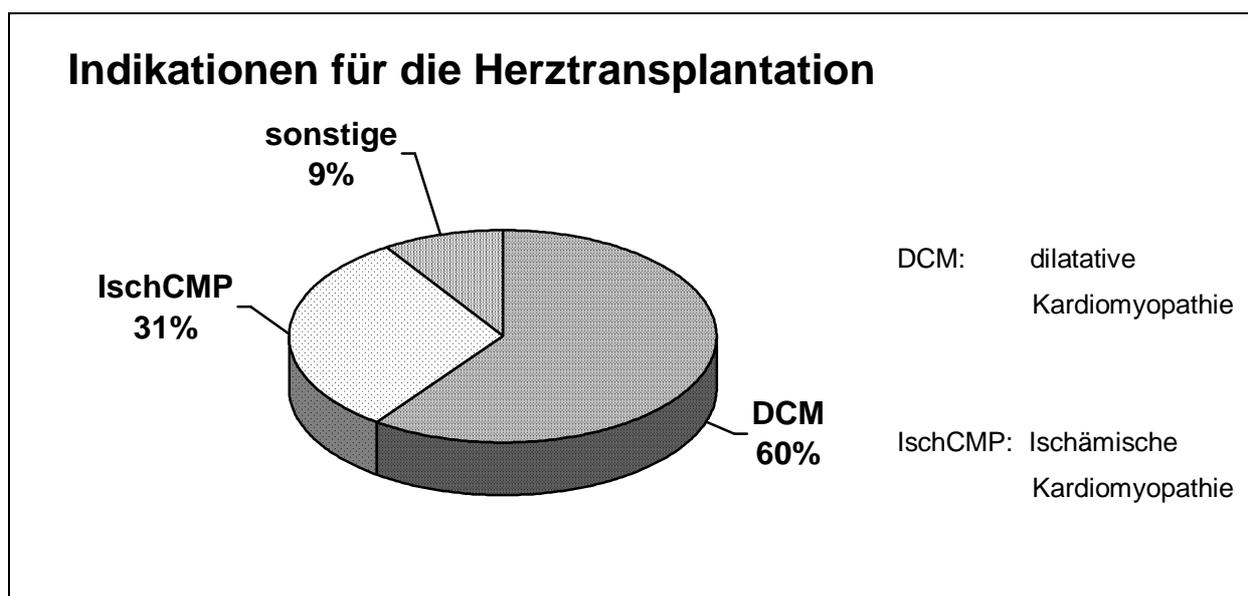
2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv mit dem diese retrospektive Studie durchgeführt wurde, umfasst sämtliche orthotopen Herztransplantationen die an der Herzchirurgischen Klinik in Großhadern im Zeitraum von April 1994 bis Oktober 2001 durchgeführt wurden, sofern sie auch hier in der Nachsorge betreut und mit den zu untersuchenden Immunsuppressiva behandelt wurden. Ausgenommen sind nur Fälle, die aufgrund fehlender Nachsorgedaten (z.B. wegen Klinikwechsel) nicht ausgewertet werden konnten. Der Nachbeobachtungszeitraum ist von April 1994 bis Mai 2003 angelegt.

Somit ergibt sich ein Kollektiv von 289 Herztransplantierten. Die operierten Patienten waren zwischen 17 und 73 Jahren alt, der Geschlechteranteil liegt bei 18,0% Frauen (Alter im Mittel 53,2 Jahre \pm 16,0) gegenüber 82 % Männern (Alter im Mittel 57,8 Jahre \pm 11,1).

Die Grundlage der Studie bilden die Filme der jährlich durchgeführten Koronarangiographien. Diese wurden mit einem Score für das Ausmaß der Transplantatvaskulopathie bewertet. Im Durchschnitt wurden die Patienten 4 Jahre (\pm 1,9) postoperativ beobachtet.

Die Auswertung der Ursachen für die Herztransplantation ergab die in **Abbildung 17** dargestellte Verteilung.

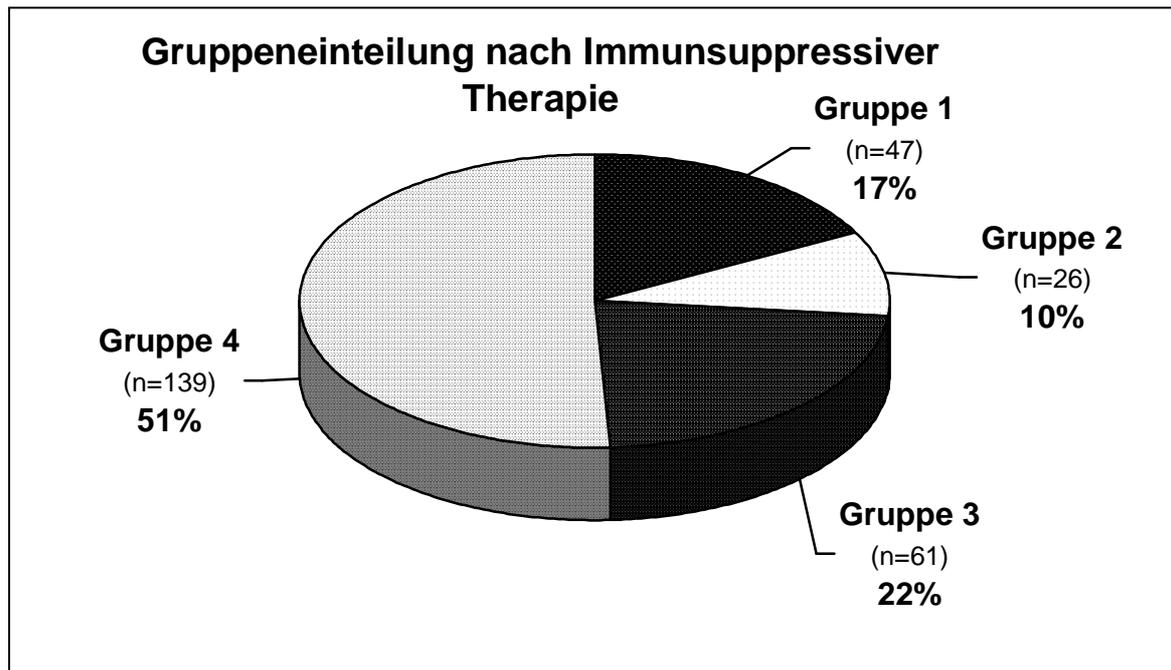


Verteilung der Indikationen für HTx unter den Studienpatienten.

Abbildung 17

2.1.1 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden in vier Hauptgruppen eingeteilt, die sich aus den unterschiedlichen Kombinationen der zwei primären Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus und den beiden zusätzlichen Medikamenten Azathioprin und Mycophenolat mofetil ergeben:



Einteilung der Studiengruppen nach Immunsuppressivem Therapieschema

Abbildung 18

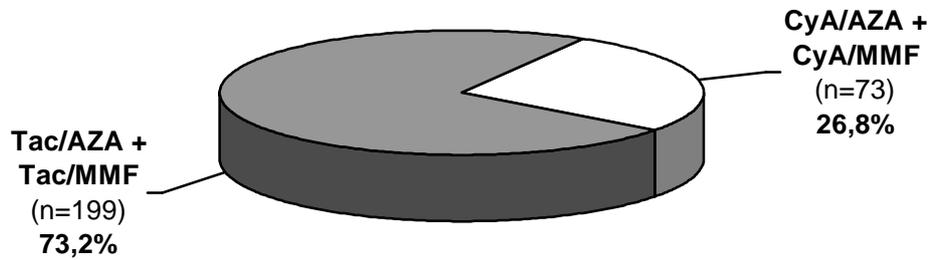
Gruppe	Therapie	n	Prozent
Gruppe 1	Cyclosporin A + Azathioprin	n = 47	17,3%
Gruppe 2	Cyclosporin A + Mycophenolat mofetil	n = 26	9,6%
Gruppe 3	Tacrolimus + Azathioprin	n = 61	22,4%
Gruppe 4	Tacrolimus + Mycophenolat mofetil	n = 138	50,7%
Insgesamt		n = 272	100%

Tabelle 4

Die fehlenden 17 Patienten sind innerhalb eines Jahres postoperativ verstorben und konnten folglich nicht in die TVP-Auswertung aufgenommen werden, da keine Herzkatheterdaten vorlagen.

Außerdem wurden zwei weitere Hauptgruppen gebildet, um die Basisimmunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus sowie Azathioprin und Mycophenolat mofetil miteinander zu vergleichen. Die Verteilung ergibt sich auch aus **Tabelle 4**.

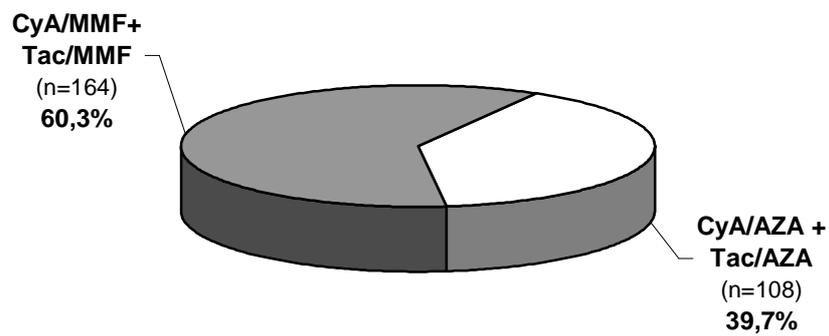
**Gruppeneinteilung nach Hauptimmunsuppressiva (I)
(Cyclosporin A gegen Tacrolimus)**



Bildung der übergeordneten Gruppen nach primären Immunsuppressiva.

Abbildung 19

**Gruppeneinteilung nach Hauptimmunsuppressiva (II)
(Azathioprin gegenüber Mycophenolat mofetil)**



Bildung der übergeordneten Gruppen nach sekundären Immunsuppressiva.

Abbildung 20

2.1.2 Medikamentenspiegel und Dosierungen

Die folgende Tabelle gibt die angestrebten Medikamentenspiegel für die Immunsuppressiva wieder:

Angestrebte durchschnittliche Medikamentenspiegel

Zeit	Cyclosporin A	Tacrolimus	Mycophenolat mofetil
bis 6 Monate	250-300 ng/ml	11-15 ng/ml	2-4 µg/ml
Monate 6 bis 24	150-200 ng/ml	9-14 ng/ml	1,5-3,5 µg/ml
> 2 Jahre	100-150 ng/ml	8-10 ng/ml	1,5-3,5 µg/ml

Tabelle 5

Die Blutspiegel wurden die ersten 14 Tage post OP täglich kontrolliert. Die nächsten ca. zwei Monate erfolgten die Kontrollen zwei mal pro Woche, im weiteren Verlauf konnte die Frequenz der Spiegelbestimmung je nach Konstanz der Werte auf alle ein bis zwei Wochen bis auf maximal ein Mal pro Monat abgesenkt werden.

Azathioprin und Decortin H wurden nach Körpergewicht dosiert.

Azathioprin: 1-2 mg/kgKG/d im ersten halben Jahr, danach schrittweise Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis.

Decortin H: 0,1 mg/kgKG/d als Erhaltungsdosis knapp unter der Cushing-Schwelle, nach einem halben Jahr absetzen, sofern keine wiederholten Abstoßungsreaktionen auftraten.

2.2 Methodik

Die am vorliegenden Patientenkollektiv erhobenen Daten wurden in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen über die Jahre hinweg gesammelt und kommen in dieser Studie zur Auswertung. Die Grundlage der Studie stellen dabei die Herzkatheteruntersuchungen dar, die bei jedem Patienten postoperativ und im weiteren Verlauf regelmäßig durchgeführt und anschließend von uns bewertet wurden. Die erhaltenen Werte wurden dann unter Zuhilfenahme statistischer Verfahren ausgewertet und interpretiert.

2.2.1 Untersuchungsmaterial

2.2.1.1 Labor

Im Untersuchungszeitraum wurden bei den Patienten regelmäßige Laboruntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden unter anderem folgende Parameter kontrolliert:

- Kreatinin
- Cholesterin aufgeschlüsselt in LDL und HDL
- Triglyceride
- Medikamentenspiegel der Immunsuppressiva

2.2.1.2 Endomyokardbiopsie

Mit Hilfe der Endomyokardbiopsie können Abstoßungsreaktionen mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität (jeweils ca. 90%) festgestellt werden. Sie ist als Standardmethode zur Abstoßungsdiagnostik etabliert.⁸ Mit dieser Methode wurden die Patienten regelmäßig und bei konkretem klinischem Verdacht auf Abstoßungsereignisse hin untersucht. Der Grad der Abstoßung wurde nach der Einteilung entsprechend der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) von Grad 0 (keine Abstoßung) bis Grad 4 (schwere, akute Abstoßung) bewertet. Wurde bei einer Endomyokardbiopsie Grad 1B oder höher in Verbindung mit klinischen Symptomen (z.B. im Echokardiogramm reduzierte Auswurffraktion, Rhythmusstörungen, Ödeme, Aszites, Dyspnoe) festgestellt oder Grad 3A oder höher, so wurde dies als Abstoßung mit einer Hochdosiskortisontherapie behandelt.

In dieser Studie findet keine genauere Differenzierung der Häufigkeit und Schwere der Abstoßungsreaktionen bei jedem einzelnen Patienten statt. Es wird jedoch die Häufigkeit berücksichtigt, mit der es innerhalb der verschiedenen vorher eingeteilten Patientengruppen überhaupt zu Abstoßungsreaktionen kommt. Diese Aussage ist von hoher Relevanz hinsichtlich der Effektivität der durchgeführten Immunsuppression.

2.2.1.3 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie stellt – wie unter Punkt *1.2.3.1* dargestellt – nach wie vor den Goldstandard zur Diagnose und Bewertung einer TVP dar.

Die standardmäßig bei allen Patienten postoperativ und dann jährlich durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen bilden die wichtigste Grundlage der Studie. Die in der

Koronarangiographie dokumentierten pathologischen Veränderungen an den Herzkranzgefäßen wurden ausgehend vom postoperativen Ausgangsbefund für jeden Patienten im Verlauf anhand eines speziellen Scores bewertet.

2.2.2 Der Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV) – Score

Die Bewertung der Herzkatheterergebnisse erfolgte anhand eines bereits etablierten, eigens für die Klassifikation des Ausmaßes einer Transplantatvaskulopathie entwickelten Scores. Dabei wird die Ausprägung der TVP in der linken Hauptstammarterie, in den proximalen 2/3 der LAD, RCX und RCA und deren funktionellen Endästen bewertet. Es werden Punkte in Abhängigkeit vom Stenosegrad der jeweiligen Gefäßabschnitte vergeben. Sind mehrere Gefäße befallen, werden diese Punkte zum Gesamtscore addiert.⁵

Scoring-System zur Beurteilung vaskulopathischer Veränderungen (CAV-Score)

Grad der Gefäßstenose	Linker Hauptstamm	proximale 2/3 LAD/RCX/RCA	Funktionelle Endäste
Normal	0	0	0
< 50 %	3	2	1
50% - 70%	6	4	2
70% - 90%	9	6	3
> 90%	12	8	4

nach⁵

Tabelle 6

Der Score bewertet den Schweregrad der TVP unter Berücksichtigung der Bedeutung des betroffenen Gefäßes und erlaubt somit den Vergleich verschiedener TVP-Patienten.

Anhand der Höhe des Scores lassen sich verschiedene Schweregrade der TVP abgrenzen:

Score	TVP-Grad
0	keine TVP
1-3	minimale TVP
4-7	leichte TVP
8-10	mäßige TVP
> 10	schwere TVP

nach ⁵ **Tabelle 7**

Die Bewertung der pathologischen Veränderungen im Herzkatheter mit Hilfe des CAV-Scores war einfach verblindet, da bei der Beurteilung der Befunde das immunsuppressive Regime des entsprechenden Patienten dem Bewerter nicht unmittelbar ersichtlich war.

2.3 Statistik

Die tabellarische Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Excel 2000, ebenso die Erstellung eines Teils der Grafiken. Die statistischen Berechnungen sowie die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 erstellt.

In die statistische Auswertung wurden - wie unter Punkt 2.1 beschrieben - sämtliche im Klinikum Großhadern von April 1994 bis Oktober 2001 orthotop herztransplantierten Patienten einbezogen, deren Nachbeobachtungszeitraum mehr als ein Jahr betrug.

Für die Analyse der Ergebnisse nach der Methode von Kaplan Meier wurde eine dichotomisierung (TVP ja/nein) durchgeführt. Das Auftreten einer TVP überhaupt in den verschiedenen Gruppen bzw. die völlige Freiheit von einer TVP wurde ausgewertet. Hierbei wurde jede neu aufgetretene angiographisch sichtbare Lumeneinengung (CAV-Score ≥ 1) als TVP gewertet.

Um die Unterschiede im Auftreten der TVP je nach Patientenkollektiv zu ermitteln wurde der Faktorvergleich mit dem Log Rank Test paarweise über die 4 Gruppen durchgeführt.

Für die Berechnung der Signifikanzen bei der Merkmalsverteilung zwischen den vier Gruppen wurde eine einfaktorielle ANOVA (einfache Varianzanalyse) verwendet.

Für die multivariate Analyse wurde eine Cox-Regression berechnet, in welcher die Zeit bis zur Entstehung einer TVP als abhängige Variable und die wesentlichen Risikofaktoren zur Entstehung einer TVP als Kovariaten eingesetzt wurden.

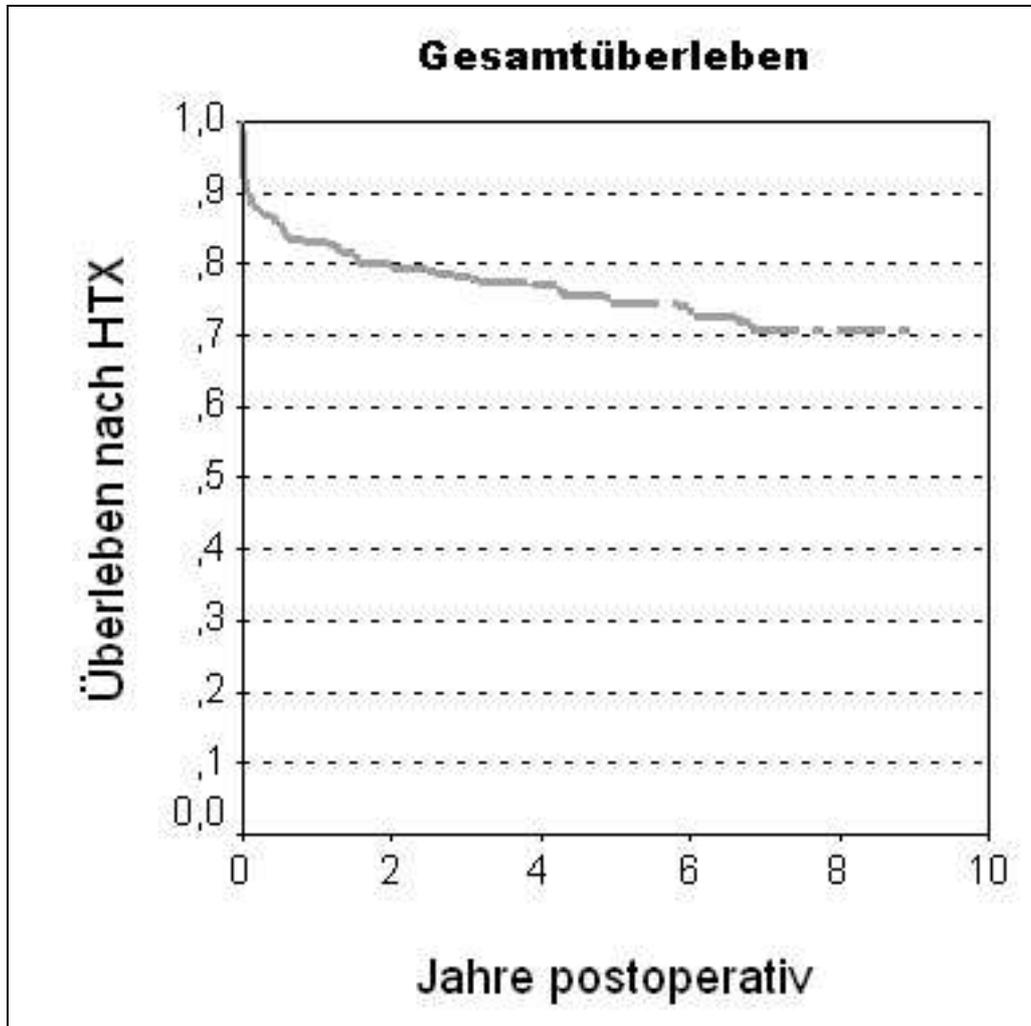
Für die durchgeführten Tests legten wir folgende Signifikanzniveaus fest:

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

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

3 Ergebnisse

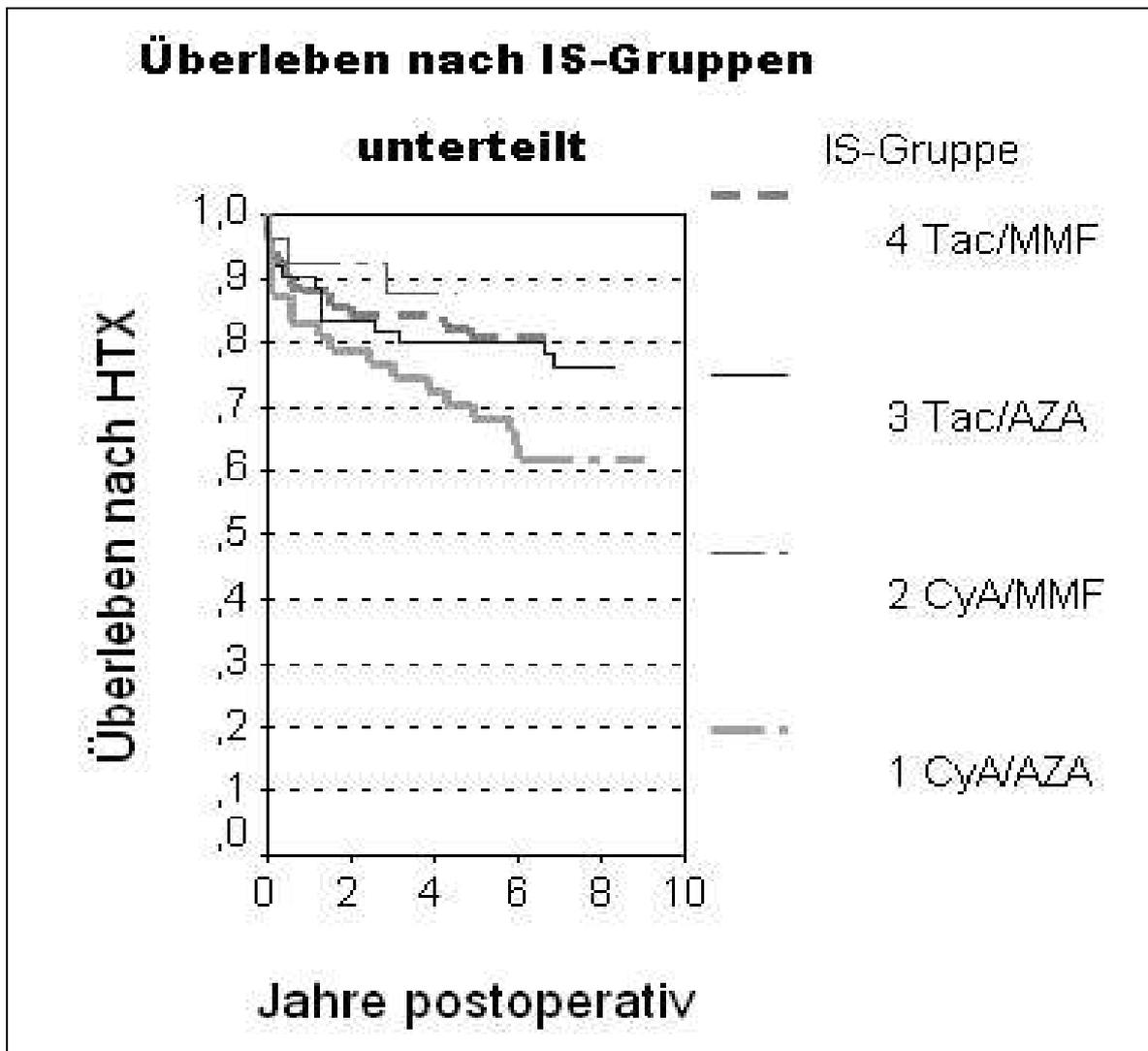
3.1 Überleben nach Herztransplantation insgesamt und nach Gruppen



Legende: — = Anteil aller noch lebenden herztransplantierten Patienten der Studie
Darstellung des Überlebens aller in der Studie eingeschlossenen Patienten.

Abbildung 21

Die Einjahresüberlebensrate für alle Transplantierten insgesamt liegt bei 83 %. Die Fünfjahres Überlebensrate beträgt 74 %.



Vergleich des Überlebens zwischen den vier gebildeten Studiengruppen.

Abbildung 22

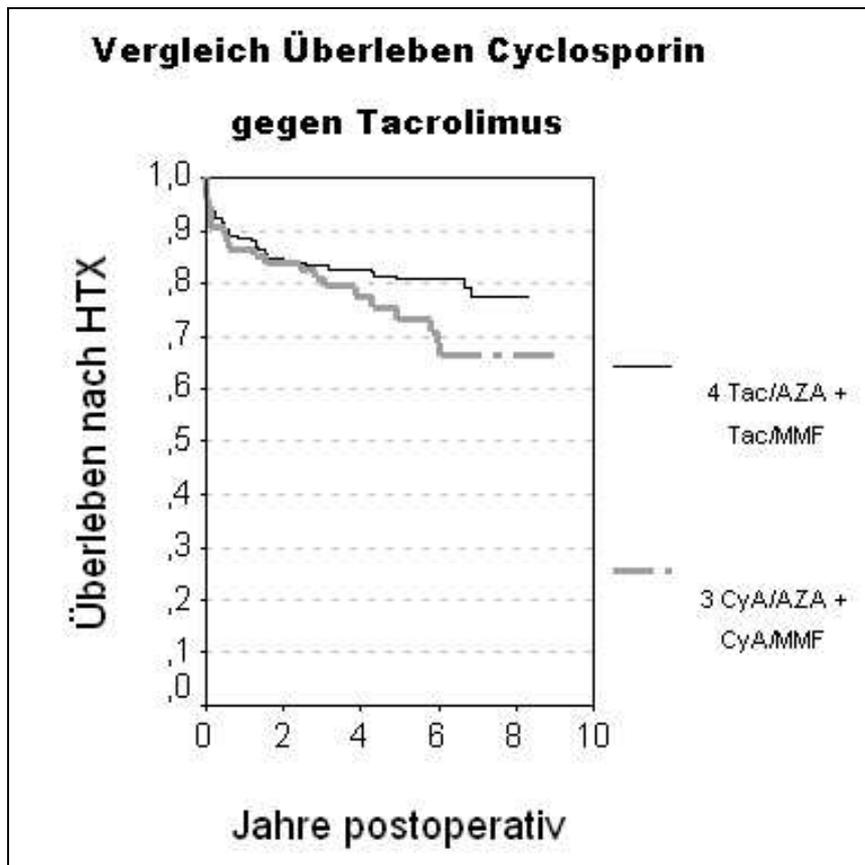
Bei der Analyse der einzelnen Immunsuppressionsgruppen zeigt sich, dass in Gruppe 1 (CyA/AZA) das Überleben nach einem Jahr bei 80 % und nach fünf Jahren bei 68 % liegt. In Gruppe 2 (CyA/MMF) bei 92 % nach einem und bei 88 % nach 5 Jahren. Bei Gruppe 3 (Tac/AZA) leben nach einem Jahr noch 90 % und nach fünf Jahren noch 80 %. In Gruppe 4 (Tac/MMF) leben nach einem Jahr noch 87 % und nach fünf Jahren noch 81 % der Patienten. Somit ergibt sich für die beiden MMF-Gruppen 2 und 4 ein günstigerer Langzeitverlauf, während Gruppe 1 deutlich schlechtere Ergebnisse aufweist. Dies zeigen auch die Signifikanzniveaus im Log Rank Test:

Log Rank Test paarweise über die Gruppen 1-4

IS-Gruppe	1 (CyA/AZA)	2 (CyA/MMF)	3 (Tac/AZA)
2 (CyA/MMF) (Signifikanzniveau)	2,00 (0,1569)	- -	- -
3 (Tac/AZA) (Signifikanzniveau)	2,55 (0,1105)	0,72 (0,3953)	- -
4 (Tac/MMF) (Signifikanzniveau)	4,96 (0,0259)*	0,39 (0,5304)	0,09 (0,7619)

* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

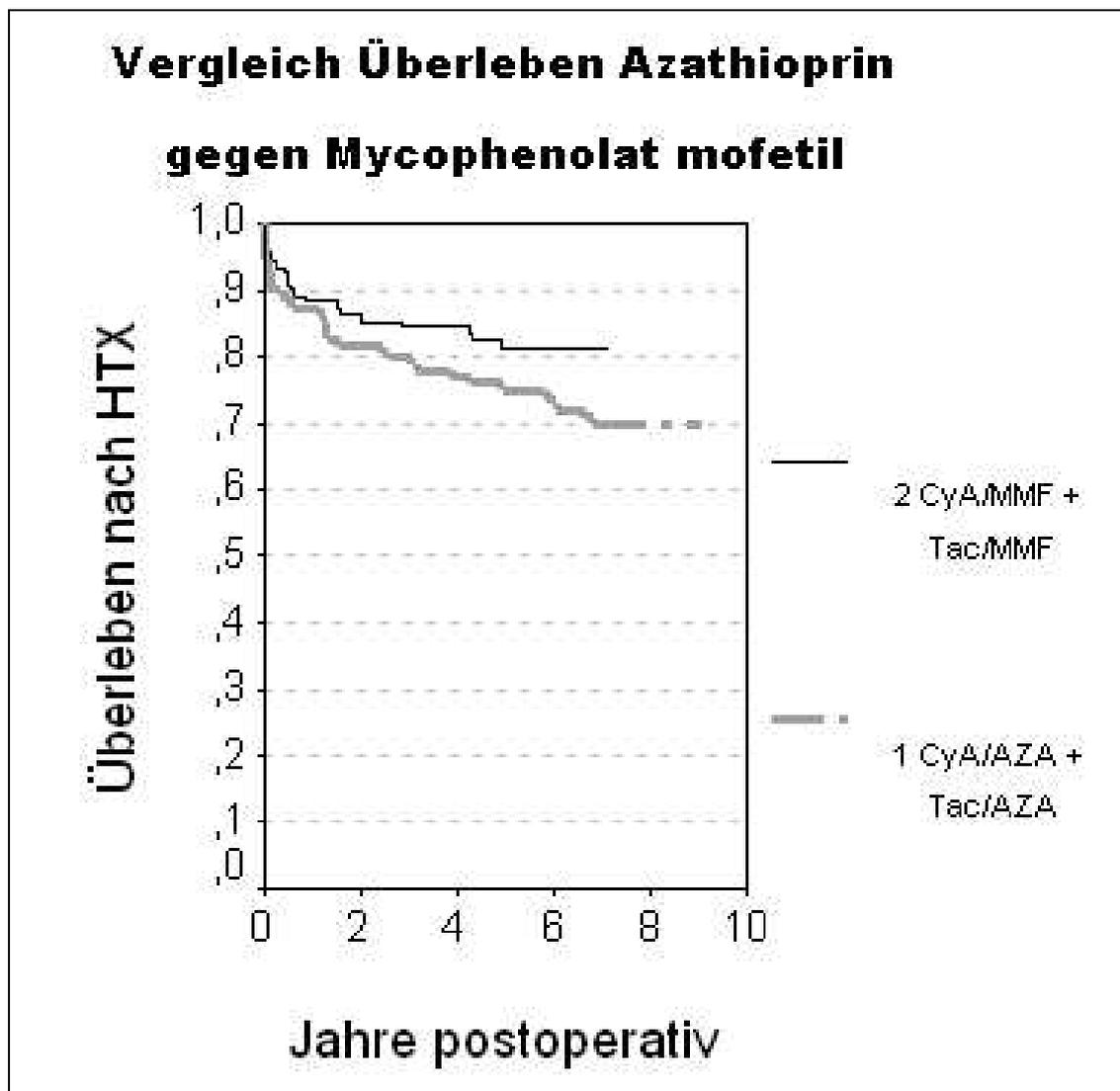
Tabelle 8



Vergleich des Überlebens zwischen den primären Immunsuppressivgruppen.

Vergleicht man wiederum die primären Immunsuppressiva miteinander, so zeigt sich in diesem Patientenkollektiv der Trend zu einem besseren Langzeitergebnis für die Gruppe, die Tacrolimus erhalten hat, gegenüber der Cyclosporin A Gruppe. Dieses Ergebnis fällt jedoch nicht signifikant aus.

Abbildung 23



Vergleich des Überlebens zwischen den sekundären Immunsuppressivgruppen.

Abbildung 24

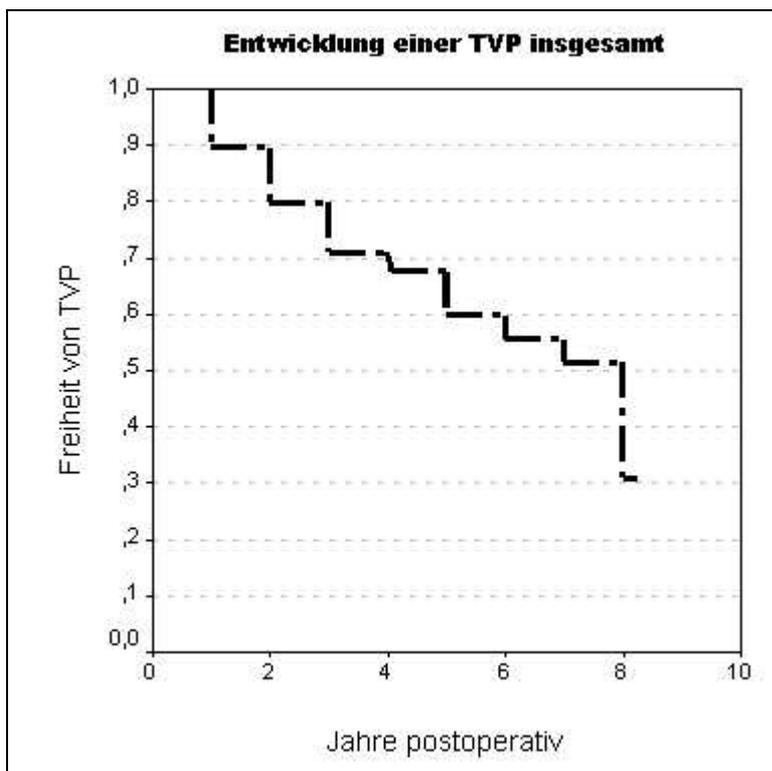
Ebenso besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen mit Mycophenolat mofetil und Azathioprin. Auch dieser ist jedoch nicht signifikant.

3.2 Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie

In den nachfolgenden Analysen wird der Nachweis einer Transplantatvaskulopathie in der Koronarangiographie unabhängig von der Höhe des CAV-Scores als Endpunkt gewertet, es sei denn die Berücksichtigung der Score-Höhe wird ausdrücklich erwähnt.

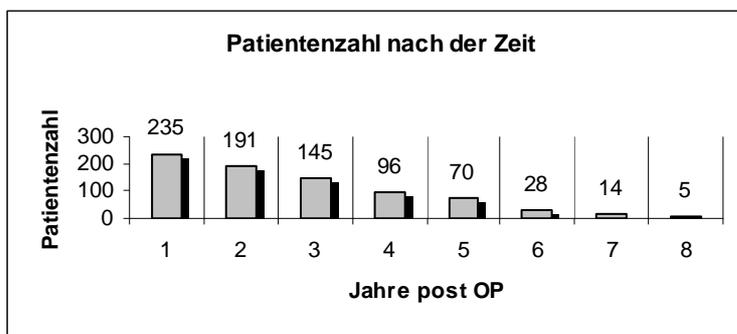
3.2.1 Entwicklung einer TVP insgesamt und nach Gruppen (graphisch)

3.2.1.1 Entwicklung einer TVP insgesamt



Legende: — = Anteil aller noch TVP-freien Patienten der Studie
 Darstellung der TVP-Freiheit aller in der Studie eingeschlossenen Patienten mit der Zeit. **Abbildung 25**

Betrachtet man die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie insgesamt, so liegt die Inzidenz bei etwa 5-10 % pro Jahr. Dieser Wert stimmt sehr gut mit den in der Literatur angegebenen Werten von ca. 5-10 % überein.²² Das treppenartige Aussehen der Kurven entsteht durch den festen Untersuchungs-rhythmus. Die Patienten werden immer im jährlichen Abstand koronarangiografiert.



Entwicklung der in die Studie eingehenden Patientenzahlen mit der Studienlänge **Abbildung 26**

3.2.1.2 Entwicklung einer TVP nach IS-Gruppen unterteilt

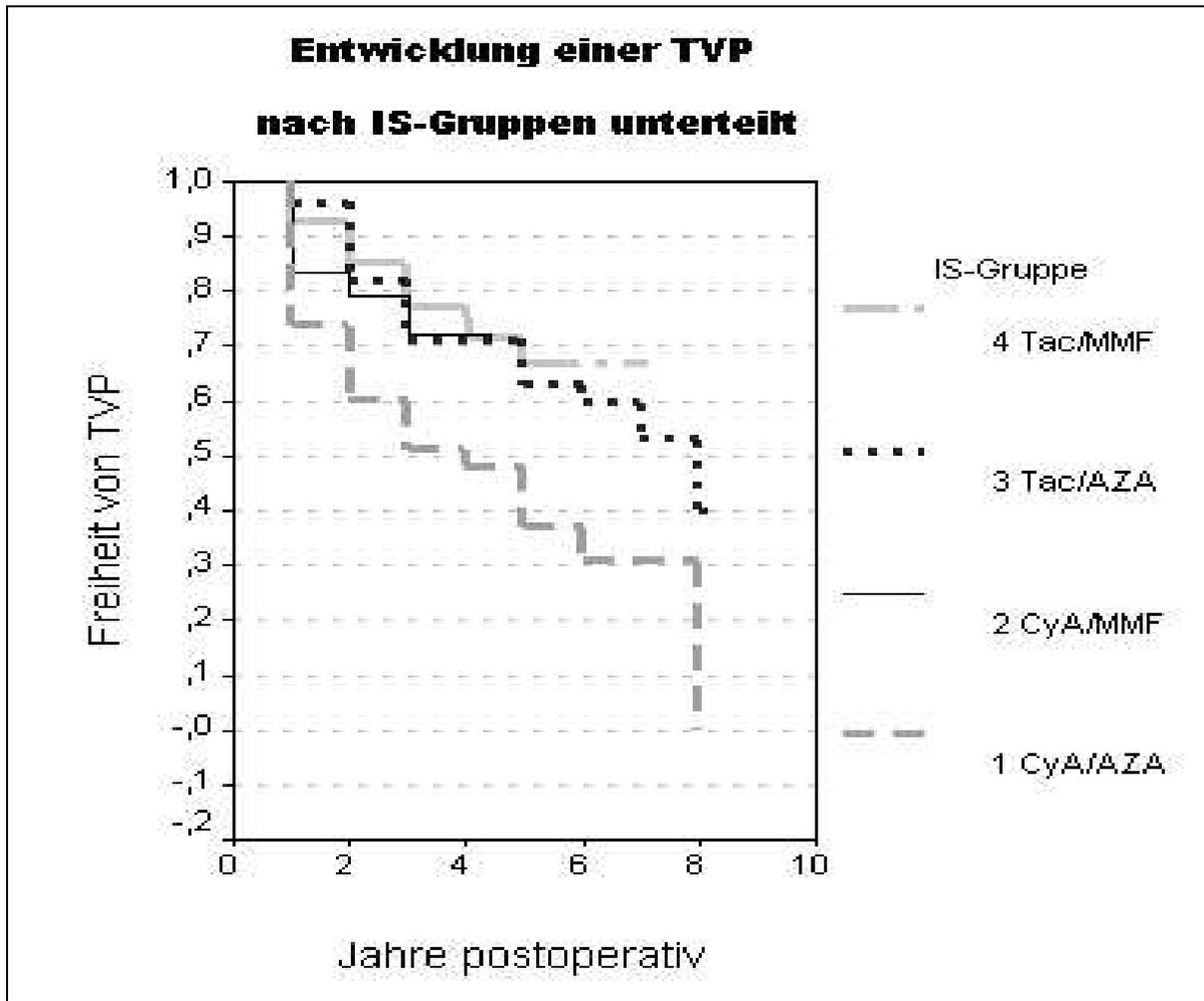


Abbildung 27

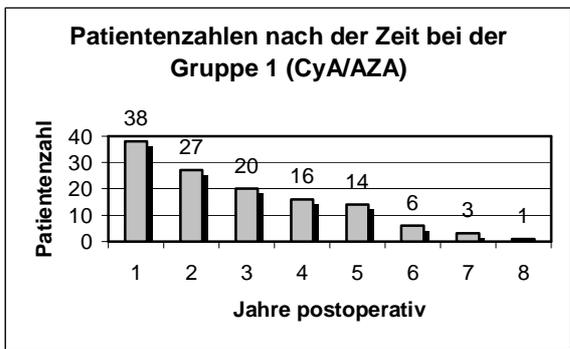


Abbildung 28

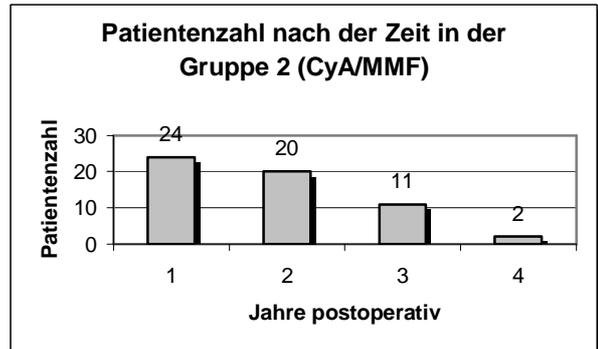


Abbildung 29

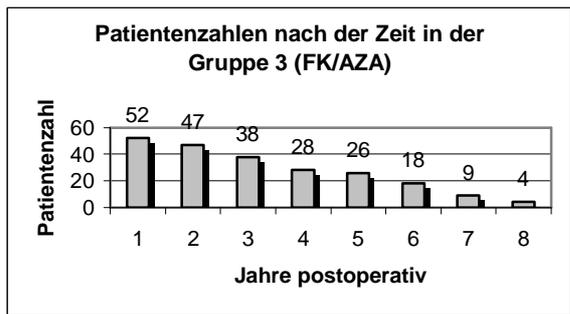


Abbildung 30

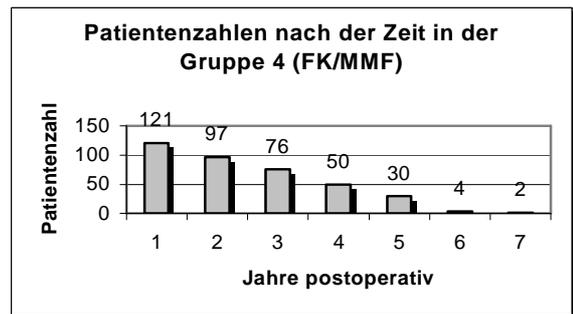


Abbildung 31

Zu den Abb. 27-31: Darstellung der TVP-Freiheit nach der Aufteilung in die vier Studiengruppen sowie des Verlaufs der in die Studie eingehenden Patientenzahlen je nach Gruppe mit der Zeit.

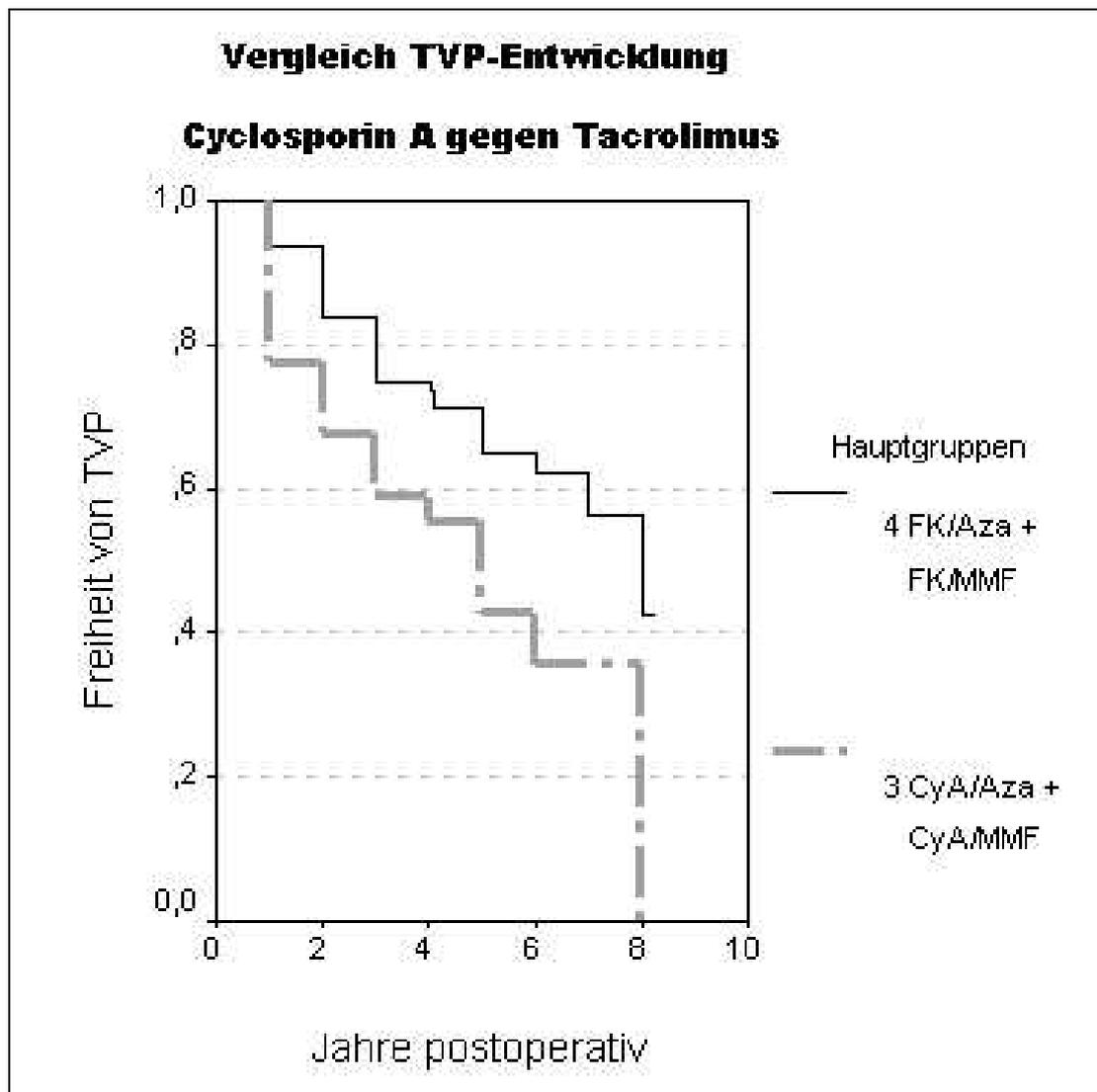
Bei der Analyse der verschiedenen Immunsuppressionsgruppen erkennt man deutliche Unterschiede.

In Gruppe 1 (CyA/AZA) tritt die TVP signifikant früher auf als in Gruppe 3 bzw. hoch signifikant früher als in Gruppe 4 (siehe **Tabelle 9**). Nach fünf Jahren sind nur noch 37 % der Patienten ohne nachweisbare relevante Gefäßveränderungen. Gruppe 2 (CyA/MMF) hat eine TVP-Freiheit von 72 % nach fünf Jahren, Gruppe 3 (Tac/AZA) von 63 % und Gruppe 4 (Tac/MMF) von 67 %.

Somit lässt sich feststellen, dass in Gruppe 1 deutlich schlechtere Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung einer Vaskulopathie erzielt werden als in den übrigen Gruppen.

3.2.1.3 Entwicklung einer TVP nach primären Immunsuppressiva unterteilt

Im Folgenden werden die übergeordneten Immunsuppressiva in zwei Gruppen zusammengefasst und verglichen. Dies beinhaltet eine zwar „künstliche“ Fallzahlerhöhung jeweils für die beiden zu vergleichenden Gruppen, ermöglicht jedoch eine gute Veranschaulichung der TVP-Entwicklung in den Haupt- bzw. Nebengruppen. Die hier durch eine einfache Varianzanalyse ermittelten Signifikanzen stützen die im Anschluß in der Multivarianzanalyse gefundenen Trends bzw. Signifikanzen.



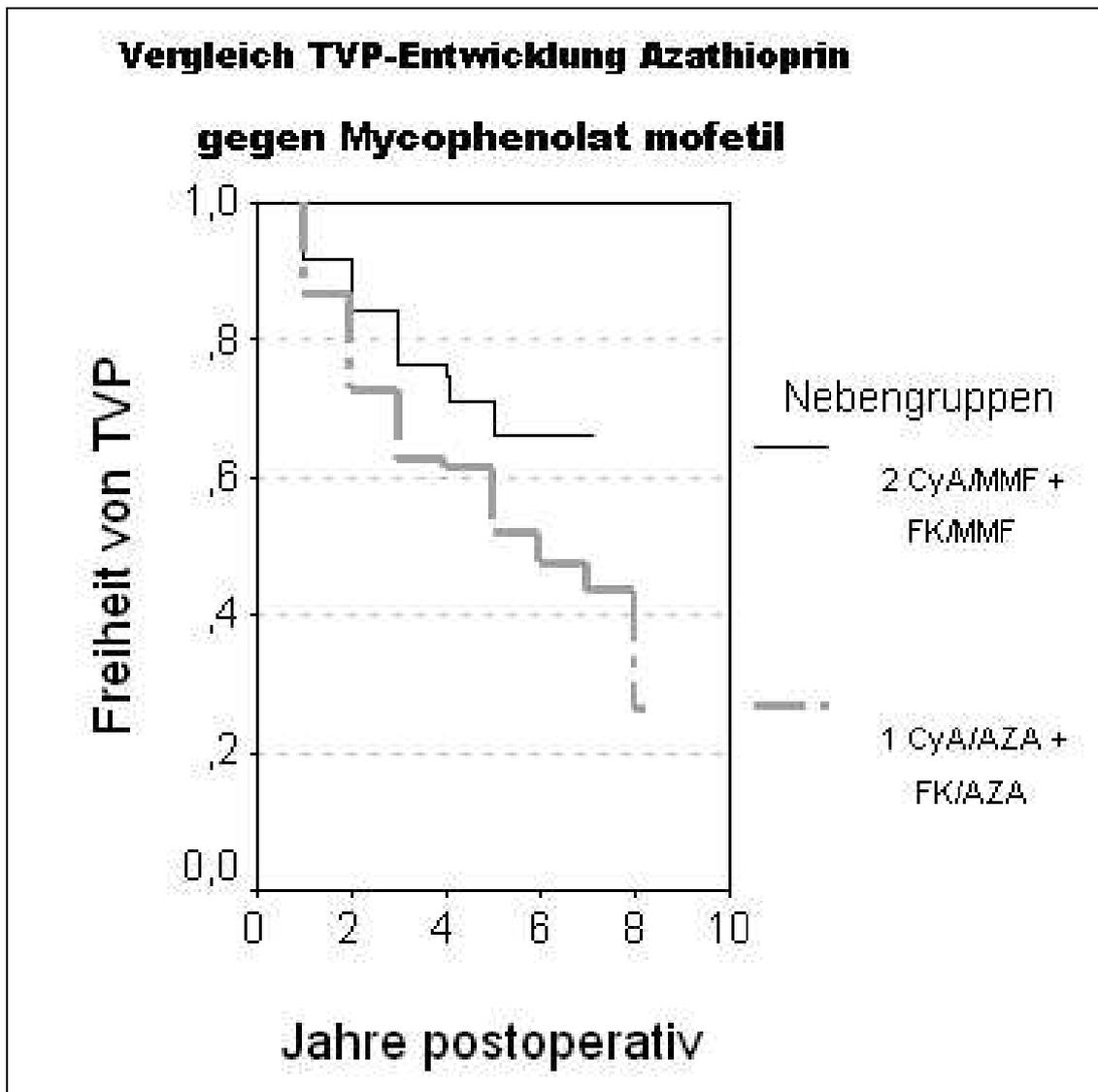
p = 0,0010**

Abbildung 32

Veranschaulichender Vergleich der Hauptgruppen Cyclosporin und Tacrolimus bezüglich der Entwicklung einer TVP. Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem Log Rank Test (s. Tab. 10)

Beim direkten Vergleich der primären Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus (FK) zeigt sich eine Divergenz der Kurven mit einem besseren Verlauf in der Tacrolimusgruppe.

Die Tatsache, dass in der Cyclosporin-Gruppe alle Patienten am Ende des Untersuchungszeitraumes eine TVP entwickelt haben erscheint zunächst womöglich unplausibel. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass mit der Zeit die Zahl der beobachteten Patienten sinkt, während die TVP-Rate steigt. Somit fällt die „Freiheit von TVP“ in der CyA-Gruppe auf 0, da der einzige Patient mit vollen acht Jahren Follow-up eine TVP entwickelte.



p = 0,0243*

Abbildung 33

Veranschaulichender Vergleich der Nebengruppen Mycophenolat mofetil und Azathioprin bezüglich der Entwicklung einer TVP. Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem Log Rank Test (s. Tab. 11)

Wie schon beim Gruppenvergleich in **Abbildung 32**, lässt sich auch bei der Gegenüberstellung der sekundären Immunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat mofetil

eine unterschiedliche Kurvenentwicklung feststellen. Hier zeigt sich die Behandlung mit Mycophenolat mofetil als die vorteilhaftere Therapie gegenüber dem Azathioprin bezüglich des Auftretens einer TVP (vergleiche **Abbildung 33**).

3.2.2 Entwicklung einer TVP nach Gruppen (Log Rank Test)

3.2.2.1 Vergleich der vier gebildeten Gruppen hinsichtlich der Entwicklung einer TVP

Log Rank Test paarweise über die Gruppen 1-4

IS-Gruppe	1 (CyA/AZA)	2 (CyA/MMF)	3 (Tac/AZA)
2 (CyA/MMF) (Signifikanzniveau)	2,48 (0,1153)	- -	- -
3 (Tac/AZA) (Signifikanzniveau)	7,90 (0,0050)*	0,04 (0,8462)	- -
4 (Tac/MMF) (Signifikanzniveau)	12,80 (0,0002)**	0,40 (0,4698)	0,27 (0,5366)
* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ** = hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen			

Tabelle 9

Der Log Rank Test zeigt den Unterschied in der Entwicklung der TVP auf. Ist dieser signifikant, bedeutet dies, dass eine der beiden verglichenen Gruppen einen besseren Langzeitverlauf hat als die andere.

Ergebnis: Wie sich aus **Abbildung 27** bereits abschätzen lässt, zeigen die Gruppen 3 und 4 bezüglich der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie signifikant bzw. hoch signifikant bessere Ergebnisse, als die Gruppe 1.

3.2.2.2 Vergleich der zwei Obergruppen hinsichtlich der Entwicklung einer TVP

Wie unter Punkt 3.2.1.3 bereits dargelegt, wird nachfolgend ein veranschaulichender Vergleich der Übergruppen durch Zusammenführen der Untergruppen zur Fallzahlerhöhung durchgeführt.

***Log Rank Test für die primären Immunsuppressiva
Cyclosporin A (Gruppe 3) gegen Tacrolimus (Gruppe 4)***

IS-Gruppe	3 (CyA/AZA + CyA/MMF)
4 (Tac/AZA + Tac/MMF)	10,92
(Signifikanzniveau)	(0,0010)**
** = hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	

Tabelle 10

***Log Rank Test für die sekundären Immunsuppressiva
Azathioprin (Gruppe 1) gegen Mycophenolat mofetil
(Gruppe 2)***

IS-Gruppe	1 (CyA/AZA + Tac/AZA)
2 (CyA/MMF + Tac/MMF)	5,07
(Signifikanzniveau)	(0,0243)*
* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	

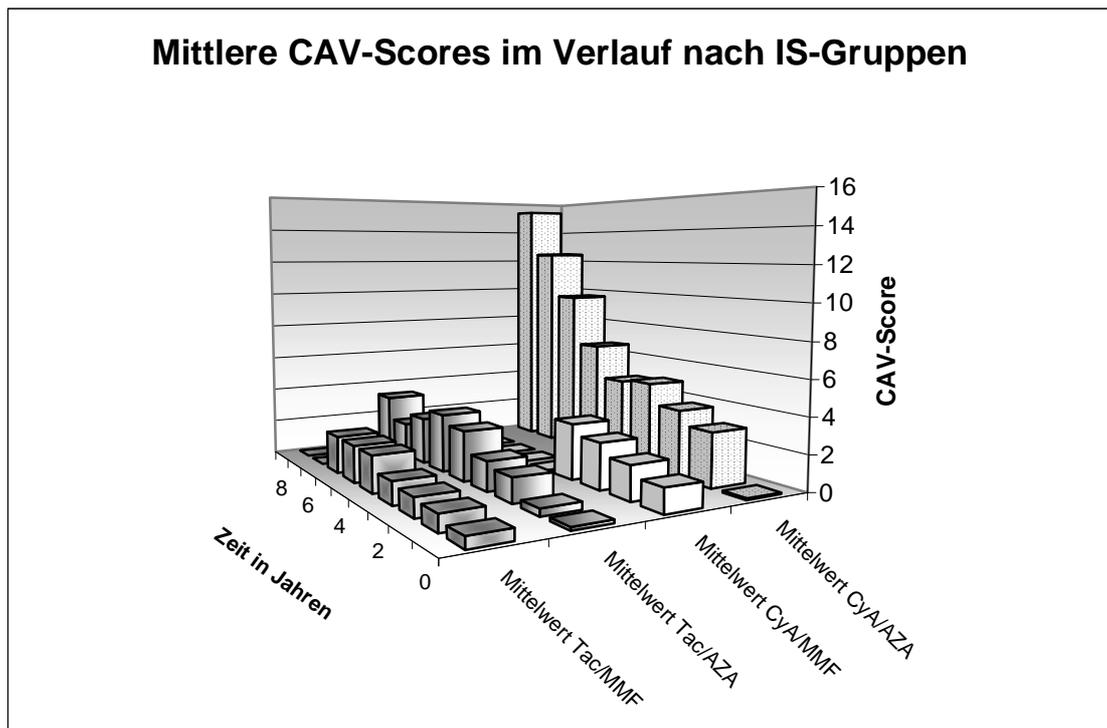
Tabelle 11

Wie schon beim Vergleich der einzelnen Gruppen mit dem Log Rank Test in **Tabelle 9**, so gilt auch hier ein signifikanter Unterschied als Nachweis eines besseren Ergebnisses einer Gruppe.

Ergebnisse: Bei der Analyse der primären Immunsuppressiva Cyclosporin A gegen Tacrolimus lässt sich ein deutlicher Unterschied in der TVP-Entwicklung feststellen, der im Log Rank Test hoch signifikant ausfällt ($p = 0,0010$). Wie schon in **Abbildung 32** zu erkennen, hat die Tacrolimusgruppe offenbar einen besseren Verlauf.

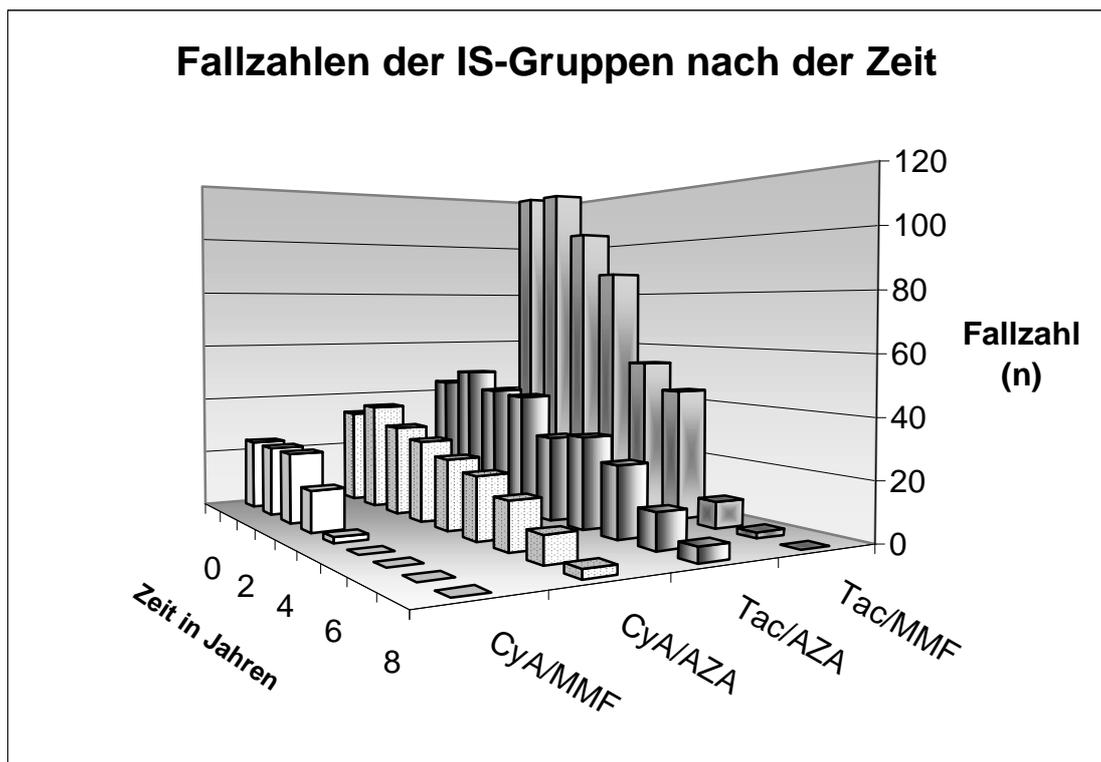
Ebenso zeigt der direkte Vergleich von Azathioprin gegen Mycophenolat mofetil in dieser Form der Umgruppierung signifikante Unterschiede auf ($p = 0,0243$). Somit Unterstützt dieser Test die Aussage von **Abbildung 33**, in der die Mycophenolat mofetil-Gruppe sich hinsichtlich der TVP-Entwicklung der Azathioprin-Gruppe überlegen zeigt.

3.2.3 Vergleich der mittleren CAV-Scores zwischen den Gruppen über die Zeit



Darstellung des Verlaufs der durchschnittlichen CAV-Scores je nach Immunsuppressionsgruppe im Verlauf über den gesamten Studienzeitraum.

Abbildung 34



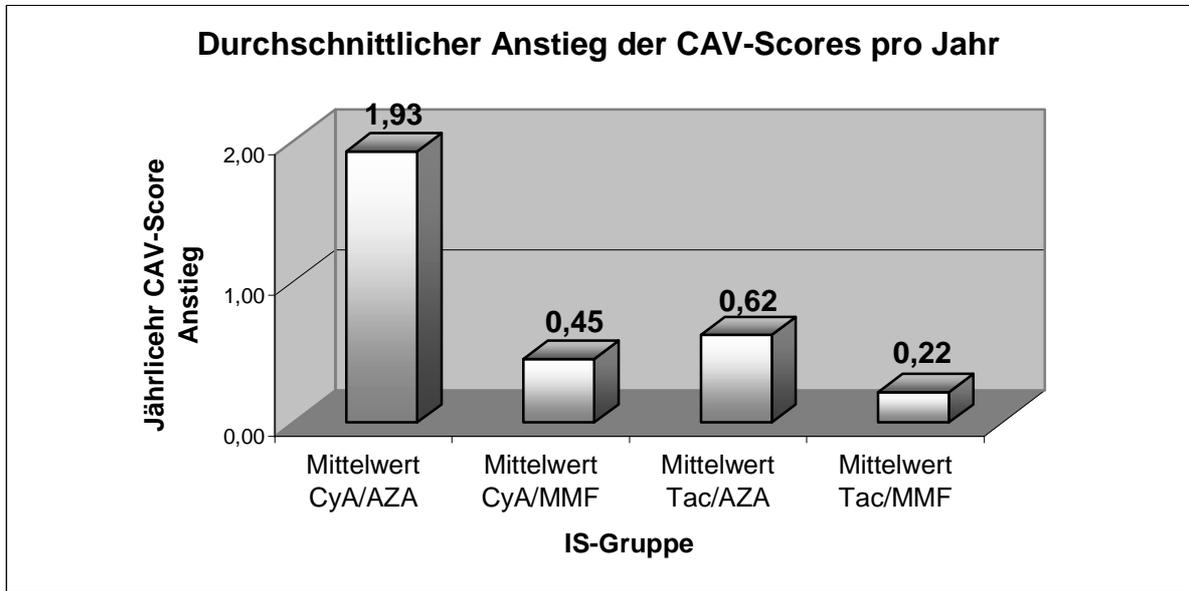
Darstellung der Fallzahlen für jedes Jahr der Studie je nach Immunsuppressionsgruppe.

Abbildung 35

Ergebnis: In der **Abbildung 34** lässt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen den vier Therapieschemata erkennen. Das Diagramm gibt hier nicht nur die Verteilung wieder, bei welcher Medikamentenkombination eine TVP überhaupt auftritt, sondern es zeigt auch anhand des CAV-Scores die Ausprägung der Gefäßveränderungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die Darstellung des Ausmaßes der Krankheit im Verlauf erlaubt es nun auch eine klare Aussage zur Progredienz der Vaskulopathie zu machen.

Es lässt sich feststellen, dass zunächst zum Ausgangszeitpunkt 0 (entspricht dem direkt postoperativem Ausgangsbefund) eine leichte Ungleichheit besteht. Diese lässt keinen Rückschluss auf die Medikamente zu. Jedoch haben somit die beiden Gruppen CyA/MMF und Tac/MMF möglicherweise geringfügig schlechtere Ausgangsbedingungen, da dort bereits bei einigen Patienten eine in der Koronarangiographie sichtbare Gefäßverkalkung antransplantiert wurde. Allerdings scheint eine vorbestehende koronare Gefäßerkrankung keinen negativen Einfluss im Sinne einer Beschleunigung der Entwicklung einer TVP zu haben.¹² Die Auswirkungen auf die späte TVP sind aber nicht hinreichend geklärt.⁴³

Im Weiteren lässt sich in der Gruppe CyA/AZA die stärkste Progredienz im zeitlichen Verlauf feststellen. In **Abbildung 36** sind die durchschnittlichen Werte der jährlichen Zunahme im CAV-Score dargestellt. Sie unterstreichen die in **Abbildung 34** dargestellte Aussage.



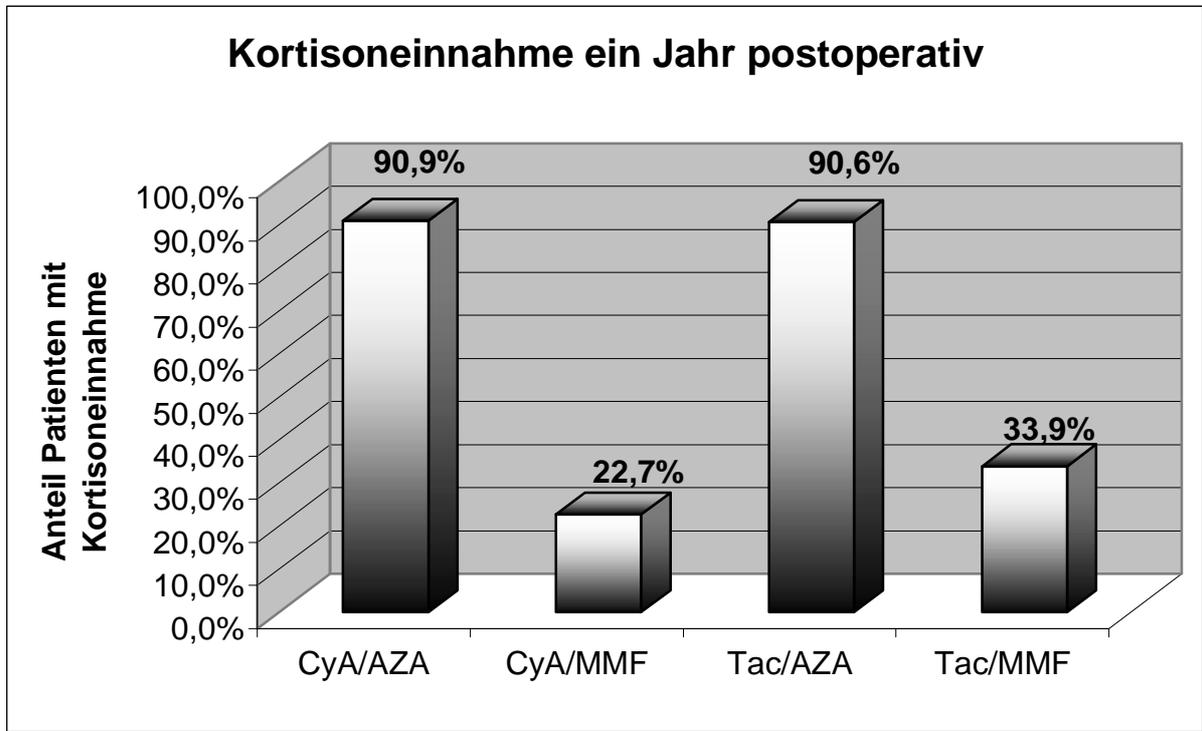
Darstellung des durchschnittlichen jährlichen TVP-Progresses je nach Immunsuppressionsgruppe

Abbildung 36

Somit haben die beiden Gruppen mit Azathioprin offenbar eine stärkere und schnellere Zunahme der Gefäßschädigungen als die beiden Gruppen mit Mycophenolat mofetil.

(Für die Berechnung des durchschnittlichen Anstieges wurden fallende mittlere CAV-Scores (wie in Gruppe 3 (Tac/AZA) ab Jahr 6) nicht berücksichtigt, da diese durch Interventionen bzw. Versterben von Patienten begründet sind).

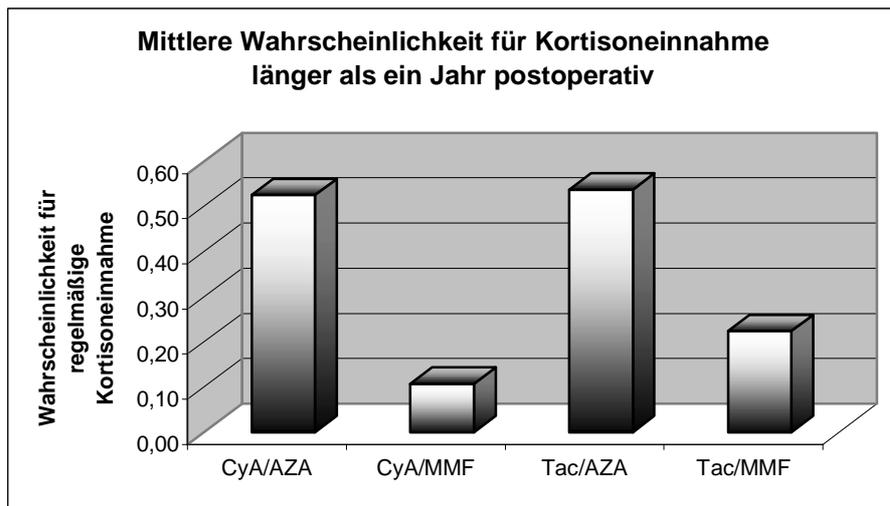
3.2.4 Vergleich der Kortisoneinnahme in den verschiedenen Gruppen



Darstellung des Patientenanteils, der ein Jahr post HTx noch Kortisongaben benötigte.
Aufteilung nach Immunsuppressionsgruppen

Abbildung 37

Die Kortisoneinnahme ist ein wesentlicher Faktor bei der Immunsuppression und stellt zugleich einen Indikator für die Potenz der immunsuppressiven Wirkung des weiteren Therapieregimes dar. Bei wiederholten Abstoßungsreaktionen kann das Kortison nicht nach sechs Monaten ausgeschlichen werden. Eine langdauernde zusätzliche parallele Einnahme von Kortison spricht für eine nicht hinreichend starke Unterdrückung des Abwehrsystems durch die beiden anderen Medikamente. Diese zu schwache Immunsuppression wirkt sich negativ im Sinne einer dadurch verstärkten TVP aus, sowie durch eine Verschlechterung des Gefäßstatus durch die zusätzlich erforderliche Kortisongabe an sich.^{22,85}



Darstellung der Wahrscheinlichkeit einer fortgesetzten Kortisoneinnahme über das erste Jahr post HTx hinaus. Aufteilung nach Immunsuppressionsgruppen.

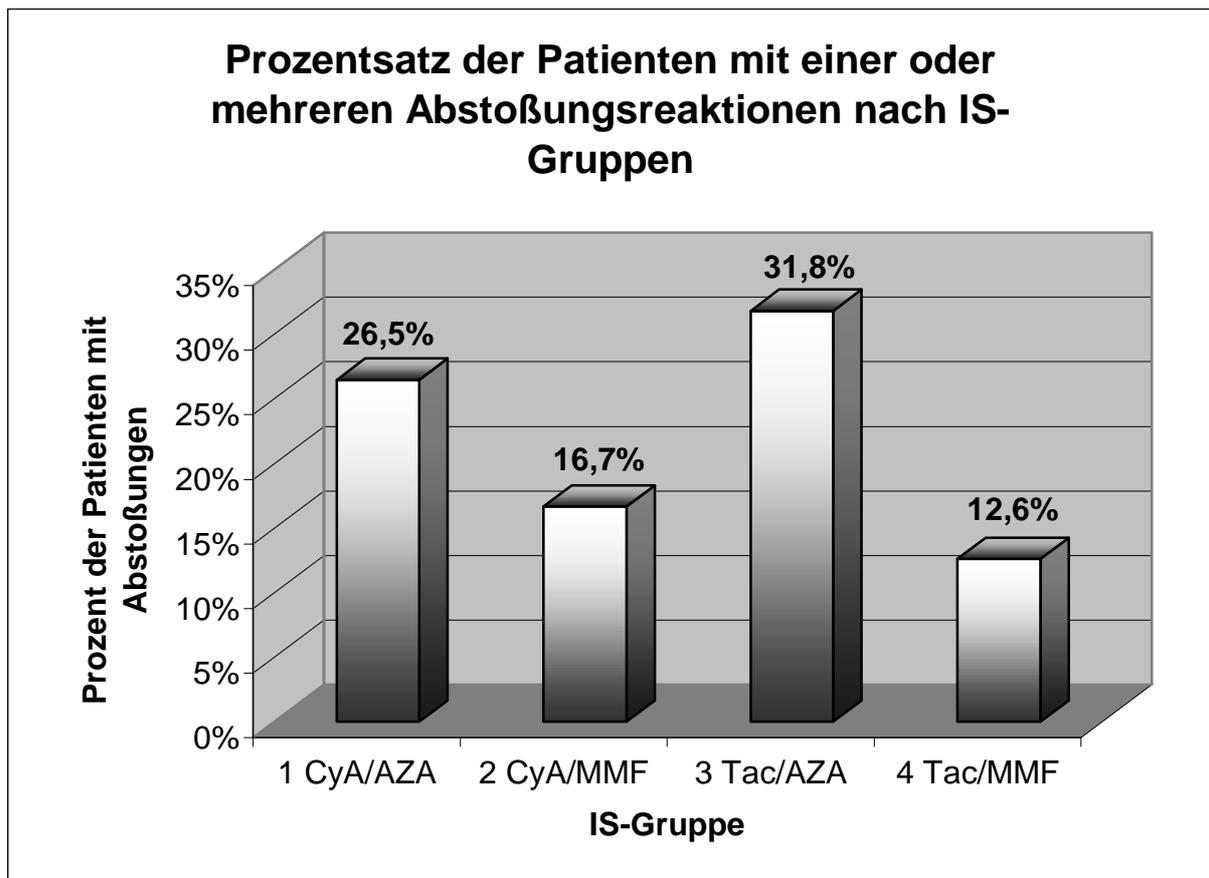
Abbildung 38

In **Abbildung 37** zeigt sich, dass in den mit Azathioprin therapierten Gruppen das Kortison bei weitem nicht so konsequent ausgeschlichen werden kann, wie dies in den Gruppen mit MMF der Fall ist. **Abbildung 38** stellt die gemittelte Wahrscheinlichkeit dar, mit der ein Patient in der Zeit nach dem ersten postoperativen Jahr Kortison kontinuierlich einnehmen muss. Es zeigt sich das deutlich schnellere Absetzen des Kortisons und somit eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Langzeitkortisontherapie bei den mit Mycophenolat mofetil behandelten Patienten.

3.2.5 Abstoßungsreaktionen nach Gruppen aufgeteilt

Die Abstoßungsreaktionen wurden anhand von Endomyokardbiopsien festgestellt. Dabei wurde der Grad der Abstoßung nach der Einteilung entsprechend der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) von Grad 0 (keine Abstoßung) bis Grad 4 (schwere, akute Abstoßung) bewertet.

Lagen bei einem Patienten klinische Symptome für eine Abstoßung vor, sowie eine mindestens mit Grad 1B bewertete Endomyokardbiopsie, so wurde dies als Abstoßungsreaktion behandelt.



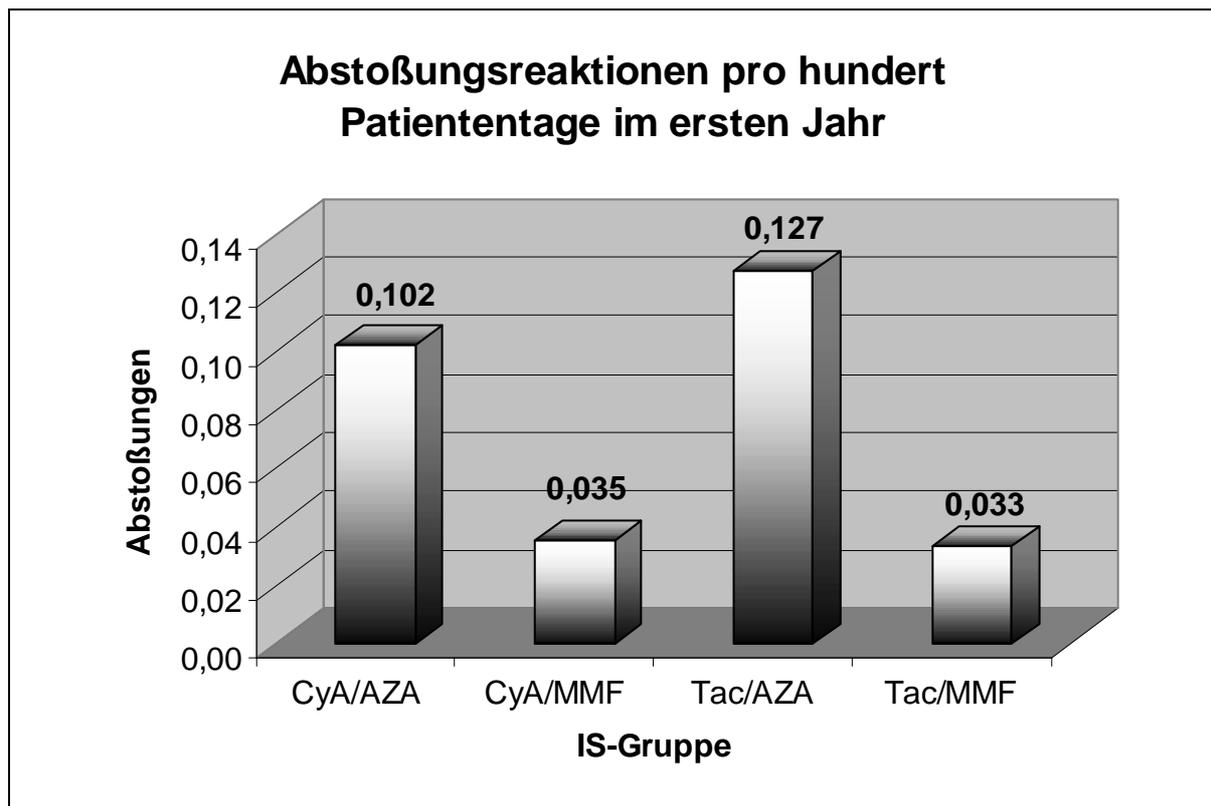
p = 0,031*

Dargestellt ist der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen bezüglich des Auftretens von Abstoßungsreaktionen über den gesamten Studienzeitraum.

Die Signifikanzberechnung erfolgte mittels einfaktorieller ANOVA.

Abbildung 39

Ergebnis: Unter der Kombination CyA/AZA traten 59 % mehr Abstoßungen auf als bei der Kombination CyA/MMF. Mit Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum fällt der Unterschied noch deutlicher aus. Hier traten mit 152 % 2,5 mal mehr Abstoßungen in der Kombination mit Azathioprin auf, als mit Mycophenolat mofetil.



p = 0,003*

Dargestellt ist der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen bezüglich der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen im ersten Studienjahr. Die Signifikanzberechnung erfolgte mittels einfaktorieller ANOVA.

Abbildung 40

Bei der Analyse der Anzahl der Abstoßungen pro 100 Patiententage wird die Aussage aus **Abbildung 39** bestätigt. In Kombination mit Azathioprin weisen die Hauptimmunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus einen geringen Unterschied von 0,025 Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage auf, während sie bei der Kombination mit MMF nur eine minimale Differenz von 0,002 aufzeigen. MMF ist dem Azathioprin wiederum deutlich überlegen. So treten 191 % mehr Abstoßungen pro 100 Patiententage in der Kombination CyA/AZA auf als bei CyA/MMF und 285 % mehr Abstoßungen in der Kombination Tac/AZA als bei Tac/MMF.

3.3 Vergleich von TVP-relevanten Eigenschaften zwischen den Gruppen

Die unter Punkt 2.2.2 bereits erwähnten bekannten Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer TVP relevant sind, beeinflussen die Ergebnisse der Datenauswertung ebenso, wie das hier zu untersuchende Merkmal, die Immunsuppression. Daher ist es wichtig, unvermeidliche Verfälschungen der Studie so gering wie möglich zu halten. Bei der relativ großen Anzahl an untersuchten Patienten verteilen sich die meisten Faktoren gleichmäßig in allen Gruppen. Somit bleibt die Aussagekraft der Studie hoch.

3.3.1 Vergleich der Gruppen 1-4

Vergleichsvariablen	Immunsuppressionsgruppe					Signifikanz	
	1 CyA/AZA	2 CyA/MMF	3 Tac/AZA	4 Tac/MMF	Insgesamt		
Spenderherzen die über 55 Jahre alt waren	2,6%	12,0%	8,9%	14,0%	10,9%	0,246	
Patienten mit einer kalten Ischämiezeit > 240 Minuten	14,9%	15,4%	18,0%	32,1%	24,4%	0,026*	
Durchschnittliche kalte Ischämiezeit in Minuten	192,2	206,2	205,1	209,1	205,0	0,325	
Männeranteil	89,4%	76,9%	75,4%	83,3%	82,0%	0,249	
Diabetiker	27,8%	16,7%	16,4%	18,9%	19,4%	0,562	
Patienten die überhaupt eine Abstoßungsreaktion zeigten	26,5%	16,7%	31,8%	12,6%	19,2%	0,031*	
Anzahl der Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage im 1. Jahr	0,102	0,035	0,127	0,033	0,064	0,003*	
Anzahl therapierter Infektionen pro Patient im ersten Jahr	0,84	0,62	0,96	0,72	0,78	0,137	
Patienten die überhaupt eine TVP entwickelten	63,2%	25,0%	38,5%	24,0%	33,6%	< 0,01**	
Grund- erkrankung	DCM	56,4 %	61,5 %	60,3 %	59,9 %	59,6 %	0,974
	sonstige	43,6 %	38,5 %	39,7 %	40,1 %	40,4 %	
Durchschnittliches Spenderalter (Jahre)	34,9	40,5	33,1	37,0	36,2	0,104	
Durchschnittliches Empfängeralter (Jahre)	52,5	55,0	49,1	51,4	51,4	0,189	
Durchschnittliche Empfängergröße in cm	172,4	172,3	171,5	174,8	173,5	-	
Durchschnittliche Spendergröße in cm	174,8	172,9	167,8	174,7	173,7	-	
Durchschnittliche Höhe des Spendernatriums	148,0	147,0	150,1	149,2	149,2	0,836	
Durchschnittlicher systol. RR 1 Monat post HTX	130,0	134,0	130,3	129,8	130,4	0,606	
Durchschnittlicher diastol. RR 1 Monat post HTX	78,9	79,8	81,1	80,1	80,1	0,743	
Durchschnittliches Gesamtcholesterin	199,4	185,8	198,7	177,9	186,1	0,015*	

Legende s. Folgeseite

Tabelle 12

zu Tabelle 12:

Dargestellt sind die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVP und ihre Verteilung innerhalb der vier Gruppen sowie, ebenfalls nach Gruppen aufgeteilt, die prozentualen Anteile der Patienten, welche überhaupt eine TVP entwickelten. Zur Berechnung der Unterschiede wurde eine univariate Varianzanalyse für multiple Gruppenvergleiche (ANOVA) durchgeführt.

In **Tabelle 12** ist die Merkmalsverteilung zwischen den Gruppen dargestellt.

Die Berechnung der Signifikanzniveaus erfolgte auch hier mittels einfacher Varianzanalyse. Besteht kein signifikanter Unterschied zeigt dies an, dass das untersuchte Merkmal zwischen den vier Gruppen zufällig verteilt ist, wie es optimaler Weise sein sollte. Wenn bei Vergleichsfaktoren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auftreten, liegt dies entweder in Weiterentwicklungen und Veränderungen im Laufe des Beobachtungszeitraumes begründet oder sind auf die in dieser Studie untersuchten Zusammenhänge zurückzuführen. So ist der Anteil an Patienten die mit den älteren Medikamenten (CyA/AZA) behandelt wurden zum Beginn des Beobachtungszeitraumes relativ zu den neueren Medikamenten höher. Daraus ergibt sich auch ein relativ niedrigerer Anteil an Spenderherzen über 55 Jahre, da früher die Spender- und Empfängerkriterien noch wesentlich strenger waren als heute.

Die deutlichen Unterschiede bei den Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage sowie bei der generellen Entwicklung einer TVP deuten einen Trend zugunsten des Mycophenolat mofetil gegenüber dem Azathioprin an.

Bei gruppenbezogenen Betrachtung der Anteile der Patienten welche überhaupt eine TVP entwickeln, lässt sich ein hoch signifikanter Unterschied feststellen. Dies zeigt, dass die TVP-Entwicklung von der gewählten Medikamentenkombination abhängt.

Bei dem Vergleich von Spender- und Empfängergröße wurden keine Signifikanzen berechnet, da diese Werte das gute Übereinstimmen von Spender und Empfänger in den Gruppen illustrieren soll.

Die übrigen Merkmale werden in der Diskussion besprochen bzw. unterscheiden sich nicht signifikant und zeigen somit die Ausgewogenheit der Gruppen.

3.3.1.1 Direkter Vergleich einiger ermittelter Werte mit und ohne Diabetespatienten

Werte unter Einschluss aller Patienten (n=289)

Vergleichsvariablen	Immunsuppressionsgruppe					Signifikanz
	1 CyA/AZA	2 CyA/MMF	3 Tac/AZA	4 Tac/MMF	Insgesamt	
Patienten die überhaupt eine TVP entwickelten	63,2 %	25,0 %	38,5 %	24,0 %	33,6 %	0,0000669**
Anzahl therapierter Infektionen pro Patient im ersten Jahr	0,84	0,62	0,96	0,72	0,78	0,137
5-Jahres-Freiheit von TVP	36,8 %	72,0 %	62,9 %	67,0 %	59,9 %	0,034*

Tabelle 13

Werte unter Ausschluss aller Patienten mit Diabetes (n=241)

Vergleichsvariablen	Immunsuppressionsgruppe					Signifikanz
	1 CyA/AZA	2 CyA/MMF	3 Tac/AZA	4 Tac/MMF	Insgesamt	
Patienten die überhaupt eine TVP entwickelten	59,0 %	30,0 %	36,0 %	18,0 %	30,0 %	0,000218**
Anzahl therapierter Infektionen pro Patient im ersten Jahr	0,83	0,53	0,93	0,70	0,76	0,156
5-Jahres-Freiheit von TVP	38,6 %	64,3 %	64,0 %	79,6 %	64,9 %	0,014*

Tabelle 14

Beim Vergleich der TVP-Entwicklung mit bzw. ohne Diabetiker nimmt bei letzteren die TVP-Inzidenz zu, mit Ausnahme der Gruppe 2. Hier kommt es zu einem relativen Anstieg der TVP-Entwicklung, da in dieser Gruppe kein einziger Diabetiker eine TVP entwickelte, sondern nur Patienten, die keinen Diabetes hatten. Somit reduzierte sich die Gesamtzahl der Patienten bei unveränderter TVP-Patientenzahl.

Der Unterschied zwischen den vier Immunsuppressionsgruppen blieb jedoch unverändert hoch signifikant.

Bei der Fünfjahresfreiheit von TVP zeigt sich bei der diabetikerfreien Auswertung nach wie vor ein signifikantes Ergebnis mit noch deutlicherem Vorteil für die Patienten der Gruppe 4 (Tac/MMF). Das scheinbar schlechtere Ergebnis der Gruppe 2 (CyA/MMF) liegt wiederum in dem oben erklärten nur relativen Anstieg der TVP.

Die Anzahl therapierter Infektionen sank in allen Gruppen leicht ab. Es ergab sich hierbei keine Veränderung bezüglich der Verteilung zwischen den Gruppen.

3.3.2 Vergleich der Untergruppen CyA vs. Tac und AZA vs. MMF

Immunsuppressionsgruppe

Vergleichsvariablen	Immunsuppressionsgruppe						
	1 CyA/AZA + Tac/AZA	2 CyA/MMF + Tac/MMF	Signi- fikanz	3 CyA/AZA + CyA/MMF	4 Tac/AZA + Tac/MMF	Signi- fikanz	Insg.
Spenderherzen die über 55 Jahre alt waren	6,4%	13,7%	0,073*	6,3%	12,5%	0,178	10,9%
Patienten mit einer kalten Ischämiezeit > 240 Minuten	16,7%	29,4%	0,016*	15,1%	27,8%	0,031*	24,4%
Durchschnittliche kalte Ischämiezeit in Minuten	199,50	208,63	0,171	197,19	207,86	0,147	204,99
Männeranteil	81,5%	82,2%	0,880	84,9%	80,8%	0,436	81,9%
Diabetiker	20,9%	18,7%	0,676	23,3%	18,2%	0,390	19,5%
Patienten die überhaupt eine Abstoßungsreaktion zeigten	29,5%	13,3%	0,004*	22,4%	18,1%	0,476	19,2%
Anzahl der Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage	0,116	0,033	0,00016 **	0,074	0,060	0,801	0,064
Anzahl therapierter Infektionen pro Patient im ersten Jahr	0,92	0,71	0,037*	0,75	0,80	0,660	0,99
Patienten die überhaupt eine TVP entwickelten	48,9%	24,3%	0,000092 **	48,4%	28,5%	0,004*	33,8%
Grund- erkrankung	DCM	58,8 %	0,784	58,5 %	60,3 %	0,794	60,0%
	sonstige	41,2 %		41,5 %	39,7 %		30,7%
Durchschnittliches Spenderalter (Jahre)	33,82	37,63	0,035*	37,14	35,84	0,518	36,17
Durchschnittliches Empfängeralter (Jahre)	50,53	52,18	0,278	53,46	50,88	0,127	51,54
Durchschnittliche Empfängergröße in cm	171,9	174,4	-	172,3	173,8	-	173,4
Durchschnittliche Spendergröße in cm	169,3	174,3	-	173,3	173,7	-	173,6
Durchschnittliche Höhe des Spendernatriums	149,18	149,17	0,996	148,00	149,74	0,399	149,18
Durchschnittlicher systol. RR 1 Monat post HTX	130,20	130,48	0,884	131,58	129,96	0,438	130,37
Durchschnittlicher diastol. RR 1 Monat post HTX	80,22	80,03	0,877	79,25	80,39	0,420	80,10
Durchschnittliches Gesamtcholesterin	198,96	179,31	0,002*	193,74	183,66	0,148	186,23

Tabelle 15

3.3.3 Einfluss der wichtigsten Co-Faktoren auf das Auftreten einer TVP (Multivariate Analyse)

Zur Ermittlung des Einflusses der wichtigsten Faktoren neben dem immunsuppressiven Therapieschema, die zur Entstehung einer TVP beitragen können, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden in einer Cox-Regression zusätzlich der Einfluss der Kovariaten kalte Ischämiezeit des Herzens, Spenderalter, Alter des Patienten bei Transplantation und das Auftreten von Abstoßungsreaktionen bewertet. Als abhängige Variable wurde die Zeit bis zur Entstehung einer TVP eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt.

3.3.3.1 Einfluss des primären Immunsuppressivums

Cyclosporin vs. Tacrolimus

Variablen in der Gleichung	Signifikanz
Kalte Ischämiezeit	0,746
Spenderalter	0,272
Alter des Patienten bei Transplantation	0,881
Auftreten von Abstoßungsreaktionen (ja/nein)	0,347
Immunsuppressivum Cyclosporin oder Tacrolimus	0,128
Abhängige Variable: Zeit bis zur Entstehung einer TVP	

Cox-Regression zur Ermittlung des Einflusses verschiedener wichtiger Risikofaktoren sowie der Art des primären Immunsuppressivums auf die Entstehung einer TVP.

Tabelle 16

Unter Einbeziehung der wichtigsten Co-Faktoren findet sich kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Wahl des primären Immunsuppressivums. Es deutet sich jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,128 ein Trend an, das die Wahl der primären Therapie eine Rolle spielt hinsichtlich des Auftretens einer TVP.

3.3.3.2 Einfluss des sekundären Immunsuppressivums

Azathioprin vs. Mycophenolat mofetil

Variablen in der Gleichung	Signifikanz
Kalte Ischämiezeit	0,674
Spenderalter	0,203
Alter des Patienten bei Transplantation	0,777
Auftreten von Abstoßungsreaktionen (ja/nein)	0,527
Immunsuppressivum Azathioprin oder Mycophenolat mofetil	0,047*

Abhängige Variable: Zeit bis zur Entstehung einer TVP

Cox-Regression zur Ermittlung des Einflusses verschiedener wichtiger Risikofaktoren sowie der Art des sekundären Immunsuppressivums auf die Entstehung einer TVP.

Tabelle 17

Bei Betrachtung der sekundären Immunsuppressiva findet sich ein signifikanter Effekt dieses Faktors auf das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie. Somit kann mit Blick auf die übrigen unter Punkt 3.2 durchgeführten Analysen der Einsatz von Azathioprin als Risikofaktor für die Entstehung einer TVP identifiziert werden.

4 Diskussion

4.1 Das Studiendesign

Die Transplantatvaskulopathie stellt nach wie vor den limitierenden Faktor für das Langzeitüberleben herztransplantierten Patienten dar. Die hier vorliegende Studie wurde mit dem Ziel angelegt, die Zusammenhänge zwischen der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation sowie der TVP aufzuzeigen.

Dazu wurden die Daten von 289 im Klinikum Großhadern herztransplantierten Patienten mit unterschiedlichen immunsuppressiven Kombinationstherapien ausgewertet.

Bei der Wahl des Zeitraumes, über den die Patientendaten retrospektiv erfasst wurden, berücksichtigten wir unter anderem die folgenden Gesichtspunkte:

Um eine hohe Aussagekraft der Studie zu erhalten war es nötig, dass alle Patienten weitgehend gleiche Ausgangsbedingungen haben. Dies bezieht sich vor allem auch auf die Technik im Operationssaal. Hier wurden etwa Mitte der neunziger Jahre neue Standards gesetzt, wie etwa der Einsatz von NO-Vernebelung sowie der intraoperativen Gabe von Prostaglandinen. Auch eine verbesserte Infektionsprophylaxe, die neuen Standards bei der CMV-Therapie sowie der konsequente Einsatz von CSE-Hemmern, führten zur Verbesserung der Ergebnisse. So erhalten seit 1995 alle Patienten die in Großhadern herztransplantiert wurden einen CSE-Hemmer, da dies zu einer Verbesserung des Überlebens führt.⁸⁸ Aus diesen Überlegungen heraus erschien es sinnvoll, den Studienbeginn in diesen Zeitraum zu legen. Somit ist gewährleistet, dass die Ergebnisse nicht durch unterschiedliche OP-Standards oder durch die postoperative Medikation der Patienten beeinflusst werden.

4.2 Kurze Ergebnisübersicht

Bezüglich des Überlebens zeigt sich, dass Gruppe 1 (CyA/AZA) signifikant schlechtere Ergebnisse hat, als die Gruppe 4 (Tac/MMF) ($p = 0,0259$). Beim direkten Vergleich der primären bzw. sekundären Immunsuppressiva zeigt der Trend zu besseren Ergebnissen für Tacrolimus bzw. MMF als für Cyclosporin bzw. Azathioprin.

Das Neuauftreten der TVP liegt bei etwa 5-10 % der Patienten pro Jahr. Bei der Analyse der Gruppen zeigt sich ein signifikant besseres Ergebnis der Gruppe 3 (Tac/AZA) und ein hoch signifikant besseres Ergebnis der Gruppe 4 (Tac/MMF) gegenüber Gruppe 1 (CyA/AZA)

($p = 0,0050$ bzw. $p = 0,0002$). Die Fünfjahresfreiheit von TVP für die Gruppen liegt bei 37 % (CyA/AZA), 72 % (CyA/MMF), 63 % (Tac/AZA) und 67 % (Tac/MMF). Der Vergleich der primären und sekundären Immunsuppressiva hinsichtlich TVP-Entwicklung wurde durch Zusammenlegung von je zwei Untergruppen durchgeführt, um eine Fallzahlerhöhung zu erzielen. Mit dieser Vereinfachung ließ sich ein hoch signifikant besseres Langzeitergebnis bei Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin ($p = 0,0010$) und ein signifikant besseres Ergebnis bei Mycophenolat mofetil im Vergleich zu Azathioprin ($p = 0,0243$) zeigen, was die Ergebnisse in der Multivarianzanalyse unterstützt.

In der Analyse der CAV-Scores zeigte sich bei Gruppe 1 (CyA/AZA) eine wesentlich stärkere Ausprägung und eine stärkere Progression der TVP im Vergleich zu den restlichen Gruppen. Die schwächste Ausprägung über den gesamten zeitlichen Verlauf hinweg zeigt sich in Gruppe 4 (Tac/MMF), wo auch die geringste durchschnittliche Progredienz (0,22 Scorepunkte/Jahr) zu finden ist (1 (CyA/AZA): 1,93 Punkte; 2 (CyA/MMF): 0,45 Punkte; 3 (Tac/AZA): 0,62 Punkte). Auch bei der TVP-Progression haben wieder die beiden MMF-Gruppen die günstigeren Werte.

Das postoperativ bei allen Gruppen eingesetzte Kortison konnte nur in den beiden Gruppen mit MMF konsequent abgesetzt werden.

Vergleicht man das Auftreten von Abstoßungsreaktionen, so verdeutlicht sich erneut die Überlegenheit des Mycophenolat mofetil gegenüber dem Azathioprin. Der Anteil an Patienten mit einer oder mehreren Abstoßungen war in Gruppe 1 (CyA/AZA) 26,5 %, in Gruppe 2 (CyA/MMF) 16,7 %, in Gruppe 3 (Tac/AZA) 31,8 % und in Gruppe 4 (Tac/MMF) 12,6 % ($p = 0,031$). Dieses Bild zeigt sich ebenfalls bei Betrachtung der Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage (AR): (CyA/AZA) 0,102 AR, (CyA/MMF) 0,035 AR, (Tac/AZA) 0,127 AR, (Tac/MMF) 0,033 AR ($p = 0,003$).

In der durchgeführten Multivarianzanalyse konnte die Gabe von Azathioprin als Immunsuppressivum als Risikofaktor für das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie bestätigt werden ($p = 0,047$). Bei der Betrachtung des Effektes der primären Immunsuppressiva konnte kein sicherer Nachweis eines Einflusses auf die TVP-Entwicklung geführt werden. Es zeigt sich jedoch ein Trend, der den in den vorangegangenen Analysen angedeuteten Vorteil von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin zu unterstützen scheint.

4.3 Die Ergebnisse im einzelnen

A Überleben

Das postoperative Überleben der im Klinikum Großhadern (GH) herztransplantierten Patienten beträgt nach einem Jahr 83,0 % und nach fünf Jahren 74,4 %. Laut dem jährlich von der ISHLT herausgegebenen Bericht von 2003 weist der internationale Durchschnitt von 1/1982 bis 6/2001 Überlebensraten von 79,5 % nach einem und von 66,0 % nach fünf Jahren auf. Hier liegt das Klinikum Großhadern sehr deutlich über dem internationalen Mittel. Auch beim Vergleich mit den Mittelwerten von 1/1998 bis 6/2001 zeigt sich eine höhere Überlebensrate der in dieser Studie untersuchten Patienten. Im internationalen Mittel lebten nach einem Jahr noch 81,5 % (GH 83,0 %) und nach vier Jahren noch 71,7 % (GH 76,9 %) der Herztransplantierten laut ISHLT.³⁷ (Die Fünfjahresüberlebensrate war in der ISHLT-Untersuchung noch nicht ermittelt).

Bei Betrachtung des Überlebens je nach Immunsuppressionsgruppe, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Medikamentenkombination und Überleben. Gruppe 1 (CyA/AZA) hat einen signifikant schlechteren Langzeitverlauf, als die Gruppe 4 (TAC/MMF) ($p = 0,0259$). Zwischen den übrigen Gruppen kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Beim direkten Vergleich der primären Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus sowie der sekundären Immunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat mofetil finden sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Es kann allerdings ein Trend beschrieben werden. Tacrolimus und MMF zeigen in den Kurvenverläufen von **Abbildung 23** und **24** eine deutlich bessere Entwicklung als Cyclosporin und Azathioprin.

B Freiheit von Transplantatvaskulopathie

Die Inzidenz der Transplantatvaskulopathie nimmt bei den Studienpatienten insgesamt betrachtet pro Jahr um ca. 5-10 % zu. Diese Werte stimmen sehr gut mit den Angaben überein, die in der Literatur zu finden sind.²² Bei Untersuchung der TVP-Entwicklung getrennt nach IS-Gruppen zeigen sich jedoch wesentliche Unterschiede. So steigt die TVP-Rate in Gruppe 1 (CyA/AZA) erheblich schneller an als in allen anderen Gruppen. Die Gruppen 3 (Tac/AZA) und 4 (Tac/MMF) haben signifikant ($p = 0,0050$) bzw. hoch signifikant ($p = 0,0002$) bessere Langzeitergebnisse als Gruppe 1 (CyA/AZA). Nach fünf Jahren sind in Gruppe 1 nur 37 % der Patienten noch frei von TVP, während in Gruppe 2 (CyA/MMF) 72 %, in Gruppe 3 (Tac/AZA) 63 % und in Gruppe 4 (Tac/MMF) 67 % keine

TVP entwickelt haben. Die beiden Gruppen mit MMF zeigen somit die besten Verläufe, während die mit Azathioprin behandelten Patienten höhere Vaskulopathieraten aufweisen. Beim direkten Vergleich der beiden primären sowie der beiden sekundären Immunsuppressiva hinsichtlich der Freiheit von TVP, zeigt sich ein ähnliches Bild, wie bei den entsprechenden Kaplan Meier Kurven zum Überleben. Die hier gefundenen Signifikanzen beruhen auf einer vereinfachten Gruppeneinteilung mit lediglich illustrativem Charakter. Es fanden sich hierbei jedoch immerhin hoch signifikante bzw. signifikante Unterschiede. Tacrolimus scheint Cyclosporin hinsichtlich der Verhinderung einer Transplantatvaskulopathie überlegen zu sein. Erwartungsgemäß divergieren auch die Kurvenverläufe von Azathioprin und Mycophenolat mofetil. Die Patienten, die MMF erhalten, scheinen einen besseren Langzeitverlauf als die mit Azathioprin behandelten zu haben. Diese Ergebnisse werden von der durchgeführten Multivarianz-Analyse weitgehend bestätigt. Hier konnte ein Trend zugunsten des Tacrolimus festgestellt werden. Bezüglich der sekundären Immunsuppressiva lies sich Azathioprin als Risikofaktor für die Entstehung einer TVP identifizieren ($p = 0,047$).

C CAV-Scores

Die in **Abbildung 34** dargestellte Analyse der mittleren CAV-Scores nach Gruppen im zeitlichen Verlauf zeigt einen sehr deutlichen Anstieg der Score-Werte bei der Gruppe 1 (CyA/AZA), welcher alle anderen Gruppen übersteigt. Diese Auswertung verdeutlicht nicht nur das frühe Einsetzen einer TVP in Gruppe 1 verglichen mit den anderen, sondern gibt auch die verhältnismäßig starke Progredienz der TVP bei den mit CyA/AZA behandelten Patienten wieder. Bei Betrachtung des durchschnittlichen Anstieges der CAV-Scores wird der Unterschied zwischen den Gruppen deutlich. Mit 1,93 Punkten Score-Anstieg pro Jahr übertrifft Gruppe 1 (CyA/AZA) die Gruppen 2 (CyA/MMF) (0,45 Punkte), 3 (Tac/AZA) (0,62 Punkte) und 4 (Tac/MMF) (0,22 Punkte) um ein vielfaches in der TVP-Progression.

Zu berücksichtigen bleibt außerdem, dass in den Gruppen 2 (CyA/MMF) und 4 (Tac/MMF) bei einer relevanten Anzahl Patienten koronarangiographisch erfassbare Gefäßveränderungen antransplantiert wurden. Dies lässt sich in **Abbildung 34** an den bereits zum Ausgangszeitpunkt 0 vorhandenen CAV-Scores aus der postoperativen Koronarangiographie erkennen. Primär besteht dabei kein Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie. Allerdings muss hier möglicherweise von schlechteren Anfangsbedingungen für die beiden MMF-Gruppen ausgegangen werden, wengleich antransplantierte Gefäßerkrankungen innerhalb des ersten Jahres nach HTX auf die Entstehung einer TVP wohl keinen relevanten

Einfluss haben.¹² Die spätere Transplantatvaskulopathie scheint jedoch eine Kombination aus antransplantierten und erworbenen Gefäßveränderungen zu sein, sodass ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.⁴³ Die MMF-Gruppen sind jedoch im direkten Vergleich mit Azathioprin bezüglich der Verhinderung einer TVP-Entwicklung offenbar besser (**Abbildung 33**), und auch im Vergleich der Progredienz der TVP den beiden Azathioprin-Gruppen deutlich überlegen. Dies legt den Schluss nahe, dass Mycophenolat mofetil durch seine antiproliferativen Eigenschaften von Anfang an den Beginn einer TVP und möglicherweise das Fortschreiten von antransplantierten Gefäßveränderungen sehr potent unterdrücken kann, ein Effekt, der bereits in anderen Untersuchungen beschrieben wurde.⁸⁶ Diese Wirkung scheint besonders deutlich in der Kombination mit Tacrolimus hervorzutreten. In dieser Konstellation ist sowohl die zeitliche TVP-Entwicklung am günstigsten als auch die Progredienz der Gefäßveränderungen am niedrigsten.

D Kortison

Bei den in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten konnte das postoperativ zunächst bei allen angesetzte Kortison nicht immer wie angestrebt nach einem halben Jahr abgesetzt werden. Oft musste es über einen längeren Zeitraum weiter verabreicht werden, um eine mangelnde Immunsuppression durch die primären Medikamente zu verbessern. Da Kortison selber einen negativen Einfluss auf die Entstehung einer TVP aufweist, ist es wichtig für ein gutes Langzeitüberleben, das Kortison auf Dauer abzusetzen.²² Dies war jedoch nicht in allen Gruppen im gleichen Maße möglich. So ist die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten aus einer der beiden Azathioprin-Gruppen länger als ein Jahr postoperativ Kortison einnehmen zu müssen deutlich höher, als es in den Gruppen mit MMF der Fall ist (**Abbildung 38**). Hierdurch bestätigt sich wiederum die effektivere Immunsuppression durch MMF die sich auch in der geringeren Abstoßungshäufigkeit zeigt und somit auch im geringeren Kortisonbedarf der Patienten.

E Abstoßungsreaktionen und Infektionen

Die Patienten, die MMF erhalten, zeigen gegenüber den Gruppen mit Azathioprin deutlich weniger Abstoßungen ($p = 0,004$), was für eine suffiziente Immunsuppression in den Gruppen 2 (CyA/MMF) und 4 (Tac/MMF) spricht. Gleichzeitig treten jedoch nicht wie vermutet werden könnte mehr Infektionen auf als bei der Behandlung mit Azathioprin. Es liegt im Gegenteil die Anzahl therapierter Infektionen pro 100 Patiententage bei MMF mit 0,71 signifikant niedriger als bei Azathioprin mit 0,92 ($p = 0,037$). Dies bestätigt wiederum die

Überlegenheit des Mycophenolat mofetil gegenüber dem Azathioprin, wie diese Studie bereits an mehreren Punkten belegen konnte.

4.4 Beschränkungen der Studie

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Untersuchung durchgeführt. Somit bietet sie nicht die Vorteile einer prospektiven Studie wie Versuchsplanung, Randomisierung sowie gezielte Datenerhebung entsprechend der Fragestellung. Allerdings sind sämtliche Patienten deren Daten in dieser Arbeit verwendet wurden Teilnehmer in anderen randomisierten klinischen Studien. Das bedeutet kontinuierliche, optimale Betreuung und Monitoring. Besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die Blutspiegelkontrollen, die bei allen Patienten in regelmäßigen Abständen durchgeführt wurden. Wenngleich keine Möglichkeit besteht, durch eine Randomisierung eine möglichst homogene Merkmalsverteilung zwischen den Gruppen herbeizuführen, so ist durch die große Fallzahl dennoch eine sehr gleichmäßige Verteilung der Einflussfaktoren gegeben (vergleiche **Tabelle 12**). Die Unterschiede bei der kalten Ischämiezeit lassen sich durch das Inkrafttreten des neuen Transplantationsgesetzes von 2000 erklären. Durch die neue Verteilungsroutine kommt es zu längeren Transportstrecken für die zu transplantierenden Organe und somit zu einer signifikanten Verlängerung der Ischämiezeiten (Vor 2000: 208 ± 61 Minuten; nach 2000: 264 ± 56 Minuten, $p = 0,001$).³⁹ Da die älteren Immunsuppressiva (CyA/AZA) zu Studienbeginn noch verhältnismäßig stärker vertreten waren und erst später die neueren Medikamente (Tac/MMF) im großen Rahmen eingesetzt wurden, verschieben sich die Daten für die kalte Ischämiezeit zu Ungunsten der neueren Medikamente. So liegen lediglich 14,9 % der Gruppe (CyA/AZA) über 240 Minuten während es in der Gruppe (Tac/MMF) 32,1% sind ($p = 0,026$). Entsprechendes gilt für die Absolutwerte der kalten Ischämiezeit. Hier liegt die Gruppe (CyA/AZA) bei durchschnittlich 192,2 Minuten im Vergleich zu 209,1 Minuten in der Gruppe (Tac/MMF) ($p = 0,325$).

Ebenso konnten die Spender- und Empfängerkriterien mit der Zeit gelockert werden. Zu Beginn der Studie wurden strengere Maßstäbe zur Akzeptanz eines Organs angelegt als heute. Zwischenzeitlich ist es möglich, aufgrund von guten Ergebnissen und gegebenem Organmangel Spenderherzen zu akzeptieren, die älter als 55 Jahre sind. Diese Entwicklung zeigt sich ebenfalls in **Tabelle 12**. In Gruppe 1 mit den älteren Medikamenten liegt der Anteil von Spendern über 55 Jahren bei 2,9 %, in Gruppe 4 mit den neueren Immunsuppressiva

hingegen bei 14 % ($p = 0,246$). Ebenso zeigt das absolute Spenderalter ein im Durchschnitt niedrigeres Niveau bei der Gruppe 1 (CyA/AZA) welches jedoch auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bedeutet ($p = 0,104$).

Die durchschnittlichen Cholesterinwerte unterscheiden sich zwischen den Gruppen signifikant. So liegen die Azathioprin-Gruppen 1 und 3 bei 199,4 mg/dl bzw. 198,7 mg/dl während in den MMF-Gruppen 2 und 4 die Werte bei 185,8 und 177,9 liegen ($p = 0,015$). Hier scheinen vor allem die Gruppen mit dem älteren Immunsuppressivum Azathioprin noch nicht von Anfang an so aggressiv mit Lipidsenkern auf die angestrebte Obergrenze von 200 mg/dl eingestellt worden zu sein, wie dies inzwischen der Fall ist.

Der Frauen- bzw. Männeranteil ist innerhalb der vier Gruppen homogen verteilt und liegt im Durchschnitt bei 18 % bzw. 82 %. Gleichmäßig auf die Gruppen verteilt sind auch die Faktoren Spendernatrium ($149,2 \text{ mmol} \pm 10,5 \text{ mmol}$), postoperativ eingestellter Blutdruck ($130,4 \text{ mmHg} \pm 13,9 \text{ mmHg}$ systolisch; $80,1 \text{ mmHg} \pm 9,4 \text{ mmHg}$ diastolisch) sowie Empfängergröße ($173,5 \text{ cm} \pm 8,4 \text{ cm}$) und Spendergröße ($173,7 \text{ cm} \pm 9,4 \text{ cm}$). Wie aus **Tabelle 12** ersichtlich sind beiden letzteren Werte in allen Gruppen zwischen Spender und Empfänger gut abgestimmt.

Für **Tabelle 15** gelten die zu **Tabelle 12** gemachten Aussagen sinngemäß.

Einen Sonderfall stellen die Diabetiker in dieser Studie dar. Es liegt zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Diabetes mellitus vor, jedoch zeigt sich eine leichte Häufung in der Gruppe 1 (CyA/AZA) mit 27,8% im Vergleich zu 16,7 %, 16,4 % und 18,9 % in den Gruppen 2, 3 und 4. Um mögliche daraus resultierende Abweichungen im Ergebnis aufzudecken, wurde eine getrennte Analyse für einige relevante Daten unter Ausschluss der Patienten mit Diabetes durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass die TVP-Inzidenz in allen Gruppen reduziert war außer in Gruppe 2 (CyA/MMF). In dieser Gruppe stieg die Inzidenz von 25 % auf 30 % an. Dies liegt darin begründet, dass die Zahl an Patienten mit TVP in Gruppe 2 konstant blieb, während unter den Patienten, die TVP frei blieben, Diabetiker wegfielen. Somit stieg der relative Anteil der TVP an.

Der Unterschied zwischen den vier Immunsuppressionsgruppen blieb jedoch unverändert hoch signifikant. Die Überlegenheit des Mycophenolat mofetils besonders in Kombination mit Tacrolimus wird auch ohne Diabetiker bestätigt. In der Gruppe 1 (CyA/AZA) reduzierte sich der Anteil an Patienten, die eine TVP entwickelten weniger stark als bei (Tac/MMF). Somit wird der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher.

Ebenso zeigte die Fünfjahresfreiheit von TVP ohne Diabetiker in Gruppe 4 einen deutlichen Vorteil der MMF Behandlung gegenüber der Therapie mit Azathioprin. Das scheinbar

schlechtere Ergebnis der Gruppe 2 (CyA/MMF) liegt wiederum in dem oben erklärten nur relativen Anstieg der TVP.

In der Auswertung der übergeordneten Gruppen Cyclosporin/Tacrolimus und Azathioprin/Mycophenolat mofetil wurden die entsprechenden Untergruppen jeweils zu zwei Obergruppen zusammengefasst. Dies ermöglichte es, eine größere Fallzahl für die Vergleiche der Obergruppen aufzubringen, wenngleich dieses Vorgehen statistisch nicht völlig korrekt ist. Es können hieraus keine zwingenden Aussagen abgeleitet werden, jedoch lassen sich die Ergebnisse als Trendangaben und zur Illustration verstehen. In der abschließend durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich in der Tat eine weitgehende Bestätigung der zuvor gefundenen Ergebnisse in den Obergruppenvergleichen.

Die Anzahl therapierter Infektionen sank in allen Gruppen erwartungsgemäß leicht ab. Es ergab sich hierbei keine Veränderung bezüglich der Verteilung zwischen den Gruppen.

Die Studie kann mit 289 eingeschlossenen Herztransplantationen auf ein großes Patientenkollektiv zurückgreifen. Durch die Aufteilung in vier Gruppen und durch die lange Zeitspanne, kommt es in den Gruppen jeweils gegen Ende des Beobachtungszeitraumes jedoch unweigerlich zu einem starken Rückgang der Patientenzahlen. Somit sind die Aussagen nur noch in Grenzen zu verallgemeinern. Diese Limitierung der Aussagekraft trifft im wesentlichen auf die Gruppe 2 (CyA/MMF) zu, in der nach 4 Jahren nur mehr zwei Patienten in die Studie eingehen. Dieses Phänomen kommt in allen anderen Gruppen allerdings erst sehr viel später zum tragen. So sind in den Gruppen 1, 3 und 4 nach fünf Jahren jeweils noch 14, 26 und 30 Patienten vorhanden. Mit diesen Zahlen können sinnvolle Aussagen getroffen werden. Die Kombinationstherapie Cyclosporin und Mycophenolat mofetil (Gruppe 2) wurde erst ab 1999 eingesetzt. Das bedeutet, dass zum Ende der Studie der Nachbeobachtungszeitraum für diese Patienten maximal 4,5 Jahre lang war. Somit war es nötig, bei der Auswertung der Ergebnisse, die Fünfjahres-Werte für Gruppe 2 durch Extrapolation zu ermitteln.

Die Gefäßveränderungen der TVP wurden durch die regelmäßigen koronarangiographischen Untersuchungen ermittelt. Dieses Verfahren wird im Klinikalltag nach wie vor routinemäßig zur Diagnostik eingesetzt. Mittlerweile steht mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) eine neue, hochsensitive Untersuchung zur Verfügung. Während des Studienzeitraumes sind jedoch nicht alle Patienten regelmäßig mit dem IVUS untersucht worden, da der momentane Standart in der Nachsorge der Herztransplantierten Patienten nach wie vor die Koronarangiographie ist.

Für die wissenschaftliche Untersuchung zur Morphologie, Pathogenese und Veränderungen der TVP hat sich der IVUS als überlegen erwiesen. Für die prognostische und therapeutische Untersuchung ist diese Frage jedoch noch nicht eindeutig zu beantworten. Viele Herztransplantierte bleiben im Langzeitverlauf ereignisfrei, obwohl sie nachweislich eine ausgeprägte Intimaproliferation aufweisen. Dies bedeutet, dass es nicht nur auf quantitative, sondern auch auf qualitative Veränderungen ankommt. Diese müssen für die prognostische und therapeutische Nutzung des IVUS in standardisierte prognoserelevante Gruppen eingeteilt werden. Auch muss eine Grenze zur pathologischen Intimaverdickung definiert werden. Gleichzeitig darf nicht außer Acht gelassen werden, dass nicht der gesamte Gefäßbaum dargestellt werden kann. Somit bleibt das Haupteinsatzgebiet des IVUS nach wie vor die klinische Forschung.⁵⁰

In dieser Arbeit wird auf die Rolle der humoralen Abstoßung und deren Einfluss auf die Entstehung einer TVP, ebenso wie die auf die Übereinstimmung der humanen Leukozyten Alloantigene (HLA) von Spender und Empfänger, nicht eingegangen. Diese zweifellos relevanten Aspekte wurden von Anfang an nicht in diese Arbeit aufgenommen. Es wird vermutet, dass die humorale Abstoßung einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie darstellt. So ist die humorale Abstoßung womöglich mit akuten hämodynamischen Verschlechterungen nach Transplantation vergesellschaftet und beschleunigt möglicherweise eine TVP. Allerdings ist das Ausmaß des Einflusses auf die Transplantatfunktion sowie auf die TVP-Entstehung noch umstritten.³² Um die Aspekte humorale Abstoßung und HLA-Übereinstimmung adäquat zu bearbeiten sind weitere Untersuchungen nötig, die allerdings über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. In diesem Zusammenhang wird zur Zeit am Klinikum Großhadern eine eigene Studie zum Einfluss der HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfänger auf die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie durchgeführt.

4.5 Übersicht über Ergebnisse anderer Studien zum Thema

Die in dieser Studie untersuchten immunsuppressiven Regime bei Herztransplantation sind zum bis zu einem gewissen Grad etabliert, befinden sich jedoch momentan in einem Wandel hin zu neueren Medikamenten. Insbesondere Azathioprin wird zunehmend durch Mycophenolat mofetil ersetzt. Tacrolimus, und Cyclosporin werden noch nahezu gleichwertig in der Herztransplantation eingesetzt. Zu Beginn dieser Studie war Tacrolimus noch nur für Studien erlaubt, seit 2006 besteht die Zulassung für den deutschen Markt, was eventuell zu einer Zunahme der Kombinationen Tac/MMF führen könnte.

In diesem Zusammenhang bietet sich eine kurze Übersicht über die Ergebnisse anderer Studien zu den Immunsuppressiva bei Herztransplantation an. Seit nicht mehr Cyclosporin und Azathioprin alleine zur Verfügung stehen sind eine relevante Anzahl von Langzeitvergleichsstudien von älteren und neueren Wirkstoffen durchgeführt worden, die im folgenden skizziert und in Bezug zur vorliegenden Studie gesetzt werden:

<u>Studientitel / Quelle</u>	<u>Ergebnis der Studie</u>	<u>Bewertung</u>
<i>Mycophenolate Mofetil Reduces Intimal Thickness by Intravascular Ultrasound After Heart Transplant: Reanalysis of the Multicenter Trial</i> Kobashigawa JA ⁴⁴	Mit MMF behandelte herztransplantierte Patienten haben im Vergleich zu mit Azathioprin behandelten Patienten eine signifikant geringere Progression der Intimadicke im ersten Jahr nach Tx.	Diese Aussage deckt sich sehr gut mit den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen. Die Intimadickenzunahme korreliert mit Abstoßungsreaktionen und 1-Jahresüberleben.
<i>Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Cardiac Transplantation</i> Kobashigawa JA ⁴⁵	Reanalyse einer Multicenterstudie. Ergebnis: MMF senkt nicht nur das Risiko für Abstoßungen sondern verbessert auch das Überleben und reduziert die Entwicklung einer TVP.	Sehr gute Übereinstimmung mit den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen.
<i>Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia.</i> Pethig K ⁶⁹	Ein Wechsel der Immunsuppression von Azathioprin zu MMF führte zu einer Abnahme der systemischen Entzündungsaktivität. Die Progression der Intimahyperplasie unterschied sich nicht signifikant.	Übereinstimmung i. S. einer Abnahme der Entzündungsaktivität, was für weniger Abstoßungen unter MMF steht. Eine Hemmung der Intimahyperplasie durch MMF konnte jedoch nicht bestätigt werden.

<p><i>Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry.</i></p> <p>Hosenpud JD³¹</p>	<p>Im Vergleich haben die Patienten dieser klinischen Studie welche MMF als Immunsuppressivum post HTx erhalten haben, ein besseres Langzeitüberleben als jene unter Azathioprintherapie.</p>	<p>Bestätigung des besseren Langzeitüberlebens unter MMF.</p>
<p><i>Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients.</i></p> <p>Eisen HJ²¹</p>	<p>MMF reduziert die Mortalität und Transplantatversagen bis zu 36 Monaten nach HTx.</p>	<p>Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie.</p>
<p><i>Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients?</i></p> <p>Meiser BM⁶⁰</p>	<p>Unter den angestrebten Zielspiegeln für Tacrolimus und Cyclosporin war MMF in Kombination mit Tacrolimus wirksamer in Bezug auf die Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen. In Kombination mit CyA brauchten die Patienten signifikant mehr MMF um gleiche Blutspiegel wie in Kombination mit Tacrolimus zu erreichen.</p>	<p>Unterstützung des in dieser Studie gefundenen Trends zugunsten des Tacrolimus gegenüber Cyclosporin in Kombination mit MMF.</p>
<p><i>European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group.</i></p> <p>Reichart B⁷⁴</p>	<p>Tacrolimus unterscheidet sich im direkten Vergleich mit Cyclosporin nicht signifikant in Bezug auf Abstoßung oder 1-Jahresüberlebensrate. Besseres Nebenwirkungsprofil des Tac bzgl. Hypertonus.</p>	<p>Keine Kombinationstherapie mit Azathioprin oder MMF wie in der vorliegenden Studie. Eine der ersten Vergleichsstudien, diente in erster Linie dem Wirksamkeitsnachweis und der Sicherheitsüberprüfung des Tacrolimus. Somit eingeschränkt vergleichbar.</p>
<p><i>Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection.</i></p> <p>Meiser BM⁶¹</p>	<p>Tacrolimus hat im Vergleich mit Cyclosporin ein gleichwertiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Es zeigte sich ein Trend zu weniger Abstoßungen unter Tacrolimus.</p>	<p>Eine der ersten Vergleichsstudien, diente in erster Linie dem Wirksamkeitsnachweis und der Sicherheitsüberprüfung des Tacrolimus. Der Trend zugunsten des Tacrolimus war auch hier wie in der vorliegenden Studie zu erkennen.</p>

<p><i>A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients.</i></p> <p>Kobashigawa JA⁴⁶</p>	<p>In der Gruppe der mit MMF behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion der 1-Jahres-Mortalität sowie eine signifikante Abnahme der behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktionen gegenüber der Azathioprin-Gruppe.</p>	<p>Übereinstimmend mit den in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnissen.</p>
<p><i>Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression.</i></p> <p>Petrakopoulou P⁷⁰</p>	<p>Bezüglich der epikardialen endothelialen Funktion sind Tacrolimus und Cyclosporin vergleichbar. Tacrolimus ist Cyclosporin hinsichtlich der mikrovaskulären endothelialen Funktion, Intimahyperplasie und dem vaskulären Remodeling überlegen.</p>	<p>Tacrolimus ist zwar nur auf mikrovaskulärer Ebene besser als Cyclosporin, jedoch scheint es günstige Effekte auf das vaskuläre Remodeling zu haben. Insgesamt stützt dies den in der vorliegenden Studie gefundenen Trend zugunsten des Tacrolimus in Bezug auf die Gefäßaffektionen.</p>
<p><i>Coronary vasomotor dysfunction in the cardiac allograft: impact of different immunosuppressive regimens.</i></p> <p>Weis M⁸³</p>	<p>Vergleich von 3 Immunsuppressiven Schemata nach 6 Monaten (1 = CyA / AZA / Prednison; 2 = Tac / AZA / Prednison; 3 = Tac / MMF / Prednison) bzgl. koronarer Intimahyperplasie, Zytokinfreisetzung, Induktion vasomotorisch aktiver Verbindungen und endothelialer Dysfunktion mit möglicher daraus folgender Begünstigung einer TVP. Hinsichtlich Intimahyperplasie ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In den übrigen Punkten ist Gruppe 3 besser als Gruppe 2 und vergleichbar mit Gruppe 1.</p>	<p>Bei der Betrachtung der biochemischen Abläufe ist kein offensichtlicher Vorteil von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin erkennbar. Es fehlt die Gruppe CyA/MMF um den direkten Vergleich mit CyA/AZA durchzuführen.</p>
<p><i>Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report.</i></p> <p>Kobashigawa JA⁴⁷</p>	<p>Vergleich von 3 Immunsuppressionsgruppen (1=Tac/Sirolimus, 2=Tac/MMF, 3=CyA/MMF) nach 12 Monaten hinsichtlich Abstoßungen, Nebenwirkungsprofil und Infekthäufigkeit. Insgesamt ist Gruppe 2 für Patienten nach HTx die vorteilhafteste Kombination, gerade auch hinsichtlich der Abstoßungsreaktionen.</p>	<p>Der Vorteil der Gruppe Tac/MMF (gerade hinsichtlich der Abstoßungen mit der folgenden Begünstigung einer TVP) stützt den in dieser Arbeit gefundenen Trend zum bessere Outcome von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin.</p>

<p><i>Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients.</i></p> <p>Kobashigawa JA⁴⁸</p>	<p>Tac und mCyA scheinen vergleichbar zu sein hinsichtlich 5-Jahres Überleben, Freiheit von Abstoßungen und TVP. Tac hat im Vergleich zu mCyA, ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bzgl. Hypertriglyceridämie, Nierendysfunktion und Bedarf an hypertensiver Medikation.</p>	<p>Beim Vergleich von Tac mit CyA in anderer Galenik sind die primären Endpunkte gleichwertig. Es lässt sich kein unmittelbarer Vorteil für Tac mehr finden, es zeigen sich lediglich unterschiede im Grad der Nebenwirkungen.</p>
--	--	--

Übersicht der Studienlage zu den immunsuppressiven Therapieschemata und Bewertung in Bezug auf die in der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung.

Tabelle 18

5 Zusammenfassung und Konsequenzen aus der Studie

Die Herztransplantation hat sich von einer auf kaum mehr als Hoffnung basierenden experimentellen Operation mit den Jahren zu einer sehr wichtigen und auch auf lange Sicht erfolgreichen Behandlungsmethode weiterentwickelt. Viele vor allem technische Probleme konnten gelöst werden, sodass heute nicht mehr alleine die Operation im Vordergrund steht. Die Behandlung von Langzeitercheinungen, die auch auf Grund der lebenslangen Immunsuppression entstehen, wie z.B. die Transplantatvaskulopathie, gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Die TVP ist die Haupttodesursache bei den Langzeitüberlebenden nach Herztransplantationen und ihre multifaktorielle Pathogenese ist noch nicht völlig geklärt. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen immunsuppressiven Therapieregimen und der Transplantatvaskulopathie untersucht. Dafür wurden 289 Patienten die im Klinikum Großhadern im Zeitraum von April 1994 bis Oktober 2001 Herztransplantiert wurden jährlich koronarangiographiert und die Katheterergebnisse mit einem CAV-Score bewertet. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt mit den Immunsuppressivakombinationen

- 1 Cyclosporin/Azathioprin,
- 2 Cyclosporin/Mycophenolat mofetil,
- 3 Tacrolimus/Azathioprin sowie
- 4 Tacrolimus/Mycophenolat mofetil.

Außerdem wurden Gruppen gebildet um die primären Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus sowie die sekundären Immunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat mofetil zu vergleichen.

Somit war es möglich für jede Medikamentenkombination die Dauer der Freiheit von TVP sowie die Ausprägung und Progression der Gefäßschädigungen zu ermitteln und statistisch auszuwerten.

Dabei zeigte sich, dass die Gruppe 1 Cyclosporin/Azathioprin ein hoch signifikant schlechteres Langzeitergebnis hat, als die Gruppe 4 Tacrolimus/Mycophenolat mofetil.

Im direkten Vergleich hat bei den unter 4.4 erläuterten Beschränkungen in der Aussagekraft Tacrolimus bessere Ergebnisse als Cyclosporin und Mycophenolat mofetil bessere Ergebnisse als Azathioprin.

Bei der Analyse der mit dem CAV-Score bewerteten Katheteruntersuchungen zeigte sich in der Gruppe 1 Cyclosporin/Azathioprin die stärkste Ausprägung der TVP sowie die stärkste

Progredienz. Die geringste Ausprägung und Progredienz fand sich in Gruppe 4 Tacrolimus/Mycophenolat mofetil.

Bei den ebenfalls untersuchten Abstoßungsreaktionen bestätigen sich die Resultate der TVP-Auswertung. In den Gruppen mit Mycophenolat mofetil traten signifikant weniger Abstoßungen auf, als in den Gruppen mit Azathioprin.

Diese Ergebnisse zeigen sehr deutlich, dass die immunsuppressive Therapie einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie hat. Die TVP entsteht multifaktoriell und es konnten in dieser Studie bei weitem nicht alle Faktoren, die eine Rolle spielen könnten, berücksichtigt werden. Allerdings stellen sich so klare Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentenkombinationen heraus, dass für die postoperative Therapie die Kombination Tacrolimus/Mycophenolat mofetil als deutlich überlegen angesehen werden muss. Im direkten Vergleich scheint Tacrolimus leichte Vorteile gegenüber dem Cyclosporin vor allem bezüglich der TVP-Entwicklung zu haben, während es bei den Abstoßungsreaktionen keine großen Unterschiede gibt. Vergleicht man Azathioprin mit Mycophenolat mofetil, so ist MMF in allen Bereichen dem Azathioprin deutlich überlegen. Es reduziert das TVP-Auftreten, senkt die Abstoßungsreaktionen und beschleunigt das Absetzen von Kortison. Somit gibt es kaum noch triftige Gründe, in Zukunft Azathioprin bei Herztransplantationen zu verwenden. Im Interesse der Patienten sollte für ein gutes Langzeitergebnis hinsichtlich der TVP-Entwicklung bei fehlen anderer Kontraindikationen die Kombinationstherapie aus Tacrolimus und Mycophenolat mofetil angestrebt werden.

In der näheren Zukunft deuten sich bereits weitere Neuerungen an. So wird im Klinikum Großhadern zur Zeit eine klinischen Studie mit dem neuen Immunsuppressivum Sirolimus durchgeführt. Da der Beobachtungszeitraum für dieses Immunsuppressivum noch zu kurz ist, um Aussagen über die Einflüsse auf die Transplantatvaskulopathie machen zu können, konnten die Daten in dieser Arbeit jedoch noch nicht verarbeitet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abendroth D, Broelsch-E. C.
Ciclosporin in der Transplantationsmedizin. Stuttgart; New York: Land, W., 2001
2. Arai S, Teramoto S, Senoo Y.
The impact of FK506 on graft coronary disease of rat cardiac allograft-- a comparison with cyclosporine.
J Heart Lung Transplant 1992;**11**:757-62
3. Aranda JM, Jr., Hill J.
Cardiac transplant vasculopathy.
Chest 2000;**118**:1792-800
4. Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Ziv E, Drake TA.
Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on vascular endothelia and medial smooth muscle cells in experimental cardiac allograft vasculopathy.
Circulation 1995;**92**:450-6
5. Aziz T, Hutchinson IV, Deiraniya A, Yonan N, Hasleton P, Hann AW.
Transforming growth factor beta in relation to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation.
J Thorac Cardiovasc Surg 2000;**119**:700-8
6. Bardsley-Elliot A, Noble S.
Mycophenolatmofetil; Anwendung bei der Transplantation solider Organe - Ein Überblick.
BioDrugs 1999;363-410
7. 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
8. Billingham ME.
Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts.
Prog Cardiovasc Dis 1990;**33**:11-8
9. Billingham ME.
Cardiac transplant atherosclerosis.
Transplant Proc 1987;**19**:19-25
10. Blaheta RA, Leckel K, Wittig B, Zenker D, Oppermann E, Harder S, Scholz M, Weber S, Encke A, Markus BH.
Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells.
Transplant Proc 1999;**31**:1250-2
11. Blaheta RA, Leckel K, Wittig B, Zenker D, Oppermann E, Harder S, Scholz M, Weber S, Schuldes H, Encke A, Markus BH.
Inhibition of endothelial receptor expression and of T-cell ligand activity by

- mycophenolate mofetil.
Transpl Immunol 1998;**6**:251-9
12. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN, Alderman EL, Popp RL, Yeung AC.
Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. An intravascular ultrasound study.
Circulation 1995;**92**:1126-32
 13. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CellCept 500 mg Tabletten [Fachinformation]. 2002.
 14. Cabrol C, Facquet J, Guiraudon G, Fabre JC, Cabrol A, Luciani J, Cappe MH, Berges JP, Dahan P, Milhaud A, Schwarzenberg L, Amiel JL, Jacobs C.
Human cardiac transplantation.
Arch Mal Coeur Vaiss 1969;**62**:829-37
 15. Calne RY.
The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-Mercaptopurine.
Lancet 1960;**1**:417
 16. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y.
Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases.
J Biol Chem 1993;**268**:27286-90
 17. Carrel A, Guthrie CC.
The transplantation of veins and organs.
American Medical Journal 1905;**10**:
 18. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, Parolini M, Sara R, Massa D, De Maria R, Gronda E, Vitali E, Parodi O.
Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation.
Eur Heart J 2001;**22**:964-71
 19. Clague JR, Cox ID, Murday AJ, Charokopos N, Madden BP.
Low clinical utility of routine angiographic surveillance in the detection and management of cardiac allograft vasculopathy in transplant recipients.
Clin Cardiol 2001;**24**:459-62
 20. Cooper DK.
Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation.
J Heart Lung Transplant 2001;**20**:599-610
 21. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Valentine H, Dureau G, Mancini D, Mamelok R, Gordon R, Wang W, Mehra M, Constanzo MR, Hummel M, Johnson J.
Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients.
J Heart Lung Transplant 2005;**24**:517-25

22. 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
23. Forschungsgruppe Mucosaimmunologie, Christian-Albrecht-Universität Kiel.
Azathioprin. 2003.
24. Forth W, Henschler D, Rummel W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München-Jena: Urban&Fischer Verlag, 2001
25. Hacker M.
Klinischer Stellenwert der Myokardperfusionsszintigraphie und der First-Pass Radionuklidventrikulographie für die Diagnostik der Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation. 2002
26. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FE, et al.
Heart transplantation in man: developmental studies and report of a case.
JAMA 1964;**188**:1132-40
27. Haug C, Duell T, Voisard R, Lenich A, Kolb HJ, Mickley V, Hombach V, Grunert A.
Cyclosporine A stimulates endothelin release.
J Cardiovasc Pharmacol 1995;**26 Suppl 3**:S239-S241
28. Henry ML.
Cyclosporine and Tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles.
Clin Transplantation 1999;209-20
29. Hoffmann-La Roche AG.
Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation mit Mycophenolatmofetil: Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie. 1998.
30. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, Oberoi M, Johnson MR, Costanzo MR.
Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death.
Circulation 2001;**104**:3091-6
31. Hosenpud JD, Bennett LE.
Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry.
Transplantation 2001;**72**:1662-5
32. Hosenpud JD, Everett JP, Morris TE, Mauck KA, Shipley GD, Wagner CR.
Cardiac allograft vasculopathy. Association with cell-mediated but not humoral alloimmunity to donor-specific vascular endothelium.
Circulation 2003;**92**:205-11
33. Hosenpud JD.
Coronary artery disease after heart transplantation and its relation to cytomegalovirus.
Am Heart J 1999;**138**:S469-S472

34. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ.
The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998.
J Heart Lung Transplant 1998;**17**:656-68
35. Hosenpud JD, et al.
Cardiac transplantation: a manual for health care professionals. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1991
36. ISHLT.
The registry of the international society for heart and lung transplantation: eightteenth annual report. 18. 2001.
37. ISHLT.
The registry of the international society for heart and lung transplantation. 2003.
38. Iwami M. and Ezaki M.
Streptomyces tsukubaensis. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan - http://www.nih.go.jp/saj/DigitalAtlas/section_7/pics_s7/7-4B_tn.jpg . 2006.
39. J.Groetzner, I.Kaczmarek, B.Meiser, M.Müller, S.Daebritz, P.Überfuhr, B.Reichart.
The new German allocation system for donated thoracic organs causes longer ischemia and increased costs.
Thorac Cardiovasc Surg 2002;**50**:376-9
40. Jaeger BR, Schirmer J, Thiery J, Meiser BM, Überfuhr P, Kreuzer E, Reichart B, Seidel D.
Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients.
Ther Apher 1999;**3**:214-8
41. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME.
The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.
J Heart Transplant 1989;**8**:349-59
42. Kao, A., Allen, M. T., and Jessup, M.
Do older heart transplant recipients have a normal quality of life. ISHLT report 2002 . 2002.
43. Klauss V., AK, Spes CH, Zeitlmann T, Henneke KH, Werner F, Regar E, Überfuhr P, Theisen K, Mudra H.
Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation: in vivo analysis with intravascular ultrasonography.
Am Heart J 1997;**133**:29-35
44. Kobashigawa et al.
Mycophenolate Mofetil Reduces Intimal Thickness by Intravascular Ultrasound After Heart Transplant: Reanalysis of the Multicenter Trial.
Am J Transplant 2006;**6**:993-7
45. Kobashigawa J, Meiser B.
Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Cardiac

Transplantation.

Transplantation 2006;**80**:235-43

46. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valantine H.
A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators.
Transplantation 1998;**66**:507-15
47. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R.
Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report.
Am J Transplant 2006;**6**:1377-86
48. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, Marquez A, Shaw J, Oeser BT, Subherwal S, Wu GW, Kawano J, Laks H.
Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients.
J Heart Lung Transplant 2006;**25**:434-9
49. Koglin, J., Muscholl, M., Petrakopoulou, P, Weis, M., Meiser, B., and Scheidt, W.
Tacrolimus excels Cyclosporine in prevention of cardiac allograft vasculopathy - a prospective IVUS, angiography and doppler study. ISHLT . 2003.
50. Konig A, Theisen K, Klauss V.
Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy.
Z Kardiol 2000;**89 Suppl 9**:IX/45-IX/49
51. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB.
Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy.
Transpl Infect Dis 1999;**1**:115-26
52. Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP.
Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens.
Transplant Proc 1995;**27**:1939-40
53. Lattrell, B. and Fung, S.
Immunsuppression in der Transplantation. 1[1]. 2002. Novartis Pharma GmbH Nürnberg.
54. Legare JF, Haddad H, Barnes D, Sullivan JA, Buth KJ, Hirsch G.
Myocardial scintigraphy correlates poorly with coronary angiography in the screening of transplant arteriosclerosis.
Can J Cardiol 2001;**17**:866-72
55. Lindholm A.
Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man.
Ther Drug Monit 1991;**13**:465-77

56. Lower RR, Shumway NE.
Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart.
Surg Forum 1960;**11**:18-20
57. Löw-Friedrich I.
Transplantation: Grundlagen - Klinik - Ethik und Recht. Darmstadt: Wissenschaftliche
Buchgesellschaft, 1996
58. Mann FC, Priestly JT, Markowitz J.
Transplantation of the mamallian heart.
Arch Surg 1933;**26**:219-24
59. McManus BM, Horley KJ, Wilson JE, Malcom GT, Kendall TJ, Miles RR, Winters
GL, Costanzo MR, Miller LL, Radio SJ.
Prominence of coronary arterial wall lipids in human heart allografts. Implications for
pathogenesis of allograft arteriopathy.
Am J Pathol 1995;**147**:293-308
60. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Muller M, Jung S, Uberfuhr P,
Fraunberger P, Stempfle HU, Weis M, Reichart B.
Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in
heart transplant recipients?
Transplantation 2004;**78**:591-8
61. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, Schulze C,
Wildhirt S, Scheidt WV, Angermann C, Klauss V, Martin S, Reichensperner H,
Kreuzer E, Reichart B.
Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the
prevention of acute myocardial rejection.
J Heart Lung Transplant 1998;**17**:782-8
62. Meiser B, Reichart B.
New agents and Strategies in immunosuppression after heart transplantation.
Current Opinion in Organ Transplantation 2002;**7**:226-32
63. Meiser BM, Billingham ME, Morris RE.
Effects of cyclosporin, FK506, and rapamycin on graft-vessel disease.
Lancet 1991;**338**:1297-8
64. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, Schulze C,
Wildhirt S, Scheidt WV, Angermann C, Klauss V, Martin S, Reichensperner H,
Kreuzer E, Reichart B.
Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the
prevention of acute myocardial rejection.
J Heart Lung Transplant 1998;**17**:782-8
65. Meiser BM, Wenke K, Thiery J, Wolf S, Devens C, Seidel D, Hammer C, Billingham
ME, Reichart B.
Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an
animal model.
Transplant Proc 1993;**25**:2077-9

66. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleit V, Ryffel B.
The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus.
Clin Nephrol 1998;**49**:356-63
67. Mutschler E.
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001
68. Neumayer H-H.
Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. London, Boston: 2001
69. Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A.
Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia.
J Heart Lung Transplant 2004;**23**:61-6
70. Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, Klauss V, von Scheidt W, Uberfuhr P, Meiser BM, Reichart B, Weis M.
Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression.
J Am Coll Cardiol 2006;**47**:1622-9
71. Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ, Murali S, Fricker FJ, Chang HC, Jain AB, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP.
A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.
J Thorac Cardiovasc Surg 1996;**111**:764-72
72. Pucci AM, Forbes RD, Billingham ME.
Pathologic features in long-term cardiac allografts.
J Heart Transplant 1990;**9**:339-45
73. Radovancevic B, McGiffin D, Kobashigawa J, Cintron G, Mulle G, Pitts D, O'Donnell J, Thomas C, Bourge R, Naftel D.
Retransplantation in 7290 primary transplant patients: a 10 year multi-institutional study.
J Heart Lung Transplant 2003;**22**:862-8
74. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, Banner NR, Gandjbakhch I, Dorent R, Hetzer R, Hummel M.
European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results-- European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group.
J Heart Lung Transplant 1998;**17**:775-81
75. Reichart B.
Herz- und Herz-Lungentransplantation. Verlag R.S. Schulz, 1987
76. Roth HJ, Fenner H.
Arzneistoffe: Struktur, Bioreaktivität, wirkungsbezogene Eigenschaften. Deutscher Apothekerverlag, 2000
77. sanaweb.ch.
Prednison. www.sanaweb.ch . 2006.

78. Schmerznetz Österreich.
Prednisolon. Schmerznetz Österreich . 2006.
79. Schwarz R., Dameshek W.
Drug-induced immunological tolerance.
Nature 1959;1682-3
80. Siewert JR.
Chirurgie. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 2001
81. Spes CH, Angermann CE.
Stress echocardiography for assessment of cardiac allograft vasculopathy.
Z Kardiol 2000;**89 Suppl 9**:IX/50-IX/53
82. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch IH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA, Drinkwater D, Laks H.
Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens.
J Am Coll Cardiol 1991;**18**:919-25
83. Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, Pehlivanli S, Rieder G, Wolf WP, Wilbert-Lampen U, Meiser BM, Enders G, von Scheidt W.
Coronary vasomotor dysfunction in the cardiac allograft: impact of different immunosuppressive regimens.
J Cardiovasc Pharmacol 2000;**36**:776-84
84. Weis M, Meiser BM, Reichart B, von Scheidt W.
The continuing challenge of cardiac transplant arteriosclerosis.
Cardiologia 1998;**43**:777-87
85. Weis M, von Scheidt W.
Cardiac allograft vasculopathy: a review.
Circulation 1997;**96**:2069-77
86. Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, Pehlivanli S, Meiser BM, Überfuhr P, von Scheidt W.
Impact of immunosuppression on coronary endothelial function after cardiac transplantation.
Transplantation Proceedings 1998;**30**:871-2
87. Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, Rieder G, Wilbert-Lampen U, Wolf WP, Arendt RM, Enders G, Meiser BM, von Scheidt W.
Endothelin in coronary endothelial dysfunction early after human heart transplantation.
J Heart Lung Transplant 1999;**18**:1071-9
88. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B.
Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial.
Circulation 1997;**96**:1398-402

89. Wikipedia.
Tacrolimus. www.wikipedia.org . 2006.
90. Winkler M.
Cyclosporin as Baseline Immunosuppression in Solid Organ Transplantation.
BioDrugs 2000;185-93
91. Wu GD, Cramer DV, Chapman FA, Cajulis E, Wang HK, Starzl TE, Makowka L.
FK 506 inhibits the development of transplant arteriosclerosis.
Transplant Proc 1991;**23**:3272-4
92. Young JB, Winters WL, Jr., Bourge R, Uretsky BF.
24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 4: Function of the heart
transplant recipient.
J Am Coll Cardiol 1993;**22**:31-41

7 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst ermöglicht durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Dr. med. Ingo Kaczmarek gilt mein besonderer Dank für die exzellente Betreuung und die vielen hilfreichen Gespräche in denen meine Fragen und Probleme bezüglich der Arbeit jederzeit sehr ausführlich diskutiert wurden.

Prof. Dr. med. Bruno Reichart, Direktor der Klinik für Herzchirurgie der LMU sowie **Dr. med. Bruno Michael Meiser**, geschäftsführender Oberarzt, möchte ich danken für die Überlassung des Themas und für das zur Verfügung stellen der hervorragenden Rahmenbedingungen an der Herzchirurgischen Klinik, um diese Arbeit zu verwirklichen.

Herr Schmidt vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie in Grosshadern danke ich für die hilfreiche Unterstützung in der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Unterstützung -nicht nur während der Dissertation- und dafür, daß sie mir das Medizinstudium ermöglichten.

Anita Suyr danke ich für die konstruktive Kritik und die aufbauenden Worte wenn es nötig war.

8 Lebenslauf

Nils Theodor Björn Ertl

Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch / Schwedisch
Geburtsdatum: 9. März 1978
Geburtsort: München

Schulausbildung

1980-84 Besuch des deutsch/brasilianischen Kindergartens in São Paulo
1984-88 Besuch der Grundschule Seeshaupt
1988-97 Besuch des Gymnasiums Penzberg
06/97 Abitur

Zivildienst

01.12.97- Zivildienst auf der Neurologischen Station
31.10.98 in der Rehaklinik Bad Heilbrunn

Berufsausbildung

11/98 - 9/99 Studium der Agrarwissenschaften an der TU München
11/99 Beginn des Medizinstudiums an der LMU
08/01 Physikum
08/02 1. Staatsexamen
09/04 2. Staatsexamen
10/04 - 09/05 Praktisches Jahr
10/05 3. Staatsexamen
11/05 Approbation