

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

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Langzeitergebnisse einer prospektiven unizentrischen
Studie zur Untersuchung der Effizienz einer De-Novo-
Kombinationstherapie von Sirolimus und Tacrolimus nach
Herztransplantation**

10-Jahres-Daten einer intention-to-treat-Analyse

Dissertation

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

vorgelegt von
Katja Ströh
aus Heidelberg
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ingo Kaczmarek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Simon Rothenfußer
Priv. Doz. Dr. med. Hauke Winter
Priv. Doz. Dr. med. Jan Grötzner

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. med. Sonja Güthoff

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 3. April 2014

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

µg	Mikrogramm
Abb.	Abbildung
AR	Abstoßungsreaktion
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AZA	Azathioprin
BVAD	Biventrikuläre Assist device
CAV	Cardiac allograft vasculopathy
CMP	Kardiomyopathie
CMV	Zytomegalie-Virus (engl.)
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CsA	Cyclosporin A
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
die	Tag
dl	Deziliter
EMB	Endomyokardbiopsie
et al.	Et alii, et aliae, et alia (lat.) und andere
FKBP12	FK-Bindungsprotein 12
g	Gramm
h	Stunde(n)
HbA1c	Glykohämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten- Antigen
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HPLC	High-Performance (or Pressure) Liquid Chromatography
HTx	Herztransplantation
i.v.	Intravenös
ICMP	Ischämische Kardiomyopathie
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
ITT	Intention-to-treat
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density lipoprotein

LM	Left main (Hauptstamm)
LVAD	Linksventrikuläres Assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
Min.	Minuten
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR-Kinase	Mammalian-Target-of-Rapamycin-Kinase
n	Anzahl
ng	Nanogramm
p	Signifikanzniveau
p.o.	Per os
PSI	Signalproliferationshemmer
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
Sir	Sirolimus
SPSS	Superior Performing Software System
Switch	Wechsel der Medikation
Tab.	Tabelle
Tac	Tacrolimus
TVP	Transplantatvaskulopathie
UNOS	United Network for Organ Sharing
v.a.	Vor allem
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

Zusammenfassung

Hintergrund: Die hier präsentierten Langzeitergebnisse einer prospektiven Single-Center-Studie zur Einführung einer niedrigdosierten Kombination von Tacrolimus (Tac) und Sirolimus (Sir) als Immunsuppressionsregime für Herztransplantat-Empfänger stellt die erste Publikation von 10-Jahres-Daten dar. Durch die Erarbeitung einer sicheren und effizienten De-Novo-Kombination sollte den Nebenwirkungen einer Langzeit-Calcineurin-Inhibitoren-Therapie (CNI) – Nephrotoxizität, Transplantat-askulopathie (TVP) und onkologische Erkrankungen – entgegengewirkt werden.

Methoden: 32 Patienten erhielten, beginnend mit der Herztransplantation (HTx) eine de-novo, low-dose Tac/Sir-Therapie. Untersucht wurden die 5- und 10 Jahresergebnisse einer intention-to-treat-Analyse(ITT-Analyse).

Resultate: Nach 5 Jahren lebten 90,6%, nach 10 Jahren 78,1% der Patienten. Während des 5-Jahres-Follow-up erlitten 3 Patienten (9,4%) eine akute Abstoßung (AR) mit klinischen Symptomen und einem Stadium 1B in der Endomyokardbiopsie (ISHLT 1990 = 1R ISHLT 2004). Die Behandlung mit Hochdosis-Methylprednisolon war erfolgreich. Im Langzeitverlauf traten keine weiteren ARs auf. Nach 10 Jahren zeigten 12 Patienten (37,5%) keinerlei Anzeichen einer TVP (ISHLT CAV 0). 12 Patienten (37,5%) entwickelten lediglich eine milde TVP (ISHLT CAV 1), 6 Patienten (18,8%) litten an einer mittelgradigen (ISHLT CAV2) und 2 Patienten (6,3%) an einer schweren TVP (ISHLT CAV3). Somit zeigten 75% des Kollektivs keine oder eine milde TVP ohne Einfluss auf die Transplantatfunktion. Die mittlere Freiheit von einer TVP lag bei $7,5 \pm 3,1$ Jahren. Der mittlere Kreatininwert vor Transplantation betrug $1,4 \pm 0,4$ mg/dl und fiel im 5-Jahres-Verlauf auf einen mittleren Kreatininwert von $1,3 \pm 0,4$ mg/dl ab. Im 10-Jahresverlauf erreichte er wieder den Ausgangswert ($1,4 \pm 0,5$ mg/dl). Nach 5 Jahren benötigten 10 Patienten (31,3%) nach 10 Jahren 50% des Kollektivs (16 Patienten) eine Umstellung der Studienmedikation. Der häufigste Grund (n=5, 15,6%) für eine Umstellung war ein Anstieg des Kreatinins $>2,5$ mg/dl, 3 Patienten (9,4%) benötigten aufgrund einer onkologischen Erkrankung ein CNI-freies Regime, 4 Patienten (12,5%) wurden wegen therapierefraktärer Ödeme umgestellt.

Schlussfolgerung: Die De-novo-Therapiekombination aus Sir und Tac stellt eine sichere und effiziente Therapie nach HTx dar. Sie führte zu einem exzellenten Langzeitüberleben, einer niedrigen AR-Rate, einer gering ausgeprägten Nephrotoxizität und einer niedrigen Inzidenz von TVP.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	5
Zusammenfassung	7
1. Einleitung.....	11
2. Zielsetzung	14
3.Methodik.....	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Patienten.....	15
3.3 Studienmedikation.....	16
3.4 Diagnose und Behandlung von Abstoßung.....	17
3.5 Diagnose einer Transplantatvaskulopathie	17
3.6 Infektionsprophylaxe	18
3.7 Effizienz- und Sicherheits-Endpunkte	18
3.8 Statistische Analyse	19
4. Ergebnisse.....	20
4.1 Patientencharakteristika.....	20
4.2 Langzeitüberleben.....	22
4.3 Abstoßungsreaktion	23
4.4 Umstellung der Studienmedikation.....	24
4.5 Transplantatvaskulopathie	25
4.5.1 Therapie der Transplantatvaskulopathie	32
4.6 Zytomegalie-Nachweise und -Infektionen	32
4.7 Dosis und Plasmaspiegel der Studienmedikation	33
4.8 Nierenfunktion	34
4.9 Diabetes mellitus Typ II	34
4.10 Cholesterin-Werte	35
4.11 Hämatologische Effekte	35
4.12 Onkologische Erkrankungen	35
5. Diskussion	36
5.1 Patientencharakteristika.....	36
5.2 Langzeitüberleben.....	37
5.3 Abstoßungsreaktionen	38
5.4 Umstellung der Studienmedikation.....	39
5.5 Transplantatvaskulopathie	39
5.6 CMV-Nachweise und Infektionen	41
5.7 Dosis- und Plasmaspiegel der Studienmedikation	42
5.8 Nierenfunktion	42

5.9 Diabetes mellitus.....	42
5.10 Cholesterinwerte	43
5.11 Hämatologische Effekte	43
5.12 Onkologisch Erkrankungen	43
6. Schlussfolgerungen	44
7. Literaturverzeichnis.....	45
8. Anhang	52
8.1 Tabellenverzeichnis	52
8.2 Abbildungsverzeichnis	52
8.3 Curriculum vitae	53
8.4 Danksagung.....	56
8.5 Eidesstattliche Versicherung.....	57

1. Einleitung

Mit der Einführung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (CsA)¹ 1978 und Tacrolimus² (FK506) 1989 sowie der Einführung von Mycophenolat-Mofetil³ (MMF) 1995 als Ersatz⁴ für das vorher gebräuchliche Azathioprin (AZA) wurde die Effektivität der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation enorm verbessert. Bezuglich der orthotopen HTx konnten das Auftreten von akuten ARs und die frühe Mortalität deutlich reduziert werden⁵. Durch die Langzeit-CNI-Therapie und die längere Überlebenszeit von Herztransplantierten traten jedoch das Nebenwirkungsprofil – hier v.a. die Nephrotoxizität und die Inzidenz von Malignomen - sowie die TVP in den Vordergrund. Diese Komplikationen und ihre Therapie stellen, neben den Problemen bei der Verfügbarkeit von Spenderorganen heute eine Hauptherausforderung dar. Die TVP und das damit verbundene Graft-Versagen sowie Karzinome sind die häufigsten Todesursachen für herztransplantierte Patienten, die das erste Jahr nach HTx überlebt haben⁶⁻⁷.

Sirolimus (Rapamycin, Rapamune®) ist ein makrozyklisches Lakton, welches durch den *Streptomyces hygroscopicus* synthetisiert wird und erstmals aus einer Bodenprobe der Osterinsel Rapa Nui isoliert wurde⁸. Frühzeitig wurde die starke antifungale Potenz der Substanz v.a. gegen *Candida albicans* nachgewiesen. Die antibakterielle Wirkung hingegen ist sehr gering und war nur bei vereinzelten grampositiven Spezies sichtbar. Für die Bedeutung in der Pharmakologie sorgen aber v.a. die immunsuppressive und antiproliferative Wirkung von Sirolimus. Der Signal-Proliferations-Hemmer (PSI) Sirolimus hemmt die IL2-induzierte T-Zell-Proliferation, indem er nach Penetration der T-Zellmembran im Zytoplasma an das FK-Bindungsprotein 12 (FKBP12) bindet und die Mammalian-Target-of-Rapamycin-Kinase (mTOR) hemmt. Durch die Hemmung der mTOR-Kinase kommt es zu keiner Zellproliferation. Es handelt sich somit ausschließlich um eine Suppression der zellulären Immunantwort. Dass der Wirkmechanismus aber auch das Nebenwirkungsprofil stark von bisher bekannten Immunsuppressiva differierte⁹, erklärt die Synergieeffekte ohne eine überlappende Toxizität bei der Kombinationstherapie mit CNI oder MMF. Sirolimus beeinträchtigt die Proliferation von nicht-lymphatischen Tumor-, glatten Muskelzellen sowie Hepatozyten und Fibroblasten.

Initial wurde Sirolimus als Immunsuppressivum in der Nierentransplantation verwendet. Kahan et al.¹⁰ zeigten in einer randomisierten multizentrischen Phase-II-Studie 1998 bei Nierenempfängern, die einen nicht HLA-identischen Allograft („mismatched“) erhalten hatten, dass die Patienten, die zusätzlich zu einem CNI (CyA) Sirolimus erhielten, nicht nur seltener von einer AR betroffen waren, sondern bei gleicher Wirksamkeit die CNI-Dosis halbieren konnten. Auch die signifikant bessere Nierenfunktion bei einer Immunsuppression mit Sirolimus im Vergleich zu CsA wurde im Rahmen von Nierentransplantationsstudien nachgewiesen^{11,12}. Die effektive und sichere Verwendung bei HTx-Patienten mit AR oder progredienter Niereninsuffizienz wurde durch Snell et al.¹³ 2002 gezeigt. Hier kam es zu einer Erholung der Nierenfunktion unter Sirolimus. Mancini et al.¹⁴ konnten 2003 erstmals eine Verlangsamung der Progression der TVP bei HTx-Patienten unter Sirolimus nachweisen. Neben der Kombination von CNI und Sirolimus wurden parallel auch komplett CNI-freie Regimes mit Sirolimus entwickelt^{16, 17,18}.

Tabelle 1 fasst Studien zusammen, die ein immunsuppressives Regime nach orthotoper Herztransplantation mit Sirolimus untersucht haben. Das Follow-up dieser Untersuchungen beträgt 1 bis maximal 5 Jahre. Ergebnisse zu einem Studienzeitraum von 10 Jahren wurden bisher nicht veröffentlicht. Diese Arbeit stellt somit erstmals Ergebnisse bezüglich der Effizienz einer niedrig dosierten, kombinierten Tacrolimus-Sirolimus-Immunsuppression bei Herztransplantierten im Langzeit-Follow-up vor.

Tab.1: Studienauswahl Sirolimus + CNI und CNI-frei

Erstautor Jahr Zeitschrift	Patientenzahl	Studiendesign	Follow-up	Auszug Ergebnisse
Mancini, D ¹⁰ 2003 Circulation	46 (22,24)	Sir-Switch (4.3±2.3 J nach HTx) + Tac od. CyA wenn relevante TVP vs. Standard (Tac od. CyA+ AZA oder MMF) open-label, prospektiv, randomisiert	1,9 Jahre	Verlangsamung der Progression der TVP unter Sir
Keogh, A ¹⁵ 2004 Circulation	136 (2:1)	Sir, CyA, vs. CyA, AZA randomisiert, open-label	2 Jahre	Sir: AR(3a) 32,4%, keine TVP AZA: AR(3a) 56,8%, progrediente TVP
Meiser, B ¹⁶ 2005 Am J Transplant	8	Sir, MMF Pilot, nicht randomisiert	1 Jahr	Survival 100%, 25% AR (n=2), Infektion 37,5% (n=3)
Raichlin, E ¹⁷ 2007 Circulation	69(29,40)	Sir-Switch (3.8±3.4 J nach HTx) + MMF od. AZA vs. CNI (CyA od. Tac) + MMF od. AZA) nicht randomisiert	1 Jahr	Verlangsamung der Progression der TVP unter Sir
Topilsky, Y ¹⁸ 2012 Circulation	103 (45,58)	Sir (Switch 1.2 Jahre nach HTx) vs. CNI (CyA od. Tac) retrospektiv	3 Jahre (Überleben 5 Jahre)	Frühzeitige Umstellung auf Sir schwächt die Ausbildung einer TVP im Vergleich zu CNI ab; Remodelling unter Sir

2. Zielsetzung

Bei der Konzeption der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie ging es um die Erarbeitung eines neuen Immunsuppressionsregimes für HTx-Patienten bestehend aus einem niedrig dosiertem CNI (Tac) und einem niedrig dosierten PSI (Sirolimus). Eine Besonderheit im Design der intention-to-treat-Analyse war der direkte Therapiebeginn mit Sirolimus zur HTx. Diese Dissertation wertet die Langzeitdaten (5 und 10 Jahre) der Untersuchung aus. Untersucht wurde das Regime bezüglich:

- **Effektivität**, untersucht anhand
 - Langzeitüberleben
 - Vermeidung von AR
- **Kontinuität** der Therapie untersucht anhand
 - Wechsel der immunsuppressiven Therapie
- **Verträglichkeit**, untersucht anhand von Nebenwirkungen
 - CAV
 - Nephrotoxizität
 - Malignität (onkologische Erkrankungen)
 - Einfluss auf Blutbildung und Blutbestandteile
 - andere Nebenwirkungen

Ebenfalls im Fokus stand die Frage, ob sich die guten 2-Jahre-Ergebnisse¹⁹ im Langzeitverlauf würden bestätigen lassen.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

In der, dieser Dissertation zugrunde liegenden prospektiven, single-center Pilot-Studie wurden beginnend im Januar 2001 Patienten nach HTx eingeschlossen. Die Größe der Studiengruppe sollte 30 Patienten betragen. Bei einer veranschlagten Ausfallquote von 10% der Studienteilnehmer betrug die initiale Gruppengröße 33 Patienten. Die Studie wurde nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki²⁰ durchgeführt und durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Eine einzelne Kombinationstherapie, bestehend aus Sirolimus und Tacrolimus – sowie für die ersten sechs Monate ein Kortikoid, wurde auf ihre Effektivität hin untersucht. Diese Dissertation untersucht die 5- und 10-Jahres-Daten des Kollektivs. Die 1- und 2-Jahres-Ergebnisse wurden bereits publiziert¹⁹.

3.2 Patienten

Alle Teilnehmer wurden aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung im Rahmen der Vorbereitung zur Transplantation. Bei Studieneinschluss mussten die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein. Zwischen März 2001 und April 2003 wurden 33 Patienten eingeschlossen. Das 10-Jahres-Follow-up wurde mit 32 Patienten durchgeführt. Alle Patienten litten an einer terminalen Herzinsuffizienz. Ausschlusskriterien waren eine erfolgte Transplantation eines anderen Organs, eine bestehende, behandelte Infektion, eine Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von > 2mg/dl, eine schwere pulmonale Hypertonie, der Nachweis einer Infektion mit HIV-Virus, Hepatitis B und C sowie die Teilnahme an einer anderen Langzeit-Medikamenten-Studie. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Patienten, die vor der Transplantation ein Herzunterstützungssystem (assist device) implantiert bekommen hatten, Frauen, die keine effektive Kontrazeption durchführten sowie Patienten, die in der Vergangenheit oder zu Studienbeginn ein Malignom diagnostiziert bekommen hatten.

3.3 Studienmedikation

Am Tag der Transplantation erhielten die Patienten 6mg Sirolimus (Rapamune®, Pfizer Ireland Pharmaceuticals) oral. In den Folgetagen wurde eine orale Einzeldosis von 2mg verabreicht. Mittels der im Blut bestimmten Talspiegel wurde ein Zielbereich von 6 bis 8 ng/ml angestrebt und die Medikation entsprechend angepasst. Der Zielbereich galt für die ersten 6 Monate nach Transplantation. Nach 6 Monaten lag der Talspiegel bei 5 bis 7 ng/ml. Die Tacrolimusgabe (Prograf®, Astellas Pharma GmbH, Deutschland) wurde direkt postoperativ mit 0.01 bis 0.03 mg/kg/die kontinuierlich i.v. begonnen und oral mit einer Tagesdosis von 0.05 bis 0.10 mg/kg/die in zwei Einzeldosen fortgesetzt. Die Einnahmen erfolgten im 12-Stunden-Abstand. Die Sirolimusgabe erfolgte vier Stunden nach der Einnahme der Morgendosis Tacrolimus. Der Zielbereich für den Talspiegel im Blut für Tacrolimus lag in den ersten 6 Monaten bei 6 bis 8 ng/ml, nach Monat 6 bei 5 bis 7 ng/ml. Die Bestimmung der Talspiegel erfolgte in der ersten Woche täglich, im ersten Jahr nach Transplantation wöchentlich, danach wurde die Bestimmung alle zwei Wochen durchgeführt. Die Bestimmung der Talspiegel wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum der Universität München mittels allgemein gebräuchlicher HPLC-Methode durchgeführt. Methylprednisolon wurden intraoperativ – kurz vor Öffnung der Aortenklemme – mit 500 mg i.v. erstmals verabreicht. Weitere 3 Einzeldosen à 125 mg folgten in jeweils achtständigem Abstand. Ab dem zweiten postoperativen Tag wurde auf 1 mg/kg/die Prednisolon p.o. umgestellt. Über die ersten vier Wochen nach Transplantation erfolgte die schrittweise Reduktion der Prednisolondosis auf eine Erhaltungsdosis von 0.1 mg/kg/die. Diese Therapie endete 6 Monate posttransplant sofern keine wiederholten Abstoßungsepisoden auftraten.

Alle Patienten – unabhängig von ihren Cholesterinwerten – erhielten eine Statintherapie (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktasehemmer).

Die Mindestdosis betrug 5mg/die Simvastatin. Bei erhöhten Cholesterin-Werten > 200mg/dl und/oder einem LDL-Cholesterin >140mg/dl wurde eine maximale Dosis von 20mg/die verabreicht. Der Grund für diese Strategie sind die wissenschaftlich nachgewiesene Reduktion des Auftretens einer TVP und die niedrigere Mortalität²¹ von Herztransplantierten unter Statinen.

3.4 Diagnose und Behandlung von Abstoßung

Die erste Endomyokardbiopsie (EMB) erfolgte am 10. postoperativen Tag, die zweite am 21. postoperativen Tag. Weitere EMBs wurden regelhaft in Monat 2, 3, 4, 5, und 6 nach Transplantation durchgeführt. Ab Monat 6 erfolgte die EMB sechswöchig bis Monat 12. Weitere EMBs wurden in Monat 15, 18, 21 und 24 durchgeführt. Jede EMB wurde durch ein EKG, Echokardiogramm, Röntgen-Thorax mit Seitenaufnahme und ausführliche Labordiagnostik ergänzt.

Traten klinische Symptome einer AR auf erfolgte eine zusätzliche EMB. Zeigte sich ein Stadium $\geq 1B$ mit klinischen Zeichen einer Abstoßung (Klassifikation nach ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation, 1990²², entspricht 1R Klassifikation nach ISHLT 2004²³) bei den regelmäßigen EMBs oder bei klinisch vermuteter Abstoßung erfolgte die Behandlung mit 500mg Methylprednisolon i.v. für drei Tage. Bei erneuten Symptomen oder erneuter EMB $\geq 1B$ wurde ein erneuter Kortisonstoß durchgeführt. Bei weiterer Persistenz der Abstoßung oder der dritten Episode einer Abstoßung sollte die immunsuppressive Therapie umgestellt und eine Rescue-Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) durchgeführt werden.

3.5 Diagnose einer Transplantatvaskulopathie

Zur Evaluation der Koronaranatomie des Spenderherzens und zur Evaluation vorbestehender Wandveränderungen erfolgte die erste Koronarangiographie kurz nach Transplantation, weitere folgten im Monat 1, 12 und 24. Nach Vollendung des zweiten Jahres nach Transplantation erfolgte die Vorstellung zur Koronarangiographie je nach Befund jährlich, oder intermittierend mit Stress-Echokardiographien zwei- oder dreijährlich. Die Klassifizierung der TVP (englisch CAV: cardiac allograft vasculopathy) erfolgt über die 2010 überarbeitete Klassifikation der ISHLT²⁴ (Tab.2). Erfasst wurde der Zeitpunkt einer erstmals nachgewiesenen TVP, unabhängig vom Stadium. Außerdem wurde das höchste CAV-Stadium jedes Teilnehmers evaluiert, welches er in der Nachbeobachtungszeit erreichte.

Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy

- ISHLT CAV₀ (Not significant):** No detectable angiographic lesion
- ISHLT CAV₁ (Mild):** Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
- ISHLT CAV₂ (Moderate):** Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
- ISHLT CAV₃ (Severe):** Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV1 or CAV2 with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)

Definitions

- a). A "Primary Vessel" denotes the proximal and Middle 33% of the left anterior descending artery, the left circumflex, the ramus and the dominant or co-dominant right coronary artery with the posterior descending and posterolateral branches.
- b). A "Secondary Branch Vessel" includes the distal 33% of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals and obtuse marginal branches or any portion of a non-dominant right coronary artery.
- c). Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E to A velocity ratio >2 (>1.5 in children), shortened isovolumetric relaxation time (<60 msec), shortened deceleration time (<150 msec), or restrictive hemodynamic values (Right Atrial Pressure >12mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure >25 mmHg, Cardiac Index <2 l/min/m²)

Tab.2: Auszug aus Mehra et al.²⁴ Nomenklatur für Transplantatvaskulopathie

3.6 Infektionsprophylaxe

Alle Patienten erhielten eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe mit Imipenem und Cilastatin (Zienam®). Zur Prophylaxe einer Pneumocystis-carinii-Infektion erfolgte die Gabe von 800mg Sulfamethoxazol und 160mg Trimethoprim als Kombinationspräparat (Cotrim®) 2 mal pro Woche. Bei einem erhöhten Kreatinin ≥ 1.3 mg/dl wurde die Cotrim-Dosis halbiert. Die Verabreichung erfolgte für 12 Monate.

3.7 Effizienz- und Sicherheits-Endpunkte

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Tod, durch die Medikation nicht zu beendende Abstoßung sowie Verletzungen des Studienprotokolls definiert. Eine Änderung der Studienmedikation war außerdem durch den leitenden Arzt und auf Wunsch des Patienten hin möglich.

Primärer Effizienz-Endpunkt der Studie waren die Anzahl der ARs pro Patient und die Inzidenz von TVP nach 1, 2, 5 und 10 Jahren. Auch das Auftreten von Myokardinfarkten, myokardialer Ischämie, notwendiger Koronarintervention und plötzlichem Herztod wurden als TVP gewertet. Sekundäre Endpunkte waren das Patientenüberleben 1, 2, 5 und 10 Jahre nach Transplantation, die Anzahl der Patienten, die eine akute Abstoßung erlitten (ISHLT ≥ 1B), die Zeit bis zur ersten Abstoßung im ersten Jahr, die Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung der Hyperlipidämie (definiert bei Cholesterin > 240mg/dl), arterielle Hypertension und des Diabetes mellitus, das Auftreten und die Behandlung von Infektionen, das Auftreten von gastrointestинаlen unerwünschten Ereignissen, die Leber- und Nierenfunktion.

Nephrotoxizität wurde als 20%iger Anstieg des Serumkreatinins unter Studienmedikation definiert. Auch neu aufgetretene neurologische Veränderungen unter der Studienmedikation sowie die erfolgreiche Entwöhnung des Kortikosteroids nach 6 Monaten waren sekundäre Endpunkte.

3.8 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die Software Superior Performing Software System (SPSS, Version 20) benutzt. Wir berechneten absolute und prozentuale Häufigkeiten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen. Das Langzeitüberleben, die Freiheit von Wechsel der Immunsuppression und die Freiheit einer Erstdiagnose bezüglich AR oder CAV wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse kalkuliert. Als statistischer Hypothesentest zum Erfassen von Unterschieden innerhalb der Gruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-rank-sum-Test genannt) verwendet. Ein Wahrscheinlichkeitsfaktor von $p < 0,05$ wurde als klinisch signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Tabelle 3 fasst wichtige Patientencharakteristika zusammen. Die mittlere Nachverfolgungszeit für das Kollektiv lag bei 9,9 Jahren.

Tab.3: Patientencharakteristika

Patientenkollektiv (n)	32
Geschlecht (m/w)	23(69%)/10(31%)
Geschlecht Donor (m/w)	13(41%)/19(59%)
Risikokonstellation: Empfänger männlich Donor weiblich	6 (18,75%)
Grunderkrankung:	
Ischämische CMP (n)	9 (28%)
Dilatative CMP (n)	21 (66%)
Hypertrophe CMP(n)	1 (3%)
Kongenitales Vitium (n)	1 (3%)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kreatinin präop (mg/dl)	0,6	2,5	1,3969	0,40758
Cholesterol präop (mg/dl)	85	249	182,2	36,4661
Empfänger-Alter (Jahre)	25	68	51,875	11,15217
Donor-Alter (Jahre)	13	57	35,4688	14,05745
Follow-up (Jahre)	3	12,27	9,9204	2,48852
Überleben (Jahre)	3,3	12,27	9,9503	2,43802
OP-Dauer (Min.)	195	720	326,03	112,413
Ischämie-Zeit (Min.)	120	350	244,24	61,365
Ventilation postop. (Tage)	1	5	1,47	0,915
Intensiv-Aufenthalt (Tage)	1	10	4,9375	2,18407
CVVH postop.(Tage) n=11	2	11	4,36	2,461
Hämodialyse postop. (Tage) n=2	14	25	19,5	7,77817

Vor der Transplantation waren 17 Patienten aus dem Kollektiv (52%) hochdringlich zur Transplantation gelistet. 11 Patienten (33,3%) benötigten postoperativ eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH). 2 Patienten (6,1%) wurden im weiteren Verlauf hämodialysiert, das Maximum lag bei 25 Tagen.

Aus dem Kollektiv aus 33 Patienten entzog sich Patient Nr. 24 nach 10 Monaten und 11 Tagen unseren weiteren Nachuntersuchungen. Trotz entsprechender Recherchen können wir keine Angaben zum Status des Patienten machen und haben ihn deshalb aus dem Kollektiv herausgenommen. Somit beziehen sich alle Angaben auf die 32 verbliebenen Patienten.

Während die Überzahl der Patienten im Kollektiv (69%) Männer sind (siehe Abb.1), sind bei den Spendern Frauen deutlich in der Überzahl (59,4 vs. 40,6%).

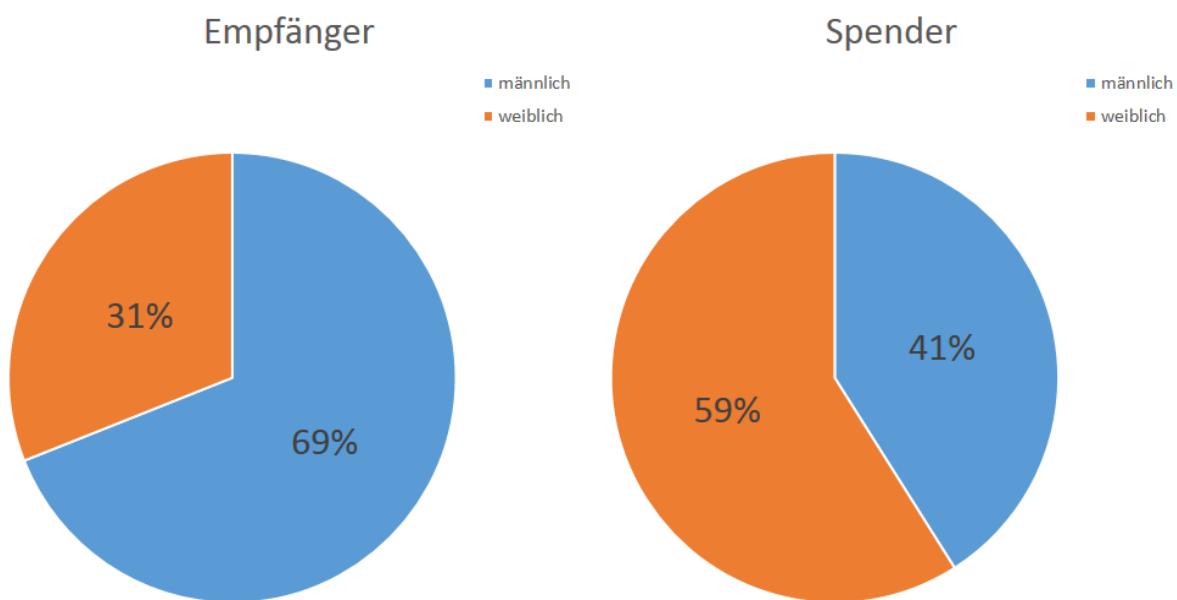


Abb.1: Geschlechterverteilung der Empfänger und Spender

4.2 Langzeitüberleben

Von 32 Patienten sind nach 5 Jahren 3, nach 10 Jahren 7 Patienten verstorben. Das Gesamtüberleben der Studienpopulation gemessen vom Zeitpunkt der HTx konnte nach einem Jahr mit 100%, nach 5 Jahren mit 90,6% und nach 10 Jahren mit 78,1% angegeben werden. Die Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit nach Herztransplantation über 10 Jahre.

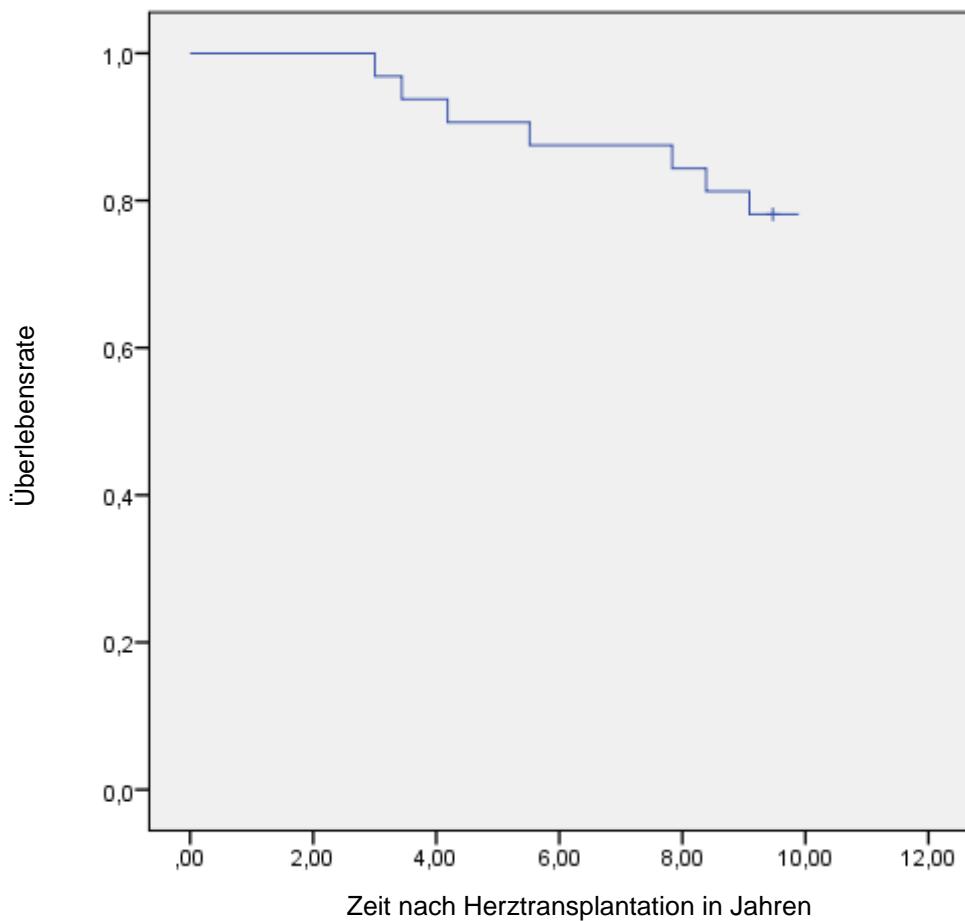


Abb 2: Kaplan-Meier-Analyse Langzeitüberleben

Die erste Patientin verstirbt nach 3,3 Jahren an einem akuten Myokardinfarkt. Ein Patient verstirbt nach 3,6 Jahren an einem Multiorganversagen. Zwei Patienten versterben an den Folgen eines Malignoms: Der eine Patient nach 4,2 Jahren an einem Bronchial-Carcinom, eine Patientin nach 9,1 Jahren an den Folgen eines metastasierten Melanoms. 3 Patienten versterben nach 8,6 Jahren, 10,2 und 11,4 Jahren an den Folgen einer TVP. Ein weiterer Patient verstirbt nach 7,9 Jahren an einer Sepsis mit Multiorganversagen. Ein Patient verstirbt nach 5,6 Jahren an einem Leberversagen.

4.3 Abstoßungsreaktion

Während des 5-Jahres-Follow-up entwickelten drei Patienten eine akute Abstoßungsreaktion, die entsprechend dem Studienprotokoll behandelt wurde. Bei zwei Patienten kam es nach knapp 4 Jahren bei einem Patienten nach 4,2 Jahren zum Abstoßungsereignis. Somit bestand bei 90,3% des Kollektivs kein Abstoßungsereignis in 5 Jahren. Die mittlere AR-freie Zeit im 5-Jahres-Follow-up beträgt $4,75 \pm 0,6$ Jahre. Im 10-Jahres-Follow-up wurde keine weitere AR registriert. Die Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der Freiheit von AR bis 10 Jahre nach Herztransplantation.

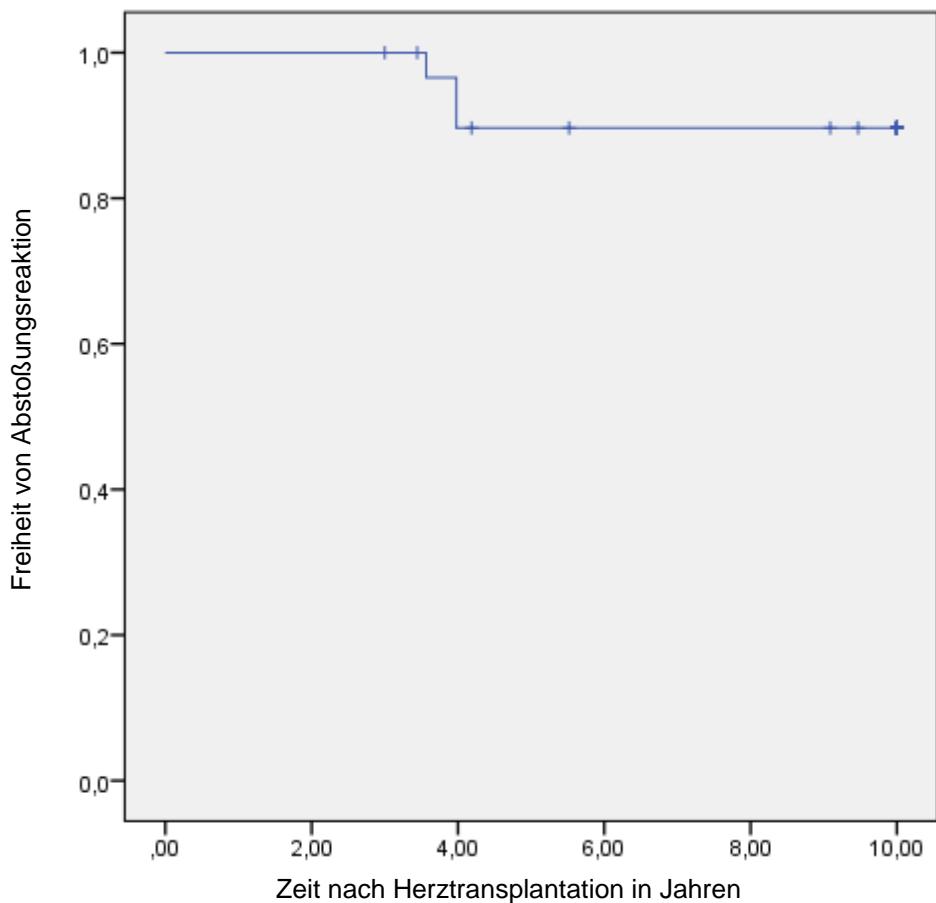


Abb 3: Kaplan-Meier-Analyse Abstoßungsreaktionen

Von den 3 Patienten, die eine AR erlitten, erhielt ein Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses eine vom Studienprotokoll abweichende immunsuppressive Therapie (Tac/MMF).

4.4 Umstellung der Studienmedikation

Über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren war eine Umstellung der Studienmedikation bei 10 Patienten (31,3%), nach 10 Jahren von 16 Patienten (50%) notwendig (Abb.4). Die mittlere Freiheit von Umstellung der Studienmedikation in den ersten 5 Jahren lag bei $4,3 \pm 1,3$ Jahren, im 10-Jahres-Follow-up bei $6,9 \pm 3,3$ Jahren.

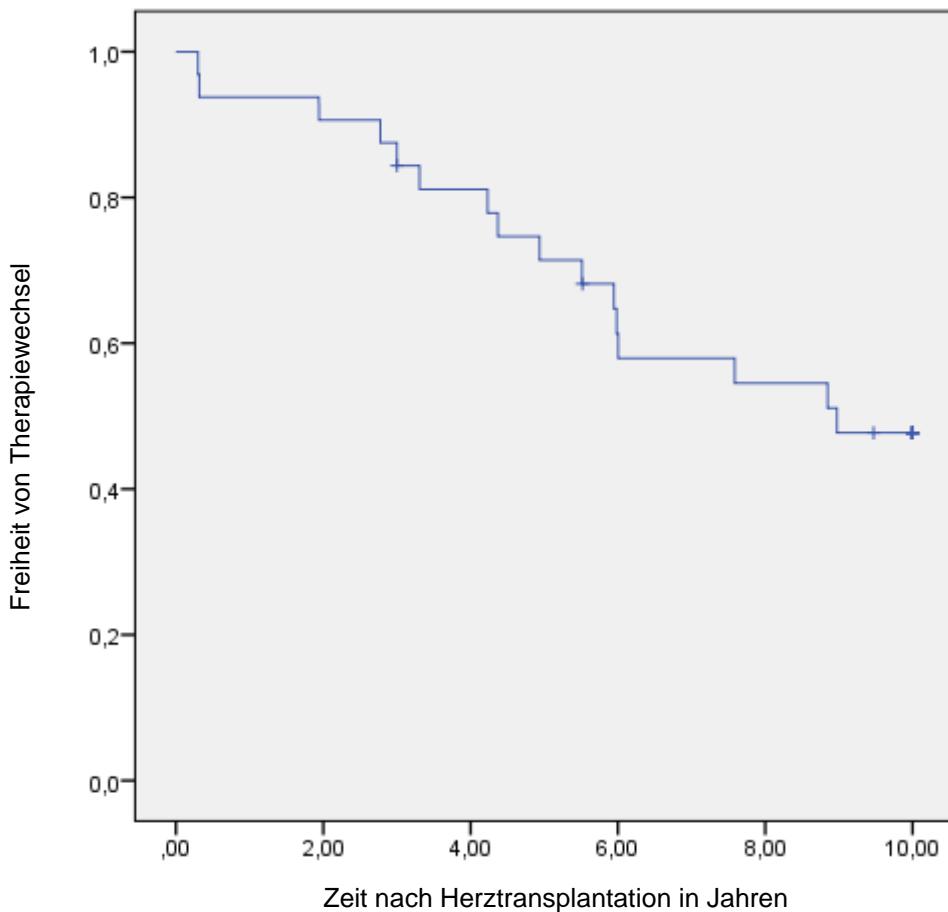


Abb 4: Kaplan-Meier-Analyse Umstellung der Studienmedikation

Bei 5 Patienten (15,6%) erfolgte die Umstellung aufgrund einer progredienten Nephropathie auf Sir/MMF. Bei 4 (12,5%) Patienten waren therapierefraktäre periphere Ödeme der unteren Extremität der Grund für eine Umstellung (Tac/MMF). Bei 3 Patienten (9,4%) wurde aufgrund eines Malignoms eine CNI-freie Immunsuppression (Sir/MMF) gewählt. 1 Patient zeigte eine ausgeprägte Diarrhoe unter der Studienmedikation, die erst nach Umstellung auf Tac/Azathioprin sistierte, später erfolgte die Fortführung der Immunsuppression mit Tac/MMF. 1 Patient entwickelte Dyspnoe unter Studienmedikation. Es erfolgte die Umstellung auf Tac/MMF. Nach ausführlicher Diagnostik und Ausschluss einer Bronchiolitis obliterans wurde zurück auf die Studienmedikation gewechselt. Der Patient hatte im weiteren

Verlauf keine Symptome mehr. 1 Patient entwickelte eine Polyneuropathie und wurde auf Sir/MMF umgestellt. Bei zwei Patienten konnte der Grund für die Umstellung der Studienmedikation nicht ermittelt werden (Sir/MMF). Bei 2 Patienten wurde die Immunsuppression bereits frühzeitig – nach 0,3 Jahren umgestellt.

4.5 Transplantatvaskulopathie

12 Patienten (37,5%) entwickelten während des 10-Jahres-Follow-up nie eine nachweisbare Koronarläsion in Sinne einer TVP (ISHLT CAV 0). Ebenfalls 12 Patienten (37,5%) entwickelten maximal eine milde TVP (ISHLT CAV 1). Sechs Patienten (18,8%) entwickelten maximal eine moderate TVP (ISHLT CAV 2). Zwei Patienten (6,3 %) entwickelten eine schwere TVP (ISHLT CAV 3). Wie aus Abb.5 ersichtlich, war für 93,7% des Kollektivs kein Einfluss auf die Transplantatfunktion nachweisbar. 75% des Kollektivs befanden sich im CAV-Stadium 0 und 1.

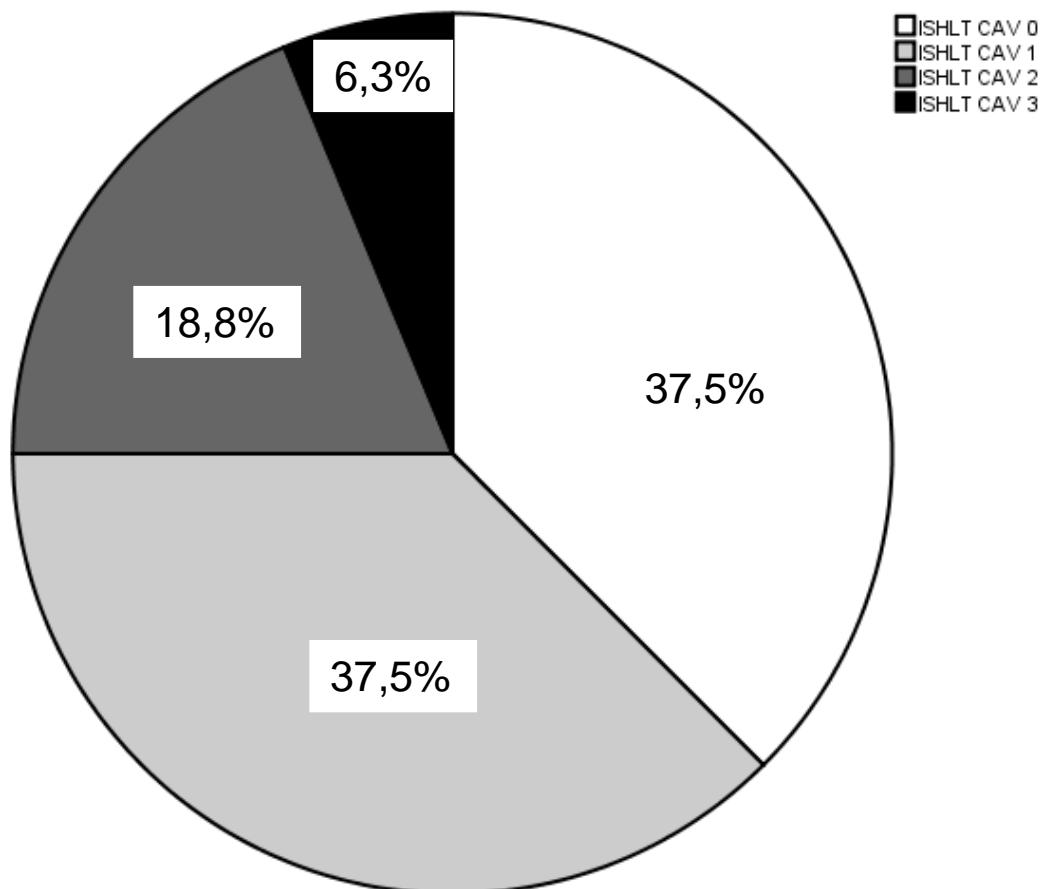


Abb 5: Verteilung des maximal entwickelten ISHLT-CAV-Stadiums

Die mittlere TVP-freie Zeit lag bei $7,5 \pm 3,1$ Jahren. Knapp ein Drittel des Kollektivs (31,3%) entwickelte im Rahmen einer TVP mindestens eine 50%-Stenose in mindestens einer Koronararterie im 10-Jahres-Follow-up. 7 Patienten (21,9%) entwickelten im Rahmen einer TVP mindestens eine 70% Stenose in mindestens einer Koronararterie im 10-Jahres-Follow-up. Innerhalb der ersten 5 Jahre wurde bei 5 Patienten (15,6%) die Entwicklung einer TVP nachgewiesen. 3 Patienten (9,4%) zeigten innerhalb der ersten 5 Jahre nicht nur die Entwicklung einer TVP, sondern auch eine Progredienz der Erkrankung. In den ersten zwei Jahren der Nachverfolgung zeigte kein Patient die Entwicklung einer TVP.

Vergleicht man die Gruppe der Patienten, bei denen das Regime der Studienmedikation gewechselt wurde, mit denen, die kontinuierlich die Studienmedikation erhielten in Bezug auf das Auftreten einer TVP über den gesamten Nachverfolgungszeitraum, so zeigt die Kaplan-Meier-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen (Abb. 6).

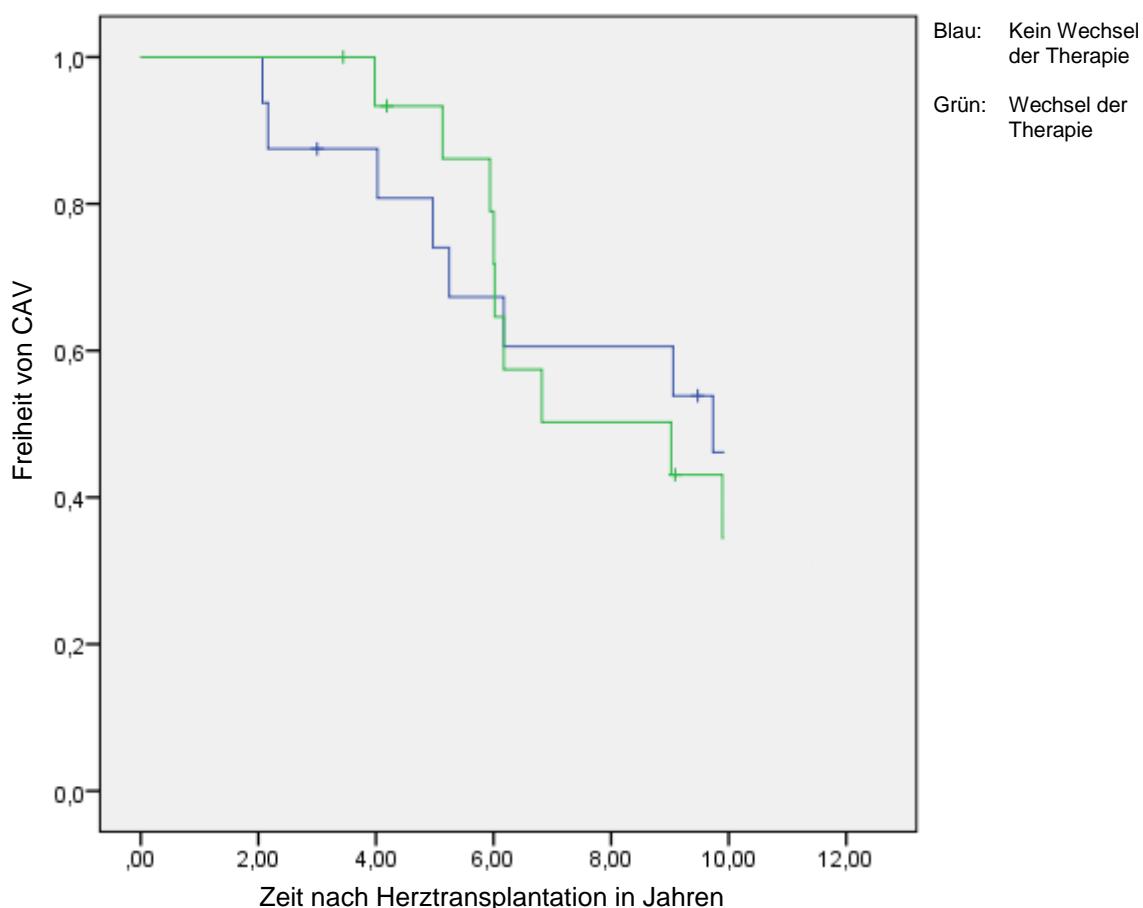


Abb 6: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppe ohne und mit Wechsel der Studienmedikation

In dem Kollektiv, welches eine AR entwickelte, war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer TVP im gesamten Nachverfolgungszeitraum signifikant höher ($p=0,016$), als in der Gruppe, die frei von Abstoßungsreaktionen war (Abb.7). Allerdings ist die Gruppe der Patienten mit AR so klein ($n=3$), dass diese Berechnung nur eingeschränkt aussagekräftig ist. Konkret kam es bei zwei von drei Patienten nach AR zur Ausbildung einer TVP: Eine Patientin zeigte zwar Gefäßrarifizierungen aber keine Stenosen (ISHLT CAV 0), eine Patientin entwickelte Wandunregelmäßigkeiten ohne hämodynamisch relevante Stenosen (ISHLT CAV 1) und der dritte Patient entwickelte eine schwere TVP (ISHLT CAV 3).

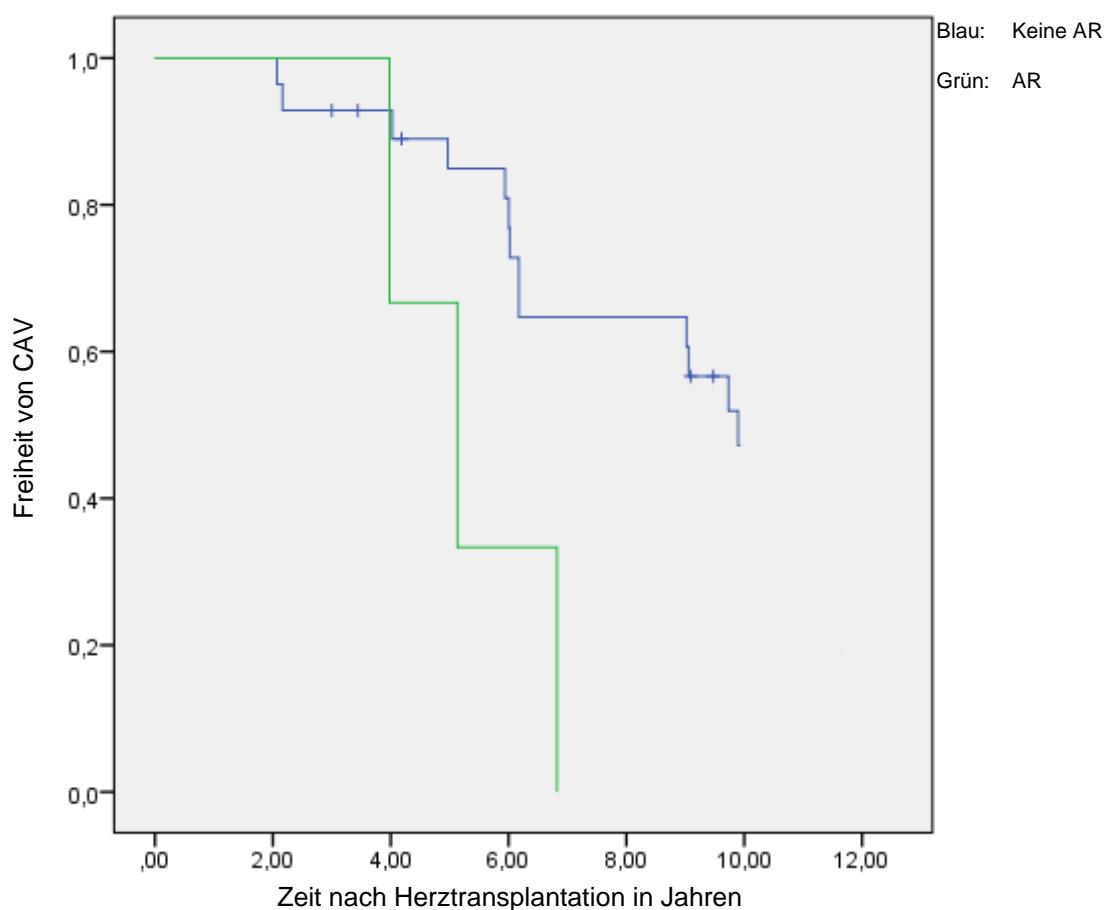


Abb 7: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppen mit und ohne Abstoßungsreaktion in Bezug auf das Auftreten von TVP

Betrachtet man das Kollektiv bezüglich der Frage, inwieweit die zur Transplantation führende Diagnose das Auftreten einer TVP über 10 Jahre begünstigt, so ist ein Trend nachweisbar (Abb.8): Demnach entwickeln Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie frühzeitiger eine TVP als Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,242$). Die kleine und inhomogene 3. Untergruppe ($n=2$), kongenitales Vitium und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), lässt sich statistisch nicht analysieren.

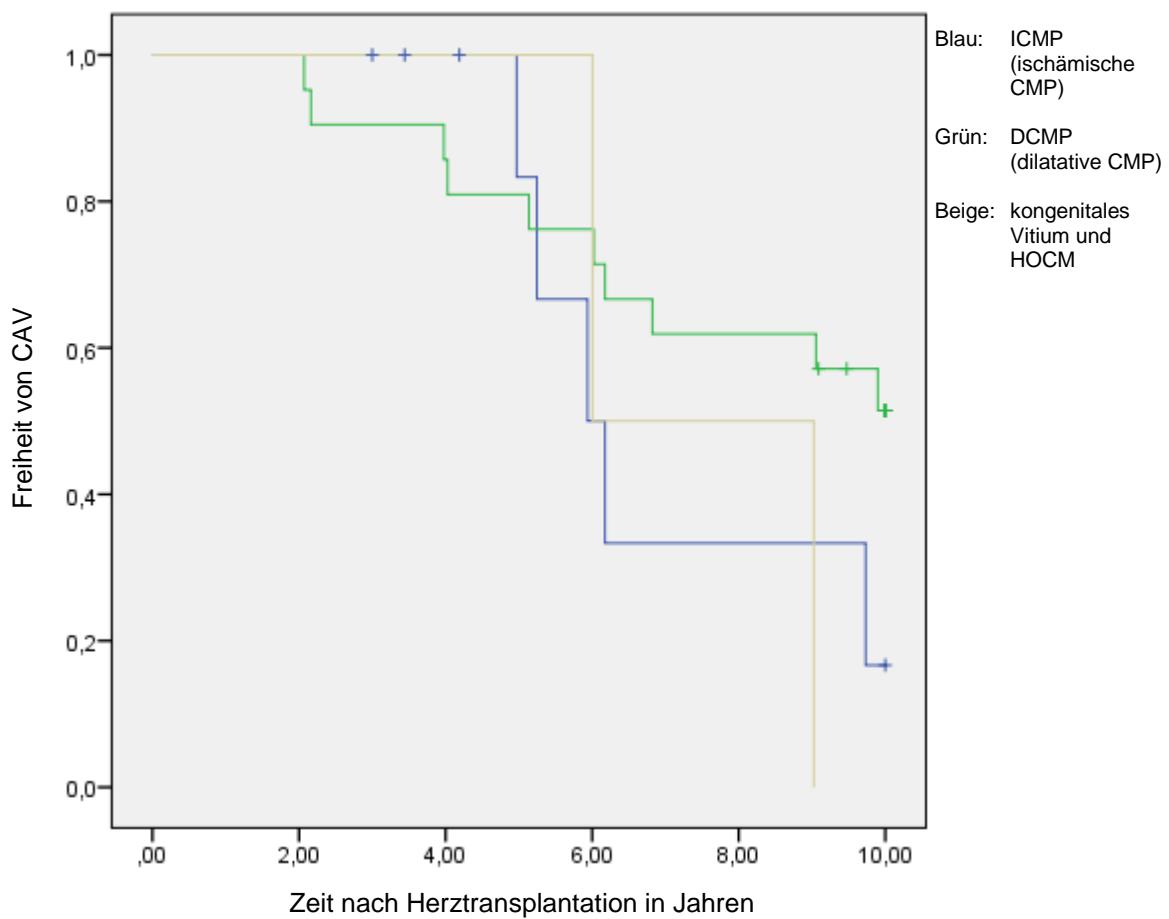


Abb 8: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppen nach Grunderkrankung in Bezug auf das Auftreten einer TVP.

Untersucht man die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer TVP in Bezug auf das Geschlecht des Patienten (Abb.9), so zeigt sich hier weder im 5-Jahres-Follow-up ($p=0,643$), noch im 10-Jahres-Follow-up ($p=0,474$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

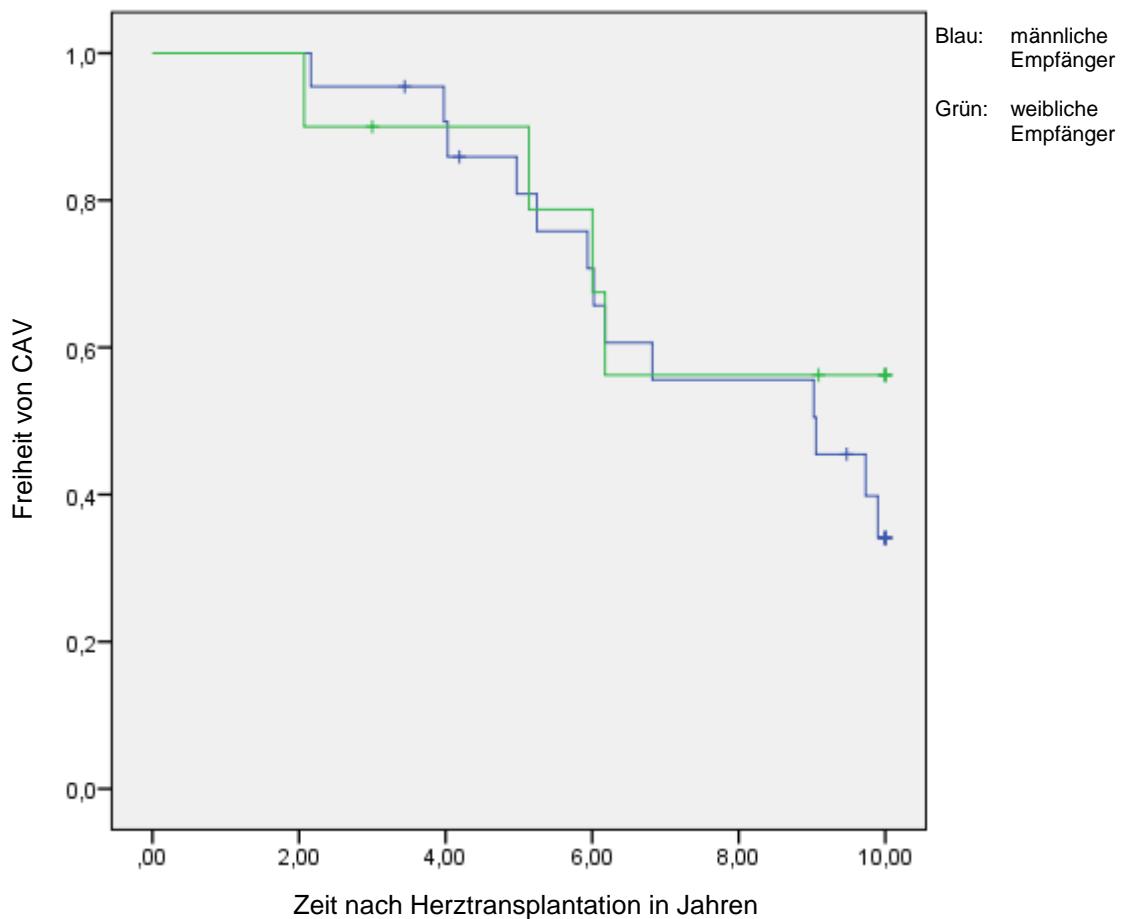


Abb 9: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den Empfänger - Geschlechtern in Bezug auf das Auftreten einer TVP.

Auch bezüglich des Geschlechts des Donors konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer TVP nachweisen, weder nach 5 ($p= 0,355$) noch nach 10 Jahren ($p= 0,363$). Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse über 10 Jahre.

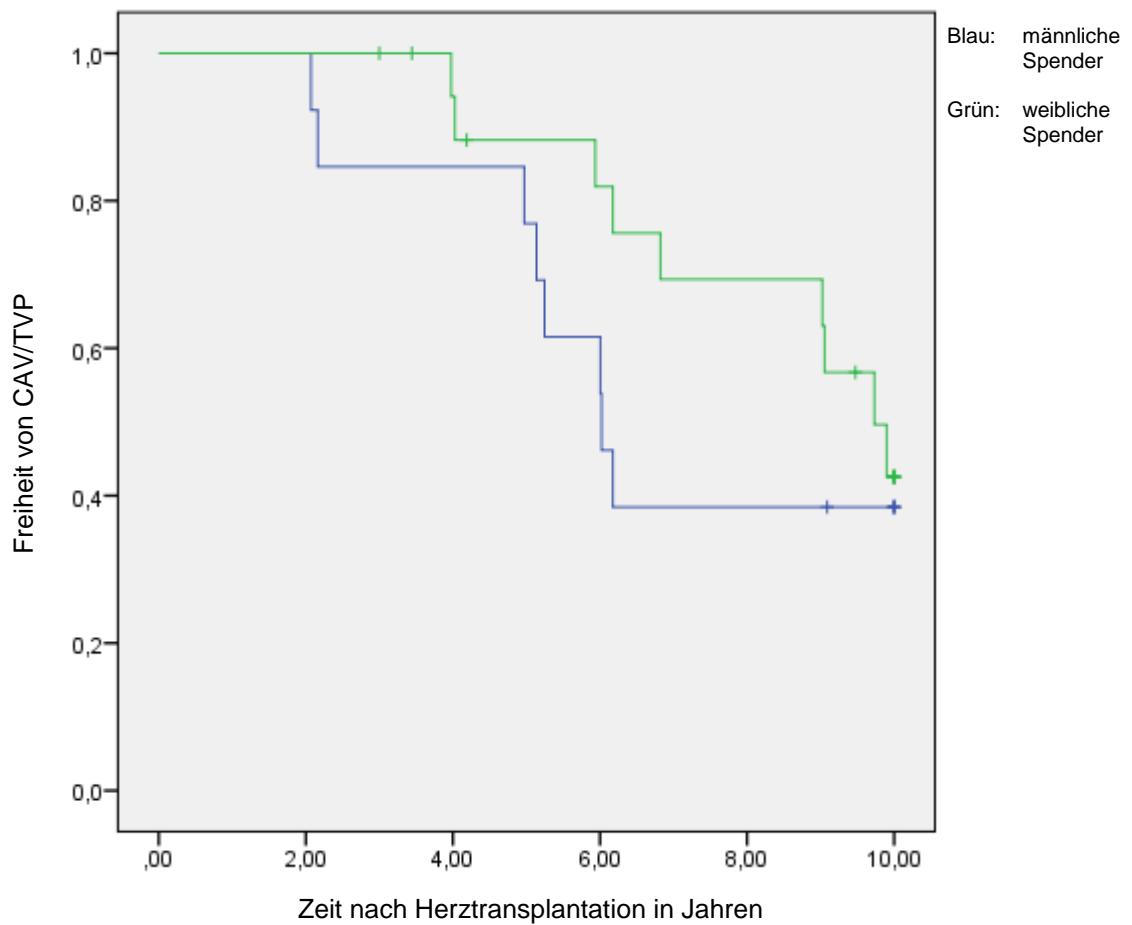


Abb 10: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den Donor-Geschlechtern in Bezug auf das Auftreten einer TVP.

Bei der Frage, ob das Spenderalter (< 50 Jahre vs. >50 Jahre) einen Einfluss auf das Auftreten einer TVP hat, konnten wir zwar in der Kaplan-Meier-Analyse beim 5-Jahres-Follow-up einen Trend erkennen (Abb.11), jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,153$) nachweisen. Beim Empfängeralter (< 50 Jahre vs. > 50 Jahre) und dessen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer TVP zeigt sich im 10-Jahres-Follow-up eine Tendenz, dass ein Empfänger, der über 50 Jahre alt ist, häufiger eine TVP entwickelt. Auch hier gelingt jedoch der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen nicht ($p= 0,173$).

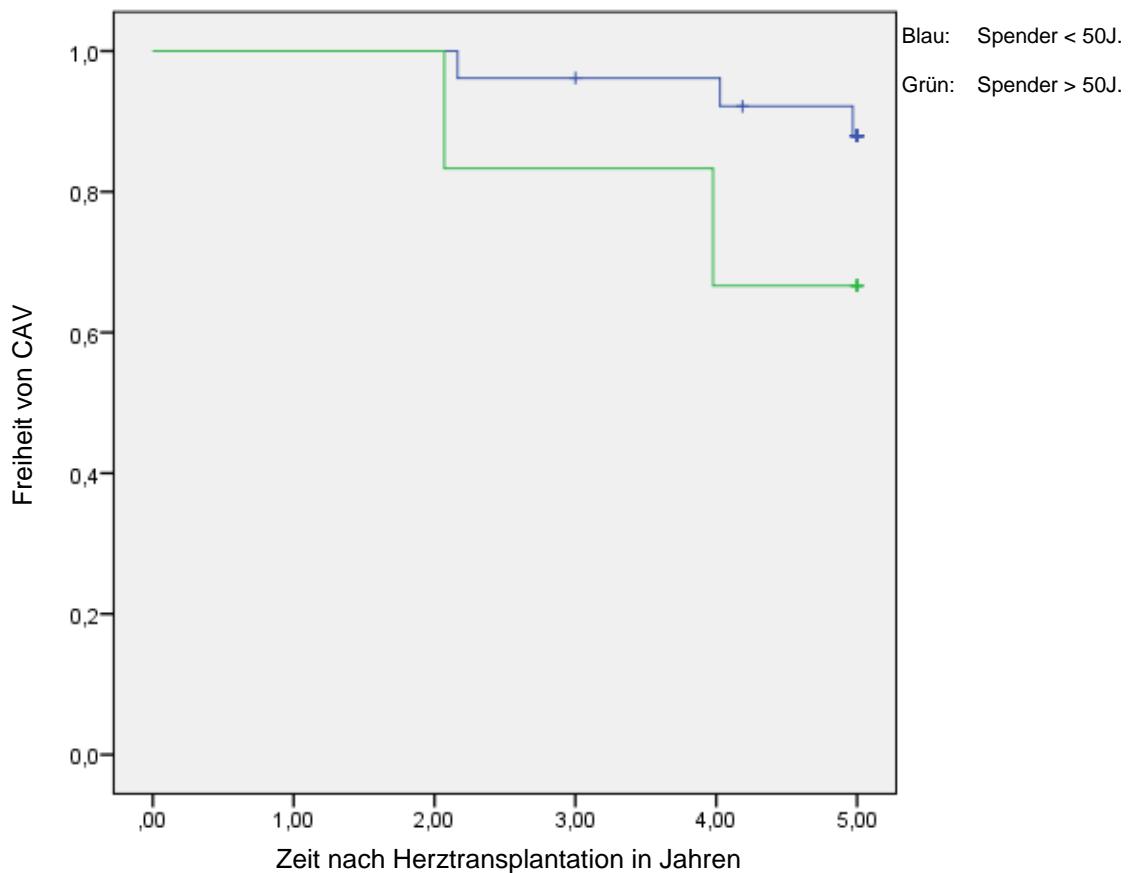


Abb 11: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Spendern > und < 50J. in Bezug auf das Auftreten einer TVP.

Kein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen den Patientengruppen unserer Kollektivs bezüglich des Auftretens einer TVP nach 5 ($p=0,246$) und 10 Jahren ($p=0,941$), deren Spenderorgan einer Ischämiezeit von mehr oder bis 240 Minuten (4 h) ausgesetzt war.

Vergleicht man Patienten aus dem Kollektiv, die aufgrund eines Diabetes mellitus eine Therapie (orale Antidiabetika oder Insulin) erhielten, mit dem Rest des Kollektivs bezüglich des Auftretens einer TVP, so besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,618$) zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

4.5.1 Therapie der Transplantatvaskulopathie

In den ersten 5 Jahren nach Transplantation musste bei einem Patienten (3,1%) aufgrund einer TVP ein PTCA/Stenting (percutane transluminale Koronarangioplastie) erfolgen. Nach 10 Jahren hatten insgesamt 5 Patienten (15,6%) ein PTCA/Stenting aufgrund einer TVP durchlaufen. Die mittlere stentfreie Zeit im 5- Jahres-Follow-up beträgt $4,8 \pm 0,5$ Jahre, im 10-Jahres-Follow-up $8,6 \pm 2,3$ Jahre. Ein Patient (3,1%) musste sich aufgrund seiner TVP 2,2 Jahre nach Transplantation einer Bypass-Operation unterziehen. Es handelte sich um einen Kombinationseingriff, in welchem parallel ein Mitralklappenersatz und eine Trikuspidalklappenplastik durchgeführt wurden. Der Patient hatte keine AR erlitten und es war keine Umstellung der Studienmedikation erfolgt.

4.6 Zytomegalie-Nachweise und -Infektionen

Bei 6 Patienten (18,75%) bestand bei Transplantation die Risikokonstellation Empfänger und Donor CMV-negativ. Keiner der Risikopatienten hatte einen CMV-Nachweis oder entwickelte eine CMV-Infektion. 11 Patienten erhielten postoperativ eine CMV-Prophylaxe (34,4%). Innerhalb des gesamten Follow-ups gab es drei positive CMV-Nachweise (9,4%). Ein Patient hatte bei CMV-negativem Status ein CMV-positives Organ erhalten. Postoperativ war eine CMV-Prophylaxe erfolgt. Der Nachweis erfolgte 4 Monate und 13 Tage nach Transplantation. Eine manifeste Infektion entwickelte sich nicht. Eine Patientin, die bei CMV-negativem Status ein CMV-positives Organ erhalten hatte, entwickelte 5,9 Jahre nach Transplantation eine CMV-Colitis, die ambulant behandelt werden konnte. Sie hatte postoperativ eine CMV-Prophylaxe erhalten. 1 Patient, der bei positivem CMV-Status ein CMV-positives Organ erhalten hatte, entwickelte 2 Jahre nach Transplantation eine CMV-Colitis und -Encephalitis, die stationär behandelt werden mussten. Er hatte keine CMV-Prophylaxe erhalten.

4.7 Dosis und Plasmaspiegel der Studienmedikation

Tabelle 4 fasst die Dosis und den Plasmaspiegel von Tacrolimus und Sirolimus für das 5- und 10-Jahres-Follow-up zusammen.

Tab.4: Dosis und Plasmaspiegel von Tacrolimus und Sirolimus

Immunsuppressivum	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tac-Dosis 5. Jahr	0,25 mg	8 mg	2,3771 mg	1,58546 mg
Tac-Dosis 1.-5. Jahr	1,4 mg	8 mg	3,1125 mg	1,46408 mg
Tac-Dosis 10. Jahr	0,75 mg	5 mg	1,9844 mg	1,07823 mg
Tac-Dosis 1.-10.Jahr	1,7 mg	7,3 mg	2,8733 mg	1,39462 mg

Sir-Dosis 5. Jahr	0,5 mg	2,75 mg	1,2923 mg	0,67995 mg
Sir-Dosis 1.-5. Jahr	0,6 mg	2,9 mg	1,6744 mg	0,56040 mg
Sir-Dosis 10. Jahr	0,5 mg	2,25 mg	1,1605 mg	0,48864 mg
Sir-Dosis 1.-10.Jahr	0,8 mg	4,4 mg	1,7022 mg	0,87143 mg

Tac-Spiegel 5. Jahr	4,3 mg/ml	10,6 ng/ml	6,41 ng/ml	1,75369 ng/ml
Tac-Spiegel 1.-5.Jahr	5 ng/ml	9,6 ng/ml	7,22 ng/ml	0,88034 ng/ml
Tac-Spiegel 10. Jahr	3,3 ng/ml	5,6 ng/ml	4,7158 ng/ml	0,56692 ng/ml
Tac-Spiegel 1.-10. Jahr	5,2 ng/ml	8,3 ng/ml	6,8 ng/ml	0,82605 ng/ml

Sir-Spiegel 5. Jahr	2,6 ng/ml	11,4 ng/ml	6,85 ng/ml	2,06137 ng/ml
Sir-Spiegel 1.-5. Jahr	5,4 ng/ml	11,4 ng/ml	7,1 ng/ml	1,36967 ng/ml
Sir-Spiegel 10. Jahr	2,25 ng/ml	9,4 ng/ml	5,5152 ng/ml	1,59598 ng/ml
Sir-Spiegel 1.-10.Jahr	5,6 ng/m	9,8 ng/ml	6,7095 ng/ml	0,90934 ng/ml

Die mittleren Zielspiegel von 5-7 ng/ml sowohl für Tacrolimus als auch Sirolimus wurden im Zeitraum 1. bis 5. Jahr und 5. Jahr sowie im 1. -10. Jahr eingehalten. Die Zielspiegel isoliert im 10. Jahr waren mit $4,7 \pm 0,6$ ng/ml für Tacrolimus und $5,5 \pm 1,6$ ng/ml unterhalb des Zielspiegels des Studienprotokolls.

4.8 Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert lag im Kollektiv vor Transplantation bei $1,4 \pm 0,4$ mg/dl. Fünf Jahre nach Transplantation betrug der mittlere Kreatininwert $1,3 \pm 0,4$ mg/dl, 10 Jahre nach Transplantation $1,4 \pm 0,5$ mg/dl. Somit kam es zu keinem relevanten Anstieg des Kreatininwerts unter der Studienmedikation. Zu berücksichtigen ist jedoch die Tatsache, dass insgesamt 11 Patienten (34%) im Laufe des Nachverfolgungszeitraumes auf eine CNI-freie Therapie (Sir/MMF) umgestellt wurden. Vergleicht man die beiden Untergruppen: CNI-freie versus CNI-haltige Therapie in Bezug auf die postoperativen mittleren Kreatininwerte nach 5 und 10 Jahren, so findet man auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Tabelle 5 stellt beide Untergruppen im Vergleich dar.

Tab.5: Mittlerer Kreatininwert der CNI-freien und CNI-haltigen Therapiegruppen

Untergruppe + Follow-up	Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung	p-Wert
CNI-frei, 5 Jahre	Kreatinin	$1,3 \pm 0,3$	
CNI, 5 Jahre	Kreatinin	$1,3 \pm 0,4$	0,792
CNI-frei, 10 Jahre	Kreatinin	$1,4 \pm 0,4$	
CNI, 10 Jahre	Kreatinin	$1,4 \pm 0,5$	0,536

4.9 Diabetes mellitus Typ II

Es war möglich, über die Gesamtstudienkohorte den von der Deutschen Diabetes Gesellschaft in den evidenzbasierten Leitlinien²⁵ festgelegten HbA1c-Wert von < 6,5% zu erreichen. Der mittlere HbA1c-Wert nach 5 Jahren lag bei $6,1 \pm 0,9\%$, nach 10 Jahren betrug er $6,0 \pm 0,7\%$. Der mittlere Nüchternblutzucker nach 5 Jahren wurde mit $112,7 \pm 28,2$ mg/dl ermittelt, nach 10 Jahren lag er bei $114,7 \pm 36,2$ mg/dl.

5 Jahre nach Transplantation mussten 7 Patienten (21,9%) aufgrund eines Diabetes mellitus Typ II behandelt werden. 3 Patienten nahmen ausschließlich orale Antidiabetika ein, 3 Patienten wurden mit Insulin behandelt und 1 Patient erhielt eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Insulin. 10 Jahre nach Transplantation sind noch 5 Patienten (15,6%) auf eine Behandlung wegen eines Diabetes mellitus Typ II angewiesen: 2 Patienten nehmen ausschließlich orale Antidiabetika ein, 1 Patient erhält eine Insulintherapie, 2 Patienten sind auf eine Kombinationstherapie eingestellt.

4.10 Cholesterin-Werte

Alle Patienten erhielten im Rahmen des Studiendesigns einen Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktasehemmer (primär Simvastatin). Die Dosis wurde individuell angepasst. Tabelle 6 fasst die Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte zusammen. Die Statin-Therapie wurde von allen Patienten gut vertragen.

Tab.6: Cholesterin und LDL-Cholesterinwerte des Kollektivs

Serum-Parameter	Zeitpunkt der Blutabnahme	mg/dl
Cholesterin	präoperativ	182,2±36,5
	5-Jahres Follow-up	200±42,2
	10-Jahres Follow-up	199,3±47
LDL	präoperativ	112,1±25,2
	5-Jahres Follow-up	117,2±33,7
	10-Jahres Follow-up	123,5±36,9

4.11 Hämatologische Effekte

Während es bei der Leukozytenzahl zu keiner statistisch signifikanten Veränderung zwischen dem 5- und 10-Jahres-Follow-up ($p=0,165$) kommt (Tab.7), zeigt sich bei der Thrombozytenzahl ein statistisch signifikanter Abfall nach 10 Jahren im Vergleich zum 5-Jahres-Follow-up ($p= 0,004$).

Tab.7: Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im Follow-up

Blut-Parameter	Zeitpunkt der Blutabnahme	x10^9/L
Leukozytenzahl	5-Jahres Follow-up	6,1± 1,7
	10-Jahres Follow-up	5,8± 1,6
Thrombozytenzahl	5-Jahres Follow-up	224± 69
	10-Jahres Follow-up	197,6 ±51,7

4.12 Onkologische Erkrankungen

Im Verlauf des Nachverfolgungszeitraumes von insgesamt 10 Jahren entwickelten 5 Patienten (15,6%) der Studienkohorte eine onkologische Erkrankung. Zwei Patienten starben an den direkten Folgen des Malignoms, einem metastasierten Melanom und einem Bronchial-Carcinom. Ein duktales Mamma-Carcinom, ein Lymphom des Oropharynx mit Rezidiv und ein Nierenzell-Carcinom wurden von den Patienten bis zum Ende des Nachverfolgungszeitraums überlebt.

5. Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

Das von uns analysierte Patientenkollektiv ist mit einem mittleren Empfängeralter von $51,8 \pm 11,2$ Jahren etwas jünger als die Empfänger des Zeitraumes 2001-2005 des internationalen Registers der ISHLT²⁶ (54 Jahre). Betrachtet man die Altersentwicklung des Registers, so stieg das mittlere Empfängeralter zwischen den Jahren 1983 bis 1996 kontinuierlich von einem Ausgangswert von 40 Jahren auf 53 Jahre an und blieb in diesem Bereich dann stabil. Auffällig war außerdem eine gewisse Umverteilung in der Entwicklung ab 1996: So ist die Gruppe der 40-59-Jährigen immer noch das am häufigsten transplantierte Kollektiv, verkleinerte sich jedoch zugunsten der jüngeren (0-9 Jahre) und älteren Altersgruppen (60-69 Jahre). Vergleichbar ist auch die Altersentwicklung und die Umverteilung in unserem Zentrum²⁷. Ein zunehmendes Empfängeralter stellt einen Risikofaktor für die mittlere (5 Jahre) und Langzeitmortalität (15 Jahre) dar²⁸. Die von der ISHLT in den letzten Jahren registrierten Veränderungen im Empfängerkollektiv bezüglich einer Zunahme der Komorbiditäten²⁶ und einer massiv steigenden Anzahl von Patienten mit Unterstützungssystemen (LVADs, BVAD) finden aufgrund des Studiendesigns keine Berücksichtigung in dieser Untersuchung.

Das mittlere Spenderalter unseres Kollektivs liegt bei $35,5 \pm 14,1$ Jahren und ist somit vergleichbar mit dem Mittelwert von 33 Jahren, den das Register der ISHLT für den Zeitraum angibt²⁶. Auch das Spenderalter ist bis heute kontinuierlich von einem Ausgangswert von 22 Jahren auf international 32 Jahre, in Europa sogar auf 43 Jahre angestiegen. Hier gilt es zu beachten, dass ein erhöhtes Spenderalter ein Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitmortalität darstellt²⁸.

Die Empfänger unseres Kollektivs waren zu 69% Männer. Somit war der Frauenanteil höher als im internationalen Durchschnitt (31% vs. 22,3%)²⁸. Ein noch deutlicherer Unterschied zum ISHLT-Register bestand bei der Geschlechterverteilung der Spender: Während international der männliche Anteil an Spenderherzen für den Zeitraum 2001-2005 bei 69% liegt²⁸, waren die Überzahl unserer Spender Frauen (59% Frauen, 41% Männer). Trotz dieser Abweichung kam es nicht häufiger zu einer Transplantation eines weiblichen Spenderorgans auf einen männlichen Empfänger

(n=6, 18,75%). Hier lag unser Kollektiv im internationalen Durchschnitt (18,4%)²⁸. Das ist insofern entscheidend, da die Transplantation eines weiblichen Allografts auf einen männlichen Empfänger mit einer 10% erhöhten adjustierten Mortalität verbunden ist²⁹. Khaldi et al., die isoliert 869 Herztransplantierte des Stanford University Medical Center untersuchten³⁰ stellten eine Auswirkung dieser Risikokonstellation in Bezug auf die Langzeitmortalität im Zusammenhang mit einem erhöhten Empfängeralter (>45 Jahre) fest.

Bezüglich der zur Transplantation führenden Diagnose stellen die dilative und die ischämische Kardiomyopathie die Hauptkrankheitsbilder dar (48 vs. 43%)²⁶. In dem hier vorgestellten Kollektiv ist die dilative Kardiomyopathie die größte Untergruppe (66% dilativ vs. 28% ischämisch). Die zur Transplantation führende Diagnose hat entscheidenden Einfluss auf das Überleben: die dilative Kardiomyopathie zeigt sowohl im Kurzzeit- dem mittelfristigen und Langzeitüberleben die besten Ergebnisse³¹. Der hohe Anteil an Empfängern mit DCMP in diesem Kollektiv wird zu den guten Langzeitergebnissen beigetragen haben. Aufgrund des insgesamt kleinen Kollektivs sind die zwei weiteren Untergruppen, hypertrophe Kardiomyopathie (n=1) und kongenitales Vitium (n=1) statistisch nicht weiter auswertbar.

Mit einer mittleren Ischämiezeit von 244,2±61,4 Minuten in dem hier vorgestellten Kollektiv liegen wir im Mittel mit 60 Minuten deutlich über den Angaben des ISHLT-Registers²⁶. Weitere Publikationen unseres Zentrums^{16,27,32} zeigen jedoch, dass diese Angaben durchaus repräsentativ sind. Groetzner et al.³³ konnten eine Steigerung der Ischämiezeit aufgrund der im Jahre 2000 national geänderten Allokationskriterien bei der Organvergabe nachweisen.

5.2 Langzeitüberleben

Mit einem 1-, 5- und 10-Jahres-Überleben von 100%, 90,3% und 78,1% erreichten wir exzellente Ergebnisse in unserem Kollektiv. Wie bereits unter Patientencharakteristika vermerkt, ist dieses Ergebnis jedoch auch durch das Studiendesign geprägt, welches bestimmte Komorbiditäten und Unterstützungssysteme vor Transplantation ausschloss. Das ISHLT-Register²⁸ gibt ein 10-Jahresüberleben seines Gesamtkollektivs nach überlebtem 1. Jahr mit 63% an. Das Register beinhaltet Kinder und Erwachsene und auch Patienten mit Retransplantationen, die sowohl im Kurz- als

auch Langzeitüberleben schlechtere Ergebnisse aufweisen und in unserem Kollektiv nicht vorkommen. Bennett et al. analysierten das 1- und 5-Jahres-Überleben³⁴ von amerikanischen Empfängern aus dem UNOS/ISHLT-Kollektiv, wobei das 1-Jahresüberleben von 1999 transplantierten Patienten 84%, das 5-Jahres-Überleben von 1995 transplantierten Patienten 71% betrug. Eine Analyse des Eurotransplant-Kollektivs³⁵ der Jahre 1997-1999 erbrachte ein 3-Jahres-Überleben erwachsener Herzempfänger von 72%. Betrachtet man die Überlebensdaten der zwischen 1981 und 2008 in unserer Klinik²⁷ transplantierten Patienten, so zeigt sich ein 1-, 5- und 10-Jahresüberleben von 81%, 74% und 62%. Wir entschlossen uns in unserem Studienprotokoll zu einer intention-to-treat-Analyse, da wir unabhängig von der Studienmedikation Sirolimus/Tacrolimus einen zusätzlichen Nutzen aus der Sirolimustherapie an sich in Bezug auf das Langzeitüberleben und die Entwicklung einer TVP erwarteten.

5.3 Abstoßungsreaktionen

Als Abstoßungsreaktion wurde ein endomyokardbiopsischer Befund Stadium $\geq 1B$ mit klinischen Zeichen einer Abstoßung gewertet. Beim Vorliegen dieser Konstellation erfolgte eine dreitägige hochdosierte Steroidtherapie. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard am Klinikum der Universität München und findet auch in anderen Zentren und Studien Verwendung^{36,37}. Die Überwachung der Allograftempfänger mittels Routine-EMB in dem hier vorgestellten Studiendesign entspricht den Leitlinien der ISHLT³⁸. Die akute Abstoßung ist neben dem Auftreten von Infektionen die Hauptursache der Frühmortalität nach HTx³⁹. In diesem Kollektiv traten ausschließlich ARs in den ersten 5 Jahren, bei 9,7 % der Patienten auf. Im Vergleich dazu, lag die Rate von ARs bei Patienten nach HTx des Klinikums der Universität München, die mit einer Immunsuppressionstherapie bestehend aus Tacrolimus und MMF behandelt worden waren, nach 5 Jahren bei 22,5%, nach 10 Jahren bei 24,4%²⁷. Die Therapie mit Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus oder Cyclosporin A hat sich als sichere Alternative zu bisherigen Regimes erwiesen, was die Verhinderung der Entstehung einer akuten Abstoßung betrifft^{15,40}.

5.4 Umstellung der Studienmedikation

Bezüglich der Verträglichkeit der Studienmedikation gab es deutliche Einschränkungen. Nach Abschluss des 10-Jahres-Follow-ups waren insgesamt 50% der Patienten dauerhaft auf ein anderes Regime umgestellt. Die Hauptgründe für einen Wechsel der Medikation lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen: Bei 15,6% des Kollektivs war eine progrediente, CNI-assoziierte Nephropathie⁴¹ unter der Studienmedikation der Grund für die Umstellung. 12,5% der Patienten litten unter ausgeprägten, therapierefraktären Ödemen, so dass eine Sirolimus-freie Therapie notwendig wurde. 9,4% der Patienten erlitten eine onkologische Erkrankung und erhielten nach Diagnosestellung ein CNI-freies Regime. Eine Bronchiolitis obliterans, wie sie als unerwünschte Nebenwirkung unter Sirolimustherapie auftritt⁴², wurde im vorliegenden Studienkollektiv nicht diagnostiziert.

5.5 Transplantatvaskulopathie

Die Transplantatvaskulopathie ist – neben den onkologischen Erkrankungen infolge der immunsuppressiven Therapie – die Haupttodesursache von herztransplantierten Patienten, die das erste Jahr nach Transplantation überlebt haben⁴³. Sie ist verantwortlich für ein Drittel der Gesamtmortalität im 5-Jahres-Follow-up^{44,45} und in 60% der Fälle der Grund für eine Retransplantation³⁹. Seit 1992 gab es keine relevante Verbesserung des Langzeitüberlebens mehr, wohingegen die 1-Jahres-Mortalität aufgrund verbesserter Therapiestrategien gegen Infektion und AR weiter rückläufig war²⁸. Die TVP ist koronarangiographisch bereits nach einem Jahr in 8%, nach 5 Jahren in 32% und nach 8 Jahren in 43% der Transplantatherzen nachweisbar⁴³. Für die Entstehung der TVP werden immunologische Faktoren, aber auch das Vorhandensein entzündlicher und kardiovaskulärer Risikofaktoren verantwortlich gemacht.

Führt eine direkte Aktivierung des Immunsystems durch Fremdantigene, die auf der Zelloberfläche von Donorzellen präsentiert werden, zu einer zellvermittelten Abstoßungsreaktion, so ist eine indirekte Abstoßung, die durch dendritische Zellen des Empfängers vermittelt wird, die einzelne Donorpeptide auf ihrer Oberfläche präsentieren, an der Ausbildung einer TVP beteiligt⁷. Der immunologischen Genese der TVP tragen neue Nachweisverfahren Rechnung: So wird im Klinikum der Universität München regelmäßig nach C4d-Komplementen im Donorendothel im

Rahmen von Routine- und Notfall-EMBs gesucht, weil der Positiv-Nachweis eine Präsenz von zirkulierenden Alloantikörpern gegen Donor-HLA-Moleküle ist. Das Vorhandensein dieser spezifischen, auf Donor-HLA gerichteten Antikörper ist assoziiert mit verstärktem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen⁴⁶.

Im Zentrum der Genese der TVP steht die Endothelläsion. Die endotheliale Dysfunktion wird durch immunologische Prozesse, wie oben beschrieben, und durch immununabhängige Faktoren, wie Hirntod, Organkonservierung, chirurgisches Trauma, Ischämie, Reperfusion, CMV-Infektion, arteriellen Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und Glukoseintoleranz begründet. Folge der Läsion ist eine Entzündungsreaktion mit massiver Einwanderung von Myo- und Fibroblasten, die eine konzentrische Verdickung der Intima und Media sowie eine Fibrosierung bedingen. Im Weiteren kommt es zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques, die zu einer fortschreitenden Lumenreduktion führen können. Im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit (KHK) zeigt sich bei der TVP eine andere Lokalisation der Gefäßveränderungen. Sind bei der KHK die großen Äste, v.a. proximal betroffen, zeigen sich bei der TVP Veränderungen im letzten Drittel des Gefäßverlaufes aus der eine Rarifizierung des Gefäßbaumes auf Kosten der mittleren und kleinen Äste resultiert. Die Veränderungen im proximalen und medialen Drittel sind nachweisbar, aber führen seltener zu hochgradigen Stenosen. Allerdings gilt es zu beachten, dass die Koronarreserve von Patienten nach Herztransplantation im Rahmen eines Abstoßungsgeschehens deutlich reduziert sein kann⁴⁷, so dass bereits nicht hochgradige Stenosen zur koronaren Ischämie führen können.

Diagnostisch ist der intravasculäre Ultraschall (IVUS) die sensitivste Methode eine TVP nachzuweisen^{48,49} und gilt als Goldstandard. Diese Untersuchung wurde nicht flächendeckend bei allen Studienpatienten durchgeführt, so dass teilweise die Koronarangiographie zur Detektion verwendet wurde. Die Sensitivität dieses Verfahrens ist deutlich reduziert, somit bestehen hier Einschränkungen in der Aussagekraft unseres Kollektivs bezüglich des Auftretens einer TVP.

Therapeutisch konnte bereits ein statistisch signifikanter Vorteil der Tacrolimus-therapie im Vergleich zur CsA-Therapie bei der Reduktion des Auftretens einer TVP nachgewiesen werden^{50,51}. Dennoch hat die TVP unter CNI-Therapie eine hohe Prävalenz. Es gibt eine Vielzahl an Studien, die eine Verlangsamung der Progression

einer TVP unter PSI Sirolimus^{14,15,17} und Everolimus⁵² nachgewiesen haben. Wir erreichten in unserem Kollektiv exzellente Langzeitergebnisse: 75% unseres Kollektivs entwickelten innerhalb von 10 Jahren keine oder eine TVP ohne Einfluss auf die Transplantatfunktion. Die mittlere TVP-freie Zeit lag bei $7,5 \pm 3,1$ Jahren. Innerhalb der ersten 5 Jahre entwickelten nur 5 Patienten (15,6%) überhaupt eine TVP, allerdings zeigten aus dieser Gruppe 3 Patienten auch eine Progredienz der Erkrankung. Die sehr guten Ergebnisse unsere Kollektivs müssen durch weitere Langzeituntersuchungen noch verifiziert werden. In den ersten 5 Jahren wurde nur ein Patient infolge einer TVP gestentet (3,1%). In der 10-Jahres-Nachverfolgung benötigten 15,6% der Patienten (n=5) eine Intervention. Auch diese sehr guten Ergebnisse spiegeln den präventiven Einfluss des PSI Sirolimus auf die TVP wieder. Obgleich 50% der Studienpopulation zum 10-Jahres-Follow-up nicht mehr die Studienmedikation, aber nur 5 Patienten (15,6%) eine PSI-freies Regime erhielten, zeigte unser ITT-Ansatz seinen positiven Einfluss auf die TVP und rechtfertigt das innovative Studiendesign.

Die zur Transplantation führende Diagnose hat auch in unserer Untersuchung Einfluss auf die Entstehung einer TVP. Patienten mit ischämischer CMP bilden tendenziell häufiger eine TVP aus als Patienten mit einer dilatativen CMP.

5.6 CMV-Nachweise und Infektionen

Die CMV-Infektion gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer TVP. Potena et al.⁵³ konnten durch eine prolongierte antivirale Therapie sowohl das Auftreten von PCR-Nachweisen und Infektionen, aber auch das Auftreten einer TVP reduzieren. In dem hier vorgestellten Kollektiv waren ein Patient von einem CMV-Nachweis, zwei Patienten von einer CMV-Infektion betroffen. Während der Nachweis im ersten Jahr nach Transplantation erfolgte, traten die Infektionen – entgegen anders lautender Veröffentlichungen⁵⁴ - nicht im ersten Jahr nach HTx, sondern später (2 und 5,9 Jahre) auf. Bezuglich des Auftretens einer TVP zeigte sich bei dem Patient mit CMV-Nachweis nach 10 Jahren eine CAV 1, die beiden Patienten nach Infektion entwickelten eine CAV 2 nach 6 Jahren und eine CAV 0 nach 10 Jahren.

5.7 Dosis- und Plasmaspiegel der Studienmedikation

Die mittleren, angestrebten Plasmaspiegel wurden – wie im Studiendesign vorgegeben – abgesehen vom 10. Nachverfolgungsjahr – eingehalten. Das gute Langzeitüberleben, die sichere Anwendung in Bezug auf das Auftreten von AR und Infektionen und die niedrige Inzidenz von TVP sprechen für eine gute Dosisfindung eine richtige Spiegelvorgabe und suffiziente laborchemische Überwachung. Die Reduktion der Spiegel im Langzeitverlauf ist unseren Erfahrungen mit dem Therapieregime geschuldet. Mittlerweile streben wir im Langzeitverlauf einen Zielspiegel von 4-6 ng/ml an.

5.8 Nierenfunktion

Im 5- und 10-Jahres-Follow-up kam es zu keinem signifikanten Kreatininanstieg als Ausdruck einer CNI-bedingten Nephropathie. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Patienten mit relevanten Kreatininanstiegen frühzeitig auf ein CNI-freies Regime umgestellt wurden. Auch wenn sich bezüglich des mittleren Kreatininwerts zwischen der CNI-freien und der CNI-haltigen Gruppe in unserem Kollektiv kein statistisch relevanter Unterschied zeigte, ist davon auszugehen, dass die CNI-frei therapierten Patienten ohne Umstellung eine massive Nephropathie erlitten hätten. Hier zeigen sich die Limitationen der Studienmedikation. Auch wenn der Zielspiegel des CNI aufgrund der Kombination mit einem PSI reduziert werden kann, ist die verbleibende Dosis für eine relevante – in unserem Fall die größte Gruppe, die eine Umstellung benötigt – zu hoch, um eine Nephropathie zu verhindern.

5.9 Diabetes mellitus

Es gibt bisher keine Hinweise, dass Sirolimus die Entstehung eines Diabetes mellitus II fördert⁴¹. In dem hier vorgestellten Kollektiv lag der Anteil an Patienten, die eine antidiabetische Therapie nach 5 Jahren benötigte bei 21,9%, nach 10 Jahren bei 15,6%. Vergleicht man diese Werte mit Studien von Topilsky et al.¹⁷ oder Raichlin et al.¹⁸, so zeigt sich dort bereits bei den Ausgangscharakteristika ein höherer Anteil an Diabetikern als in unserem Kollektiv im Follow-up. Es gilt zu vermuten, dass es sich hierbei um einen zufälligen Effekt handelt.

5.10 Cholesterinwerte

Sirolimus verursacht eine Hyperlipidämie und eine Hypertriglyceridämie^{11,12,55,56}, die auch in unserem Kollektiv – trotz entsprechender Therapie aller Patienten nachweisbar ist. Kritik ist hier insofern am Studiendesign zu üben, dass die Festsetzung einer höheren Maximaldosis an Statinen durchaus denkbar gewesen wäre, um die Gesamtcholesterinwerte und die LDL-Levels zu senken. Hier gilt es, das Vorgehen bei der medikamentösen Therapie an das Nebenwirkungsprofil der PSI anzupassen.

5.11 Hämatologische Effekte

Zum Nebenwirkungsspektrum^{11,12,55,56} von Sirolimus zählen die Thrombozytopenie, und die Neutropenie. In unserem Kollektiv war nur die Thrombozytopenie statistisch signifikant nachweisbar. Sie demaskierte sich erst im 10-Jahres-Follow-up. Eine Therapiebedürftigkeit bestand bei keinem unserer Patienten. Dieses Ergebnis zeigt jedoch den Stellenwert regelmäßiger Blutbildkontrollen ergänzend zur Spiegeldiagnostik.

5.12 Onkologische Erkrankungen

Laut dem Register der ISHLT⁵⁷ beträgt die Prävalenz onkologischer Erkrankungen von erwachsenen Herztransplantierten innerhalb der ersten 5 Jahre nach HTx 15%, im Langzeitverlauf (10 Jahre) 32%. In dem hier vorgestellten Kollektiv zeigte sich mit einer Prävalenz innerhalb von 10 Jahren von 15,6% ein hervorragendes Ergebnis. Da das Studienprotokoll ein vor Herztransplantation durchgemachtes Malignom ausschloss, gilt es hier die Ergebnisse weiterer Langzeitstudien abzuwarten, die die gezeigte Reduktion der Prävalenz onkologischer Erkrankungen bestätigen können.

6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass sich die De-Novo-Kombinationstherapie von Sirolimus und Tacrolimus als sicheres und effizientes immunsuppressives Therapieregime nach Herztransplantation über einen Nachverfolgungszeitraum von 10 Jahren bewährt hat. Es zeigten sich ein überdurchschnittliches Langzeitüberleben, ein gegenüber der Norm reduziertes Auftreten von Abstoßungsreaktionen und Malignomen, eine Reduktion der Nephrotoxizität gegenüber normaldosierten CNI-Regimes und eine deutliche Reduktion im Auftreten und der Schwere einer Transplantatvaskulopathie. Da die Hälfte unseres Kollektivs innerhalb des Langzeitverlaufes eines Wechsels der Studienmedikation bedurfte, ist die Nephrotoxizität von Tacrolimus – trotz der Dosisreduktion – weiterhin ein großes Problem. Die Konzeption als intention-to-treat-Analyse in Bezug auf die Sirolimustherapie war gerade aufgrund der vielen Therapieumstellungen rückblickend sehr vorausschauend und sinnvoll. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil der vorteilhaften Ergebnisse auf einer Therapie mit Sirolimus beruht. Diese Arbeit bestärkt die herausragende Rolle der PSI in der Entwicklung zukünftiger immunsuppressiver Therapiekonzepte nach HTx. Zielsetzung muss die Verbesserung des Langzeitüberlebens durch eine konsequente Therapie der Transplantatvaskulopathie in Kombination mit einer Vermeidung von Nephrotoxizität und onkologischen Erkrankungen sein.

Einschränkend gilt es anzumerken, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine prospektive Pilotstudie handelt. Die Gruppengröße, das Fehlen einer Kontrollgruppe und das Studiendesign schränken die Aussagekraft unserer Ergebnisse ein und bedürfen der Verifizierung durch großangelegte, prospektive und randomisierte Studien. Die herzchirurgische Klinik und die Transplantationsambulanz der Universität München führen eine entsprechende Untersuchung bereits durch. Erste Ergebnisse und Analysen werden auf dem ISHLT-Jahrestreffen im April 2014 in San Diego vorgestellt.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Calne RY, White DJ, Thirus S, Evans DB, MacMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2(8104-5):1323-1327.
- 2 Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2(8670):1000-1004.
- 3 Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*. 1996;51(2):278-298.
- 4 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Constanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valentine H. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. 1998;66(4):507-515.
- 5 Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth official report: 1995. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:805-815.
- 6 Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-879.
- 7 Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments. *Circulation*. 2008;117:2131-2141.
- 8 Vézina, C, Kudelski, A, Sehgal, SN. Rapamycin (AY 22,989) A New Antifungal Antibiotic. I. Toxonomy of the Producing Streptomycete and Isolation of the Active Principle. *J Antibiot*. 1975;28:721-6.
- 9 Sehgal, SN. Rapamune® (RAPA, Rapamycin, sirolimus): Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem*. 1998;31:335-40.
- 10 Kahan, BD, Julian, BA, Pescovitz, MD, Vanrenterghem, Y, Neylan, J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower

- cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1526-32.
- 11 Groth CG, Backmann L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner I, Brattstrom C, Charpentier B. Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine: Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999;67:1036-1042.
- 12 Kreis H, Cisterne JM, Land W, WrammerL, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;69:1252-1260.
- 13 Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters KN, Richardson M, Williams TJ. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:540-546.
- 14 Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of Rapamycin Slows Progression of Cardiac Transplantation Vasculopathy. *Circulation*. 2003;108:48-53.
- 15 Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, MacDonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: A randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110:2694-2700.
- 16 Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Überfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J transplant*. 2005;5:827-831.
- 17 Topilsky Y, Hasin T, Raichlin E, Biolsi BA, Schirger JA, Pereira NL, Edwards BS, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Maltais S, Park SJ, Daly RC, Lerman A, Kushwaha SS. Sirolimus as primary immunosuppression attenuates allograft vasculopathy with improved late survival and decreased cardiac events after cardiac transplantation. *Circulation*. 2012;125:708-720.

- 18 Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, Edards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Rihal C, Lerman A, Kushwaha SS. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation*. 2007;116:2726-2733.
- 19 Meiser B, Kaczmarek I, Mueller M, Groetzner J., Weis M., Knez A, Stempfle H, Klauss V., Schmoeckel M, Reichart B, Ueberfuhr P. Low-dose tacrolimus/sirolimus and steroid withdrawal in heart recipients is highly efficacious. *J Heart Transplant*. 2007;26:598-603.
- 20 59th WMA General Assembly: WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Seoul, October 2008.
- 21 Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin initiated early after heart transplantation 8-Year Prospective Experience. *Circulation*. 2003;107:93-97.
- 22 Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snavar DC, Winters GL, Zerbe A. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(6):587-93.
- 23 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A., Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NI, Rodriguez R, Rose AG, Rose M, Suciu-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.
- 24 Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, Madsen J, Parameshwar J, Starling RC, Uber PA. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy - 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717–27.
- 25 Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung 1. Auflage, Version 2, August 2013.

- 26 Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report - 2013; focus theme: age. *J Heart Transplant*. 2013;32:951-64.
- 27 Kofler S, Bigdeli AK, Kaczmarek I, Kellerer D, Mueller T, Schoeckel M, Steinbeck G, Überfuhr P, Reichard B, Meiser B. Long-term outcomes after 1000 heart transplants in six different eras of innovation in a single center. *Transpl int*. 2009;22:1140-1150.
- 28 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand, AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Marshall IH. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report – 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052-1064.
- 29 Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:459-66.
- 30 Al-Hhaldi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor Gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:461– 8.
- 31 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report – 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1078-1094
- 32 Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, Sadoni S, Hagl C, Meiser B. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(3):277-84.
- 33 Groetzner J, Kaczmarek I, Meiser B, Mueller M, Daebritz S, Überfuhr P, Reichard B. The new German allocation system for donated thoracic organs causes longer ischemia and increased costs. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50(6):376-9.

- 34 Bennett LE, Keck BM, Hertz MI, Trulock EP, Tylor DO. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl.* 2001;25-40.
- 35 Smits JM, Vanhaecke J, Haverich A, de Vries E, Smith M, Rutgrink E, Ramsoebhag A, Hop A, Persijn G, Laufer G. Three-year survival rates for all consecutive heart-only and lung-only transplants performed in Eurotransplant 1997-1999. *Clin Transpl.* 2003;89-100.
- 36 Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Rado JM, Pulpón LA, Villemot JP, Frigerio M, Rodriguez Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Duveau D, Ordonez-Fernandez A., Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients – a large European trial. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1387-97.
- 37 Wang Ch, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6 month results in Taiwan. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2384-5.
- 38 Constanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli , Mc Giffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlík J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J. The ISHLT guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-956
- 39 Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. *Kirklin/Barratt-Boyces Cardiac Surgery: morphology diagnostik criteria, natural history, techniques, results, and indication.* 4th Edition Elsevier Saunders 2013 S. 847.
- 40 Edelman ER, Danenberg HD. Rapamycin for cardiac rejection and vasculopathy: one stone, two birds? *Circulation.* 2003;108:6-8.
- 41 Lindenfeld JA, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page II RL, Kobashigawa J. Drug therapy in the heart transplant

- recipient: Part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004;110:3858-3865.
- 42 Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation*. 2001;72:1181-1193.
- 43 Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-879.
- 44 Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantatio: 24th official adult heart transplant report – 2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:769-781.
- 45 Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. 24th Bethesda Conference: cardiac transplantation. Task Force 5: Complications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:41-54.
- 46 Diijvestijn AM, Derhaag JG, van Breda Vriesman PJ. Complement activation by anti-endothelial cell antibodies in MHC-mismatched and MHC-matched heart allograft rejection: anti-MHC-, but not anti-non-MHC alloantibodies are effective in complement activation. *Transpl Int*. 2000;13:363-371.
- 47 Picano E, De Pieri G, Salerno JA, ARbustini E, Distante A, Martinelli L, Pucci A, Montemartini C, Viganò M, Donato L. Electrocardiographic changes suggestive of myocardial ischemia elicited by dipyridamole infusion in acute rejection early after heart transplantation. *Circulation*. 1990;81:72-77.
- 48 St. Goar FG, Pinto FJ, Aldermann EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ, Stinson EB, Popp RL. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients *in vivo* Evidence of angiographically silent intimal thickening. *Circulation*. 1992;85:979-987.
- 49 Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, De Franco AC, Robinson K, McCarthy PM, Stewart RW, Guyer S, Nissen SE. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation*. 1995;91:1206-1713.

- 50 Guethoff S., Meiser B., Groetzner J., Eifert S., Grinninger C., Ueberfuhr P., Reichart B., Hagl C., Kaczmarek I., Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with Mycophenolate Mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2013;95(4):629-34.
- 51 Meiser B, Groetzner J, Kczmarek I, Landwehr P, Müller M, Jung S, Überfuhr P, Fraunberger P, Stempfle HU, Weis M, Reichard B. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofatil in heart transplant recipients? *Transplantation*. 2004;78:591-598.
- 52 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaepller HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-858.
- 53 Potena L, Holweg CT, Chin C, Luikart H, Weisshaar D, Narasimhan B, Fearon WF, Lewis DB, Cooke JP, Mocarski ES, Valantine HA. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*. 2006;82(3):398-405.
- 54 Falagas ME, Snydman DR. Recurrent cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(5):34-37.
- 55 Kahan BD Camaro JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation*. 2001;72:1181-1193.
- 56 Ponticelli C, MacDonald AS, Rajagopalan P, Sindhi R, Mathew T. Phase III trial of Rapamune versus placebo in primary renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2001;33:2271-2272.
- 57 Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the Interantional Society for Heart and Lung Transplantation: 25th official adult heart transplant report – 2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(9):943-56.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tab.1: Studienauswahl Sirolimus + CNI und CNI-frei.....	20
Tab.2: Auszug aus Mehra et al. ²⁴ Nomenklatur für Transplantatvaskulopathie.....	21
Tab.3: Patientencharakteristika.....	23
Tab.4: Dosis und Plasmaspiegel von Tacrolimus und Sirolimus.....	24
Tab.5: Mittlerer Kreatininwert der CNI-freien und CNI-haltigen Therapiegruppen....	25
Tab.6: Cholesterin und LDL-Cholesterinwerte des Kollektivs.....	26
Tab.7: Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im Follow-up.....	32

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Geschlechterverteilung der Empfänger und Spender.....	21
Abb 2: Kaplan-Meier-Analyse Langzeitüberleben.....	22
Abb 3: Kaplan-Meier-Analyse Abstoßungsreaktionen	23
Abb 4: Kaplan-Meier-Analyse Umstellung der Studienmedikation.....	24
Abb 5: Verteilung des maximal entwickelten ISHLT-CAV-Stadiums.....	25
Abb 6: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppe ohne und mit Wechsel der Studienmedikation	26
Abb 7: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppen mit und ohne Abstoßungsreaktion in Bezug auf das Auftreten von TVP	27
Abb 8: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Patientengruppen nach Grunderkrankung in Bezug auf das Auftreten einer TVP.....	28
Abb 9: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den Empfänger - Geschlechtern in Bezug auf das Auftreten einer TVP.	29
Abb 10: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen den Donor-Geschlechtern in Bezug auf das Auftreten einer TVP.	30
Abb 11: Kaplan-Meier-Analyse der Unterschiede zwischen Spendern > und < 50J. in Bezug auf das Auftreten einer TVP.	31

8.3 Curriculum vitae

**Katja Ströh, geb. Weingart
geb. am 14.04.1977 in Heidelberg**

Familie

Eltern: Dr. med. Manfred Weingart, Internist
Christiane Weingart, geb. Warsany

Geschwister: 2 Schwestern (geb. 1975, 1981)

Ehemann: Manuel Ströh, Unternehmer

Schulausbildung

Grundschule Scharnebeck 1984-1985
Freie Waldorfschule Lüneburg 1985-1996
Abitur 1996

Universitäre Ausbildung

Studium der Germanistik, Neuere Geschichte, Philosophie
an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (SS1997-SS 1998)

Medizinstudium

Vorklinik: Universität Leipzig (WS 2000-2002)
Physikum 29.08.2003

Klinik: Universität Leipzig und Technische Universität München
(WS 2003-SS 2007)

PJ: Innere Medizin, Dt. Herzzentrum München
Chirurgie, Klinikum St. Elisabeth Straubing
Neurologie, Klinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar
2. Ärztliche Prüfung am 29.10.2010

Facharztausbildung

Klinikum Wolfratshausen

Innere Medizin (1.3.-30.6.08)

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Herzchirurgie (1.07.2008 - 30.06.2012):

Herzchirurgische Intensiv- und Normalstation (1.07.2008 – 12.07.2009)

Chirurgische Ambulanz, Klinikum rechts der Isar (13.07.2009 – 12.01.2010)

Herzchirurgische Intensivstation (13.01.2010 – 28.02.2010, 1.05.2012-
30.06.2012)

Herzchirurgischer OP (1.03.2010-30.04.2012)

Klinikum der Universität München

Campus Großhadern, Klinik für Herzchirurgie seit 1.07.2012:

Transplantationszentrum und herzchirurgischer OP

Qualifikationen

Common Trunk (Basischirurgie): abgeschlossen 2010

Fachkunde im Strahlenschutz nach Röntgenverordnung

Zertifikat zum Laden der Katheterklappe CoreValve®

Zertifikat zum Laden der transfemoralen Katheterklappe SapienXT®

Zertifikat zum Laden der transapikalen Katheterklappe SapienXT®

Publikationen

Stroeh K, Schreiber C, Henze R, Lange R Surgical correction of a congenital coronary arterial fistula and a massive sinus of Valsalva aneurysm. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 15 (2012) 907–908.

Ströh K, Kur F, Hagl C, Kaczmarek I. Orthotope Herztransplantation. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir.* 2013;27:180–186.

Weitere Ausbildungen/Tätigkeiten

Rettungssanitäter: (Juli-September 1996)

Tätigkeit beim ASB Lüneburg (1998-1999)

Tätigkeit in kardio- und pulmonologischer Praxis (1998-1999)

Tätigkeit beim ASB Leipzig (2001-2002)

Auslandsaufenthalt: USA (Florida) 1.10.1999-30.09.2000

Sprachkenntnisse: Englisch (Unicert Medizin 1,7), Latein (Großes Latinum), Französisch

8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer dieser Dissertation, Herrn PD Dr. med. Ingo Kaczmarek für seine enorme Unterstützung, beginnend bei der Konzeption der Dissertation bis hin zur praktischen Ausarbeitung.

Herrn Prof. Dr. Hagl danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine Unterstützung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Den Initiatoren der dieser Dissertation zugrunde liegenden prospektiven Pilotstudie, Herrn Prof. Dr. Meiser, Herrn PD Dr. Kaczmarek, Herrn Dr. Mueller, Herrn PD Dr. Grötzner, Frau Dr. Weis, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reichart und Herrn Prof. Dr. Überfuhr möchte ich für das intelligente und vorausschauende Studiendesign und die Durchführung der initialen zwei Studienjahre danken, welche die Erhebung der Langzeitdaten erst möglich gemacht haben.

Frau Dr. Sonja Güthoff danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen des Transplantationszentrums Silke Geserick, Nicole Kreißl, Alma Sisic und Claudia Strohmeyer gilt mein Dank für die sorgfältige Führung der Datenbank und die Antworten auf viele Detailfragen im Laufe der Analyse.

Von Herzen danke ich meinem Mann, Manuel Ströh. Seine Liebe, sein Rückhalt und seine Unterstützung sind für mich unersetzlich.

8.5 Eidesstattliche Versicherung

Ströh, Katja

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Langzeitergebnisse einer prospektiven unizentrischen Studie zur
Untersuchung der Effizienz einer De-Novo-Kombinationstherapie von Sirolimus
und Tacrolimus nach Herztransplantation: 10-Jahresdaten einer intention-to-
treat-Analyse**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

