

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Dissertation

**Retrospektive Erhebung der Prävalenz von
Nierenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen
nach Herztransplantation**

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Miriam Pietsch
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Weber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Heinrich Netz

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. Sabine Greil

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hilkel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2016

Legende

ACE- Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme
AT1- Blocker	Angiotensin 1- Blocker
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body mass index
BNP	Brain Natriuretic Peptide/ Natriuretisches Peptid Typ B
CAV	chronic allograft vasculopathy/ chronische Transplantatvaskulopathie
ccTGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
cGFR	kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate
CKD	chronic kidney disease/ chronische Nierenerkrankung
CNI	chronische Niereninsuffizienz
EF	Ejektionsfraktion
FS	Fractional Shortening/ Fraktionelle Verkürzung
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High density lipoproteins
HF	Herzfrequenz
HLHS	hypoplastisches Linksherz-Syndrom
HMV	Herz- Minuten- Volumen
HTx	Herztransplantation
HU	High urgency
IL- 2	Interleukin 2
ISHLT	The International Society of Heart and Lung Transplantation
LDL	Low density lipoproteins
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MCV	Mean corpuscular volume/ Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
NBZ	Nüchternblutzucker
NF- AT	nuclear factor of activated T-cells
Pz	Perzentile
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease
RAS	Renin-Angiotensin-System

RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
S- Harnsäure	Serum- Harnsäure
S- Harnstoff	Serum- Harnstoff
S-Krea	Serumkreatinin
TEE	transesophageal echocardiography
TG	Triglyceride
TGF- β 1	transforming growth factor β 1
TTE	Transthorakales Echo
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

Widmung

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1...	EINLEITUNG: Herztransplantation in der Pädiatrie	8
1.1.	Historischer Rückblick	8
1.2.	Bedeutung	8
1.3.	Indikationen und Kontraindikationen	9
1.4.	Immunsuppressive Dauertherapie	12
1.5.	Komplikationen im Langzeitverlauf	13
1.6.	Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren	15
1.7.	Verlauf der Nierenfunktion nach HTx und deren Einflussfaktoren/Fragestellungen	17
2...	METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV	18
2.1.	Patientenkollektiv	18
2.2.	Subgruppenbildung	19
2.3.	Retrospektive Beobachtungsstudie	20
2.4.	Serumkreatinin	24
2.5.	Glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz	24
2.6.	<i>Echokardiographie</i>	25
2.6.1.	Ejektionsfraktion	26
2.6.2.	Funktionelle Verkürzung	26
2.7.	Blutdruck	27
2.8.	Body Mass Index	28
2.9.	Perzentilen	30
2.10.	Statistik	30
3...	ERGEBNISSE	31
3.1.	Nierenfunktion im Zeitverlauf nach HTx	31
3.1.1.	Dialysepflichtigkeit	31
3.1.2.	<i>Serumkreatinin in Subgruppen</i>	32
3.1.2.1.	Mädchen und Jungen	32
3.1.2.2.	Abhängigkeit von der antihypertensiven Therapie	32
3.1.2.3.	Einfluss der Transplantationsära prä vs. post 2000	34
3.1.2.4.	Einfluss des Calcineurininhibitors	35
3.1.2.5.	Langzeitverlauf über 9 Jahre	36
3.1.2.6.	Zeit bis zur Verdopplung des Serumkreatinins	37
3.1.3.	<i>Glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz</i>	38

3.1.3.1	Mädchen und Jungen	38
3.1.3.2.	Abhängigkeit von der antihypertensiven Therapie	39
3.1.3.3.	Einfluss der Transplantationsära prä vs.post 2000	40
3.1.3.4.	Einfluss des Calcineurininhibitors	41
3.1.3.5.	Beobachtungszeitraum neun Jahre	42
3.2.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	43
3.2.1.	Blutdruck	43
3.2.2.	Nüchternblutzucker und HbA1c	44
3.2.3.	Cholesterin: LDL, HDL	45
3.2.4.	Triglyceride	46
3.2.5.	Lipoprotein (a)	46
3.2.6.	BMI und SDS	47
3.2.7.	Metabolisches Syndrom	48
3.3.	Wachstum im Zeitverlauf	49
3.3.1.	Körperlänge	49
3.3.2.	Körpergewicht	49
4.	DISKUSSION	51
5.	ZUSAMMENFASSUNG	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
8.	TABELLENVERZEICHNIS	64
9.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	65
10.	LEBENSLAUF	66
11.	DANKSAGUNG	68

1. EINLEITUNG

1.1. Historischer Rückblick

Die Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter zeigt einen hohen Stellenwert in der Behandlung herzkranker Kinder, deren Lebensfähigkeit oder Lebensqualität durch entweder angeborene oder erworbene Herzleiden stark beeinträchtigt ist. Die erste pädiatrische Herztransplantation erfolgte 1968 bei einem Säugling mit Ebsteiner Anomalie. Spender war ein anenzephal Neugeborenes. Die Empfängerin starb fünf Stunden nach der Transplantation aufgrund einer akuten Abstoßungsreaktion. In der Folgezeit gab es insbesondere an der Stanford Universität in Kalifornien Versuche, Herztransplantationen (HTx) bei älteren Kindern durchzuführen. Erst zu Beginn der 80er Jahre konnte man durch die Einführung der Cyclosporin- basierten Immunsuppression bei einer größeren Anzahl herztransplantiert Kinder und Jugendlicher Erfolge verzeichnen und deren Überleben sichern. (1)

Laut des Registers der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) transplantierte man 1985 41 Herzen. 2009 wurden 537 Organe an bedürftige Kinder und Jugendliche vergeben (44). In den 90er Jahren wurden durchschnittlich 384 pädiatrische Herztransplantationen pro Jahr durchgeführt. In den ersten Jahren um 2000 betrug die Anzahl der weltweit bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten Herztransplantationen 428 (44). Im Zeitraum zwischen 1982 und 2009 bekamen 9.566 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr ein neues Herz, was in der Gesamtbilanz einen Anteil von 10% aller weltweit durchgeführten Herztransplantationen ausmacht (11, 44).

1.2. Bedeutung der Herztransplantation in der Pädiatrie

Nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen ist die thorakale Organtransplantation für viele chronisch Kranke oft die letzte Möglichkeit, um ihr Überleben zu garantieren oder um ihre Lebensqualität zu verbessern. Schwer kranken Kindern kann somit geholfen werden, zu einem normalen Lebensrhythmus (zurück) zu finden, ohne oder mit nur wenigen Einschränkungen bezüglich

körperlicher, seelischer und geistiger Aktivitäten. Nach den Daten der ISHLT ist Prognose der Herztransplantation mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 60% und der 20-Jahres-Überelebensrate von 40% günstiger. Die 10-15-Jahres-Überlebensrate der Lungentransplantation beträgt hingegen etwa 30% (45). Vor der Listung zur Organtransplantation muss sichergestellt sein, dass alle konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten hinreichend erschöpft sind, um zu gewährleisten, dass die Transplantation als letzte Therapieoption nötig ist. Dabei sollte die Listung rechtzeitig und mit Weitblick erfolgen (45).

1.3. Indikationen und Kontraindikationen

Es gibt eine Vielzahl von Indikationen, die eine Herztransplantation im Kindesalter rechtfertigen. Diese können in die Gruppe der angeborenen Herzfehler, sowie in die Gruppe der erworbenen Herzfehler, unter welche Kardiomyopathien und Myokarditiden fallen, unterteilt werden. Bei globaler Betrachtung ist die Kardiomyopathie mit 70% die Hauptindikation, wobei in Nordamerika der Anteil dieser Gruppe nur 40% ausmacht. Die meisten dieser Krankheitsbilder werden erst im Endstadium diagnostiziert, weil sie klinisch sehr lange kompensiert bleiben. Eine Vielzahl der Patienten verstirbt in den ersten drei Monaten nach der Diagnosestellung einer dilatativen Kardiomyopathie (1, 45). Aus diesem Grund sollte die Entscheidung zur Herztransplantation schnell getroffen werden. Patienten unter einem Jahr leiden überwiegend an angeborenen Herzfehlern (62%). Mit zunehmendem Alter sinkt der Anteil angeborener Herzfehler als Ursache einer HTx: 37% bei unter 10-jährigen, 25% bei 10-17-jährigen (Tabelle 2) (11).

Tabelle 1: Indikationsgruppe für die pädiatrische Herztransplantation

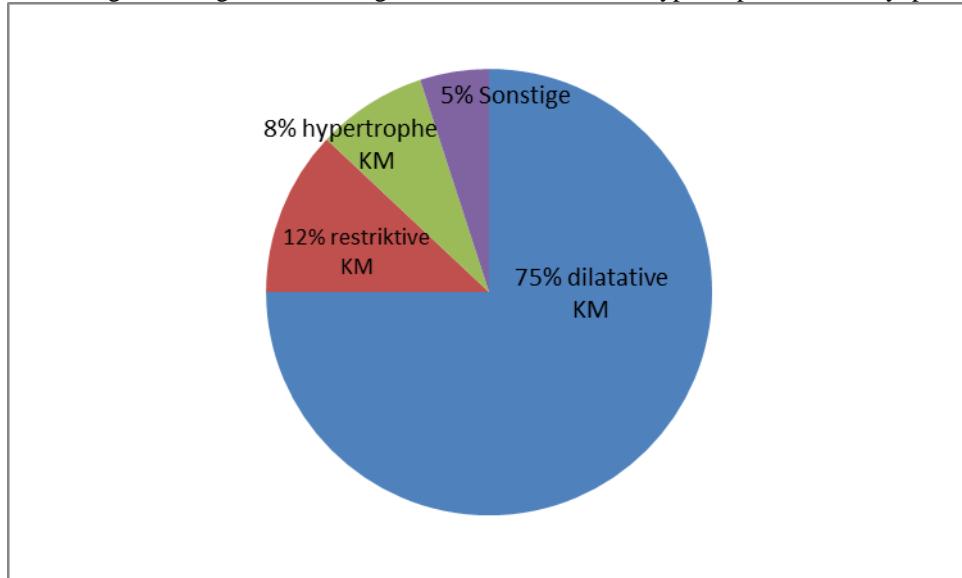
Kardiomyopathien (dilatative, hypertrophe, restriktive), Myokarditis (ca. 10%)
Anatomisch unkorrigierbare Herzfehler (HLHS (z.B. bei schwerer Trikuspidalinsuffizienz), Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum und Sinusoiden, kongenital korrigierte Transposition der großen Arterie (ccTGA) mit singulärem Ventrikel und komplettem AV-Block, unbalanzierter atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD))
Hohes Operationsrisiko bei angeborenen Herzfehlern (Shone Komplex mit stark hypoplastischer Mitral- und Aortenklappe, unterbrochener Aortenbogen mit hochgradiger Aortenstenose mit Fibroelastose des linken Ventrikels, Ebstein Anomalie mit unbeherrschbarer Symptomatik beim Neugeborenen)
Austherapierte Herzinsuffizienz nach vorheriger Herzchirurgie (akut oder chronisch)
Signifikante Allograft Vaskulopathie oder schwere Dysfunktion nach vorheriger Herztransplantation
Unresezierbare kardiale Tumoren mit symptomatischer Einschränkung der Herzfunktion

Tabelle 2: Anteil angeborener und erworbener Herzfehler im Kindesalter

Alter (Jahre)	angeboren (30%)	erworben (70%)
<1	62%	38%
<10	37%	63%
<17	25%	75%

In der Gruppe der Kardiomyopathien unterscheidet man zwischen den dilatativen, hypertrophen und restriktiven. Die dilative Kardiomyopathie ist mit 75% der häufigste Grund für die Herzinsuffizienz, gefolgt von der restriktiven Kardiomyopathie, die 12% ausmacht. Die hypertrophe Kardiomyopathie bildet mit einer hier nicht näher bezeichneten Anzahl von Spezialindikationen die kleinste Gruppe. Die Kardiomyopathien bilden insgesamt eine Indikationsgruppe zur Herztransplantation, die mit 10% die Liste der Indikationen zur Herztransplantation anführt (1).

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung dilatativer, restriktiver, hypertropher Kardiomyopathien (KM)



Es gibt nur wenige absolute Kontraindikationen, welche die Herztransplantation schwerst kranker Kinder verbieten. In diesem Zusammenhang sollen vor allem infektiologische, onkologische und hämodynamische Aspekte Erwähnung finden. Schwere systemische Infektionen in akuter oder chronischer Ausprägung sind dabei genauso bedeutsam wie das Auftreten maligner Erkrankungen. Außerdem stellen pulmonale Hypertonie (>6 Wood IE/m² und/ oder ein transpulmonaler Gradient >15 mmHg), Hypoplasie der Pulmonalarterie, renale oder hepatische Dysfunktion, Ektopia cordis, Anomalien des ZNS, ein positives Drogenscreening beim Empfänger oder fragliche Compliance des Patienten und/ oder dessen Familie relative Kontraindikationen zur HTx dar (1). Weitere negative Prädiktoren für den Erfolg einer HTx müssen beobachtet werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Negative Prädiktoren für einen erfolgreichen Ausgang der HTx (1, 34)

Diffuse Hypoplasie der zentralen Pulmonalarterien
Totale Lungenvenenfehlmündung ohne venösen Konfluenz
Ektopia cordis
Ein Multiorganversagen
Erhebliche Anomalien des ZNS
Schwere Dysmorphiesyndrome
Ein Körpergewicht von früh- oder hypotrophen Neugeborenen von <1800g

1.4. Immunsuppressive Dauertherapie

Nach der erfolgreichen Herztransplantation ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig, damit das Spenderorgan nicht abgestoßen wird und dessen Funktionstüchtigkeit sichergestellt werden kann. Dem Patienten und seiner betreuenden Familie kommt dabei eine verantwortungsvolle Rolle zu, weil die regelmäßige Einnahme der Medikamente gewährleistet sein muss.

Bis Anfang der 90er Jahre bestand die immunsuppressive Standard-Kombination aus Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon/Methylprednisolon (1). Auch heute noch bilden Calcineurin-Inhibitoren die Basis der immunsuppressiven Medikation. In den meisten Zentren wurde Cyclosporin A durch Tacrolimus ersetzt. Tacrolimus unterdrückt das Immunsystem stärker, wirkt also potenter einer Organabstoßung entgegen, verursacht weniger Hypertonien und Hypercholesterinämien, zeigt aber einen deutlicheren diabetogenen Effekt als Cyclosporin A. Hypertrichose und Gingivahyperplasie fallen entscheidend häufiger unter das Nebenwirkungsprofil von Cyclosporin A.

Neben den Calcineurin-Inhibitoren sind Proliferationshemmstoffe als Co-Medikament im Regime der immunsuppressive Therapie. Dabei ist Azathioprin fast vollständig durch die Mycopenolsäure abgelöst worden. Mycophenolat-Mofetil (Cellcept®) in intravenöser oder oraler Applikationsform und Mycophenolat-Natrium (Myfortic®) in oraler Darreichungsform gelten als wichtige Vertreter. In Kombination mit Cyclosporin A sind aufgrund bestimmter pharmakokinetischer Interaktionen höhere Dosen zu verabreichen als mit Tacrolimus. Alle Calcineurinhibitoren wirken nephrotoxisch,

wobei Cyclosporin A eine höhere nephrotoxische Potenz zugesprochen wird (36).

Tabelle 4: Zielspiegel im Serum für Cyclosporin und Tacrolimus im zeitlichen Verlauf nach HTx (1).

	Cyclosporin	Tacrolimus
1-8. Wochen post Tx	250- 300 ng/ml	12- 15 ng/ml
3- 6. Monate post Tx	250- 300 ng/ml	10- 12 ng/ml
7- 12 Monate post Tx	200- 250 ng/ml	8- 10 ng/ml
>1 Jahr post Tx	100- 150 ng/ml	6- 8 ng/ml
>2 Jahre post Tx	ca. 100 ng/ml	5-8 ng/ml

1.5. Komplikationen im Langzeitverlauf

Die Unfähigkeit des Herzens, die vom Körper benötigte Blutmenge zu fördern, wird bei den Betroffenen meist durch Dyspnoe, Ödeme, Synkopen, Tachykardie oder Kaltschweißigkeit symptomatisch. Nach erfolgreicher Herztransplantation sind diese Symptome zwar gebannt, doch neue können an deren Stelle treten. Ist die Herztransplantation also ein Auslöser für neue Krankheiten? Eine der schwerwiegendsten Langzeitkomplikationen bezieht sich auf das immunologische Phänomen der akuten Abstoßungsreaktion auf das transplantierte Herz. Das Immunsystem des betroffenen Patienten leistet den als fremd erkannten Zellen des Transplantats Gegenwehr, sodass das Organ abgestoßen wird. Dies kann zum Organversagen führen, sofern der Abstoßungsreaktion nicht mit hoch dosierten Glukokortikoiden entgegen gewirkt wird. Diese Medikation hat wiederum zahlreiche Nebenwirkungen (u.a. Infektanfälligkeit, Hypertonie, Hyperglykämie), die eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens provozieren können. Die Transplantatvaskulopathie, synonym als chronische Abstoßungsreaktion bezeichnet, ist eine gefürchtete Komplikation nach HTx. Jede Schädigung der Herzkranzgefäße, die z. B. durch Abstoßungsreaktionen, Infektionen oder erhöhte Blutfettwerte provoziert wird, kann die Ausprägungen der

Transplantatvaskulopathie verstärken. Ungefähr 5 – 10 Prozent der herztransplantierten Patienten pro Jahr zeigen Zeichen dieser Transplantatvaskulopathie. Nach 5 Jahren sind ca. 30-50% der Transplantierten davon betroffen (46). Ist das Immunsystem durch die kardiale Grunderkrankung geschwächt, tun die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und Glukokortikoide ihr Übriges, um diesen Zustand noch zu agravieren. Demnach ist der Patient besonders gefährdet, an Infektionen zu erkranken, was lebensbedrohliche Folgen nach sich ziehen kann. Auch onkologische Erkrankungen (PTLD) können nach der Organtransplantation auftreten. Diese lymphomartige Erkrankung entsteht beim Zusammenwirken einer EBV- Infektion mit immunsuppressiver Therapie. Die obligatorische immunsuppressive Exposition zu toxischen Calcineurininhibitoren kann ebenfalls für das Entstehen von Langzeitkomplikationen verantwortlich sein. Aus dem Nebenwirkungsprofil der Calcineurininhibitoren geht hervor, dass die Immunsuppressiva Hypertonie, Hyperglykämie und Fettstoffwechselstörungen provozieren können. Dadurch steigt das kardiovaskuläre Gesamtrisiko, was das Überleben des transplantierten Organs gefährdet. Nicht selten verlagert sich der Krankheitsfokus vom kardialen in den nephrologischen Bereich. Feingold und Zhen (3) untersuchten ein Patientenkollektiv von 812 pädiatrischen HTx-Patienten. Darunter zeigten 29% der Heranwachsenden nach fünf Jahren eine höhergradige chronische Niereninsuffizienz, 43% nach zehn Jahren. Nicht zuletzt wegen der lebenslangen Exposition zu nephrotoxischen Calcineurininhibitoren ist die wachsame und regelmäßige Untersuchung der Niere ein wesentlicher Bestandteil in der Transplantations-Nachsorge.

Die chronische Niereninsuffizienz gilt neben Infektionen und malignen Prozessen als wesentliche Komplikation im Langzeitverlauf nach Herztransplantation. Genauso sollten gastrointestinale Unverträglichkeiten (Diarröh, Meteorismus) erwähnt werden. Mangelnde Compliance seitens der Patienten oder deren Eltern können sich ebenfalls als Komplikation herausstellen. Kurzum, all diese Aspekte bergen das Risiko einer Abstoßungsreaktion des Transplantats in sich und stehen einer erfolgreichen Transplantation entgegen. Die alltägliche Verpflichtung zur Einnahme der immunsuppressiven Medikamente ist unabdingbar.

Trotz der hier aufgeführten Komplikationen stellt für herzinsuffiziente Patienten die Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter die Therapie der Wahl dar. Das kranke Herz wird gegen ein neues Organ ausgetauscht. Die Symptome der Herzinsuffizienz verschwinden. Die Operation an sich ist etabliert und die Risiken in der Regel beherrschbar. Dank der immunsuppressiven Therapie kann auch einer Abstoßungsreaktion vorgebeugt werden. Die Patienten sind jedoch eng an Nachsorgezentren angebunden, sodass sie stetig unter medizinischer Kontrolle stehen. Trotzdem soll den Kindern und Jugendlichen ein Leben ermöglicht werden, das so normal wie möglich verläuft. Voraussetzung dafür stellen die genauen Kenntnisse über die immunsuppressive Medikation und die Folgen bei deren Verzicht dar, sodass ein engagiertes Krankheitsmanagement einen stabilen Gesundheitszustand prognostiziert. Das heißt, je komplianter sich der Patient verhält, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ein langjähriges Transplantatüberleben.

1.7. Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren

Die Calcineurin- Inhibitoren sind weiterhin der Eckpfeiler der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation. Trotz unterschiedlicher Molekularstruktur wirken beide gängige Substanzen auf den gleichen Signaltransduktionsweg (37). Tacrolimus und Cyclosporin A werden in der Leber über das Cytochrom P450- System (vor allem 3A4) abgebaut und haben daher eine Vielzahl von nahezu identischen Interaktionen mit anderen Medikamenten. Beide Calcineurininhibitoren haben ein enges therapeutisches Fenster mit der Notwendigkeit des therapeutischen Medikamentenmonitorings. Tacrolimus und Cyclosporin A entfalten ihre Wirkung über intrazytoplasmatische Immunophilin. Die Phosphataseaktivität des Calcineurins (47) wird gehemmt. Auf diese Weise wird die Translokation von NF- AT in den Zellkern verhindert und konsekutiv die Synthese von IL-2 und anderen Zytokinen gehemmt (47). Somit wird verständlich, dass beide Medikamente trotz unterschiedlicher Strukturformel ein sehr ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum besitzen (36, 37, 47). Sowohl Cyclosporin A als auch Tacrolimus zeigen in ihrem Nebenwirkungsprofil ein hohes

Maß an Nephrotoxizität, wobei eine akute und eine chronische Komponente beobachtet werden können (39, 40). Durch Aktivierung des intrarenalen Renin- Angiotensin- Systems kommt es über ein Ungleichgewicht zwischen Prostaglandin und Thromboxan zur Stimulation von Endothelin- 1, was zur renalen Vasokonstriktion führt. Aus der Vasokonstriktion afferenter Arteriolen resultiert eine akute/ chronische Ischämie. Dieser Zustand bedingt eine Zunahme der Rezeptordichte für den Wachstumsfaktor TGF- β 1, die wiederum eine Fibrosierung der glomerulären und tubulo- interstitiellen Strukturen zur Folge hat (15). In internationalen Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Calcineurininhibitoren im Hinblick auf deren funktionelle und morphologische Nephrotoxizität festgestellt werden. Streifige Fibrose und hyaline Arteriolopathie gelten als histologische Hauptmerkmale der chronischen Niereninsuffizienz unter nephrotoxischer Medikation. Die akute Toxizität der Calcineurininhibitoren zeigt sich vor allem in Tubuluszellvakuolisierung (37).

Zu den häufigen Nebenwirkungen von Tacrolimus zählen vor allem der Posttransplantationsdiabetes, Alopezie, neurologische (z.B. Tremor) und gastrointestinale Symptome sowie Infektionen (z.B. Polyomavirus) (39, 41). Unter Therapie mit Cyclosporin A konnten unter anderem Hyperlipidämie, Hirsutismus, Gingivahyperplasie und Hyperlipidämie beobachtet werden.

Nichtsdestotrotz ist es nicht nur der Medikation mit Calcineurininhibitoren zu schulden, dass sich die Nierenfunktion nach HTx verschlechtert. Auch das prärenale akute Nierenversagen spielt perioperativ eine entscheidende Rolle. Blutverlust durch Hämorrhagie, Sepsis oder septischer Schock, Hypoproteinämie, hepatorenales Syndrom oder Hypertension können die renale Funktion verschlechtern.

1.8. Verlauf der Nierenfunktion nach HTx und deren Einflußfaktoren/ Fragestellungen

Diese monozentrische Studie soll den Langzeitverlauf der Nierenfunktion nach HTx untersuchen und mögliche Einflussfaktoren identifizieren. Warum leiden manche Patienten unter chronischer Niereninsuffizienz und manche nicht? Inwieweit beeinflussen die Wahl und die Dosis des Calcineurininhibitors, die antihypertensive Medikation, das Geschlecht und der Zeitpunkt der Transplantation die Nierenfunktion? Das mediane Überleben von Kindern nach Herztransplantation nimmt zu und beträgt derzeit etwa 18 Jahre. Zu den Risikofaktoren der 1-Jahres und 10-Jahres Mortalität in großen Registern gehört die eingeschränkte Nierenfunktion, meist angegeben als erhöhter Serumkreatininwert. Dabei scheint sich die Erhöhung des Serumkreatinins bereits vor der Herztransplantation negativ auf das Langzeitüberleben nach HTx auszuwirken (13).

Ist das Serumkreatinin ein geeigneter Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion in diesem Patientenkollektiv? Welchen Einfluss hat das Körperwachstum? Durch die retrospektive Betrachtung der Nierenfunktion im Patientenkollektiv sollen Schlüsse gezogen werden, wie man den Patienten helfen kann, um ihnen ein besseres Outcome im Langzeitverlauf nach HTx zu ermöglichen. Diese Studie dient als Grundlage für eine prospektive Untersuchung potentiell nephroprotektiver Maßnahmen nach HTx.

2. METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV

2.1. Patientenkollektiv

Diese monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie umfasst 86 pädiatrische Patienten, die im Zeitraum von 1988-2011 im Klinikum Großhadern herztransplantiert worden sind. Nachsorglich wurden diese in der kinderkardiologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern betreut. Ergänzend waren die Patienten teilweise in der kindernephrologischen Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals angebunden. Die 86 HTx-Empfänger setzen sich aus 44 Mädchen und 42 Jungen zusammen. Das mediane Alter bei Herztransplantation betrug 3,5 Jahre (Bereich 5 Tage- 18,5 Jahre). Es handelt sich insgesamt um 82 reine Herztransplantationen, drei kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen und eine kombinierte Herz-Nieren-Transplantation. Ursächlich für die Herzinsuffizienz waren zu 31% (27/86) angeborene Herzfehler, 69% galten als erworben.

Tabelle 5: Indikationen für pädiatrische HTx bei angeborenen Herzfehlern

angeborene Herzfehler (31,4%)	Patientenanzahl (n=27)	% Gruppe	% gesamt
HLHS	9	33,3	10,5
Pulmonalatresie (PAH)	2	7,4	2,3
ccTGA	2	7,4	2,3
Fallot'sche Tetralogie	3	11,1	3,5
unbalanzierter AVSD	3	11,1	3,5
Rest	8	29,6	9,3

Tabelle 6: Indikationen für pädiatrische HTx bei erworbenen Herzfehlern

erworbene Herzfehler (68,6%)	Patientenanzahl (n=59)	% Gruppe	% gesamt
dilatative Kardiomyopathie	34	57,6	39,5
restriktive Kardiomyopathie	6	10,2	7,0
hypertrophe Kardiomyopathie	6	10,2	7,0
Myokarditis	11	18,6	12,8
Kawasaki- Syndrom	2	3,4	2,3

2.2. Subgruppenbildung

Ziel der Studie ist es, Transparenz darüber zu schaffen, wie sich die Nierenfunktion im Rahmen einer Herztransplantation verhält und welche Risikofaktoren beeinflussend dazu beitragen. Ein lückenloses Follow- up war nicht bei allen Patienten möglich, besonders nicht bei Patienten der frühen Transplantationsära 1988- 2000. Die vorliegende Querschnittsstudie analysiert alle zu einem Untersuchungszeitpunkt vorliegende Daten. Die potentielle Ungenauigkeit durch fehlende Datensätze wird in Kauf genommen. Patienten, die sich im Verlauf nicht mehr ambulant vorstellten, wurden bis zu ihrer letzten Vorstellung eingeschlossen. Die Patientensubgruppen zu den

einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind uneinheitlich und schränken deshalb die Aussagekraft der longitudinalen Untersuchung ein.

2.3. Retrospektive Beobachtungsstudie

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit bilden Daten aus den Patientenakten von 86 pädiatrischen HTx-Empfängern und dem Datensystem des Labors des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians- Universität (LMU) zu München, das mit dem Dr. von Haunerschen Kinderspital vernetzt ist. Ziel war es, alle Daten der Kinder, die im Zeitraum von 1988 bis 2011 an der LMU herztransplantiert worden sind, zum Zeitpunkt der Gegenwart rückblickend zu erfassen und auszuwerten. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf nephrologischen und kardiovaskulären Gesichtspunkten und der Erfassung entsprechender Parameter. Ausgangswert und Bezugspunkt der Auswertung stellten die zuletzt vor der Herztransplantation festgestellten Werte dar. Im Rahmen der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die interessierenden Parameter nach der Herztransplantation in den ersten zwei Jahren in dreimonatigen Abständen nachverfolgt, anschließend in 1-Jahresabständen. Dabei betrug der mediane Beobachtungszeitraum zwei Jahre, der sich aus dem Bereich von fünf Tagen bis 12,5 Jahren ergab. Dieses Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München geprüft und zugelassen. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in ihrer derzeit gültigen Fassung wurden berücksichtigt. Für die teilnehmenden Patienten entstand durch den rein retrospektiven Charakter der Studie weder Belastung noch Schaden. Deren Daten wurden in pseudonymisierter Form gesammelt. Ziel der Studie war es, Daten zur Nierenfunktion vor HTx den Daten HTx gegenüberzustellen.

Zeitpunkte der Datenerhebung (prä HTx- 12,5 Jahre post HTx) aus archivierten labordiagnostischen und funktionellen Untersuchungen:

prä HTx

3 Monate post HTx

6 Monate post HTx

9 Monate post HTx

1 Jahr post HTx

1 Jahr 3 Monate post HTx

1 Jahr 6 Monate post HTx

1 Jahr 9 Monate post HTx

2 Jahre post HTx

3 Jahre post HTx

4 Jahre post HTx

5 Jahre post HTx

6 Jahre post HTx

7 Jahre post HTx

8 Jahre post HTx

9 Jahre post HTx

10 Jahre post HTx

11 Jahre post HTx

12 Jahre post HTx

Parameter im Langzeitverlauf nach HTx

1. Nierenfunktion

Blutparameter: Serum- Kreatinin

Maximales S- Kreatinin in ersten 3 Monaten nach HTx

Cystatin C

S- Harnstoff

S- Harnsäure

Parathormon

25-OH-Vit D

pH

BE

Bicarbonat

Elektrolyte: Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Phosphat

Blutbild: Hb, MCV, Retikulozyten

Eisen
Transferrin
Ferritin
Urinparameter: Eiweiß
Kreatinin
Eiweiß/Kreatinin Quotient
Kreatinin- Clearance aus 24h Sammelurin
Kreatinin Clearance geschätzt (Schwartz Formel)
Oligurie ja/nein (<1ml/ kg KG/h)
Oligurie von-bis (Dauer in Tagen)
Dialysepflichtigkeit

2. Kardiale Funktion:

Blutparameter: BNP
Troponin I

UKG: EF, FS
RR
MAD
HF

2. Abstoßung: Datum
Abstand zur HTx (in Tagen)
Grad der Abstoßung
CAV ja/nein
Therapie

3. Medikation: Diuretika
Antihypertensiva
Immunsuppressive Therapie
Analgetika
Virostatika
Antibiotika

4. Anthropometrische Daten:
Datum der Messung
Größe
Gewicht
BMI
Größenperzentile
Gewichtsperzentile

BMI- Perzentile
Wachstumshormone ja/nein

5. Kardiovaskuläre

6. Risikofaktoren: Blutzucker
HbA1c
Triglyceride
Cholesterin: LDL, HDL
Lp(a)

7. Malignität: Malignität ja/nein
PTLD
andere

Alle von 1.-7. aufgeführten Parameter wurden im Rahmen dieser Studie erfasst. Aus Mangel an Vollständigkeit und dadurch Aussagekraft, wurden jedoch nicht alle Parameter einer genaueren Analyse unterzogen und fanden demnach zum Teil keinen Eingang in die vorliegende Dissertationarbeit.

Je früher die Herztransplantation durchgeführt wurde, desto lückenhafter ist die Datenlage. Demnach ist die Vollständigkeit der Parameter für die meisten Patienten mit einer erst HTx ab dem Jahr 2000 (N= 62) gegeben.

2.4. Serumkreatinin

Die Referenzwerte und die Serumkreatinin- Werte der Studie wurden labordiagnostisch jeweils mit der Jaffé- Methode bestimmt. In den ersten Lebenstagen hängen sie vom Gestationsalter und dem Entwicklungsgrad der Nieren ab (35).

Tabelle 7: Normwerte für Serumkreatinin in Abhängigkeit vom Alter (35)

Alter		Serumkreatinin (mg/dl)
Neugeborene	nach Geburt	0,42- 1,28
	1. Woche	0,16- 0,97
	4. Woche	0,14- 0,54
Kinder	1. Jahr	0,25- 0,62
	2-6 Jahre	0,28- 0,72
	7-13 Jahre	0,3- 1,00
	14-17 Jahre	0,26- 1,20

2.5. Glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz

Die Schwartz-Formel (16) dient als Mittel der Wahl, um die Nierenfunktion im pädiatrischen Kollektiv zu schätzen.

$$cGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \text{Korrekturfaktor } n \times \text{Körperlänge (cm) / Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl)}$$

Korrekturfaktoren n:

im 1. Lebensjahr: Frühgeborene: n= 0,33, reife Neugeborene: n= 0,45
Kinder (2-12 Jahre): n= 0,55
weibliche Jugendliche: n= 0,55
männliche Jugendliche: n= 0,75

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie hat die neue Schwartz Formel noch keinen Eingang in die Studie gefunden. Die in dieser Studie angewandte Schwartz- Formel gibt es seit Mitte der 70-er Jahre. In Studien fand man heraus, dass die tatsächliche Nierenfunktion durch Anwendung der Formel überschätzt wird (17). Im Laufe der Jahre wurde die Formel durch die Parameter Längenwachstum, Cystatin C, Harnstoff und Geschlecht erweitert, sodass der Schätzwert der GFR zu 87,7% dem gemessenen Wert angenähert werden konnte (43).

Die geschätzte GFR gibt die Korrelation zwischen Nierenschaden und Nierenfunktion wider (19). Tatsächlich stellt die gemessene GFR die Standard-Methode der Nierendiagnostik dar (10), diese ist jedoch aufwändiger zu bestimmen und daher klinisch weniger häufig praktiziert. Mit Hilfe der Schwartz-Formel lässt sich bei chronischer Nierenerkrankung der Grad der Nierenerkrankung (I-V) beschreiben.

Tabelle 7: Stadieneinteilung der Nierenerkrankung nach GFR

Grad der Nierenerkrankung	GFR (ml/min/1,73m ²)
CKD I/ normal	>90
CKD II/ mild	60 bis <90
CKD III/ moderat	30 bis <60
CKD IV/schwer	15 bis <30
CKD V/dialysepflichtig	<15

2.6. Echokardiographie

Die Echokardiographie gilt als obligates diagnostisches Mittel für die Beurteilung der Herzstruktur und Herzfunktion (48). Mit Hilfe der Echokardiographie erhält der Arzt Informationen über die

- Herzmorphologie: Messung von Septum und Herzwanddicke, Durchmesser von Herbinnenräumen (atrial und ventrikulär) in Enddiastole und Endstole, Aorta und Pulmonalerterien sowie Volumina zur Diagnostik von zum Beispiel Hypo- und Hypertrophie, Dilatation und Herzklappenmorphologie bzw.-sklerose (48).

- Bewegungsabläufe: Herzwandbewegungsstörungen, pathologische Schlussfunktion der Herzklappen.
- Ventrikuläre Funktion:
Linksventrikulär systolisch: Auswurffraktion (EF), Herzminutenvolumen (HMV= Liter/Minute).
Linksventrikulär diastolisch: dopplersonographische Beurteilung des u.a. transmitralen Flusses.

Beim Herzultraschall unterscheidet man das nichtinvasive transthorakale Echo (TTE) von der invasiven transösophagealen Echokardiographie (transesophageal echocardiography= TEE). Der Herzultraschall ist unverzichtbar im Bereich der diagnostischen Kardiologie sowie zur Verlaufsbeurteilung nach HTx. (33, 48)

2.6.1. Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (lat. fractio= Bruch, Bruchstücke) bedeutet die Auswurffraktion des Herzens und gilt als Kardinalparameter für den Anteil des Schlagvolumens (SV), das sich am Ende der Diastole in der Herzkammer befindet. Die Referenzwerte liegen zwischen 50-70%. Die EF ist bei systolischer Herzinsuffizienz vermindert, erhöht zeigt sie sich bei hypertropher Kardiomyopathie.

2.6.2. Funktionelle Verkürzung

Die funktionelle Verkürzung FS (fractional shortening) bezeichnet die Verkürzung des Herzens während des Pumpvorganges. Berechnet wird sie aus dem systolischen und diastolischen Diameter der linken Herzkammer und wird als relativer Wert angegeben. Normalerweise verkleinert sich der linke Ventrikel um mehr als 35-40%. (33)

2.7. Blutdruck

Der Blutdruck beschreibt den Gefäßdruck, der zwischen Blut und Gefäßwänden der größeren Arterien wirkt. Dem physikalischen Prinzip Kraft pro Fläche folgend, wird der Blutdruck in mmHg ausgedrückt.

Die nichtinvasive Blutdruck- Messmethode nach Riva Rocci wird im klinischen Alltag am häufigsten praktiziert. Hierbei wird eine aufblasbare Oberarmmanschette, die mit einem Manometer verbunden ist, auf Herzhöhe angelegt und aufgepumpt, bis der Puls der A. radialis nicht mehr tastbar ist. Bei langsamer Verminderung des Manschettendrucks durch Ablassen von Luft erfolgt die Messung des systolischen Blutdrucks unter Palpation des Radialispuls‘(50). Der erste Pulsschlag ist tastbar, wenn der arterielle Blutdruck den Manschettendruck gerade überwindet. Die Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes erfolgt durch Auskultation des Korotkow- Tons an der A. cubitalis. (33, 50)

2.8. BMI und SDS

Der BMI beschreibt die Körpermasse eines Menschen in Bezug auf dessen Körpergröße im Quadrat. Dieser Richtwert bewertet das Gewicht in Relation zur Körpergröße, unabhängig von Geschlecht und Muskel-Status, um Unter-, Normal- oder Übergewicht zu verifizieren.

$$\text{BMI} = \text{kg}/\text{m}^2$$

Die Formel der BMI-Berechnung bei Kindern und Jugendlichen ist dieselbe wie die der Erwachsenen, jedoch wird bei Kindern unter 25 Monaten die Länge im Liegen herangezogen, was einen Unterschied von 0,7 cm ausmachen kann (26). Außerdem berücksichtigt man bei der Bewertung des BMI bei Kindern und Jugendlichen das Alter, das Geschlecht und den prozentualen Fettanteil, der im Laufe der Entwicklung Änderungen unterliegt. Die Einteilung der BMI- Werte der hier interessierenden Altersgruppe zeigt Tabelle 2. Als übergewichtig gilt ein Kind, wenn es mehr als eine Standardabweichung (+1 SD) aus dem Normbereich fällt, entsprechend dem BMI 26-30 kg/m² bei Erwachsenen. Das Kind gilt als adipös, wenn es sich im Bereich +2 SD befindet, entsprechend den BMI-Wert >30 kg/m² beim Erwachsenen. In Deutschland existieren keine einheitlichen BMI-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche. Deshalb wurden Daten von 17 bereits durchgeführten Untersuchungen aus verschiedenen Regionen Deutschlands zusammengetragen (27,51), um die Körpergröße und das Körpergewicht von 17 147 Jungen und 17 275 Mädchen im Alter vom 0-18 Jahren für die Berechnung der BMI-Perzentilen zu standardisieren und normgültig zu machen (26, 51). Dank der LMS- Methode (29), die eine Standardisierungsformel der statistischen Methodik beschreibt, gelingt es, den Standard Deviation Score (SDS_{LMS}) bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI zu berechnen. Die Werte von L, M und S lassen sich nach Kromeyer Hauschild aus standardisierten Tabellen entnehmen (26).

Der SDS gibt den Grad der Abweichung vom Median an.

$$SD_{LMS} = \frac{[BMI/M(t)]^{-1}}{L(t)S(t)}$$

BMI= individueller Wert des Kindes L(t), M(t), S(t)= Parameter für das Alter (t) und das Geschlecht des Kindes (27, 51)
 L= Box Power Transformation Lambda
 M= Median Referenzpopulation
 S= Variationskoeffizient Sigma

Abbildung 2 (28): BMI-Werte (5-19 Jahre) in Abhängigkeit von Körpermasse im Quadrat

Körpergewicht in kg	Körpergröße in cm														
	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	
110	60	56	52	48	45	43	40	38	36	34	32	30	29	27	
105	57	53	50	46	43	41	38	36	34	32	31	29	28	26	
100	55	51	47	44	41	39	37	34	33	31	29	28	26	25	
95	52	48	45	42	39	37	35	33	31	29	28	26	25	24	
90	49	46	43	40	37	35	33	31	29	28	26	25	24	23	
85	46	43	40	38	35	33	31	29	28	26	25	24	22	21	
80	44	41	38	35	33	31	29	28	26	25	23	22	21	20	
75	41	38	35	33	31	29	28	26	25	23	22	21	20	18	
70	38	35	33	31	29	27	26	24	23	22	21	20	19	18	
65	35	33	31	29	27	26	24	23	21	20	19	18	17	16	
60	33	30	28	27	25	24	22	21	20	19	18	17	16	15	
55	30	28	26	25	23	22	20	19	18	17	16	15	14	13	14
50	27	25	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	13	13
45	24	23	21	20	19	18	17	16	15	14	14	13	12	12	12
40	22	20	19	17	16	15	14	14	13	12	11	11	10	10	10
35	19	18	16	15	14	13	13	12	11	11	10	9	9	9	9

BMI

< 19 kg/m²= Untergewicht

19- 25 kg/m²= Normalgewicht

26- 30 kg/m²= Übergewicht

>30 kg/m²= Fettleibigkeit

2.9. Perzentilen

Unter Heranziehung der Perzentilenkurven (26) für Kinder und Jugendliche lässt sich der Entwicklungsprozess der herztransplantierten Kinder beurteilen. Eine Perzentile gibt den durchschnittlichen Messwert der Körperlänge oder des Körpergewichts in Abhängigkeit vom Lebensalter an. Dabei meint zum Beispiel die 25. Perzentile der Wachstumskurve, dass von 100 Kindern einer Altersgruppe 25 unter und 75 über der genannten Körperlänge liegen (33). Diese Darstellung wird in dieser Form unter anderem zur Beurteilung von Körperlänge, Gewicht, Kopfumfang, Blutdruck und Blutfetten angewandt.

2.10. Statistik

Alle Daten wurden zunächst auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov- Smirnov- Test) und über den paarigen t-Test im Gruppenvergleich bzw. der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA ausgewertet. Beim Vergleich zweier verschiedener Gruppen erfolgte die Auswertung über den Anova- Test. Dabei wurden Mittelwerte mit Standardabweichung oder Mediane mit Minimum- und Maximum- Wert dargestellt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde die statistische Auswertung über den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p<0,05$ festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mit dem statistischen Software- Programm Sigma Stat (XY, 0,7) ausgeführt. Sigma Plot (XY, 0,7) war das Programm der Wahl für die graphischen Darstellungen.

3. ERGEBNISSE

Kardialer Funktionsverlauf und Co-Morbidität

3.1. Nierenfunktion im Zeitverlauf

3.1.1. Dialysepflichtigkeit

Insgesamt waren fünf Patienten (6%) vor der Herztransplantation dialysepflichtig. Sie wurden über einen Zeitraum von einer Woche bis zwölf Wochen passager peritonealdialysiert oder hämofiltriert, bis eine Herztransplantation möglich wurde. Eine schwere renale Dysfunktion gilt als negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Herztransplantation (12). Diese fünf Patienten zeigten auch im Langzeitverlauf eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR=12- 35 ml/min/1,73m²).

Acht Patienten (9%) waren nach der Herztransplantation dialysepflichtig. Sie wurden über einen Zeitraum von 0,5- 56 Wochen passager peritonealdialysiert. Die Dialysepflichtigkeit trat in 50% der Fälle (4/8) im engen Zusammenhang mit dem HTx-Datum auf. Dabei zeigte sich, dass die Patienten nach der Herztransplantation dialysepflichtig wurden, die vor der Transplantation bereits einen dem Alter entsprechend grenzwertig hohen Serumkreatininwert aufwiesen. Die Operation als solche und/ oder die anfänglich hoch dosierte Immunsuppression steht vermutlich mit der vorübergehend dekompensierten Nierenfunktion im Zusammenhang. In der Studien-Kohorte trat bei zwei Patienten eine passagere, bei einem Patienten eine bleibende dialysepflichtige Niereninsuffizienz nach vier Jahren post HTx auf, eine Patientin war nach zwei Jahren davon betroffen und blieb es bis zum Endpunkt der Datenerfassung (1%). 3/8 (38%) Patienten waren unmittelbar nach HTx dialysepflichtig.

3.1.2 Serumkreatinin in Subgruppen

3.1.2.1. Mädchen und Jungen

34 von 86 Patienten zeigten am Ende des jeweiligen individuellen Beobachtungszeitraums einen Serumkreatininwert oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs (40%).

Sowohl die Mädchen als auch die Jungen zeigten über ihren jeweiligen Beobachtungszeitraum einen deutlichen Kreatininanstieg (Tab.3). 18 von 44 (41%) Mädchen zeigten sechs Monate nach HTx (Median Bereich: 3-36 Monate) eine Serumkreatinin-Verdoppelung. Bei 20 von 42 (48%) Jungen kam es nach sieben Monaten dazu (Median Bereich: 1,5-26 Monate). Beide Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Mädchen zeigten im Langzeitverlauf nach HTx einen durchschnittlich geringeren Kreatininanstieg als Jungen (50 vs. 100%).

Tabelle 8: Serumkreatinin bei Mädchen und Jungen im zeitlichen Verlauf

Mädchen (N=44)		Jungen (N=42)	
S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)
0,58 (Bereich:0,3-1)	1,06 (Bereich:0,4-3,7)	0,62 (Bereich:0,2-1,5)	1,19 (Bereich:0,5-4,7)
Kreatinin- verdopplung N= 18	6 Monate nach HTx (Bereich: 3-36)	Kreatinin- verdopplung N= 20	7 Monate nach HTx (Bereich: 1,5-26)

3.1.2.2. Antihypertensive Therapie

55 von 86 (64%) Patienten wurden antihypertensiv therapiert und erhielten ein bis vier Blutdruck- Medikamente.

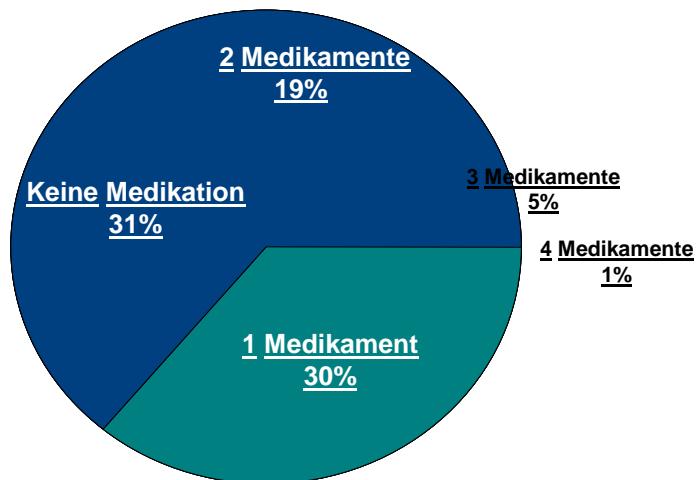
35/55 wurden mit ACE- Hemmern und/ oder AT1- Blockern, also Hemmstoffen des RAS', behandelt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Serumkreatininwert zwischen den antihypertensiv therapierten und nicht therapierten Patienten bei Beobachtungsende [0,9 (0,4 - 4,7 mg/dl) vs. 1,0 mg/dl (0,5 - 3,7 mg/dl)].

Tabelle 9: Serumkreatinin \pm antihypertensiver Therapie im zeitlichen Verlauf

RR-Therapie (N=55)		Keine RR-Therapie (N=31)	
S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)
0,7 (Bereich: 0,2-1,3)	0,9 (Bereich: 0,4-4,7)	0,6 (Bereich: 0,3-0,9)	1 (Bereich: 0,5-3,7)
Kreatinin- verdopplung N= 21	6 Monate nach HTx (Bereich: 0,1-96)	Kreatinin- verdopplung N= 17	12 Monate nach HTx (Bereich: 0,5-60)

Unter den 34 Patienten, die bei Beobachtungsende einen über die Norm erhöhten Serumkreatininwert aufwiesen, wurden 11 Patienten (32%) antihypertensiv therapiert, 23 (68%) nicht. Alle Ergebnisse stellten sich nicht als signifikant heraus.

Abbildung 3: Anzahl antihypertensiver Medikamente bei pädiatrischen HTx- Patienten (N=86)



3.1.2.3. Transplantationsära prä vs. post 2000

24 von 86 (29%) wurden im Zeitraum 1988-2000 transplantiert (medianes Alter bei HTx 7,31 Jahre (Bereich: 5 Tage bis 18 Jahre) und zeigten ein medianes Serumkreatinin von 1,2 mg/dl (Bereich: 0,8-1,3 mg/dl) bei Beobachtungsende. 62 (72%) wurden im Zeitraum 2000- 2011 transplantiert (medianes Alter bei HTx 5,82 Jahre (Bereich: 2 Tage bis 17 Jahre)) , mit einem medianen Serumkreatinin von 0,9 mg/dl (Bereich: 0,7-1,1 mg/dl) bei Beobachtungsende. Unter den 34 niereninsuffizienten Patienten zum Beobachtungsendpunkt befanden sich 21 (62%), die nach 2000 herztransplantiert wurden und bei Beobachtungsende ein medianes Serumkreatinin von 1,1mg/dl (Bereich: 0,7 - 4,7mg/dl) aufwiesen. Die 13 Kinder, die vor 2000 herztransplantiert wurden (medianes Alter 4,7 Jahre (Bereich: 0,8-9,2 Jahre)) und vor der OP ein für ihr Alter erhöhten Serumkreatinin- Wert aufwiesen, hatten auch bei Beobachtungsende ein im Vergleich zum altersentsprechenden Normbereich erhöhtes medianes Serumkreatinin von 0,8 mg/dl (Bereich:0,4- 1,3mg/dl).

Tabelle 10: Serumkreatinin im zeitlichen Verlauf prä/ post 2000

HTx 1988-2000 (N= 24)		HTx 2000-2011 (N=62)	
S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) prä HTx Median (Bereich)	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende Median (Bereich)
0,8mg/dl (Bereich: 0,5-1,2)	1,2 mg/dl (Bereich: 0,8-1,3)	0,7mg/dl (Bereich: 0,4- 1,3)	0,9 mg/dl (Bereich: 0,7-1,1)
Subgruppe CNI (N= 13)	0,8 mg/dl (Bereich:0,4 – 1,3)	Subgruppe CNI (N= 21)	1,1mg/dl (Bereich:0,7 - 4,7) P<0,02

3.1.2.4. Wahl des Calcineurininhibitors

40 von 86 (47%) Patienten wurden initial mit Cyclosporin A behandelt, 46 (53%) erhielten Tacrolimus. In beiden Subgruppen zeigte sich bei medianem Serumkreatinin von 0,9 mg/dl (Bereich: 0,4–3,7 vs. 0,5– 4,7 mg/dl) kein signifikanter Unterschied bei Beobachtungsende. Jedoch, sofern es zu einer Verdoppelung des Serumkreatinins kam, so zeigte sich diese unter Tacrolimus signifikant rascher (5 Monate vs. 15 Monate, $P < 0,03$) (Abbildung 4).

Tabelle 11: Serumkreatinin unter Cyclosporin A/ Tacrolimus

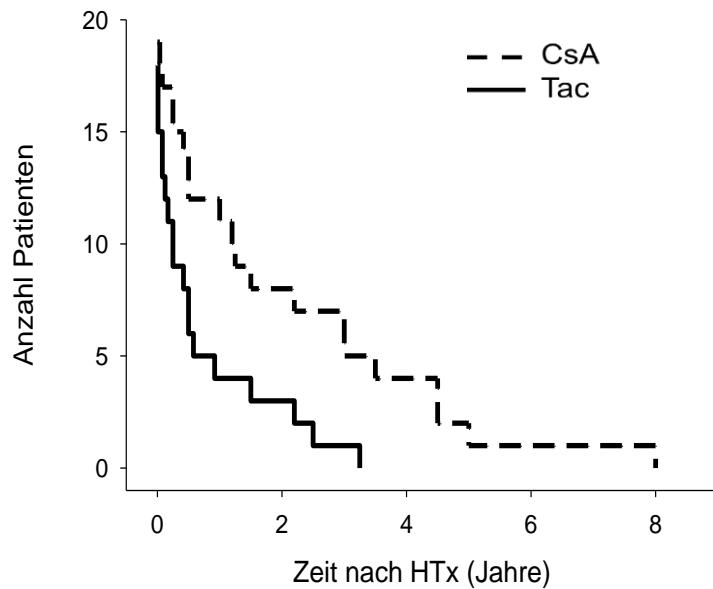
Cyclosporin A (N=40)		Tacrolimus (N=46)	
S-Krea (mg/dl) prä HTx	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende	S-Krea (mg/dl) prä HTx	S-Krea (mg/dl) Beobachtungsende
0,8mg/dl (Bereich: 0,5-1,2)	0,9 (Bereich: 0,4-3,7)	0,6 (Bereich: 0,3-0,9)	0,9 (Bereich:0,5-4,7)
Kreatinin- verdopplung N= 19	15 Monate (Bereich: 5- 40,5)	Kreatinin- verdopplung N= 18	5 Monate (Bereich: 1- 38) $P <0,03$

Unter den 34 niereninsuffizienten Patienten bei Beobachtungsende wurden 18 Patienten (53%) mit Cyclosporin A, 16 (47%) mit Tacrolimus behandelt.

Abbildung 4:

Zeit (Monate) bis zur Verdopplung des S-Kreatinins unter Cyclosporin A- (N=19) und Tacrolimus-Therapie (N=18)

P= 0,03



3.1.2.5. Langzeitverlauf über neun Jahre

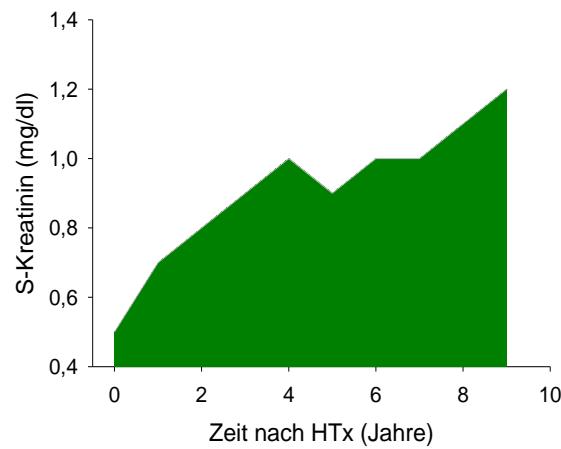
Bei 23 von 86 Patienten war es möglich, sie über neun Jahre zu verfolgen. Die medianen Serumkreatinin- Werte sind Tabelle 12 zu entnehmen. Bei 12 von 23 HTx- Empfängern kam es zur Serumkreatinin- Verdoppelung (52%).

Tabelle 12: Serumkreatinin im Zeitverlauf von neun Jahren

Beobachtungszeitraum 9 Jahre (N=23); P<0,001	
S-Krea (mg/dl) prä HTx	S-Krea (mg/dl) nach 9 Jahren
0,5 mg/dl (Bereich: 0,4-0,7)	1,2 (Bereich: 0,8-1,3)

Abbildung 5:

Verlauf des S-Kreatinins (mg/dl) nach HTx im Beobachtungszeitraum von 9 Jahren (N=23)



3.1.2.6. Zeit bis zur Verdopplung des Serumkreatinins

Eine weitere Möglichkeit, um die Entwicklung der Nierenfunktion einschätzen zu können, stellt der Zeitraum dar, in dem es in den einzelnen Subgruppen zur Serumkreatinin-Verdopplung gekommen ist.

Tabelle 13: Serumkreatinin-Verdopplung im Überblick der Subgruppen

	Subgruppe mit S- Krea-Verdopplung	Zeit nach HTx bis Verdopplung (Monate)
Cyclosporin A (N=40)	19 (48%)	15
Tacrolimus (N=45)	18 (40%)	5 *
RR-Therapie (N=55)	21 (38%)	6
ohne RR-Therapie (N=31)	17 (55%)	12
Mädchen (N=44)	18 (41%)	6
Jungen (N=42)	20 (48%)	7

*p<0,03 vs. Cs

3.1.3. Glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz

Die Schwartz- Formel (16) ermöglicht die Schätzung der GFR anhand des Serumkreatininwerts in Abhängigkeit von der Körpergröße. Insgesamt zeigten 13/68 Patienten entsprechend ihrer eGFR (19%) vor HTx eine milde Nierenfunktionseinschränkung (CKD II). Drei Patienten litten vor Transplantation unter einer CKD III (4%), einer unter CKD IV (1%). Zum Beobachtungsendpunkt post HTx hatten 23/75 (30%) eine milde Nierenfunktionseinschränkung (CKD II), vier Patienten hatten eine CKD III (4%), vier Patienten hatten eine CKD IV (4%) und eine Patientin litt unter CKD V (1%). Der Patient mit kombinierter HTx/NTx wurde vor der Transplantation peritonealdialysiert.

3.1.3.1. Mädchen und Jungen

Zu Beginn der Beobachtung zeigten 7 von 36 (19%) Mädchen eine milde Nierenfunktionseinschränkung, eine Patientin (3%) eine schwere (CKD IV). Zum letzten Beobachtungszeitpunkt war die CKD II in 10 von 36 Fällen (27%), die CKD III bei drei Patientinnen (8%), die CKD IV zweimal (6%) und die CKD V einmal (3%) zu finden.

Insgesamt zeigten 9 von 32 Jungen (28%) eine Nierenfunktionseinschränkung vor Transplantation, sechs HTx-Empfänger eine CKD II (19%) und 3 eine CKD III (9%) vor HTx. Beim Endpunkt der Beobachtung litten 13 von 32 Jungen (41%) unter einer milden Niereninsuffizienz (CKD II), einer war von CKD III (3%) und zwei (6%) von CKD IV betroffen.

Die cGFR ließ sich nur in Subgruppen errechnen, zumal es zum Erhebungszeitpunkt bei manchen Patienten an Angaben für S-Krea in mg/dl oder Länge in cm mangelte.

Tabelle 14: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei Mädchen und Jungen

	Mädchen (N= 36)		Jungen (N=32)	
CKD	prä HTx	Beobachtungsende	prä HTx	Beobachtungsende
I	20	17	17	15
II	7	10	6	13
III	X	3	3	1
IV	1	2	X	2
V	X	1	X	X
Keine Funktionseinschränkung	8	3	6	1

3.1.3.2. Antihypertensive Therapie

Die cGFR ließ sich nur in Subgruppen errechnen, zumal es zum Erhebungszeitpunkt bei manchen Patienten an Angaben für S-Krea in mg/dl oder Länge in cm mangelte.

Insgesamt zeigten 15 von 52 Patienten (29%), die unter antihypertensiver Therapie standen, vor Herztransplantation eine Nierenfunktionseinschränkung (CKD \geq II). Nach HTx zum Endpunkt der Beobachtung galten 23 von 52 Patienten mit antihypertensiver Therapie (44%) als niereninsuffizient.

Unter allen Kindern und Jugendlichen, die nicht antihypertensiv mediziert wurden, hatten vor HTx 2 von 19 Patienten (11%) eine milde Nierenfunktionseinschränkung. 7 von 19 nicht antihypertensiv Behandelte (37%) litten nach HTx zum Endpunkt der Erhebung an einer milden bis mäßig ausgeprägten Niereninsuffizienz.

Tabelle 15: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD \pm antihypertensive Therapie

	RR- Therapie (N= 52)		Keine RR-Therapie (N=19)	
CKD	prä HTx	Beobachtungsende	prä HTx	Beobachtungsende
I	23	15	6	8
II	11	15	2	6
III	3	4	X	1
IV	1	3	X	X
V	X	1	X	X
Keine Funktionseinschränkung	14	14	11	4

3.2.3.3. Transplantationsära prä vs. post 2000

Die cGFR ließ sich nur in Subgruppen errechnen, zumal es zum Erhebungszeitpunkt bei manchen Patienten an Angaben für S-Krea in mg/dl oder Länge in cm mangelte.

Unter den Kindern und Jugendlichen, die ihr Organ vor 2000 erhielten, waren vor HTx insgesamt 5 von 14 Patienten (36%) niereninsuffizient (CKD II und III). Zum Beobachtungsendpunkt zeigten 6 von 14 eine CKD II (43%). Bei nach 2000 herztransplantierten Organempfängern fielen vor HTx 13 von 56 Patienten (23%) durch eine milde bis mäßige Nierenfunktionseinschränkung auf. Beim Beobachtungsendpunkt zeigten insgesamt 22 von 56 Patienten (39%), die nach 2000 transplantiert wurden, eine eingeschränkte Nierenfunktion (CKD \geq II).

Tabelle 16: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei prä vs. post 2000 herztransplantierten Patienten

CKD	HTx 1988- 2000 (N=14)		HTx 2000- 2011 (N= 56)	
	prä HTx	Beobachtungsende	prä HTx	Beobachtungsende
I	3	4	34	28
II	4	6	10	13
III	1	X	2	4
IV	X	X	1	4
V	X	X	X	1
Keine Funktionseinschränkung	6	4	9	6

3.1.3.4. Wahl des Calcineurininhibitors

Die cGFR ließ sich nur in Subgruppen errechnen, zumal es zum Erhebungszeitpunkt bei manchen Patienten an Angaben für S-Krea in mg/dl oder Länge in cm mangelte.

Vor Herztransplantation galten 5 von 25 (20%), die initial mit Cyclosporin A behandelt wurden, als niereninsuffizient. Sie wiesen eine CKD II auf. Zum Endpunkt der Beobachtung zeigten 13 von 25 Patienten (52%) unter Cyclosporin A eine eingeschränkte Nierenfunktion \geq CKD II.

Unter Tacrolimus waren vor HTx 10 von 41 (24%) von milder bis ausgeprägter Form nierensinsuffizient (vergleiche Tabelle 16).

Nach Transplantation, zum Endpunkt der Beobachtung, zeigten 19 von 41 Patienten (46%) unter Tacrolimus- Therapie eine eingeschränkte Nierenfunktion in allen Ausprägungen (CKD II- V).

Tabelle 17: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei herztransplantierten Patienten unter Cyclosporin A/ Tacrolimus- Therapie

	Cyclosporin A (N= 25)		Tacrolimus (N= 41)	
CKD	prä HTx	Beobachtungsende	prä HTx	Beobachtungsende
I	8	8	12	14
II	5	10	7	12
III	X	1	3	3
IV	X	2	X	3
V	X	X	X	1
Keine Funktionseinschränkung	12	4	19	8

3.1.3.5. Beobachtungszeitraum neun Jahre

Unter 23 Patienten, die über einen Beobachtungszeitraum von neun Jahren nachverfolgt wurden, ließ sich nur in Subgruppen die GFR errechnen, zumal es an Angaben zum Längenwachstum oder Serumkreatinin zum gewünschten Zeitpunkt mangelte. Vor Herztransplantation zeigten 3 von 12 der Patienten (25%) eine eingeschränkte Nierenfunktion Grad II und III. Neun Jahre nach Transplantation trat sie in 7 von 17 Fällen (41%) auf (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 18: Anteile der von CKD I- V Betroffenen im Beobachtungszeitraum neun Jahre

Beobachtungszeitraum 9 Jahre (N=23)		
CKD	prä HTx (N= 12)	Endpunkt 9 Jahre (N= 17)
I	4	5
II	2	6
III	1	1
IV	X	X
V	X	X

3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei herztransplantierten Kindern und Jugendlichen ist es von wesentlicher Bedeutung, das kardiovaskuläre Risiko gering zu halten, um das Transplantat- Überleben lange zu sichern. Aus diesem Grund gehört es zu den wesentlichen Aufgaben der Langzeitbetreuung nach Herztransplantation, den Blutdruck, den Nüchternblutzucker und die Blutfette zu überwachen. Auf diese Weise kann man protektiv gegen Begleiterkrankungen wie Arteriosklerose und Diabetes mellitus vorgehen und das transplantierte Organ schützen.

3.2.1. Blutdruck

Bei einer Subgruppe von 49 Patienten lag der Gelegenheits-Blutdruck zum Untersuchungszeitpunkt vor.

Die Beurteilung des Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Längenwachstum. Hierbei bedient man sich der Perzentilen, um festzustellen, ob eine Normo- oder Hypertension in der jeweiligen Altersgruppe vorliegt. Der mittlere systolische Blutdruckwert betrug vor HTx 102 mmHG (Bereich 53- 143 mmHg). Der mittlere diastolische Blutdruckwert war vor HTx im Mittel 64 mmHg (Bereich 35- 92 mmHg). Dies entspricht einem MAD (mittlerer arterieller Druck= Diastole+ 1/3 (Systole-Diastole)) vor HTx von 76,5 mmHg (Bereich: 52,6-109mmHg). Zum Endpunkt der Erhebung lag der mittlere systolische Blutdruck bei 109 mmHg (Bereich 80- 145 mmHg), der mittlere diastolische Blutdruckwert bei 65 mmHg (Bereich 46- 98 mmHg). Dies entspricht einem MAD zum Endpunkt der Erhebung von 81,4 mmHg (Bereich: 58,6- 113, 7mmHg). 10 von 49 (20%) Patienten zeigten vor HTx einen systolischen Blutdruck ≥ 95 Perzentile. Der mittlere diastolische Wert war bei 13 von 49 (27%) Patienten ≥ 95 Perzentile erhöht. Zum Endpunkt der Erhebung galten 8 von 49 (16%) Patienten unter antihypertensiver Medikation als systolisch hyperton (≥ 95 Perzentile), 6 von 49 (12%) waren es diastolisch.

Tabelle 19: Blutdruck im Zeitverlauf

Blutdruck (mmHg)	N	Prä HTx	Endpunkt
Mittlerer RR sys (mmHg)	49	102 Bereich (53-143)	109 (Bereich: 80- 145)
Mittlerer RR dia (mmHg)	49	76,5 (Bereich: 52,6-109)	65 (Bereich: 46- 98)
MAD (mmHg)	49	76,5 (Bereich: 52,6-109)	81,4 (Bereich:58,6- 113,7)

Tabelle 20: Gegenüberstellung des SDS^c des Blutdrucks prä HTx und zum Endpunkt der Beobachtung

	RR systolisch (SDS)		RR diastolisch (SDS)	
	<(-2) SDS	>2 SDS	<(-2) SDS	>2 SDS
prä HTx	N= 4/49 (8%)	N= 11/49 (22%)	N= 4/49 (8%)	N= 12/49 (24%)
Endpunkt *	N= 6/49 (12%)	N= 8/49 (16%)	N=4/49 (8%)	N=10/49 (20%)

*medianer Beobachtungszeitraum 2 Jahre (Intervall: 5 Tage- 12,5 Jahre)

In Zusammenschau der Befunde, zeigten sich die Blutdruckwerte in der frühen post Transplantations- Ära (< 1 Jahr post HTx) tendenziell höher als zum Endpunkt der Erhebung (>1 Jahr post HTx).

3.2.2. Nüchternblutzucker und HbA1c

Bei einer Subgruppe von 70 Patienten war die Erfassung des HbA1c zum gewünschten Zeitpunkten möglich. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein sicheres Follow-up der Werte zwischen prä HTx/Beobachtungsendpunkt nicht gewährleistet sein konnte.

Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers (NBZ) ist neben dem HbA1c ein Parameter, um das diabetogene Risiko des Patienten abschätzen zu können. Eine gestörte Glucosetoleranz kann bei NBZ-Werten >100mg/dl angenommen werden.

Vor HTx betrug der mittlere Nüchternblutzucker aller pädiatrischen Patienten 102 mg/dl (Standardabweichung \pm 42,2 mg/dl).

Bei 19 von 70 (27%) Patienten konnte laborchemisch ein NBZ >100mg/dl festgestellt werden. Zum Endpunkt der Erhebung betrug der mittlere NBZ im Gesamtkollektiv 98 mg/dl (\pm 28 mg/dl).

Dabei zeigten 18 von 70 Patienten (26%) Patienten eine gestörte Glucosetoleranz (NBZ $\geq 100\text{mg/dl}$).

Der mittlere HbA1c aller pädiatrischer HTx- Patienten betrug vor HTx 5,3% ($\pm 0,4$). Keiner der Patienten hatte einen Glucose- Langzeitwert $>6,2\%$. Zum Endpunkt der Erhebung lag der HbA1c im Mittel bei 5,4% (Standardabweichung $\pm 0,7$). Bei 8 von 74 der Patienten (11%) konnte ein HbA1c $\geq 6,2\%$ festgestellt werden. Bei 6 von 74 (8%) war nicht nur eine gestörte Glucosetoleranz, sondern ein manifester nicht Insulin pflichtiger Diabetes mellitus Typ II zu verzeichnen.

3.2.3. Cholesterin: LDL, HDL

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein sicheres Follow-up der Werte zwischen prä HTx/Beobachtungsendpunkt nicht gewährleistet sein konnte.

Prä HTx betrug das mittlere Serum- LDL aller Patienten 90 mg/dl (\pm Standardabweichung 30,7). 6 von 62 Patienten (10%) hatten vor HTx einen LDL-Wert >95 . Perzentile.

Zum Endpunkt der Erhebung lag das Serum-LDL bei 82,6 mg/dl ($\pm 29,9$). 10 von 68 (15%) zeigten einen LDL- Spiegel über der 95. Perzentile. 13 von 86 Patienten (15%) wurden mit HMG- CoA- Reduktase- Hemmern behandelt, welche die Cholesterin-Synthese senken.

Das Serum- HDL vor HTx umfasste als mittleren Wert 42,6 mg/dl (± 23). Insgesamt zeigten 8 von 60 Patienten (13%) eine HDL- Konzentration auf der 5. Perzentile.

Zum Endpunkt der Erhebung betrug das mittlere Serum- HDL 43,9mg/dl ($\pm 12,4$). 9 von 75 Patienten (12%) lagen mit ihrem Serum-HDL unter der 5. Perzentile.

3.2.4.Triglyceride

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein sicheres Follow-up der Werte zwischen prä HTx/Beobachtungsendpunkt nicht gewährleistet sein konnte.

Die Triglyceride (TG) stellen einen weiteren Bestandteil der Blutfette dar, die sich negativ auf die kardiovaskuläre Entwicklung auswirken und das metabolische Syndrom manifestieren können.

Der mittlere TG vor HTx betrug 124 mg/dl

(\pm Standardabweichung 66,8). 19 von 79 Patienten (24%) wiesen vor HTx einen deutlich über die Norm erhöhten TG- Spiegel auf. Zum Endpunkt der Erhebung lagen die TG im Mittel bei 119 mg/dl (\pm 90,7). 18 von 80 (23%) hatten nach Weidmann (vgl. 1.5) TG \geq 95. Perzentile.

3.2.5.Lipoprotein (a)

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

Lipoprotein (a) (Lp(a))ist ein weiteres Lipoplasmaprotein, das labordiagnostisch erst seit kurzer Zeit herangezogen wird, um die Blutfette näher zu bestimmen. Erhöhte Lp(a)- Spiegel fördern kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinfarkt. Somit zeigt Lp(a) hohe atherosklerotische Potenz. Der Referenzbereich liegt bei <30mg/dl.

Vor Herztransplantation betrug der mittlere Lp(a) 22,9 mg/dl. 11 von 57 Patienten (19%) hatten einen Lp(a)-Wert, der den Referenzbereich überstieg. Zum Endpunkt der Erhebung post HTx war der mittlere Serum- Lp(a)-Wert 28,7 mg/dl (\pm 40,6).

17 von 73 Patienten (23%) zeigten Lp(a)- Werte oberhalb der Norm.

3.2.6.BMI

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

Der BMI-Wert gibt Aufschluss darüber, inwieweit sich das Gewicht bei den herztransplantierten Kindern in Abhängigkeit von der Körpergröße entwickelt hat.

Tabelle 21: BMI (kg/m²), BMI- Perzentile im Zeitverlauf

Zeitpunkt t	BMI kg/m ² (median/Bereich)	BMI- Perzentile				
		<10	10-25	26-50	51-75	76-100
Prä HTx	15,4 (11,8- 26,7)	12/39 (31%)	15/39 (39%)	3/39 (8%)	3/39 (8%)	6/39 (15%)
1a post HTx	16,1 (12,6-27,4)	14/33 (42%)	7/33 (21%)	4/33 (12%)	5/33 (15%)	3/33 (9%)
2a post HTx	17,1 (13,2-39,1)	8/30 (27%)	9/30 (30%)	4/30 (13%)	3/30 (10%)	6/30 (20%)
3a post HTx	17,2 (13,8-38,1)	7/27 (26%)	4/27 (15%)	6/27 (22%)	4/27 (15%)	6/27 (22%)
4a post HTx	16 (12,6-38,9)	11/31 (36%)	5/31 (16%)	7/31 (23%)	3/31 (19%)	5/31 (16%)
5a post HTx	15,9 (13,1-28,5)	9/29 (31%)	7/29 (24%)	6/29 (21%)	4/29(1 4%)	3/29 (10%)
6a post HTx	16,8 (13-28,4)	7/24 (29%)	4/27 (15%)	5/24 (21%)	4/24 (15%)	4/24 (15%)
7a post HTx	15,3 (12,1-22,5)	6/13 (46%)	1/13 (8%)	3/13 (23%)	1/13 (8%)	2/13 (15%)
8a post HTx	17,5 (12-23,9)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	2/10 (20%)	4/10 (40%)	2/10 (20%)
9a post HTx	19 (14,4-24,6)	2/7 (29%)	1/7 (14%)		3/7 (43%)	1/7 (14%)

3.2.7. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom kann z.B. nach den modifizierten Kriterien von Weiss et al. (20) definiert werden. Drei der fünf folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: BMI >97 . Perzentile, Blutdruck >95 . Perzentile oder antihypertensive Therapie, HDL <5 . Perzentile, TG >95 . Perzentile oder lipidsenkende Medikation, NBZ $>100\text{mg/dl}$ oder antidiabetische Behandlung. Die Symptomkonstellation des metabolischen Syndroms prädisponiert zur Entwicklung von Arteriosklerose und Diabetes mellitus (27), was wiederum die Transplantatvaskulopathie begünstigt und das Langzeitüberleben der Kinder und Jugendlichen nach HTx reduziert. Vor HTx boten 7/86 (8%) der Patienten auffällige Befunde im Sinne eines metabolischen Syndroms. Zum Endpunkt der Datenerhebung waren 14/86 (16%) vom metabolischen Syndrom betroffen. Davon erhielten 9/14 (64%) Tacrolimus.

3.3. Wachstum im Zeitverlauf

3.3.1. Körperlänge

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

33 von 61 (54%) Patienten lagen vor HTx unter der 25. Längenperzentile. 28 von 61 (46%) Patienten nahmen Perzentilen oberhalb der 25. ein.

Zum letzten Zeitpunkt der Erhebung nach Herztransplantation waren 42% (27/64) der Patienten unter der 25. Längenperzentile zu finden. 58% (37/64) befanden sich zwischen der 25.-100. Perzentile.

In SDS- Werten ausgedrückt, bedeutet das, dass vor HTx 15 von 61 Patienten (25%) sich mehr als zwei Standardabweichungen von der Norm unterschieden ($SDS < -2$). 8 von 61 pädiatrischen Patienten (13%) waren oberhalb des Normbereichs ($SDS > 2$).

Zum Endpunkt der Erhebung zeigten 12 von 64 Patienten (19%) ein Längenwachstum $SDS < (-2)$. 10 von 64 (16%) fielen durch ein Längenwachstum $SDS > 2$ auf. Dabei litt ein Patient unter dem Klinefelter Syndrom, ein anderer war vom Marfan Syndrom betroffen.

3.3.2. Körpergewicht

Die Subgruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, deren Daten zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar waren.

Die Auswertung des Gewichtsverlaufs soll ebenfalls auf Boden der Perzentilenschematik beruhen (26). 27 von 66 der Patienten (41%) zeigten prä HTx ein Gewicht unter der 10. Perzentile. 39/66 Patienten (59%) befanden sich über der 25% Perzentile.

Post HTx waren zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung insgesamt 40 von 67 der Patienten (60%) unter der 25. Gewichtsperzentile. 27 von 67 Patienten zeigten eine Gewichtsentwicklung oberhalb der 25. Gewichtsperzentile.

Die damit verbundenen SDS- Werte sind in Tabelle 22 festgelegt.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Perzentilen von Wachstum und Gewicht prä HTx und zum Endpunkt der Beobachtung

Länge	prä HTx (N= 61)	Endpunkt (N=64)	Gewicht	prä HTx (N=66)	Endpunkt (N=67)
<10. Pz	14 (23%)	14 (22%)	<10. Pz	27 (41%)	29 (43%)
10.-25. Pz	19 (31%)	13 (20%)	10.-25. Pz	20 (30%)	11 (16%)
26.-50. Pz	9 (15%)	14 (22%)	26.-50. Pz	7 (11%)	7 (11%)
51.-75. Pz	11 (18%)	12 (19%)	51.-75. Pz	4 (6%)	7 (11%)
76.-100. Pz	8 (13%)	11(17%)	76.-100. Pz	8 (12%)	13 (19%)

Tabelle 23: Gegenüberstellung des SDS von Länge und Gewicht prä HTx und zum Endpunkt der Beobachtung

	Länge (SDS)		Gewicht (SDS)	
	<-2 SDS	>2 SDS	<-2SDS	>2SDS
prä HTx	N= 15/61 (25%)	N= 8/61 (13%)	N= 27/66 (41%)	N= 6/66 (9%)
Endpunkt *	N= 12/64 (19%)	N= 10/64 (16%)	N= 24/68 (35%)	N=13/ 67 (19%)

*medianer Beobachtungszeitraum 2 Jahre (Intervall: 5 Tage- 12,5 Jahre)

4. DISKUSSION

Nachdem 1967 die erste orthotope allogene Herztransplantation durch Christiaan Barnard durchgeführt wurde, stellt diese Methode heute die Therapie der Wahl bei terminaler Herzinsuffizienz dar (38). Der Erfolg gilt bei einer 1-Jahres Überlebensrate der Patienten von 79-85% und einer 5-Jahres- Überlebensrate von 68-79% als anzunehmen, was nicht zuletzt der fortschrittlichen Operations-Methodik, der sorgfältigen Spender- Empfänger- Auswahl sowie der potenten Immunsuppression zu verdanken ist. Trotzdem sei zur Diskussion gestellt, inwiefern die erfolgreiche Herztransplantation und immunsuppressive Dauertherapie Morbiditätsfaktoren provoziert oder beeinflusst. Ein wesentlicher Fokus dieser Arbeit ist die Auswertung der Nierenfunktion und deren Einflussfaktoren nach pädiatrischer HTx.

5 Patienten waren vor HTx dialysepflichtig, 8 Patienten mussten nach HTx zwischen 0,5- 56 Wochen passager peritonealdialysiert werden. Eine Patientin (1%) war bis zum Endpunkt der Datenerhebung dialysepflichtig. In der größten Studie zur Nierenfunktion nach pädiatrischer HTx (3), waren elf von 812 Patienten zum zeitlichen Endpunkt der Datenerhebung dialysepflichtig (1%), was den Ergebnissen vorliegender Studie entspricht.

34 von 86 Patienten zeigten am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums einen Serumkreatininwert oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs. Angaben in der Literatur zur Folge beläuft sich die Nierenfunktionseinschränkung nach pädiatrischer HTx auf 22- 57%, ein absolutes Nierenversagen zeigt sich bei 3- 10% der Patienten (42). In dieser Studie erfolgte die Verdopplung des Kreatininwerts bei 41% der Mädchen nach sechs Monaten (Median (Bereich): 3-36 Monate), bei Jungen kam es nach sieben Monaten dazu (Median (Bereich): 1,5-26 Monate). Mädchen zeigten im Langzeitverlauf nach HTx einen geringeren Kreatininanstieg (50% vs. 100%) als Jungen, was wohl physiologisch der stärkeren Muskelmassenzunahme bei Jungen geschuldet ist. Dabei erhöhte sich der BMI nach HTx nicht wesentlich und war bei Mädchen sowie Jungen nicht unterschiedlich. Die Studie von Bharat et al. (10) zeigte, dass Mädchen eine bessere Nierenfunktion im frühen

Verlauf nach HTx hatten ($105 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$), aber in späteren Jahren hatten sie eine höhere Wahrscheinlichkeit niereninsuffizient zu werden. In dieser Studie zeigte sich bei Berechnung der GFR, dass 25% der Patienten vor HTx eine CKD II-IV aufwiesen, zum Beobachtungsendpunkt waren es 41% der Patienten. Bei Feingold und Zhen (3) litten nach fünf Jahren 29% von 812 herztransplantierten Kindern an einer $\text{CKD} \geq \text{III}$, nach 10 Jahren waren es 43% der Patienten.

In dieser Studie war es möglich, den Serumkreatininverlauf bei 23 von 86 Patienten über neun Jahre post HTx zu verfolgen. Hierbei stieg das mediane Serumkreatinin von $0,5 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $0,3-1,0 \text{ mg/dl}$) vor Transplantation auf $1,2 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $0,4-3,7 \text{ mg/dl}$) nach neun Jahren ($P < 0,001$). 25% der Patienten der Subgruppe zeigten vor HTx eine eingeschränkte Nierenfunktion Grad II und III. Neun Jahre nach Transplantation traf dies in 41% der Fälle zu.

In einer weiteren Studie untersuchten Dipchand et al. 91 pädiatrische Patienten, die zwischen 1990 und 2004 herztransplantiert wurden, auf ihre Nierenfunktion hin. Dabei werteten sie die eGFR in Beziehung zu Geschlecht, Alter, Zeit nach HTx und durchschnittliche Calcineurininhibitor- Dosis in den ersten zwei Monaten post HTx aus. Aus der Untersuchung geht hervor, dass 16% der Patienten im ersten Jahr nach Organempfang an einer Nierenfunktionsstörung litten, im 5- Jahresverlauf waren es 67% (10).

Angesichts dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, welche Methode sich eignet, den Grad der Nierenfunktionseinschränkung verifizieren zu können. In vorliegender Studie wurde der Serumkreatininwert, die cGFR und der Zeitraum bis zur Kreatininverdopplung untersucht, um sich der exakten Nierenleistung zu nähern. Es sei in Frage gestellt, ob die geschätzte GFR einen suffizienten Parameter darstellt, um die Nierenleistung genau zu bestimmen. Dipchand zeigte, inwieweit die geschätzte GFR von der berechneten GFR abweicht. Trotz Wahl der altersentsprechenden Konstante in der Schwartz- Formel, scheint die eGFR die Nierenleistung um $33 \pm 26 \text{ ml/kg}/,73\text{m}^2$ zu überschätzen (10). In der Studie von Feingold et al. (3) ist demnach von einer schlechteren Nierenfunktion post HTx auszugehen als es die Ergebnisse vermuten lassen. In dieser Studie kann jedoch von einer Unterschätzung der Nierenfunktion ausgegangen werden, zumal im

interessierenden Kollektiv viele in der körperlichen Entwicklung retardierte Patienten zu finden waren. Die Patienten waren kleiner im Vergleich zu den Gleichaltrigen. Dies trägt zu der Unterschätzung der eGFR bei. Aus diesem Grund bleibt zu diskutieren, ob sich die Schwartz- Formel als Methode der Wahl zur Errechnung der GFR eignet. Filler et al. postuliert, dass die Bestimmung von Cystatin c die Methode der Wahl darstellt, um die Nierenfunktion auf schonende und kostengünstige Weise zu bestimmen. Cystatin c scheint ein unempfindlicher und valider Marker zu sein, der die GFR-Messung nach Goldstandard- Methde über die Iod- Hippuran- oder Inulin- Methode ersetzt, ohne dabei invasiv vorzugehen oder die Patienten radioaktiver Belastung auszusetzen (4). Wegen des langen Untersuchungszeitraums in dieser retrospektiven Studie mussten wir uns jedoch auf das Serum- Kreatinin und die nach der Schwartz Formel geschätzten eGFR beschränken.

Ein wesentlicher Bestandteil vorliegender Untersuchung bezieht sich auf die Faktoren, die Einfluss auf die Nierenfunktion bei den herztransplantierten Kindern und Jugendlichen hatten. In dieser Studie wurden Geschlecht, antihypertensive Therapie, die Wahl des Calcineurininhibitors (Cyclosporin A vs. Tacrolimus) und der Zeitpunkt der Transplantation (prä vs. post 2000) als Einflussfaktoren betrachtet. Feingold et al. gaben die afrikanische Herkunft, Transplantatabstoßung und niedrige GFR im ersten Jahr post HTx als negative Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion im Langzeitverlauf an. Sie bezogen sich in ihren Untersuchungen auf pädiatrische Herztransplantationen, die zwischen 1993- 2006 stattfanden. Dabei stellten sie einen frühen Zeitpunkt der Transplantation als negativen Einflussfaktor auf die Nierenfunktion heraus. Dasselbe Phänomen zeigte sich auch in der Forschungsgruppe von Dipchand: Je früher die Herztransplantation (<1997), desto schlechter das renale Outcome im Langzeitverlauf (10). In dieser Studie war die Nierenfunktionseinschränkung bei Patienten, die nach 2000 transplantiert wurden, jedoch größer als bei jenen, die vor 2000 transplantiert wurden. Das Jahr 2000 kann insofern als eine Zäsur in der Datenauswertung verstanden werden, weil zu diesem Zeitpunkt neben Cyclosporin A erstmalig der Calcineurininhibitor Tacrolimus zur Immunsuppression eingesetzt wurde. Außerdem steht zur

Überlegung, ob sich in der Gruppe post 2000 die im höheren Maße besonders kranken Patienten befanden. Außerdem sei angemerkt, dass sich in den ersten Jahren nach der Einführung sehr hoher Tacrolimus-Expositionen angestrebt werden, um der Organabstoßung entgegen zu wirken. Die Zielspiegelbereiche wurden erst mit der Zeit nach unten korrigiert. Somit waren die Nieren in der frühen post-Transplantationsphase dem höchsten nephrotoxischen Potential ausgesetzt. Was für das transplantierte Herz Schutz bedeutete, schien den Nieren schädlich zu sein. Der medianer Tacrolimus- Spiegel betrug 8,9 ng/ml (Bereich: 4,7- 16,2 ng/ml). Laut Literatur entscheidet die Dosis der immunsuppressiven Therapie in den ersten beiden Monaten nach HTx über die Wahrscheinlichkeit eines Nierenversagens im Langzeitverlauf. Je höher die anfängliche Dosis des Calcineurininhibitors, desto wahrscheinlicher kann ein späteres Nierenversagen eintreten (10). Die Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren ist hinreichend erkannt (14, 15) und kann als Risikofaktor für Niereninsuffizienz gewertet werden. Für den Kreatinin- Verlauf in der Langzeitbeobachtung spielte es keine Rolle, ob die Patienten mit Cyclosporin A oder Tacrolimus behandelt wurden. Jedoch zeigte sich in dieser Studie unter Tacrolimus eine signifikant raschere Verdopplung des Serumkreatinins. Diese Tatsache widerspricht der aktuellen Studienlage. Nach der offiziellen Studienlage wird Cyclosporin A die höhere nephrotoxische Potenz zugesprochen (39, 40, 41). In der Studie von Dipchand et al. wurden 27/66 (41%) Patienten mit Cyclosporin A behandelt, während 39/66 (59%) der herztransplantierten Kinder und Jugendlichen mit Tacrolimus behandelt wurden. Sie fanden heraus, dass hohe Dosen Calcineurininhibitoren in den ersten beiden Monaten nach Transplantation eine Nierenfunktionsstörung im Langzeitverlauf begünstigen (10).

In dieser Studie erhielten 55 von 86 Patienten im Langzeitverlauf eine antihypertensive Therapie mit 1- 4 Medikamenten. Im Zeitverlauf nach HTx unterschied sich das mediane Serumkreatinin bei Patienten mit und ohne antihypertensive Therapie nicht. In der Studie von Di Filippo hingegen stellte sich heraus, dass der Einsatz von ACE-Hemmern und AT- Rezeptor- Blockern die Nephrotoxizität limitiert (42). In Zusammenschau der Befunde, zeigten sich die Blutdruckwerte

in der frühen post Transplantations- Ära tendenziell höher als zum Endpunkt der Erhebung. Cyclosporin A wird im höheren Maße als Tacrolimus, eine hypertensive Potenz zugesprochen (36). Dennoch zeigen sich in vorliegender Studie die Ausprägung der Hypertonie in gleichem Maß, unabhängig, ob die Medikation mit Cyclosporin A oder Tacrolimus erfolgt ist.

Zum Endpunkt der Erhebung zeigten doppelt so viele Patienten auffällige Befunde im Sinne eines metabolischen Syndroms. Diese Beobachtung scheint in engem Zusammenhang mit der immunsuppressiven Dauertherapie zu stehen. Calcineurininhibitoren schützen zwar das Herztransplantat vor der Abstoßung, schädigen jedoch die Niere und zeigen hohe hypertensive, diabetogene und lipogene Potenz. Selbiges gilt für Corticosteroide, die besonders in den frühen Phasen der HTx hochdosiert gegeben werden. Bereits während der Herz- OP werden 10mg/kg Prednisolon verabreicht. Die Weiterbehandlung erfolgt mit Methylprednisolon für 7-10 Tage und kann bei komplikationslosem Verlauf schnell reduziert und über wenige Wochen ausgeschlichen werden. Bei Säuglingen und ABO-Inkompatibilität erfolgt die Gabe von Corticosteroiden über Monate (1). Die oben genannten Nebenwirkungen prädisponieren nicht nur zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms, sondern steigern auch das Arteriosklerose- Risiko, was die Gefäße und nicht zuletzt das transplantierte Organ gefährdet. Calcineurininhibitoren und Corticosteroide schützen und bedrohen den kindlichen Organismus post HTx somit gleichermaßen. Ziel ist es, dass eine Gratwanderung zwischen Transplantatabstoßung und geringer Nephrotoxizität gelingt (1). Hierfür ist eine so niedrig wie mögliche Dosierung der immunsuppressiven Therapie empfohlen. Besonders bei Kindern und Jugendlichen mit progredienter Niereninsuffizienz und solchen, deren HTx 6- 12 Monate zurück liegt, sollte über nephroprotektive Immunsuppression nachgedacht werden. Ein Therapie- Regime mit m- TOR- Inhibitoren (Rapamycin, Everolimus) anstelle Calcineurininhibitoren könnte dabei die Alternative darstellen (23, 24, 25). Die Reduktion der Calcineurininhibitor- Dosis in Kombination mit m- TOR- Inhibitoren scheint einen erholsamen Effekt auf die Nieren haben (25).

Betrachtet man die körperliche Entwicklung der herztransplantierten Kinder, so fällt auf, dass im Vergleich zu Gleichaltrigen ein großer

Anteil kleiner und leichter war als es der Normalverteilung entspricht, prä HTx in ausgeprägterem Ausmaß als im Zeitverlauf post HTx. Das lässt vermuten, dass die Herzinsuffizienz zwar eine retardierte körperliche Entwicklung bedingt, jedoch die erfolgreiche Organtransplantation zur Erholung selbiger beiträgt. Vor HTx stehen die Herzinsuffizienz, sowie Mangelernährung und verstärkte Infektionsanfälligkeit als Gründe für die Entwicklungsverzögerung zur Diskussion. Nach Herztransplantation kommt der Steroidtherapie zur Abstoßungsprotektion des Organtransplantats große Bedeutung zu. Ebenso ist anzumerken, dass sich die immunsuppressive Dauertherapie wachstumsverzögernd auf den Gesamtverlauf auswirkt (38). Die verstärkte Neigung zu Infektionen und Malignomen, endokrinen Störungen, Hypertonus und Niereninsuffizienz verhindern die regelrechte Entwicklung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Niereninsuffizienz einen wesentlichen Morbiditätsfaktor im Langzeitverlauf nach Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter darstellt. Aus diesem Grund sollte ein engmaschiges, zuverlässiges Monitoring der Nierenfunktion post HTx nach Standard erfolgen. Dabei stellen die regelmäßige Bestimmung des Serumkreatininwertes und die Anfertigung eines 24h- Sammelurins wichtige diagnostische Methoden dar, um die Nierenfunktion bestimmen zu können. Die Berechnung der Kreatinin- Clearance könnte in Studien zum Beispiel über die szintigrafische Iod- Hippuran- Methode erfolgen, zumal diese einen valide Transparenz über die tatsächliche Nierenfunktion zulässt. Alternativ bietet die in manchen Zentren bereits standardisiert angewandte Cystatin c- Bestimmung die Möglichkeit, die Nierenfunktion verlässlich, ohne Invasivität und Radioaktivität, zu bestimmen. Prospektive Studien zur Nephroprotektion nach HTx sind notwendig, mit dem Ziel, die Exposition der herztransplantierten Kinder zu Calcineurininhibitoren zu individualisieren, um herztransplantierte Kinder und Jugendliche vor Langzeitkomplikationen zu schützen. Auch die Kontrolle des Blutdrucks soll wesentlicher Forschungsinhalt nachfolgender Studien sein.

5. Zusammenfassung

Über 40 Jahre nach der ersten HTx im Kindesalter ist das Langzeitüberleben der Patienten besser als jemals zuvor. Die 10-Jahres Überlebensrate liegt bei etwa 60%. Nicht zuletzt wegen der langfristigen Exposition zu nephrotoxischen Calcineurininhibitoren ist die chronische Nierenfunktionsstörung jedoch ein wesentlicher Morbiditätsfaktor im Langzeitverlauf nach HTx.

Wir untersuchten retrospektiv bei 86 pädiatrischen HTx-Empfängern (medianes Alter bei HTx 6,11 Jahre (Bereich 5 Tage bis 18 Jahre), N=44 Mädchen) den Nierenfunktionsverlauf nach HTx (mittlere Beobachtungszeit $3,13 \pm SD$ Jahre) und analysierten potentielle Einflussfaktoren einer Nierenfunktionsverschlechterung.

Die häufigste Ursache für eine HTx war die dilatative Kardiomyopathie (41%). 3 Patienten erhielten eine kombinierte Herz-/LungenTx, eine Patientin eine kombinierte Herz-/Nieren-Tx.

5 Patienten waren vor HTx dialysepflichtig, 8 Patienten mussten nach HTx zwischen 0,5 bis 56 Wochen (Median 14,8 Wochen) dialysiert werden. In einer Subgruppe von Patienten, die 9 Jahre nachverfolgt wurden (N=23), stieg das mediane Serumkreatinin von 0,5 mg/dl (Bereich 0,3 – 1,0 mg/dl) vor HTx auf 1,2 mg/dl (Bereich 0,4 – 3,7 mg/dl) nach 9 Jahren ($P < 0,001$). Bei Betrachtung der Normwerte für die interessierende Altersgruppe, wäre physiologischerseits, ein Serumkreatininwert < 1 mg/dl, zu erwarten gewesen.

Ein Patient war am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums dialysepflichtig, es zeigten jedoch 33/86 Patienten einen Serumkreatininwert oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs (40%). Gemessen am Serumkreatinin war die Nierenfunktionseinschränkung bezogen auf den altersentsprechenden Kreatininnormbereich bei Patienten, die nach 2000 transplantiert wurden (N=21) größer als bei jenen, die bis 2000 transplantiert wurden (N=13) (medianes Serumkreatinin 1,1 mg/dl (Bereich 0,7 – 4,7 mg/dl) vs. 0,8 mg/dl (Bereich 0,4 – 1,3 mg/dl) bei letzter Beobachtung. 55 von 86 Patienten erhielten im Langzeitverlauf eine antihypertensive Therapie mit 1-4 Medikamenten (N= 35 Patienten mit ACE-Hemmer u./o. AT-Rezeptor-Blocker). Im Zeitverlauf nach HTx unterschied sich das Serumkreatinin bei Patienten mit und ohne antihypertensive Therapie nicht (medianes Serumkreatinin 0,9

(Bereich 0,4 – 4,7 mg/dl) vs. 1,0 mg/dl (Bereich 0,5 – 3,7 mg/dl) bei letzter Beobachtung). Mädchen zeigten im Langzeitverlauf nach HTx einen physiologisch geringeren Anstieg des Serumkreatinins als Jungen (50% vs. 100%). Für den Kreatininverlauf im Langzeitverlauf spielte es keine Rolle, ob die Patienten mit Cyclosporin A oder Tacrolimus behandelt wurden. Allerdings war die Zeit bis zur S-Krea-Verdopplung unter Tacrolimus signifikant kürzer, die im Zeitverlauf nach unten korrigiert wurde.

Die herztransplantierten Kinder und Jugendliche zeigten eine verzögerte körperliche Entwicklung und waren kleiner und leichter im Vergleich zu Altersgenossen der Normalverteilung. Dieses Phänomen zeigte sich prä HTx in ausgeprägterem Ausmaß als im Langzeitverlauf post HTx.

Die immunsuppressive Dauertherapie begünstigte das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren in Form von Lipoproteinämie, Glucosetoleranzstörungen und Hypertonie.

Im Wesentlichen stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit denen der derzeitigen Studienlage überein, mit der Ausnahme, dass Tacrolimus im höheren Maße nephrotoxisch wirkte und eine signifikant raschere Serumkreatininverdopplung verursachte. Dieses Phänomen ist durch die bei Markteinführung vergleichsweise hohe Exposition zu erklären. Eine Einschränkung der Nierenfunktion bei pädiatrischen HTx-Empfängern im Langzeitverlauf ist häufig und prospektive Studien zur Nephroprotektion nach HTx daher notwendig. In dieser monozentrischen Untersuchung beeinflussten weder die Wahl des Calcineurininhibitors noch die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie den Serumkreatininverlauf. Das Ausmaß einer Nierenfunktionseinschränkung scheint bei Patienten, die nach 2000 transplantiert wurden größer zu sein, als bei jenen, die ihr Transplantat früher erhielten. Die immunsuppressive Dauertherapie bewirkt zwar den Erhalt des Organtransplantats, begünstigt jedoch auch Komplikationen im Langzeitverlauf: körperliche Entwicklungsverzögerung, endokrine Störungen im Sinne eines Diabetes mellitus, Hypertonus und Niereninsuffizienz.

Zukünftige Strategien der Nachsorge nach HTx sollten daher neben engmaschigen Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung von potentiellen Nebenwirkungen auch die Optimierung der immunsuppressiven Therapie sowie deren Individualisierung zum Gegenstand haben.

6. LITERATUR

1. Kozlik-Feldmann R, Griese M, Netz H, Birnbaum J: Herz- und Lungentransplantation im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2012, 160; 358- 376.
2. Tönshoff B, Billing H, Rieger S, Höcker B: Nierentransplantation im Kindesalter. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2012, 160, 335-342.
3. Feingold B, Zheng J, Law Y, Morrow W.R, Hoffman T.M, Schechtman K.B, Dipchand A, Canter C.E: Risk factors for late renal dysfunction after pediatric heart transplantation: a multi-institutional study. Pediatric Transplantation, 2011, 15, 699-705.
4. Filler G, Shih-Han S.H: Monitoring and improving renal outcomes after heart transplantation. Pediatric Transplantation , 2011, 15, 665-667.
5. Toenshoff B, Hoecker B: Treatment strategies in pediatric solid organ transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. Pediatric Transplantation, 2006, 10, 721- 729.
6. Schowengerdt et al.: Advances in pediatric heart transplantation. Curr Opin Pediatr, 2006, 18, 512- 517 .
7. Mital S, Andron A, Lamour JM, Hsu DT: Effects of Growth Hormone Therapy in Children After Cardiac Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2006, 25: 772-777.
8. Ulinski T, Cochat P: Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. Pediatr Nephrol, 2006, 21, 903-909.
9. Acott P, Pernica J: Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. Pediatric Transplantation, 2003, 7, 426-440.
10. Bharat W, Manlhiot C, Mc Crindle BW, Pollock-BarZiv S, Dipchand AI: The profile of renal function over time in a cohort of pediatric heart transplant recipients. Pediatric Transplantation, 2009, 13, 111-118.
11. Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al.: The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Heart Transplantation Report- 2011. J Heart Lung Transplant, 2011, 30, 1095- 1103.
12. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young ; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular

- Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2007; 115 (5); 658-676.
13. Mehra RM, Crespo- Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM et al.: International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29, 717- 727.
 14. Baran DA, Galin ID, Gass AL: Calcineurin inhibitor associated early renal insufficiency in cardiac transplant patients. *Am J cardiovasc Drugs*: 2004; 4, 21-29.
 15. Di Filippo S, Cochat P, Bozio A: The challenge of renal function in heart transplant children. *Pediatr Nephrol* 2007, 22, 333-342.
 16. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescent. *Pediatr Clin North Am*, 1987, 34, 571-590.
 17. Gonzalez Celedon C, Bitsori M, Tullus K: Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr. Nephrol*, 2007, 22, 1014-1020.
 18. Filler G, Foster J, Acker A, Lepage N, Akbari A, Ehrlich JH: The Cockcroft Gold formula should not be used in Children. *Kidney Int*, 2005, 67, 2321-2324.
 19. Bosch JP. Renal reserve: A functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol* 1995: 15: 381-385.
 20. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al.: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 2004, 350, 2362-2374.
 21. McDonald SP, Craig JC: Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association. Long term survival of children with renal end-stage renal immuno. *N Engl J Med*, 2004, 350, 2654-2662.
 22. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Rücker G, Baumstark M, Dickhuth HH, Berg A: Sekundäre Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter; Zur Häufigkeit der Dyslipoproteinämien bei übergewichtigen Kindern; Lipidreport 2003; Medizinische Universitätsklinik Freiburg; Abt. Rehabilitative und Präventive Sportmedizin.
 23. Behnke-Hall K, Bauer J, Thul J, et al.: Renal function in children With heart transplantation after switching to CNI free Immunosuppression with everolimus. *Pediatric transplantation* , 2011, 15, 784-789.
 24. Gonzalez-Vilchez F, de Prada JAV, Exposito V, et al. : Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in de novo heart transplantation with renal failure. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27, 1135-1141.

25. Pape L, Ahlenstiel T, Ehrich JHH, Offner G: Reversal of loss of glomerular filtration rate in children with transplant nephropathy after switch to everolimus and low-dose cyclosporine A. *Pediatric transplantation*, 2007, 11, 291-295.
26. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al.: Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001, 149, 807-818.
27. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA); Fassung vom 08.10.2011
28. <http://www.informationen-bilder.de/body-mass-index-rechner/>
29. Cole TJ: The LMS method for constructing normalized growth standards. MRC Dunn Nutrition Unit, Cambridge. *Eur J Clin Nutr*, 1990, 44, 45-60.
30. Herold G u.a.: Innere Medizin. Herold Verlag, Auflage 36, 2011, S.704.
31. Weidmann W, Kwiterovich P: Lipid- und Lipoproteine im Plasma. *Circulation*, 74, 1986, 1182A.
32. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4, 481-508.
33. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. De Gruyter, Auflage 264, 2013.
34. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al.: Indications for heart Transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. The Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcome Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2007, 115, 658-676.
35. Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. Thieme, Auflage 2009, 550.
36. Neumeyer, Budde, Waisen: Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. UNI-MED, Auflage 2, 2008, 78-81.
37. Neumeyer, Budde, Waisen, Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. UNI-MED, Auflage 2, 2008, 97-101.
38. <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/cyclosporin-a.html> 7.
39. Henry ML: Cyclosporine and tacrolimus (FK 506): a comparison of effiacy and safety profiles. *Clin Transplant*, 1999, 13, 209-220.
40. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, et al.: The side-effects of ciclosporine- A and tacrolimus. *Clin Nephrol*, 1998, 49, 356- 363.
41. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al.: Tacrolimus versus

- ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta- analysis an meta- regression of randomised trial data. BMJ, 2005, 331: 810.
- 42. Lee CK, Christensen LL, et al.: Pre- transplant Risk Factors for Chronic Renal Dysfunction After Pediatric Heart Transplantation: A 10-year National Cohort Study. J Heart Lung Transplant, 2007, 26, 458-465.
 - 43. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD; Am Soc Nephrol, 2009, Mar 20 (3): 629- 637
 - 44. phys.org/news/2010-06-ishlt-cardiac-allograft-vasculopathy-standardized.html
 - 45. link.springer.com/article/10.1007/s00112-011-2560-x/fulltext.html
 - 46. klinikum.unimuenchen.de /Herzchirurg ...ownload /de/ Transplantatvaskulopathie
 - 47. g-ba.de/downloads/92-975-80/2012-0113_Modul2_Belatacept.pdf
 - 48. kardionet.de/echokardiographie
 - 49. med-serv.de/ma-2251-fs.html
 - 50. infektionsnetz.at/TextExtBlutdruckmessung.phtml
 - 51. springermedizin.de/perzentile-fuer-d...iedener-deutscher-stichproben/95112.h

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung dilatativer, restriktiver, hypertropher Kardiomyopathien.

Abbildung 2 (28): BMI-Werte (5-19 Jahre) in Abhängigkeit von Körpermasse im Quadrat.

Abbildung 3: Anzahl antihypertensiver Medikamente bei pädiatrischen HTx-Patienten.

Abbildung 4: Zeit bis zur Verdopplung des S-Kreatinins unter Cyclosporin A- und Tacrolimus-Therapie.

Abbildung 5: Verlauf des S-Kreatinins (mg/dl) nach HTx im Beobachtungszeitraum von 9 Jahren.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationsgruppe für die pädiatrische Herztransplantation

Tabelle 2: Anteil angeborener und erworbener Herzfehler im Kindesalter

Tabelle 3: Negative Prädiktoren für einen erfolgreichen Ausgang der HTx

Tabelle 4: Zielspiegel im Serum für Cyclosporin und Tacrolimus im zeitlichen Verlauf nach HTx (1).

Tabelle 5: Indikationen für pädiatrische HTx bei angeborenen Herzfehlern

Tabelle 6: Indikationen für pädiatrische HTx bei erworbenen Herzfehlern

Tabelle 7: Normwerte für Serumkreatinin in Abhängigkeit vom Alter (35)

Tabelle 8: Stadieneinteilung der Nierenerkrankung nach ICD-10-GM 2007

Tabelle 9: Normwerte für Serumkreatinin in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 10: Serumkreatinin bei Mädchen und Jungen im zeitlichen Verlauf

Tabelle 11: Serumkreatinin ± antihypertensiver Therapie im zeitlichen Verlauf

Tabelle 12: Serumkreatinin im zeitlichen Verlauf prä/ post 2000

Tabelle 13: Serumkreatinin unter Cyclosporin A/ Tacrolimus

Tabelle 14: Serumkreatinin im Zeitverlauf von neun Jahren

Tabelle 15: Serumkreatinin-Verdopplung im Überblick der Subgruppen

Tabelle 16: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei Mädchen und Jungen

Tabelle 17: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD ± antihypertensive Therapie

Tabelle 18: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei prä vs. post 2000 herztransplantierten Patienten

Tabelle 19: Verteilung der verschiedenen Stadien der CKD bei

herztransplantierten Patienten unter Cyclosporin A/ Tacrolimus- Therapie

Tabelle 20: Anteile der von CKD I- V Betroffenen im Beobachtungszeitraum neun Jahre

Tabelle 21: Blutdruck im Zeitverlauf

Tabelle 22: Gegenüberstellung des SDS' des Blutdrucks prä HTx und zum

Endpunkt der Beobachtung Tabelle

23: Zielspiegel im Serum für Cyclosporin und Tacrolimus im zeitlichen Verlauf nach HTx (1).

Tabelle 24: BMI (kg/m²), BMI- Perzentile im Zeitverlauf

Tabelle 25: Gegenüberstellung der Perzentilen von Wachstum und Gewicht prä HTx und zum Endpunkt der Beobachtung

Tabelle 26: Gegenüberstellung des SDS von Länge und Gewicht prä HTx und zum Endpunkt der Beobachtung

9. Eidesstattliche Versicherung

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

„Retrospektive Erhebung der Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen nach Herztransplantation“

selbstständig 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

8. Lebenslauf

Name: Miriam Pietsch

Geburtsdatum: 16.07.1985

Geburtsort: Nürnberg

Ausbildung

1992- 1996	Grundschule Lauf a.d. Pegnitz
1996- 2006	Christoph- Jacob- Treu- Gymnasium Lauf a.d. Pegnitz
05/2006	Abitur (Leistungsfächer: Deutsch, Französisch)
10/2006	Studium der Medizin, Ludwig- Maximilians- Universität, München
2009	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2012- 2013	praktisches Jahr
10/2013	2. Staatsexamen

Praktische Erfahrungen

Praktisches Jahr

08/2012- 12/2012	Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Innenstadt, LMU, München
12/2012- 04/2013	Kinder- und Jugendpsychiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, LMU, München
04/2013- 08/2013	Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU, München

Famulaturen

2010	Praxisfamulatur bei Prof. Dr. Bartels, Ärztin für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, München
2010	Pädiatrische Gastroenterologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, München
2011	Allgemeine Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, München
2012	Pädiatrische Nephrologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU, München

Praktika

2007	Intensivstation Frauenklinik, LMU, München, 8 Wochen
2008	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München, 4 Wochen

- 2008 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, LMU, München, 2 Wochen
- 2009 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, LMU, München, 2 Wochen

Nebentätigkeiten

- 2000- 2013 Nachhilfeunterricht für Schüler in Deutsch, Englisch, Französisch
- 2008- 2012 Sprechstundenhilfe in ambulanter Praxis für Neurologie, Psychiatrie und Psychosomatik
- 2008- 2010 Sitzwachen im Seniorenheim

9. Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. Lutz Weber, der mir die Arbeit an diesem Thema ermöglicht hat. Er stand mir mit seinem wissenschaftlichen Rat und effizienten Korrekturen stets freundlich, tatkräftig und geduldig zur Seite und trug somit ganz wesentlich zum Gelingen der Dissertation bei.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Marceline Huppmann für die Vermittlung des Themas und die Betreuung in den ersten Monaten.

Schwester Wilma aus der kinderkardiologischen Ambulanz in Großhadern danke ich, weil sie mir immer die Tür zum „Schreibkämmchen“ aufgeschlossen hat.

Ich danke meiner Zwillingschwester Melanie für das Immer- da- sein.
Ich danke meiner kleinen Schwester Mareike für ihre Motivationsarbeit.
Ich danke meinem großen Bruder Manuel für seinen stillen Beistand.
Und ich danke vor allem meinen Eltern für alles, alles, alles!