

Aus der Abteilung der Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Campus Großhadern
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

**„Verbesserung der Nierenfunktion und Reduktion der Cardiac
allograft Vaskulopathie (CAV) bei Herztransplantierten durch
Everolimus - Retrospektive Analyse
der Entwicklung der Werte nach Umstellung auf Everolimus“**

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

Vorgelegt von
Kathrin Grimm (geborene Dürrbeck)
aus
Münchberg

„2022“

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer G. Kozlik-Feldmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Nickel
apl. Prof. Dr. med. Michael Weis

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Sarah M. Ulrich, (geb. Kohler)

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Einleitung	5
1.1 Zielsetzung	7
1.2 Einblick in die Geschichte der Herztransplantation	8
1.3 Grundlagen.....	10
1.3.1 Indikationen und Kontraindikationen einer Herztransplantation	10
1.3.2 Organisation einer Herztransplantation.....	11
1.3.3 Immunsuppression.....	12
1.3.3.1 mTOR-Inhibitoren.....	12
1.3.3.2 Calcineurininhibitoren (CNI)	15
1.3.3.3 Antimetabolite.....	16
1.3.4 Post-transplant lymphoproliferative Disorder (PTLD).....	17
1.3.5 Cardiac allograft Vasculopathie (CAV).....	18
1.3.5.1 Pathologie der CAV	19
1.3.5.2 Pathogenese der CAV.....	20
1.3.5.3 Diagnostik der CAV	24
1.3.5.4 Therapie und Prävention der CAV.....	27
Patienten und Methoden	28
1.4 Patienten	28
1.5 Methoden	35
1.5.1 Datenerfassung und Statistik	35
1.5.2 Untersuchte Parameter und Auswertung	36
Ergebnisse	39
1.6 Indikation zur Umstellung	39
1.7 Vergleich der Blutzuckerparameter	41
1.7.1 Verhalten der Blutzuckerparameter aller Patienten.....	41

1.7.2	Verhalten der Blutzuckerparameter von Patienten mit Umstellungsgrund: medikamentös-toxisch induzierter Diabetes.....	48
1.8	Vergleich der Lipidparameter	51
1.9	Vergleich der CMV-Status	57
1.10	Vergleich der Anzahl der PTLDs und Verlauf einer PTLD.....	60
1.11	Vergleich der Anzahl akuter Abstoßungen	63
1.12	Vergleich der Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV).....	64
1.13	Vergleich der Nierenfunktion	70
1.14	Abbruch und Unterbrechung der Eve-Einnahme.....	83
	Diskussion	91
1.15	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	92
1.16	Diskussion der Ergebnisse.....	93
1.16.1	Indikation zur Umstellung	93
1.16.2	Effekt auf die Blutzuckerparameter.....	93
1.16.3	Effekt auf die Lipidparameter	96
1.16.4	Effekt auf die CMV-Status	99
1.16.5	Effekt auf die Anzahl der PTLDs und den Verlauf einer PTLD	100
1.16.6	Effekt auf die akuten Abstoßungen.....	102
1.16.7	Effekt auf die Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV)	104
1.16.8	Effekt auf die Nierenfunktion.....	107
1.16.9	Abbruch und Unterbrechung der Eve-Einnahme	111
1.17	Allgemeine limitierende Faktoren der Arbeit.....	116
	Zusammenfassung und Ausblick	117
	Literaturverzeichnis	V
	Abbildungsverzeichnis	XIX
	Tabellenverzeichnis	XXI
	Eidesstattliche Erklärung.....	XXII
	Danksagung.....	XXIII
	Publikationsliste	XXIV

Abkürzungsverzeichnis

ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathioprin
CAV	Cardiac allograft Vaskulopathie
Chol	Cholesterin
CM	(andere) Cardiomyopathie
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Cyclosporin A
CYP	Cytochrom P
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
EBV	Epstein-Barr-Virus
Eve	Everolimus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin 1c
HDL	High Density Lipoprotein
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTX	Herztransplantation
IL	Interleukin
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KA	Koronarangiographie
Krea-CI	Kreatinin-Clearance
LDL	Low Density Lipoprotein
MPA	Mycophenolsäure
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NOD	New-onset Diabetes mellitus
Nr.	Nummer
OCT	Optical Coherence Tomography
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PCR	Polymerase chain reaction / Polymerase-Kettenreaktion
PTD	Posttransplantations Diabetes
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative Disorder
Sir	Sirolimus

Tac

Tacrolimus

TG

Triglycerid

TX

Transplantation

Einleitung

Nach jahrelangen Tierversuchen wurde 1967 von dem Chirurgen Christiaan Barnard in Kapstadt die erste Herztransplantation (HTX) bei einem Erwachsenen erfolgreich durchgeführt [2]. Seitdem folgten weltweit weitere Transplantationen (TX) als letzte Therapiemöglichkeit einer sich im Endstadium befindenden Herzinsuffizienz. Nur wenige Tage nach Barnards Leistung erfolgte die erste HTX bei einem Kind [3]. Wegen einer ungenügenden postoperativen Versorgung und dem Fehlen einer adäquaten Immunsuppression führten die HTXs aufgrund akuter Abstoßungsreaktionen nicht zu einem adäquaten Langzeitüberleben. Diese Therapieform wurde daher sogar fachlich und öffentlich in Frage gestellt. Bis Mitte der 80er Jahre, dem Zeitpunkt der Einführung von Cyclosporin A (CyA) wurden nur wenige TXs durchgeführt [4]. Seit 1967 wurden bei dem weltweit größten Register der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mehr als 10.000 HTXs bei Kindern gemeldet und im Follow up erfasst. 2013 hat die ISHLT einen Bericht über Zahlen der pädiatrischen HTX herausgegeben. Nach diesem wurden im Jahr 2011 weltweit 565 Herzen bei Patienten unter 18 Jahren transplantiert, dies entspricht 14 % aller HTXs. Die Hauptgründe für diese notwendigen TXs waren in abnehmender Reihenfolge angeborene Herzfehler und die Diagnose einer Kardiomyopathie. Diese hat in den letzten Jahren als Indikationsgrund, vor allem bei Kindern über 10 Jahren, zugenommen.[5, 6] Bei Erwachsenen steht nach wie vor die Kardiomyopathie als Indikation an erster Stelle [6]. Laut der ISHLT liegt derzeit weltweit die 1-Jahres-Überlebensrate bei Kindern unter 18 Jahren nach HTX über 80 % und die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 65 % und 70 % [5]. Während der Anfänge der HTX überlebten nur rund 30 % das erste Jahr nach TX. Erst mit der Entwicklung spezifischerer Immunsuppressiva, insbesondere dem CyA durch Borel im Jahr 1976 stiegen die Überlebenschancen für den Patienten auf 80 %.[4, 7] CyA ist ein Vertreter der Calcineurininhibitoren (CNI), welcher über eine Komplexbildung mit einem Immunophilin zu einer Hemmung von Calcineurin führt und dadurch seine immunsuppressive Wirkung erreicht [8]. Als neuerer und potenterer Vertreter dieser Gruppe gilt Tacrolimus (Tac). Seine immunsuppressiven Effekte, mit einer 10-100fach geringeren Dosis im Vergleich zu CyA, konnten erstmals 1985 nachgewiesen werden.[9, 10] 2018 wurden in Deutschland insgesamt 318 Herzen transplantiert, es gab 499 Anmeldungen (Neu- und Wiederholungsanmeldungen inklusive) und auf der Warteliste standen 1119 Patienten [11]. Diese Zahlen für sich zeigen eine deutliche Diskrepanz zwischen vorhandenen Spendern und wartenden Empfängern auf, mit der Folge einer kontinuierlich wachsenden Warteliste an potenziellen Organempfängern. Das Missverhältnis an Spendern und Empfängern und der über

die Jahre durch Therapieverbesserung erreichte Anstieg der Überlebenszahlen machen deutlich, dass man die Spenderbereitschaft fördern und fortwährend die postoperative Therapie der Transplantierten optimieren sollte. Ziel sollte es ein erhöhtes Organangebot und ein möglichst langes Organüberleben sein.

Nachdem der Einsatz der CNI das Risiko akuter Abstoßungen verringerte, zählt heutzutage die Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV), eine chronische Verdickung der Koronararterienwand, zu den Haupteinflussfaktoren auf das Langzeitüberleben eines transplantierten Herzens. Der bis heute noch nicht komplett geklärte Entstehungsmechanismus der CAV [12] ist für die behandelnden Ärzten eine Herausforderung in Diagnose, Therapie und Prävention. Neben den kardialen Ursachen beeinflusst auch das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva das Langzeitüberleben. Von Seiten der Morbidität und Lebensqualität ist hier die Nierentoxizität durch die Medikation von besonderer Bedeutung.

Seit März 2004 gibt es auf dem sich ständig weiterentwickelnden Markt der Immunsuppressiva ein neues Medikament namens Everolimus (Eve) aus der Gruppe der mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Hemmer zu der auch das Sirolimus (Sir) gehört [13]. Eisen et al. (2003) zeigten für Eve in einer Studie, dass es zu einem der ersten Immunsuppressiva zählt, die die Entstehung einer CAV verlangsamen bzw. verhindern konnten [14]. Bezüglich der Nierenfunktion zeigen Untersuchungen von Lehmkuhl et al. (2006) einen positiven Effekt von Eve auf [15]. Folglich scheint Eve bei der positiv modulierenden Auswirkung auf eine CAV, aber auch durch einen geringeren Bedarf an CNI in der Kombinationstherapie bei einer Verbesserung auf die Nierenfunktion eine Rolle zu spielen.

Laut dem ISHLT-Bericht von 2017, wurde ein Jahr nach HTX hauptsächlich eine immunsuppressive Kombination aus Tac und Mycophenolsäure (MPA) / Mycophenolatmofetil in der Pädiatrie eingesetzt. Eve und Sir wurden zum Zeitpunkt der Entlassung nur in 2 % der Fälle verwendet; ein Jahr nach der TX war die Anwendung bereits um 10 % höher.[16] Im Kindes- und Jugendbereich gibt es in diesem Themenbereich wenige publizierte Datenanalysen. Die meisten Studien beziehen sich auf Erwachsene. Doch gerade bei jungen Menschen wäre aufgrund der noch stattfindenden Wachstums- und Reifeprozesses eine studienbasierte weitere Therapieoptimierung wichtig.

1.1 Zielsetzung

Um Erkenntnisse zur Thematik –pädiatrisches Patientengut und neuartiges Therapieregime- zu gewinnen, befasst sich die Arbeit mit den Effekten nach einer Umstellung auf Eve als Therapiebaustein bei herztransplantierten Kindern / Jugendlichen.

Randomisierte Studien zeigten bereits, dass mTOR-Inhibitoren eine antiproliferative Eigenschaft und einen positiven Einfluss auf die frühe Entwicklung einer CAV haben können [14, 17]. Welchen Einfluss mTOR-Inhibitoren auf eine bestehende CAV hat, wird in den wenigen vorhandenen Studien kontrovers diskutiert [18-20]. Insbesondere die CNI wie Tac oder CyA, haben nephrotoxische Effekte [21]. Sie nehmen somit einen negativen Einfluss auf die Langzeit-Nierenfunktion. Daher muss die Immunsuppression fortlaufend optimiert werden und wenn möglich sollte auf nephrotoxische Medikamente verzichtet werden. Nach der Studie von Lehmkuhl et al. (2006) könnte Eve einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion im Langzeitverlauf haben [15]. Hauptziel dieser Studie war es eine Verbindung einer Umstellung auf Eve, als Therapiebaustein beim pädiatrischen Patientenkollektiv, mit einer positiven Auswirkung auf die Nierenfunktion und CAV darzulegen. Zudem sollen die Indikationen aufgezeigt werden, welche zu einer Umstellung auf Eve führten. Ebenfalls wird sich mit Nebenwirkungen von Immunsuppressiva befasst. Hierzu zählen unter anderem auch die umstellungsrelevante Nebenwirkungen, wie diabetische Stoffwechsellage beziehungsweise insulinpflichtiger Posttransplantationsdiabetes, welcher sich unter einer Immunsuppression wie einem CNI entwickeln kann [22]. Vor diesem Hintergrund wird der Frage nachgegangen, ob eine Umstellung auf Eve eine solche Entwicklung ähnlich der CNI mit sich bringt. Auch der Lipidstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle bei Herz-Kreislaufkrankungen. Er sollte gerade deshalb bei Herztransplantierten, die aufgrund des neuen Organs einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterliegen, kontrolliert werden. Eisen et al. (2003 und 2013) demonstrierten beispielsweise, dass Patienten unter Eve einen Anstieg der Blutfettwerte aufzeigten. Ist dies auch bei Umstellung auf Eve bei Kindern und Jugendlichen nach Herztransplantation der Fall? Der Cytomegalievirus (CMV) ist einer der Risikofaktoren eine CAV zu entwickeln. Eine ideale Immunsuppression sollte deshalb Neuinfektionen oder Reaktivierungen verhindern. Eve wurde in Studien, wie bei Eisen et al. (2003), genau mit diesem Vorteil in Verbindung gebracht [14]. Die aktuelle Studie soll zeigen, dass eine Umstellung auf eine Kombination mit Eve bei pädiatrischem Patientengut auch mit einer geringen Rate an CMV-Infektionen verbunden ist. Als weitere nicht zu unterschätzende Komplikation nach Organtransplantation gilt die weiter unten (siehe 1.3.4) erklärte „Posttransplant lymphoproliferative Disorder“ (PTLD). Ein Fall eines nierentransplantierten

Patienten zeigte, dass eine Umstellung auf eine mTOR-Inhibitor basierende Behandlung einen günstigen Einfluss auf die Heilung einer PTLD haben kann [23]. Um dies weiter zu evaluieren, wird der Frage nachgegangen, ob dies auch bei einer Therapieumstellung auf Eve bei herztransplantierten Kindern und Jugendlichen zutreffend ist. Akute Abstoßungen sind eine nicht seltene Komplikation im Langzeitverlauf eines Herztransplantierten. Eine der TX folgende Immunsuppression soll die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen gering halten bzw. gänzlich vermeiden. Die Studie soll zeigen, dass eine Umstellung auf den mTOR-Inhibitor Eve bezüglich akuter Abstoßungen sicher und dennoch effektiv ist. Abschließend wurde sich auch mit den Gründen für einen Eve-Therapieabbruch beschäftigt.

Zusammenfassend sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

- 1) Was waren die Gründe für die Umstellung auf eine Therapie mit Eve?
- 2) Fördert Eve eine diabetogene Stoffwechsellage?
- 3) Führt Eve zu einer Hyperlipidämie beziehungsweise zu einem Anstieg der Blutfettwerte?
- 4) Kommt es unter Eve zu weniger CMV-Infektionen?
- 5) Ist das Risiko für die Entwicklung einer PTLD unter Eve reduziert?
- 6) Hat sich die Anzahl der akuten Abstoßungen unter Eve verändert?
- 7) Hat Eve einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der CAV?
- 8) Hat Eve einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der Nierenfunktion?
- 9) Was sind die Gründe für den Abbruch einer Therapie mit Eve?

1.2 Einblick in die Geschichte der Herztransplantation

Bis zur Etablierung der HTX als anerkannte Therapie der terminalen Herzinsuffizienz war es ein langer Weg. Die Experimentierphase fing zu Beginn des 20. Jahrhunderts an, als das Interesse der Mediziner an der Thematik der Organtransplantation wuchs.

Alexis Carrel gehörte mit zu den ersten Forschern auf diesem Gebiet und entwickelte die erste funktionsfähige Gefäßnahttechnik. Um die Gefäßnähte zu erproben begann er 1902 Nieren in die Halsgegend von Hunden einzupflanzen. 1905 transplantierten A. Carrel und sein Arbeitskollege C.C Guthrie zusammen das erste Herz eines Hundes heterotop in den Zervikalbereich eines anderen.[24, 25] Für seinen Beitrag zur Transplantationsmedizin wurde Carrel 1912 mit dem Nobelpreis der Medizin und Psychologie ausgezeichnet [26]. In den 30er Jahren wurden die nächsten Tierexperimente von F. C. Mann

und seinen Mitarbeitern mit Überlebenszeiten von acht Tagen durchgeführt und veröffentlicht. Die Zeit von 8 Tagen habe ausgereicht, um die erste Erscheinung der Abstoßungsreaktion zu beobachten.[27, 28] An dritter Stelle muss der Russe Demikhov als intensiver Forscher auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin erwähnt werden. Er transplantierte bei Hunden Lungen, Herzen und Lungenlappen und am 30. Juni 1946 gelang ihm sogar eine erfolgreiche Herz-Lungen-TX. Einer seiner größten Erfolge war ein Hund, der 32 Tage nach einer HTX überlebte.[24, 28, 29] Einen großen Beitrag zur HTX trugen die experimentellen Vorarbeiten von N. E. Shumway und dessen Kollegen R. Lower bei, welche heute als bahnbrechend für die HTX gelten. In einer Reihe von Experimenten führten sie an acht gesunden Mischlingshunden HTXs durch und erreichten bei fünf Hunden eine Überlebenszeit von 6 – 21 Tagen.[30, 31] Von diesen Vorarbeiten konnte Christiaan Neethling Barnard profitieren. Er setzte in der Nacht vom 2. auf den 3. Dezember 1967 in Kapstadt einen weiteren Meilenstein der Transplantationsgeschichte und führte an diesem Tag mit seinem Team die weltweit erste erfolgreiche orthotope HTX beim Menschen durch.[2] Empfänger des ersten Herzens war der 54-jährige Louis Washkansky, dessen Herz durch mehrere Myokardinfarkte irreversibel geschädigt war. Das Spenderherz stammte von einer jungen Frau, namens Denise Darvall, die nach einem Autounfall ihren schweren Kopfverletzungen erlegen war. Washkansky erholte sich anfangs überraschenderweise schnell von seiner Operation, entwickelte aber im Verlauf eine Pneumonie und verstarb 18 Tage nach seiner TX.[32] Barnards zweiter Patient war Philip Blaiberg, der als erster Transplantiertes aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte und 18 Monate lebte [28]. Nur 3 Tage nach dem Erfolg von C. Barnard führte die Arbeitsgruppe um Adrian Kantrowitz die erste pädiatrische TX bei einem Säugling durch [33]. Für den drei Wochen alten Patienten, der an einer Trikuspidalatresie litt, benutzte Kantrowitz ein Spenderherz von einem Kind mit einem Anencephalus. Das Baby überlebte nur kurz und starb ungefähr sechseinhalb Stunden nach der Operation.[3, 24]

Im Jahr 1984 erhielt die 10 Tage alte Hollie Roffey durch Magdi Yacoub in London ein Spenderherz. Die Zeit nach der Operation war von Komplikationen geprägt, sodass das Mädchen nach 18 Tagen verstarb. Im Oktober 1984 transplantierte das Team der Loma Linda Universität und Leonard Bailey einem 12 Tage altem Mädchen ein Pavianherz, das trotz einer anfänglichen guten Genesung nur 20 Tage lebte. Nach diesen Rückschlägen erfolgte durch Denton Cooley im Jahr 1984 die erste wirklich erfolgreiche HTX bei einem Kleinkind. Dieses überlebte 13 Jahre. Ein Jahr später ereignete sich eine weitere erfolgreiche HTX bei einem Neugeborenen an der Loma Linda Universität. Ein klei-

ner Junge namens Eddie Anguiano wurde drei Tage nach seiner Geburt transplantiert und lebte noch 25 Jahre nach Erhalt des Organes.[33, 34]

In Deutschland begann die Geschichte der HTX 1969 in München [35]. Im Februar wurde der erste deutsche Versuch durch F. Sebening durchgeführt, nachdem H. Pichlmaier, R. Pichlmaier und W. Brendel sich schon für die Weiterentwicklung der HTX interessierten. Sebenings Patient war 36 Jahre und litt an einer Kardiomyopathie, die er wahrscheinlich auf dem Boden einer Herzmuskelentzündung entwickelt hatte. Leider überlebte der Patient nur etwas länger als einen Tag. Der zweite Versuch einer HTX scheiterte ebenso. Die Hochstimmung wurde immer wieder deutschlandweit und weltweit durch Rückschläge gedrückt. Erst mit Einführung des Immunsuppressivums CyA in den 80er Jahren erreichte die HTX den Stellenwert, den sie heute hat.[28]

Der Einblick in die Geschichte der HTX zeigt einen langen, komplikationsreichen Weg. Trotzdem hat sich durch intensive Forschung die Technik der HTX weiterentwickelt und gehört heute insbesondere durch die zunehmenden Erkenntnisse im Bereich der Transplantationsimmunologie zu den Standardverfahren der Herzchirurgie.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Indikationen und Kontraindikationen einer Herztransplantation

Als typische Indikation zur HTX gilt grundsätzlich die ausbehandelte und nicht mehr reversible Herzinsuffizienz (NYHA IV), die die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten so erheblich vermindert, dass die kardiale Erkrankung ihn an der Verrichtung alltäglicher Aufgaben hindert und seine Lebensqualität einschränkt. Bevor die Option der TX für den Patienten in Betracht gezogen wird, sollten alle möglichen medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Maßnahmen maximal ausgeschöpft worden sein. Zusätzlich ist abzuwägen, ob ein derartiger Eingriff sich positiv auf die Lebenserwartung des Patienten im Vergleich zur Situation ohne TX bzw. dem Spontanverlauf auswirkt.[36] Die Praxis zeigt, dass nicht anhand eines Kriteriums die Indikation zur HTX gestellt wird, sondern vielmehr anhand von einer Matrix klinischer Parameter und deren Verhalten im Zeitverlauf [28].

Zunehmend werden durch internationale Arbeitsgruppen Parameter wie zum Beispiel die spiroergometrisch gemessene maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) oder Herzinsuffizienzprognose-Scores, für den Entscheidungsprozess definiert [36]. Die endgültige Entscheidung zur Transplantationslistung ist also stets individuell und wiederholend

durch ein multidisziplinäres Team zu treffen und sollte auch die Evaluation von Gegenanzeigen beinhalten.

Man unterscheidet absolute und relative Kontraindikationen.[36]

Absolute Kontraindikationen:

- fixierte pulmonale Hypertonie, erhöhter Lungengefäßwiderstand, > 4-6 Wood Einheiten
- Infektionen (akut oder chronisch)
- nicht heilbare Tumorerkrankung
- Systemerkrankung mit schlechter Prognose
- akuter Ulcus im Magen oder Duodenum oder Divertikulitis
- progrediente Leberinsuffizienz oder chronische Lungenerkrankung
- eingeschränkte Patientencompliance
- Substanzabhängigkeit (Drogen, Alkohol, Nikotin)
- insulinpflichtiger Diabetes mit schweren Organsekundärschäden

Relative Kontraindikationen:

- Niereninsuffizienz
- Lungenembolie (< 1 Monat)
- insulinpflichtiger, schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- erhebliche Osteoporose
- starkes Übergewicht
- > 65 Jahre (biologisches Alter)
- auffallende psychosoziale Instabilität

1.3.2 Organisation einer Herztransplantation

Für die Organisation einer HTX sind mehrere Schnittstellen notwendig. Wichtige Säulen der Koordination sind Eurotransplant in Leiden (Niederlande), die Deutsche Stiftung Organtransplantation und die transplantierenden Kliniken. Jedem der Beteiligten kommt eine spezifische Aufgabe zu.

Die Verteilung der Spenderorgane, auch Allokation genannt, erfolgt in Deutschland durch die Stiftung Eurotransplant. Sie besteht aus acht Mitgliedern. Eurotransplant werden alle potentiellen Spenderorgane gemeldet und Merkmale des Spenders und des Organs in einer Datenbank erfasst. Gleichzeitig ist Eurotransplant der Knotenpunkt, an dem sämtliche Informationen der Patienten, die ein Organ benötigen, gesammelt werden und eine Warteliste generiert wird. So kann mit Hilfe eines komplizierten Computersystems ein angebotenes Spenderorgan einem passenden Empfänger zugeordnet werden. Für dieses sogenannte Matching achtet man vor allem auf eine angemessene

Spenderorgangröße und eine Blutgruppenkompatibilität im ABO-System. Nach Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern ist unter definierten Umständen auch eine ABO-inkompatible TX in den ersten zwei Lebensjahren möglich [37, 38]. Urschel et al. (2013) sammelten Daten von sechs europäischen und nordamerikanischen Transplantationszentren bezüglich ABO-inkompatiblen TXs und kamen zu dem Ergebnis, dass ABO-inkompatible HTX praktisch sehr ähnliche Langzeitergebnisse aufweisen im Vergleich zu ABO-kompatiblen HTX [39]. Verteilt werden die Transplantate in Abhängigkeit von Dringlichkeit, Blutgruppenkompatibilität, regionaler Entfernung des Empfängers und Wartelistenplatz. Ist ein passender Spender gefunden, wird per Telefon das transplantierende Zentrum des höchst gelisteten Patienten informiert, damit dort das Operationsteam und der Empfänger bereitgestellt werden können. Für die Explantation des Spenderorgans ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation zuständig und koordiniert über regional vertretene Transplantationszentren die Entnahme.[28, 40]

Sind sämtliche organisatorische Vorkehrungen getroffen, beginnt ein Wettlauf gegen die Zeit, denn das Organ sollte durch Entnahme, Transport und TX eine möglichst kurze Gesamtschämiezeit haben, um ein gutes Ergebnis zu erzielen.

1.3.3 Immunsuppression

Das Spenderorgan löst beim Empfänger eine Immunreaktion aus. Besonders stark tritt dies in der frühen postoperativen Phase auf. Folge kann eine akute Abstoßungsreaktion sein. Aber auch im späteren Verlauf kann es durch eine Immunantwort zu Veränderungen beim transplantierten Organ kommen. Deshalb ist nach heutigem wissenschaftliche Stand eine lebenslange immunsuppressive Therapie unumgänglich.[36] Verschiedene Immunsuppressiva stehen zur Auswahl und können kombiniert werden. Die Standardtherapie besteht aus einer Kortisontherapie, CNI und Antimetaboliten. Neuerdings wächst der Stellenwert der neueren Substanzklasse den mTOR-Inhibitoren.

1.3.3.1 mTOR-Inhibitoren

mTOR-Inhibitoren sind Proliferationshemmer deren zwei wichtigsten Vertreter Sirolimus (Rapamycin) und sein Abkömmling Everolimus sind.

Sirolimus (Sir). Rapamycin, ein Produkt des Bakteriums *Streptomyces hygroscopicus*, gewann man 1969 aus Bodenproben der Vai-Atore Region der Osterinseln (Rapa Nui) und Analysen erbrachten Hinweise auf eine zytostatische und fungizide Wirkung [41].

1999 wurde es als Immunsuppressivum durch die „Food and Drug Administration“ und ein Jahr später von der europäischen Kommission anerkannt [42]. Das später als Sirolimus bezeichnete Makrolidantibiotikum stört einen Signalweg der Lymphozytenproliferation durch Behinderung des Übergangs von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus in Interleukin (IL) 2 stimulierten T-Zellen [43].

Everolimus (Eve). Über die Entdeckung eines neuen Proliferationshemmers, STZ-RAD, wurde 1997 von Schuler et al. berichtet. STZ-RAD, später bezeichnet als Everolimus (Eve) (= STZ-RAD) ist ein Abkömmling des Sir [44]. Seit 2004 ist Eve in Europa für die Prävention der chronischen Abstoßungsreaktion bei Herztransplantierten zugelassen und derzeit der einzige anerkannte mTOR-Inhibitor in der HTX [13]. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden ist eine zusätzlich an Position 40 eingebaute 2-Hydroxyethylgruppe bei Eve. Abbildung 01 zeigt die unterschiedlichen Strukturformeln von Eve und Sir.

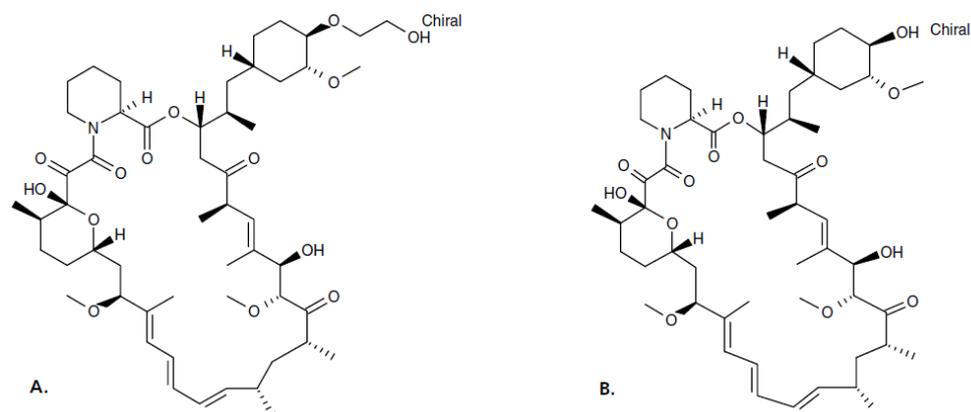


Abbildung 01: Strukturformeln von Everolimus (A) und Sirolimus (B)
(nach Patel et al., 2006) [45]

Eve ist ein gezielt entwickelter, halbsynthetischer Proliferationshemmer, der durch die zusätzliche 2-Hydroxyethyl-Gruppe veränderte pharmakokinetische Eigenschaften erhält. Eve hat dadurch eine von 62 auf 28 Stunden verkürzte Halbwertszeit im Vergleich zum Sir und benötigt eine geringere Zeit bis zum Erreichen eines steady State der Blutspiegel (4 statt 5-7 Tage). Außerdem wird keine Loadingdosis benötigt.[13] Vor allem die orale Bioverfügbarkeit sollte mit der Entwicklung von Eve verbessert werden. Der Wirkmechanismus entspricht dem des Sir (siehe Wirkmechanismus). Metabolisiert werden Eve und Sir vorwiegend hepatisch. Hauptenzym ist hier das Cytochrom P450 (CYP450) Isoenzym 3A4, wodurch einige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. Azithromycin, Erythromycin, Itraconazole, Rifampicin, Carbamazepin), die ebenfalls über

das CYP450 System verstoffwechselt werden, begünstigt werden. CyA wird ebenfalls über das Isoenzym CYP3A metabolisiert und kann aufgrund der kompetitiven Interaktion zu erhöhten Blutspiegeln von Eve führen.[13, 46] Auf der anderen Seite sind hierdurch niedrigere Dosen der CNI in der Kombinationstherapie nötig.

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Eve sind ein Anstieg der Cholesterin- (Chol) und Triglycerid (TG) -Werte, Ödeme, Stomatitis aphtosa, Proteinurie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Leukopenie. Diese können durch ein Pausieren der Eve-Gabe, eine reduzierte Dosis oder medikamentös (beispielsweise Statine bei erhöhten Lipidwerten, Antibiose bei Pneumonie) behandelt werden. Aufgrund der antiproliferativen Eigenschaften können Wundheilungsstörungen resultieren, daher wird Eve in der Regel nicht direkt postoperativ nach der TX eingesetzt sondern im weiteren Verlauf.[47] Demgegenüber stehen einige Vorteile, die das Langzeitüberleben der transplantierten Patienten verbessern könnten. In Studien wird Eve durch seine antiproliferative Eigenschaft ein positiver Einfluss auf die CAV zugesprochen. Auch das Potential CMV-Infektionen zu reduzieren, was sich wiederum günstig auf eine CAV auswirken kann, sprechen für den Einsatz von Eve nach HTX.[13]

Wirkmechanismus. Der Wirkmechanismus der beiden mTOR-Hemmer ist identisch. Sie bilden nach Bindung an das Immunophilin „FK-506-binding-protein 12“ mit diesem einen Komplex und inhibieren eine Serin/Threonin Kinase. Die folglich als „mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR, oder Ziel des Rapamycins bei Säugetieren) bezeichnete Kinase spielt bei der Regulation der Zellproliferation eine enorme Rolle. Durch die Inhibition von mTOR wird die Phosphorylierung und Aktivierung der zellzyklusspezifischen Kinase p70S6-Kinase und des elongation-Factor-4E-bindenden Proteins (4E-BP1) verhindert. mTOR nimmt so direkt und indirekt Einfluss auf bedeutende Wege im Stoffwechsel, die Apoptose, Initiierung der Translation, Transkription und Proteinstabilität mit einschließen.[42] Ohne Einfluss auf die IL2-Synthese von T- und B-Zellen zu nehmen, kommt es zu einer ausgeprägten Lymphozytenproliferationshemmung. mTOR-Inhibitoren führen somit zu einem verzögerten bzw. gehemmten Übergang von der G1-Phase zur S-Phase.[42, 43] Die Effekte der mTOR-Inhibitoren greifen nicht nur spezifisch Lymphozyten an, sondern sämtliche proliferierenden Zellen [48]. Somit scheinen mTOR-Inhibitoren neben der immunsuppressiven Wirkung zusätzliche antineoplastische Effekte zu haben. Außerdem lassen sich hierdurch die meisten Nebenwirkungen der mTOR-Inhibitoren (z.B. Stomatitis aphtosa, Wundheilungsstörung) erklären.

1.3.3.2 Calcineurininhibitoren (CNI)

CNI werden in der immunsuppressiven Therapie nach TXs als primäres Immunsuppressivum eingesetzt. Tac und CyA gehören zu den üblicherweise eingesetzten Substanzen.

Cyclosporin A (CyA). CyA ist ein zyklisches, lipophiles Polypeptid, welches hauptsächlich hepatisch über das CYP450 (Isoenzym CYP3A4) System metabolisiert wird und eine Halbwertszeit von 6,4-8,7 Stunden hat [49, 50]. Seit den frühen 80er Jahren ist CyA in der Humanmedizin zugelassen und im Wesentlichen in der Transplantationsmedizin eingesetzt. 1972 wurde es durch Borel entdeckt. Produziert wird es vom Pilz *Tolypocladium inflatum* grams. Seine Wirkung auf das Immunsystem entfaltet CyA im Wesentlichen durch selektive Hemmung der IL-2 Produktion und Freisetzung aus T-Helferzellen. Dadurch kommt es zu keiner regelrechten Immunantwort.[49, 51] Weitere Einsatzorte sind in der Dermatologie (z.B. bei Psoriasis, rheumatischer Arthritis und atopischer Dermatitis) [52-54] und in der Augenheilkunde (Uveitis) [55]. Die bedeutendste Nebenwirkung ist eine Nephrotoxizität. Bei längerer Einnahme ist durch Vasokonstriktion eine Schädigung der Nieren-Tubuli und kleinen Gefäßen möglich. Die Folge ist ein Anstieg der Retentionsparameter und eine interstitielle Fibrose mit eingeschränkter Nierenfunktion. Neurotoxizität, Hypertonie, Hyperlipidämie, Gingivahyperplasie und Hirsutismus gelten ebenfalls als Nebenwirkungen einer CyA Therapie.[49, 50]

Tacrolimus (Tac). 1984 wurde aus Kulturen des *Streptomyces Tsukubaensis* das hydrophobe Makrolid FK 506, später bekannt als Tacrolimus (Tac), isoliert [10]. Seine chemische Struktur ähnelt der des Sir. Obwohl sie dadurch völlig von der des CyA abweicht, gehört es funktionell zu der Gruppe der CNI, allerdings besitzt es eine wesentlich höhere immunsuppressive Potenz als CyA.[9, 10] Tac wirkt auf das Immunsystem, in dem es selektiv die IL-2 Produktion und Freisetzung aus T-Helferzellen hemmt und damit die anschließende IL-2 vermittelte T-Zell Proliferation. Der Effekt zeigt sich besonders bei T-Helfer-1-Zellen (Th1).[51, 56, 57] Der gemeinsame Wirkmechanismus der CNI ist unter dem Abschnitt „Wirkmechanismus“ erklärt. Der erste erfolgreiche klinische Einsatz von Tac gelang Thomas E. Starzl 1989 bei Leber- und Nierentransplantierten an der Universität Pittsburgh [58]. 1999 wurde es als Immunsuppressivum unter dem Handelsnamen Prograf® etabliert und seither findet es in der Therapie nach Nieren-, Leber-, Herz-, Lungen-, Pankreas- und Dünndarmtransplantationen [21] Anklang. In Form einer Salbe wird es auch bei der Behandlung eines atopischen Ekzems [59] oder der Psoriasis [60] eingesetzt. Auch unter Tac gibt es einige Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen

dosisabhängig sind. Hierzu zählen die Nierentoxizität sowie eine sich in Form von Tremor und Parästhesie zeigende Neurotoxizität. Zudem findet sich auch ein diabetogener Effekt.[21, 61]

Wirkmechanismus. Tac und CyA haben einen gleichen Wirkmechanismus und entfalten durch Komplexbildung mit einem jeweils eigenen Immunophilin ihre Wirkung. In beiden Fällen kommt es zur Hemmung von Calcineurin, ihrer gemeinsamen Zielstruktur mit folgender inhibierter T-Zell-Aktivierung [62]. CyA bindet an das Immunophilin „Cyclophilin“ und Tac bildet einen Komplex mit „FK-506-binding-protein 12“ (FKBP-12). Ziel der beiden Komplexe ist eine calcium- / calmodulinabhängige Serin-/Threonin-Phosphatase, auch genannt Calcineurin. Durch Stimulation des T-Zell-Rezeptors in T-Lymphozyten steigt die intrazelluläre Calciumkonzentration an. Konsequenz ist die Aktivierung von Calcineurin. Die Phosphatase bewirkt dann eine Dephosphorylierung des „nuclear factor of activated T-cells“ (NFATC), dieser transloziert sofort in den Zellkern und vereint sich mit seiner nukleären Einheit (NFATN).[51, 63] Dort bewirkt er die Produktion von IL-2 und anderen Zytokinen [64]. CyA und Tac inhibieren diese Schritte und eine IL-2 abhängige T-Zell-Aktivierung kommt letztendlich nicht zustande.

1.3.3.3 Antimetabolite

Eine dritte Gruppe der Immunsuppressiva sind die sogenannten Antimetabolite. In der Nachsorge der HTX werden vor allem die Vertreter Azathioprin und Mycophenolsäure eingesetzt.

Azathioprin (AZA). Als Prodrug des Purinanalogs 6-Mercaptopurin (6-MP) ist AZA ein weit verbreitetes Immunsuppressivum. In der Leber werden mehr als 80 % des aufgenommenen AZA durch die Glutathion-S-Transferase [65] zu seinem eigentlichen Wirkstoff 6-MP umgewandelt und es erhält so seine funktionelle Eigenschaften.[66] Vor etwa 50 Jahren wurde es als Immunsuppressivum bei verschiedenen Krankheitsbildern eingeführt. Es wird nicht nur als Immunsuppressivum verwendet, sondern auch als Zytostatikum in der Tumorthherapie. Seine Wirkung entfaltet es auf zwei verschiedenen Wegen. Auf der einen Seite wird über komplexe Pfade die De-novo-Purinbiosynthese gehemmt und auf der anderen Seite wirkt es als Antagonist zu den körpereigenen Purinen, in dem es anstelle der eigenen Nukleotide eingebaut wird. Die gemeinsame Endstrecke der beiden Wege ist die Hemmung der RNA- und DNA-Synthese und somit der Zellproliferation, insbesondere der Leukozyten.[66, 67]

Das Nebenwirkungsprofil von AZA beinhaltet eine Knochenmarksuppression, die sich in Form von Leukopenie, Thrombopenie und Anämie äußern kann. Auch gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind nicht selten.[66] In wenigen Fällen kann sich eine akute Pankreatitis unter einer AZA Therapie entwickeln [68]. Ebenso besteht ein deutlich erhöhtes Risiko einer Hautkrebsentwicklung [69].

Mycophenolsäure (MPA). Neben AZA gehört MPA zur Gruppe der Antimetabolite. MPA ist in zweierlei Formen erhältlich. Auf der einen Seite direkt als MPA in Form von Mycophenolat-Natrium, auch bekannt als Myfortic®, und auf der anderen Seite als Abkömmling Mycophenolatmofetil (MMF), bekannt als Cellcept®, welches zügig in den aktiven Metabolit MPA umgewandelt wird. Der letztendlich aktive Stoff MPA greift durch reversible und nicht-kompetitive Hemmung des Schlüsselenzyms, Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, in die Guanin-Nukleotid-Synthese und somit in die DNA-Synthese ein. Eine Proliferationshemmung der B- und T-Lymphozyten ist die Folge. Andere Zellen sind nicht so stark betroffen, da sie einen Wiederverwertungsweg von Guanosin-Nukleotiden besitzen.[66, 70] Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen von MPA. Meistens sind diese Nebeneffekte dosisabhängig und reversibel. Auch Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Anämie oder Infektionen sind als Nebenwirkungen bekannt.[66, 71]

1.3.4 Post-transplant lymphoproliferative Disorder (PTLD)

Als PTLD werden lymphomartige Erkrankungen zusammengefasst, die nach einer Organtransplantation oder Stammzellentransplantation als Komplikation auftreten können. Die Inzidenz liegt bei 1 bis 10 % und ist im ersten Jahr nach TX am höchsten. Das Risiko an einer PTLD zu erkranken wird durch das Alter bei TX, die Art des transplantierten Organs und durch die immunsuppressive Therapie mitbestimmt. Außerdem ist die Pathogenese eng mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert. Das Auftreten einer PTLD nach Organtransplantation hat einen zweigipfligen Verlauf. Die PTLD tritt einerseits gehäuft im ersten Jahr nach TX (frühe PTLD) auf, andererseits besteht ein zweiter Gipfel im dritten Jahr nach TX. Eine frühe PTLD hat eine enge EBV-Assoziation und manifestiert sich häufig extranodal. Die WHO hat 2008 den Formenkreis der PTLD in 4 große Gruppen wie folgt eingeteilt: frühe Läsionen, polymorphe und monomorphe PTLDs und Hodgkin-PTLD oder Hodgkin ähnliche PTLD. Die klinische Symptomatik dieser Formen ist sehr breit gefächert, was die Erstdiagnose erschwert. Zur Behandlung gibt es diverse Therapieoptionen. Diese schließen chirurgische, strahlen- und chemotherapeutische

Ansätze und im Falle einer EBV-Assoziation der Einsatz EBV spezifischer T-Zellen mit ein. Die Modifizierung und Reduktion der Immunsuppressiva ist eine der Schlüsselkomponenten in der Therapie einer PTLD.[72] Zusätzlich zu diesen Möglichkeiten könnte eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf eine mTOR-Inhibitor basierende Behandlung günstigen Einfluss auf die Heilung einer PTLD haben, wie ein Fall eines nierentransplantierten Patienten zeigte [23]. Dies muss aber zukünftig noch weiter evaluiert werden.

1.3.5 Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV)

Die CAV gilt, neben der Entwicklung von Malignomen, als Hauptmortalitätsfaktor jenseits des ersten Jahres nach HTX und spielt somit als ungünstiger Faktor eine wichtige Rolle beim Langzeitüberleben der Patienten. Im Gegensatz dazu bestimmen Infektionen und akute Abstoßungen das Überleben innerhalb des ersten Jahres.[73] Pro Jahr beträgt die Inzidenz annähernd 5-10 %, nach 5 Jahren 30 % und mehr als 50 % der Empfänger erhalten die Diagnose einer CAV 10 Jahre nach HTX [36]. Bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren fand man laut einem Bericht der ISHLT von 2012 bei etwas weniger als 50 % der 11-17 Jährigen, bei circa 30 % der 1-10 Jährigen und bei mehr als 20 % der Säuglinge eine CAV innerhalb von 9 Jahren nach TX. Außerdem war in über 50 % der Fälle eine CAV, im Zusammenspiel mit einer Abstoßung, für den Tod des Patienten mehr als 3 Jahre nach TX verantwortlich.[6] Somit ist sie von wichtiger prognostischer Bedeutung. Verursacht wird die CAV durch das Zusammenspiel von immunologischen und nicht immunologischen Prozessen [12] und stellt sich als vaskulärer Schaden im transplantierten Organ dar. Sie ist eine Art chronische Abstoßungsreaktion und kann als eine ungewöhnlich rasch fortschreitende Form der Koronaratherosklerose gesehen werden.[74] Etwa 70-90 % der Patienten entwickeln keine Reinnervation des Herzens nach HTX, verspüren deshalb keine pectanginösen Beschwerden und merken in der Regel die Entwicklung einer koronaren Verschlusskrankheit im Rahmen der CAV nicht. Sie unterliegen der Gefahr der unbemerkten myokardialen Ischämie bis hin zum Herzinfarkt und können einen plötzlichen Herztod aufgrund von Arrhythmien erleiden. Die erschwerte Diagnose und rasche Progression erfordern daher für eine frühzeitige Behandlung eine gute Arzt-Patienten Interaktion.[75]

1.3.5.1 Pathologie der CAV

Histologisch und morphologisch zeigt sich die CAV in verschiedensten Formen mit einem heterogenen Bild. Sie tritt in Form von fibrinösen, konzentrischen, diffusen Längsintimaverdickungen auf und kann sich bis hin zu fokalen atherosklerotischen Plaques, die der „nativen“ Atherosklerose ähneln, in fortgeschrittenen Stadien entwickeln (siehe Abbildung 02). Die ersten Lokalisationsorte sind zwar oft kleine, distale Gefäße, die CAV ist aber eine panarterielle Erkrankung der epikardialen Gefäße. Auch Venen können betroffen sein. Histologisch findet man hier im Bereich der Intimaverdickungen eine Ansammlung von proliferierenden glatten Muskelzellen, Lymphozyten und Makrophagen, die mit der Zeit zu einer Proliferation der Intima führt und die kleinen Gefäße verengt bzw. verschließt. Da die CAV rasch fortschreitet, bleibt dem Organismus keine Zeit Kollateralkreisläufe auszubilden. Die Elastica interna bleibt im Normalfall unversehrt und es treten kaum Kalziumeinlagerungen auf. Zeitnah nach der TX überwiegt die konzentrische, diffuse Intimaverdickung oder eine Vaskulitis, während zu einem späteren Zeitpunkt fokale atherosklerotische Plaques oder eine Mischung aus Intimaverdickung und Plaques vorliegen.[12, 28, 36, 74, 75]

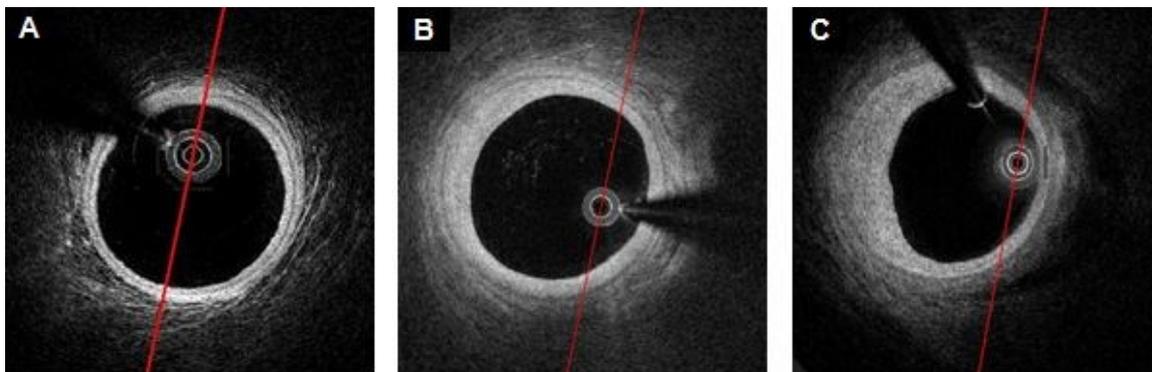


Abbildung 02: Optische Kohärenztomographie einer CAV

(A) OCT-Bild einer gesunden Koronararterie; (B) OCT-Bild einer milden CAV; (C) OCT-Bild einer ausgeprägten CAV

(Bilder von Patienten der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikum Großhaderns und in Anlehnung an Ulrich et al., 2017 [76])

Die CAV zeigt Ähnlichkeiten, aber auch deutliche Unterschiede zu einer gewöhnlichen Atherosklerose auf (siehe Tabelle 01):

Tabelle 01: Unterschiede zwischen CAV und Atherosklerose

(nach [28, 74, 75])

Histologie	CAV	Atherosklerose
Lokalisation in Gefäßen	Diffus, Gefäßverschlüsse zunächst distal	Proximal, fokal
Wandveränderung	Konzentrische Intimaverdickung	Exzentrische Veränderung
Elastica Interna	Intakt	Defekt
Kalziumablagerungen	Selten	Häufig
Beteiligte Gefäße	Epikardial, intramyokardial	Epikardial
Venenbeteiligung	Möglich	Selten

1.3.5.2 Pathogenese der CAV

Die Entstehung der CAV ist bis heute noch nicht bis ins Detail geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Ätiologie (siehe Abbildung 04) aus, die in einer gemeinsamen Endstrecke endet. Immunreaktionen und nicht immunologische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen und zu einer Endotheldysfunktion, die letztendlich eine Entzündung, Proliferation der Intima und glatten Gefäßmuskelzellen, Thromboseneigung und somit eine Lumeneinengung bis hin zum Gefäßverschluss hervorruft, zu führen. Normalerweise hat das Endothel eine Schutzfunktion und verhindert eine Leukozytenadhäsion, Thrombenbildung, Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen.[75, 77] Zu Beginn der CAV Entwicklung steht als Schlüsselereignis also eine initiale Endothelschädigung, die den Verlust der Schutzfunktion bedingt. Auslöser sind verschiedenste Faktoren.

Nicht immunologische Faktoren der CAV

Spender-Faktoren. Einer davon ist die Reaktion des Spenderherzens vor TX auf Ischämie und die Dauer der Reperfusionzeit. Durch die Bildung von Sauerstoffradikalen und anderen Mediatoren kommt es zu Adhäsion und Aktivierung zirkulierender Leukozyten und Makrophagen in der mikrovaskulären Strombahn. Die Folge ist ein Verlust der Endothelfunktion und Vasomotionsstörungen durch eine Entzündungsreaktion mit anschließender Proliferation der Intima.[75] Es gibt auch Hinweise darauf, dass der Hirntod des Spenders die Entstehung einer CAV beeinflusst. Durch den Hirntod können Entzündungsmediatoren freigesetzt werden, die das Endothel in den Herzgefäßen des Spenderherzens schädigen.[78-80]

Metabolische Faktoren. Zum anderen spielen metabolische Veränderungen und kardio-vaskuläre Risikofaktoren für die Entwicklung eine Rolle. Zu erwähnen sind hier z. B. die arterielle Hypertonie, Hyperglykämie, Insulinresistenz und Adipositas.[77, 80] Besonders erwähnenswert ist die Hyperlipidämie, die bei vielen Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie auftreten kann und häufig in der Anschlussbehandlung mit Statinen therapiert wird. Solche Patienten wiesen teils einen Rückgang der Inzidenz und Schwere der CAV auf und es scheint, dass sich Statine günstig auf das Überleben auswirken könnten [81]. Zudem ist anzumerken, dass Statine wohl auch über immunologische Modulation einen positiven Einfluss auf die CAV haben können [82, 83]. Es kann spekuliert werden, dass diese Modulation auch bei Patienten mit normalen Lipidwerten zu einer Reduktion der CAV führen könnte.

CMV-Infektion. Zu den nicht immunologischen Faktoren zählt auch das CMV. Eine Infektion oder Seropositivität im Empfänger wird mit einem höheren Risiko und einer höheren Inzidenz der CAV in Zusammenhang gebracht [78, 80, 84]. Einfluss auf den CAV-Verlauf nimmt der Virus zum einen über eine lokale Entzündungsreaktion, Veränderungen der Zelloberfläche und Produktion von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Zum anderen greift er in die Synthese der NO-Produktion ein und führt zur Endotheldysfunktion mit anschließender Intimaverdickung.[80] Auch der Einsatz einer prophylaktischen CMV-Therapie ist mit einer Reduktion der CAV Entwicklung assoziiert [78, 80].

Immunologische Faktoren der CAV

Obwohl die oben genannten nicht immunologischen Faktoren einen großen Beitrag zur Entstehung und Entwicklung der CAV beitragen, wird die Vaskulopathie hauptsächlich durch immunologische Faktoren stimuliert. Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch unbekannt, aber im Mittelpunkt steht die Funktion des Endothels.

Das initiale Schlüsselement der CAV scheint eine Endothelverletzung zu sein. Humorale und zelluläre Immunprozesse zwischen fremden Spenderherz- und Empfängergewebe führen zu einer endothelialen Dysfunktion. Verantwortlich für die zelluläre Komponente sind vor allem T-Zellen. Diese infiltrieren früh nach der TX das Gefäßendothel und interagieren mit den Endothelzellen, folglich kommt es zu einer langanhaltenden Immunreaktion/-antwort. Durch die aktivierten T-Zellen wird eine Kaskade von Zytokinen, wie Interferon γ , Interleukinen (IL-1,-2,-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF α) in Gang gesetzt und es werden vermehrt Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1) produziert. Diese Mole-

küle erlauben weiteren zirkulierenden Leukozyten an der Gefäßwand haften zu bleiben. In der Intimaschicht der Gefäßwand befinden sich ebenso Makrophagen und Lymphozyten, die durch Sezernierung von Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF- β , etc.) glatte Muskelzellen zur Proliferation anreizen und ein Gefäßremodeling bewirken. Auch die Hochregulation von MHCII Antigenen auf den Endothelzellen getriggert durch CD4-Lymphozyten spielt eine Rolle. Alles in allem entsteht so ein Netzwerk aus verschiedenen Entzündungszellen, die mit den Endothelzellen des transplantierten Organs interagieren und über eine chronische Entzündungsreaktion mit Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen zu einer Migration von glatten Gefäßmuskelzellen und einer Bildung einer Bindegewebsmatrix führen. Letztendlich resultieren daraus eine Verdickung der Intima und eine Einengung des Gefäßlumens.[78-80] (siehe Abbildung 03)

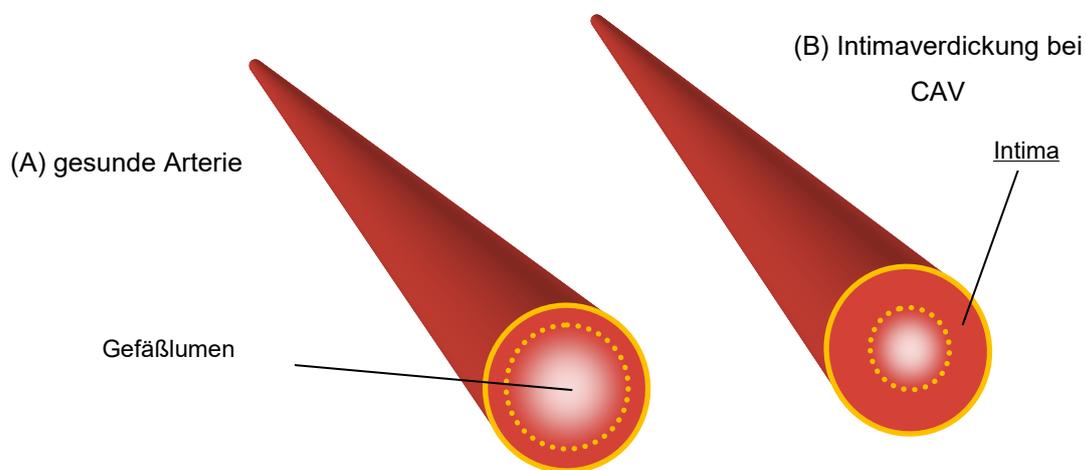


Abbildung 03: Grafische Darstellung zweier Herzkranzgefäße ohne und mit CAV
(eigene Darstellung)

Neben den zellulären Prozessen scheinen auch humorale Faktoren eine Rolle zu spielen, wobei diese noch nicht vollständig geklärt sind. De-novo und vorgeformte Anti-HLA (humane Leukozyten Antigen)-Antikörper nach TX scheinen bei diesem Prozess mit verantwortlich zu sein. Deren frühzeitiger Nachweis kann möglicherweise Risikopatienten identifizieren.[85-87] Es gibt Hinweise darauf, dass Spender-spezifische HLA-Antikörper (DSA) eine CAV und das Transplantatüberleben bei pädiatrischen Herztransplantierten negativbeeinflussen [88]. Die Rate des CAV-freien Überlebens (nach 5 Jahren) war bei DSA negativen höher als bei DSA positiven [88].

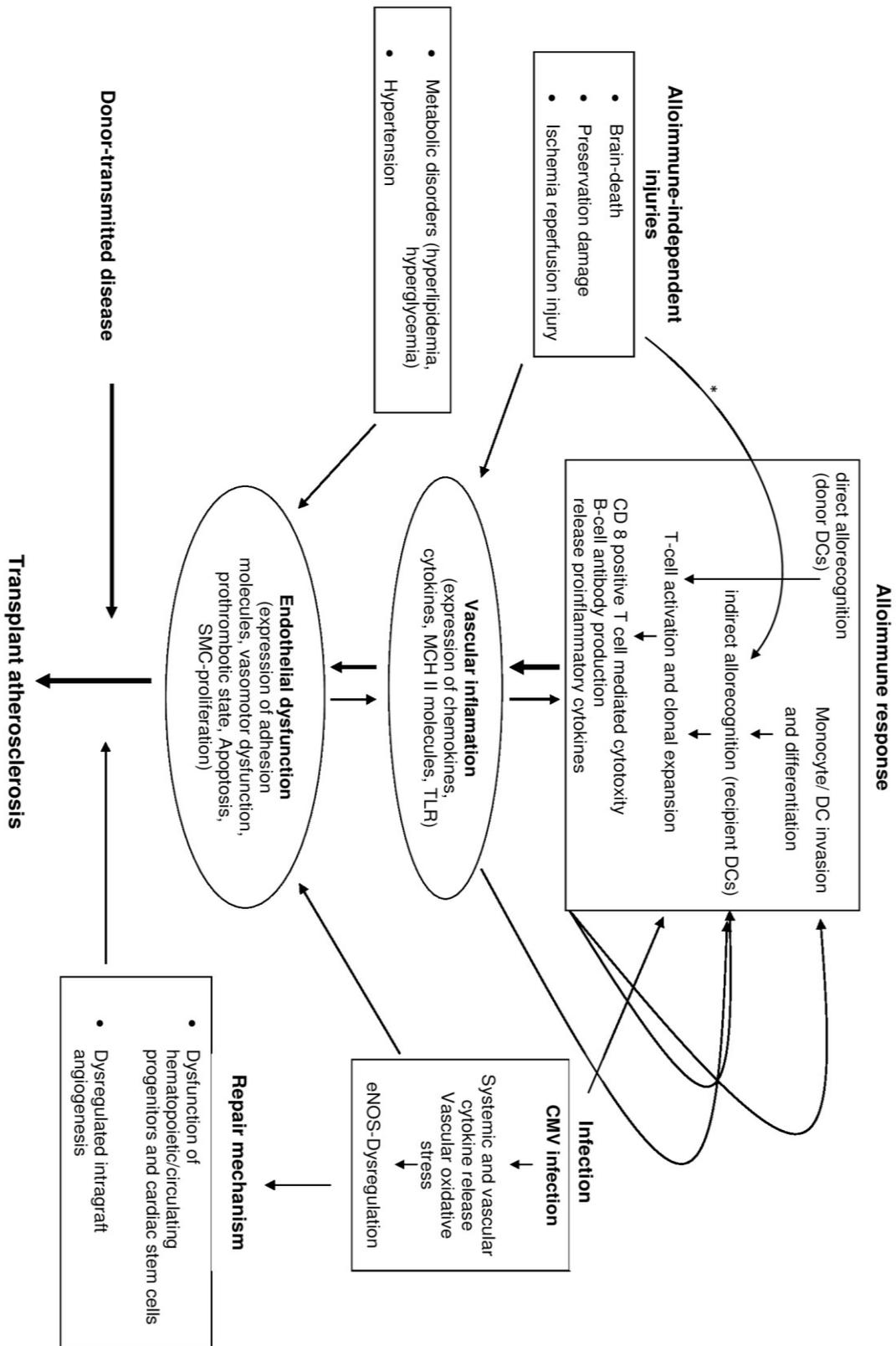


Abbildung 04: Pathogenese der CAV

Ag = Antigen, CD = Cluster of differentiation | eNOS = endothelial NO synthase
 SMC = Smooth muscle cell | *Shedding soluble HLA-Ag

(in Anlehnung an Schmauss et al., 2008) [89]

1.3.5.3 Diagnostik der CAV

Die Denervierung des transplantierten Herzens stellt ein Problem für die Diagnose der CAV dar. Über 70 % der Patienten verspüren keine Symptome, wie thorakale Schmerzen.[75] Die CAV ist somit eine stumme Erkrankung und die Diagnose steht im ständigen Wettkampf mit der Zeit [90]. Regelmäßige Untersuchungen sind daher für die Erkennung der CAV unabdingbar. Als beste Methode käme hier die intravaskuläre Bildgebung (der intravaskuläre Ultraschall (IVUS), optische Kohärenztomographie (OCT)) in Frage. Allerdings sind diese Untersuchungsmethoden aufgrund von mangelnder Ausbildung und hoher Kosten noch nicht in allen Kliniken verbreitet [91]. Sie werden wahrscheinlich den Goldstandard und die gängigste Methode, die Koronarangiographie (KA), in Zukunft ablösen. Die KA hat im Gegensatz zu nichtinvasiven Verfahren die höchste Sensitivität [36]. Kombiniert mit einem IVUS/OCT kann die Sensitivität noch verbessert werden [90]. Pollak et al. (2013) schlagen in ihrem Artikel „Imaging of Cardiac allograft Vasculopathy“ einen Algorithmus für die Diagnostik vor. Nach diesem sollten alle Patienten ein Jahr nach TX eine KA erhalten. Um einen Vergleichsbefund zu haben, sollte etwa vier Wochen nach TX eine KA mit oder ohne IVUS durchgeführt werden. Ergibt die KA im ersten Jahr nach HTX einen unauffälligen Befund so wird ein 2-jährlicher Untersuchungsabstand empfohlen. Bei auffälligen Befunden sollten die Patienten jährlich einer KA unterzogen werden. Die Untersuchung kann jeweils mit einem IVUS ergänzt werden.[92] Als neuere katheterbasierte Bildgebung etabliert sich langsam neben dem IVUS und der KA die OCT. Durch eine etwa 10-fach höhere Auflösung (10-20µm) im Vergleich zum IVUS [93] wird sie für die Diagnostik der CAV zunehmend attraktiver.

Koronarangiographie (KA)

Bei der KA werden die Koronargefäße des Herzens mittels einer invasiven Methode nach Kontrastmittelgabe unter Durchleuchtung dargestellt. Sie ist die sensitivste Methode und wird für ein Screening einer CAV empfohlen.[90] Durch dieses Verfahren können Stenosen in den Koronararterien direkt nachgewiesen werden [28]. Allerdings ist die Aussagekraft der KA limitiert, da nur das Lumen der Gefäße beurteilt werden kann, ein Einblick in die Gefäßwände bleibt verwehrt. Frühe vaskulopathische Veränderungen können dadurch selten registriert werden. Auch die Tatsache, dass die CAV in Form von konzentrischen, diffusen, meist distalen Veränderungen auftritt, erschwert die Diagnose mittels KA, da gesunde Vergleichsabschnitte fehlen und in die kleinen Gefäßabschnitte kaum vorgedrungen werden kann. Eine intravaskuläre Bildgebung, wie IVUS oder OCT haben im Vergleich zur KA eine bessere Sensitivität und einen besseren negativen prä-

diktiven Wert und sind somit für die Diagnostik einer CAV im Frühstadium aufschlussreicher. Die KA unterschätzt durch reine Beurteilung des Lumens häufig die Schwere und das Stadium der CAV.[92]

Intravaskuläre Bildgebung (IVUS und OCT)

Der IVUS ist eine sichere [94] und reproduzierbare [95] Methode, die für eine Untersuchung der Herzkranzgefäße herangezogen wird. Beim IVUS wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung zusätzlich eine kleine Ultraschallsonde in das Gefäß eingeführt, durch die die Struktur der Gefäßwände dargestellt werden kann. Der IVUS befähigt den Untersucher zur Beurteilung der Wandstruktur, Intimadicke, Plaque-Fläche und des Lumens und überwindet einige Grenzen der KA, bei der man lediglich das Gefäßlumen beurteilen kann. Da sich die CAV anfänglich in den Gefäßwänden durch Umbau und Zellinfiltration erkenntlich macht, ist der IVUS somit empfindlicher und geeigneter für eine frühzeitige Erkennung der CAV.[92, 96] Die Untersuchungsergebnisse des IVUS werden nach der Stanford-Klassifikation eingeteilt [97].

Stanford-Klassifikation [97]:

Schweregradeinteilung	Intimaproliferation mit einer maximalen Dicke (mm) von:	Befall Gefäßzirkumferenz/-querschnitt:
Klasse 1 (leichte CAV)	< 0,3 mm	< 180°
Klasse 2 (mäßige CAV)	< 0,3 mm 0,3 - 0,5 mm	> 180° < 180°
Klasse 3 (beträchtliche CAV)	0,3 - 0,5 mm 0,5 - 1,0 mm	> 180° < 180°
Klasse 4 (schwere CAV)	> 0,5 mm > 1,0 mm	> 180° an irgendeiner Gefäßstelle

Obwohl der IVUS eine Bereicherung für die Diagnostik der CAV ist, gibt es Limitationen. Mithilfe des IVUS werden Intimadicke, Stärke sowie Veränderungen der Gefäßwand mittels eines grauskalierten Bildes dargestellt. Vor der Histologie kann man allerdings nur wenig sehen. Neue technische Errungenschaften wie der IVUS mit virtueller Histologie könnten in Zukunft diesem Problem Abhilfe schaffen und die Beurteilung der Plaqueeigenschaften verbessern. Außerdem ermöglicht der IVUS zwar die genaue Beurteilung

der großen proximalen Gefäße, stößt aber im weiteren Gefäßverlauf an seine Grenzen und kann intramurale und kleinere Gefäße nicht mehr beurteilen.[96] Wenig Erfahrung bei herztransplantierten Kindern, gilt als weiterer Nachteil des IVUS. Erst ab einem Gewicht von 40kg scheint es möglich zu sein, die gleiche IVUS-Ausstattung wie bei einem Erwachsenen anzuwenden, wie ein Fallbeispiel von Latson A. et al. 1994 zeigte. [98] Säuglinge und Kleinkinder scheinen also nicht das optimalste Patienten Klientel zu sein. Neben dem IVUS gibt es als alternative intravaskuläre Bildgebung, die um 1990 entwickelte OCT [99]. Die OCT ist eine hochauflösende, lichtbasierte Methode und ermöglicht durch eine wesentlich höhere Auflösung (10-20µm) [93] eine eindeutigere Darstellung der koronaren Architektur, wodurch frühe morphologische Veränderungen nach HTX und somit subtilere Veränderungen der Intimadicke früher erkannt werden können.[100-102] Eine Diagnose in früheren Stadien ermöglicht eine frühere Therapiemodifizierung mit möglichem besserem Krankheitsverlauf. Auch im pädiatrischen Bereich findet die OCT zunehmend Anwendung und weist erste der klassischen KA überlegene Ergebnisse auf. Wie die Ergebnisse aus dem internationalen pädiatrischen OCT Register (Canada/Deutschland/Spain) andeuten, erkennt die OCT Koronaranomalien, die mittels einer KA nicht detektiert wurden. Als Risiken einer OCT gelten Koronarspasmen, Koronararteriendissektionen und ST-Hebungen. Insgesamt scheint die OCT aber nicht risikobehafteter zu sein als die KA oder der IVUS.[103] Sie könnte zukünftig die KA als Goldstandard ablösen.

Nicht-invasive Methoden

Nicht-invasive Methoden zur Detektion der CAV sind aufgrund einer geringeren Sensitivität, höherem Aufwand und fehlender Erfahrungen noch nicht im Klinikalltag etabliert, obwohl sie billiger und mit geringerem Risiko als invasive Maßnahmen wären. Vor allem bei Patienten, bei denen invasive Untersuchungen nicht möglich sind, können diese Verfahren genutzt werden. Zu diesen Methoden zählen beispielsweise die Dobutamin-Stressechokardiographie, die eine genügende hohe Sensitivität für den Ausschluss einer CAV hat, die Computertomographie und die Myokardperfusionsszintigraphie. Bei der Dobutamin-Stressechokardiographie können jedoch nur die Auswirkungen der CAV mit verminderter Perfusion des Myokards dargestellt werden und damit lediglich eine CAV im höheren Stadium. Auch MRT-Perfusionsanalysen könnten zukünftig hilfreich sein. Verschiedene Biomarker wie beispielsweise die Proteine CRP (c-reaktives Protein), von Willebrandfaktor, BNP (Brain natriuretic Peptide), immunologische Faktoren wie anti-HLA-Antikörper oder anti Vimentin oder Genprofile stellen eine mögliche Zukunft für die

Diagnostik dar. [90, 91] Ein vielversprechender Biomarker zur Diagnose, Verlaufsbeobachtung sowie Ausschluss einer CAV scheint ein hoch-sensitives Troponin T (hsTnT) zu sein, wie eine Studie von Garrido et al (2012) aufzeigte. Die Konzentration von hsTnT korreliert wohl mit der Schwere der CAV und der per intravaskulären Bildgebung gemessenen Intimadicke [101]. Die genaue Aussagekraft ist hier jedoch noch nicht abschließend geklärt.

1.3.5.4 Therapie und Prävention der CAV

Die CAV als schwer erkennbare, diffuse und schnell fortschreitende Krankheit und eingeschränkte Therapiemöglichkeiten erschweren den behandelnden Ärzten den Umgang mit der Erkrankung. Präventive Maßnahmen rücken deshalb in den Vordergrund.

Sie beginnen bei der Spenderorganentnahme und reichen bis hin zur medikamentösen Beeinflussung von Risikofaktoren beim Empfänger nach TX. Die Ischämiezeit des Spenderorgans sollte durch rasche Entnahme und zügigen Transport möglichst gering gehalten werden. Im Anschluss an die TX sollten geeignete präventive Maßnahmen fortgeführt werden. Zu diesen zählen die medikamentöse Einstellung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes, Übergewicht und Rauchen und eine bestmögliche immunsuppressive Therapie.[90] Auch das Eingreifen in die humoralen Prozesse wäre eine Möglichkeit. Präklinisch gibt es Hinweise darauf, dass bei Affen angewendetes Rituximab zu einem Verbrauch von B-Zellen führen kann. Ein vielversprechender Ansatz, um die pathogene Alloimmunität zu modellieren und folglich die chronische Abstoßung zu mildern.[104, 105] Tritt dennoch eine hämodynamisch relevante CAV auf, stehen wenige erfolgreiche Therapiekonzepte zur Auswahl. Lokale Stenosen können mittels der perkutanen transluminalen Koronarangiographie (PTCA) und Stents oder durch Bypassoperationen behandelt werden. Es gibt auch erfolgreiche Berichte über eine Behandlung mit Drug-Eluting Balloons.[106, 107] Diese Methoden entsprechen aber lediglich einer palliativen Versorgung, da es häufig zu Restenosen kommt und ein Fortschreiten der Krankheit nicht verhindert werden kann. Nach Pahl et al. (2005) weisen etwa 10 % der Kinder 10 Jahre nach TX eine CAV auf, etwa 25 % sterben innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung jeglichen CAV-Grades bzw. verlieren ihr Organ.[108] Für eine kurative Therapie steht nur eine Möglichkeit der Retransplantation, mit einer schlechteren Prognose als eine Ersttransplantation, zur Verfügung. Diese wird in sehr schweren Fällen angedacht, wenn weder chirurgische noch medikamentöse Verfahren einen sinnvollen Nutzen bringen.[36, 90]

Patienten und Methoden

1.4 Patienten

Im Klinikum Großhadern (Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München) erfolgte eine retrospektive Analyse der Entwicklung verschiedener Werte nach Umstellung auf Eve bei Patienten nach pädiatrischer HTX. Besonderes Augenmerk galt dem Verhalten der Nierenfunktion und der CAV. Im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2012 wurden insgesamt 38 Patienten bei gegebener Indikation auf Eve als Baustein der Immunsuppression umgestellt. Es wurde eine Zustimmung der Ethikkommission eingeholt. Alle möglichen Teilnehmer und deren Erziehungsberechtigte erhielten ein Informationsschreiben inklusive Einverständniserklärung, das den Zweck der Studie erklärte. Für Kinder und Nichtlesende wurde zum besseren Verständnis zusätzlich eine Comic-Version ausgehändigt. Es wurde über die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Pseudoanonymisierung und den Schutz der Daten hingewiesen. Aus dem möglichen Patientenkollektiv von 38 Patienten, lehnte eine Person die Teilnahme ab. Ein weiterer Patient wurde herausgenommen, da eine komplexe Krankheitssituation eine sinnvolle Auswertung nicht möglich gemacht hätte. Am Ende konnten 36 Patienten in die Studie mit einbezogen werden.[1]

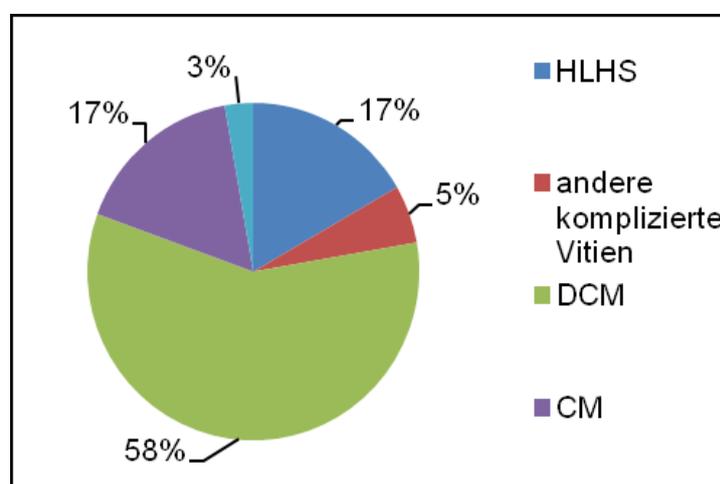


Abbildung 05: Transplantationsindikationen der Probanden

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom | DCM: Dilatative Cardiomyopathie
CM: Andere Cardiomyopathie

(in Anlehnung an Grimm et al., 2020) [1]

In 21 Fällen führte eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) zur HTX. Diese ist unter den 36 Patienten neben anderen Gründen die häufigste Indikation für eine TX. Abbildung 05 zeigt die Verteilung der Diagnosen, die zu einer TX geführt haben.

Direkt nach der HTX erhielten die Patienten eine immunsuppressive Therapie. Zum Einsatz kamen folgende Medikamente: Tac, CyA, AZA, MPA und Cortison. Zusätzlich zur Immunsuppression wurde bei allen eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie- sowie antimykotische Prophylaxe durchgeführt. In 18 Fällen kam desweiteren eine Induktionstherapie (Daclizumab (n=11) / Basiliximab (n=2) / Antithymozytenglobulin (ATG) (n=4) / Daclizumab kombiniert mit ATG (n=1)) zum Einsatz. 18 Teilnehmer erhielten keine Induktionstherapie.

Bei manchen Patienten wurde die immunsuppressive Therapie nach HTX mehrfach verändert. Aufgrund dessen wurde in der Studie nur die immunsuppressive Behandlung berücksichtigt, die im letzten halben Jahr vor Umstellung auf eine Therapie mit Everolimus als Baustein verabreicht wurde.

Grundinformationen aller Patienten: (in Anlehnung an Grimm et al.) [1]

Zeitraum der HTXs:	1993 bis 2012
mittleres Alter bei HTXs:	4,6 ± 5,7 Jahren (0-18 Jahre)
Umstellungszeitraum auf Everolimus als Therapiebaustein:	01.01.2007 bis 31.12.2012
Alter bei Umstellung auf Everolimus:	11,2 ± 6,2 Jahre (1-24 Jahre)
mittlerer Abstand zur TX bei Umstellung:	6,3 ± 4,7 Jahre (0-18 Jahre)
Geschlechterverteilung:	23 männliche(64 %) Patienten 13 weibliche (36 %) Patientinnen

Gruppeneinteilung:

Zur leichteren Auswertung wurden die Teilnehmer in 2 Hauptgruppen und je 2 Untergruppen eingeteilt. Orientiert wurde sich an der Therapie nach Umstellung auf Everolimus.

Hauptgruppe A :	Everolimus und Calcineurininhibitor	(30 Patienten)
Untergruppen :	A1 Everolimus und Tacrolimus	(28 Patienten)
	A2 Everolimus und Cyclosporin A	(2 Patienten)
Hauptgruppe B :	Everolimus ohne Calcineurininhibitor	(6 Patienten)
Untergruppen :	B1 Everolimus-Monotherapie	(4 Patienten)
	B2 Everolimus und Mycophenolsäure	(2 Patienten)

Die folgende Tabelle 02 veranschaulicht die Gruppenverteilung. Sie gibt Informationen über das mittlere Alter bei TX und bei Umstellung, die Anzahl der Patienten sowie die Beobachtungsdauer in den einzelnen Gruppen. Die sich anschließende Tabelle 03 gibt einen Überblick über die einzelnen Patienten. Welcher Gruppe die Patienten im Einzelnen angehören ist Tabelle 04 zu entnehmen.

Tabelle 02: Gruppenüberblick

		Gruppe A				Gruppe B			
		A1 Eve Tac (n=28)		A2 Eve CyA (n=2)		B1 Eve-Mono (n=4)		B2 Eve MPA (n=2)	
mittleres Alter bei TX (in Jahren)		6,0 ± 6,0 (0-18)		1,5 ± 2,1 (0-3)		0,3 ± 0,4 (0,1-0,8)		1,0 ± 1,4 (0-2)	
mittleres Alter bei Umstellung (in Jahren)		11,2 ± 6,4 (1-24)		15,5 ± 9,2 (9-22)		10,8 ± 5,4 (4-16)		9,0 ± 1,4 (8-10)	
Geschlecht	männlich	17	60,7%	1	50%	3	75%	2	100%
	weiblich	11	39,3%	1	50%	1	25%	0	0%
Anzahl der analysierten Patienten*	<0,5 Jahre	3		0		1		0	
	0 vs. 0,5 Jahre	25		2		3		2	
	0 vs. 1 Jahr	13		0		2		2	
	0 vs. 2 Jahre	6		0		1		2	
	0 vs. 4 Jahre	2		0		0		2	

Eve = Everolimus | Tac = Tacrolimus | CyA = Cyclosporin A | MPA = Mycophenolsäure
(n=x) = Gesamtanzahl der Patienten in einer Gruppe | (x-x) = Minimum und Maximum des Alters

(*) Anzahl der analysierten Patienten von der Gesamtzahl der Gruppe nach bestimmten Beobachtungsdauer

Tabelle 03: Patienteninformationen

Patienten-Nr.	Geschlecht	Diagnose	Alter bei TX	Alter bei Umstellung	Abstand zur TX bei Umstellung	Eve-Einnahmedauer
1	w	HLHS	0 J, 4 M	12 J, 1 M	11 J	2,0 J**
2	m	k. Vitium	3 J, 3 M	22 J, 2 M	18 J	0,5 J*
3	w	DCM	14 J, 11 M	19 J, 3 M	4 J	0,5 J*
4	w	DCM	3 J, 7 M	12 J, 9 M	9 J	0,5 J*
5	w	CM	0 J, 12 M	1 J, 9 M	0 J	0,5 J
6	w	DCM	9 J, 8 M	16 J, 7 M	6 J	1,0 J*
7	m	DCM	17 J, 1 M	21 J, 2 M	4 J	0,5 J*
8	m	HCM	0 J, 6 M	7 J, 6 M	7 J	1,0 J*
9	m	DCM	12 J, 9 M	18 J, 8 M	5 J	0,5 J*
10	m	HLHS	0 J, 5 M	8 J, 9 M	8 J	1,0 J*
11	m	HLHS	0 J, 2 M	4 J, 10 M	4 J	0,5 J**
12	m	CM	1 J, 2 M	11 J, 6 M	10 J	0,5 J*
13	w	DCM	12 J, 8 M	16 J, 8 M	3 J	0,5 J*
14	w	DCM	18 J, 8 M	18 J, 9 M	0 J	4,0 J*
15	m	DCM	1 J, 9 M	15 J, 9 M	13 J	0,5 J*
16	m	DCM	0 J, 5 M	10 J, 2 M	9 J	5,0 J*
17	m	DCM	1 J, 4 M	4 J, 6 M	3 J	<0,5 J**
18	m	DCM	0 J, 10 M	9 J, 9 M	8 J	2,0 J*
19	w	CM	1 J, 9 M	2 J, 11 M	1 J	1,0 J**
20	m	DCM	7 J, 1 M	13 J, 5 M	6 J	1,0 J*
21	w	DCM	0 J, 4 M	4 J, 10 M	4 J	0,5 J*
22	w	DCM	1 J, 4 M	3 J, 11 M	2 J	<0,5 J**
23	m	HLHS	3 J, 9 M	8 J, 10 M	5 J	0,5 J*
24	w	DCM	0 J, 1 M	9 J, 3 M	9 J	0,5 J*

25	m	CM	17 J, 6 M	18 J, 3 M	0 J	0,5 J*
26	m	DCM	0 J, 7 M	3 J, 5 M	2 J	<0,5 J
27	m	k.Vitium	0 J, 8 M	5 J, 3 M	4 J	0,5 J*
28	m	DCM	2 J, 9 M	9 J, 1 M	6 J	6,0 J*
29	m	DCM	10 J, 2 M	16 J, 1 M	5 J	0,5 J*
30	w	DCM	10 J, 3 M	12 J, 6 M	2 J	1,0 J*
31	m	CM	3 J, 9 M	6 J, 3 M	2 J	1,0 J*
32	m	DCM	4 J, 6 M	7 J, 11 M	3 J	4,0 J*
33	m	DCM	8 J, 6 M	17 J, 6 M	8 J	2,0 J*
34	m	KS	9 J, 5 M	24 J, 9 M	15 J	2,0 J*
35	w	HLHS	0 J, 1 M	14 J, 4 M	14 J	<0,5 J
36	m	HLHS	0 J, 2 M	16 J, 10 M	16 J	2,0 J*

CM = Andere Cardiomyopathie | DCM = Dilatative Cardiomyopathie | Eve = Everolimus | HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom | KS = Kawasaki-Syndrom | k. Vitium = kompliziertes Vitium | J = Jahre | M = Monate
TX = Transplantation | w = weiblich | m = männlich

(*) Eve-Einnahme über den Studienzeitraum hinaus

(**) Eve-Einnahme über den Studienzeitraum hinaus | zusätzliche Eve-Einnahmephasen von bis zu 8 Wochen (in Tabelle nicht angegeben)

Immunsuppression

Sechs Monate vor Umstellung auf Eve kamen als immunsuppressive Medikamente Tac, CyA, MPA, sowie AZA zum Einsatz. Nach Umstellung wurden in 30 Fällen die CNI mit Eve kombiniert. Bei sechs Patienten wurde aufgrund einer Niereninsuffizienz (n=3) und PTDL (n=3) auf einen CNI verzichtet und CNI-frei weiterbehandelt. Die Therapie aller 36 einzelnen Patienten ist in Tabelle 04 veranschaulicht.

75 % (n=27) der Patienten erhielten vor Umstellung eine Kombination aus Tac und MPA. Nach Umstellung wurden hiervon 96,3 % (n=26) mit Tac und Eve behandelt und 3,7 % (n=1) mit einer Kombination aus MPA und Eve. Eine Kombinationstherapie aus Tac und AZA erhielten 11,1 % (n=4) der Patienten vor Umstellung. Nach Umstellung bekamen 50 % (n=2) davon Tac und Eve. Ein Patient (Nr. 11) wurde mit einer Eve-Monotherapie weiterbehandelt. Der vierte Patient (Nr. 18) erhielt nach Umstellung anfänglich für 20 Monate nur Eve und danach Tac und Eve. 8 % (n=3) wurden vor Umstellung mit einer Tac-Monotherapie behandelt. Ein Patient (Nr. 16) erhielt nach Umstellung

MPA und Eve, Patient (Nr. 35) bekam ebenso wie Patient 36 eine Eve-Monotherapie. Nach 23 Monaten wurde bei Nummer 36 MPA hinzugefügt. Weitere zwei Patienten (6 %) erhielten vor Therapieänderung CyA und MPA. MPA wurde bei beiden durch Eve ersetzt.

Tabelle 04: Immunsuppressive Therapie der Probanden

Patienten-Nr.	Therapie		Eve-Zielspiegel in ng/ml	Gruppe
	Vor Umstellung	Nach Umstellung		
1	Tac MPA	Tac Eve	4-6	A1
2	CyA MPA	CyA Eve	4-5	A2
3	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
4	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
5	Tac MPA	Tac Eve	5	A1
6	Tac MPA	Tac Eve	4-6	A1
7	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
8	Tac MPA	Tac Eve	3	A1
9	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
10	Tac MPA	Tac Eve	4	A1
11	Tac AZA	Eve-Mono	4-5	B1
12	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
13	Tac MPA	Tac Eve	4-6	A1
14	Tac MPA	Tac Eve	5-6	A1
15	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
16	Tac-Mono	MPA Eve	5-8	B2
17	Tac MPA	Tac Eve	3-6	A1
18	Tac AZA	Eve-Mono	4-6	B1
19	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
20	Tac MPA	Tac Eve	4-6	A1
21	Tac MPA	Tac Eve	6-8	A1

22	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
23	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
24	CyA MPA	CyA Eve	4-5	A2
25	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
26	Tac MPA	Tac Eve	*	A1
27	Tac AZA	Tac Eve	4-5	A1
28	Tac MPA	MPA Eve	5-8	B2
29	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
30	Tac MPA	Tac Eve	4	A1
31	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
32	Tac AZA	Tac Eve	3-4	A1
33	Tac MPA	Tac Eve	4-5	A1
34	Tac MPA	Tac Eve	5-6	A1
35	Tac-Mono	Eve-Mono	4-6	B1
36	Tac-Mono	Eve-Mono	5-7	B1

AZA = Azathioprin | CyA = Cyclosporin A | Eve = Everolimus | MPA = Mycophenolsäure | Tac = Tacrolimus
Mono = Monotherapie

(*) Eve-Einnahme von nur 12 Tagen ohne Spiegelbestimmung innerhalb der kurzen Zeit

1.5 Methoden

1.5.1 Datenerfassung und Statistik

Die für die Studie verwendeten Daten stammen von zurückliegenden Routineuntersuchungen. Die verwendeten Daten wurden zu bestimmten Zeitpunkten aus Patientenakten, Arztbriefen, Untersuchungsbefunden (z.B. Herzkatheterbefund) und im Klinikportal gespeicherten Laborwerten herausgesucht. Es erfolgte eine Erfassung in Form einer wissenschaftlichen Datenbank mit anschließender Auswertung. Endzeitpunkt der in der Studie verwendeten Parameter und Laborwerte war der 31.07.2013. Eine Ausnahme bildeten Herzkatheterbefunde. Diese wurden bis zum 30.6.2014 berücksichtigt, da Kontrollaufnahmen nur in gewissen zeitlichen Abständen, je nach Befund des vorherigen Herzkatheterbefundes, stattfanden und teilweise den Studienendzeitpunkt überschritten.[1]

Folgende Zeitpunkte dienten zur Orientierung der Datensammlung:

t0 = vor bzw. Tag der Umstellung t2 = 12 Monate nach t0 t4 = 48 Monate nach t0
t1 = 6 Monate nach t0 t3 = 24 Monate nach t0

Zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden die Werte in einem Bereich von ± 35 Tagen erfasst, um Schwankungen leicht beeinflussbarer Werte ausgleichen zu können.

Als einzige Ausnahme gilt der Zeitpunkt vor Umstellung. Hier wurde ein Intervall von minus 35 Tagen und von plus 2 Tagen festgelegt. Dies sollte verhindern, dass zum Umstellungszeitpunkt Werte, die schon unter Einfluss von Eve standen mit in die Auswertung einbezogen werden.

Während der Datenerfassung stellte sich heraus, dass bei manchen Patienten durch die teilweise zusätzliche heimatnahe medizinische Betreuung nicht alle Parameter erhoben worden waren. So reduzierte sich die Patientenanzahl bei einigen Fragestellungen stark. Eine statistische Auswertung schien deshalb nicht sinnvoll und wurde durch eine deskriptive Ergebnisdarstellung ersetzt.

Aufgrund der unterschiedlichen und teilweise sehr geringen Patientenanzahl in den vier Hauptgruppen war ein Vergleich zwischen den Hauptgruppen kaum möglich. Daher wurden lediglich Vorher-/ Nachhervergleiche innerhalb einer Gruppe durchgeführt und erkennbare Tendenzen zwischen den Hauptgruppen beschrieben.

1.5.2 Untersuchte Parameter und Auswertung

Folgende Parameter und Themen wurden bearbeitet und ausgewertet:

- Indikation zur Umstellung
- Blutzucker
- Lipidstoffwechsel: Cholesterin (Chol), Triglyceride (TG), HDL und LDL
- Cytomegalievirus (CMV)
- Post-transplant lymphoproliferative Disorder (PTLD)
- Akute Abstoßungen
- Cardiac allograft Vasculopathie (CAV)
- Kreatinin-Clearance (Krea-CI)
- Abbruch einer Eve-Einnahme

Indikation zur Umstellung. Anhand der Patientenakten wurde bei allen 36 Patienten die Indikation, die zu einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie geführt hat, herausgesucht und die Häufigkeiten der einzelnen Indikationen ermittelt.

Blutzucker und Lipidstoffwechsel. Aus klinikinternen Laborbefunden wurden die Werte jedes einzelnen Patienten nach dem oben erwähnten Schema (± 35 Tage) in mg/dl erfasst. Pro Zeitpunkt wurde aus den dazugehörigen Werten ein Mittelwert gebildet. Die Mittelwerte gruppengleicher Patienten wurden zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ebenfalls gemittelt und ein Gruppenmittelwert gebildet. Mit den Gruppenmittelwerten (t1, t2, t3, t4) wurde ein Vergleich mit dem dazugehörigen Basismittelwert (t0) angestellt. Zusätzlich wurden die Veränderungen (Zu- bzw. Abnahme) der Gruppenmittelwerte in Bezug auf den Basiswert t0 in Prozent berechnet (t0-t1, t0-t2, t0-t3, t0-t4). Zudem wurde die prozentuale Veränderung jedes Einzelnen anhand der errechneten Einzelmittelwerte ermittelt. Neben der Entwicklung der Werte im Allgemeinen wurden auch Veränderungen in Bezug auf die Normwerte betrachtet. Nach der Leitlinie der Diabetesgesellschaft wurde ein Nüchternblutzucker von unter 100 mg/dl als Normwert angesehen und beim Thema Lipidstoffwechsel wurde sich auf einen LDL-Cholesterin-Grenzwert von 100mg/dl bezogen.

Beim Thema Blutzucker wurden zusätzlich die Patienten, die wegen einer Diabetesentwicklung unter Vortherapie umgestellt worden sind, genauer betrachtet. Es wurde die Entwicklung der Blutzuckerwerte und der HbA1c-Werte (glykosiliertes Hämoglobin 1c) unter Eve-Einfluss analysiert. Hier ist anzumerken, dass anhand der Laborbefunde kein sicherer Rückschluss auf eine Nüchternblutabnahme gezogen werden konnte, aber bei

der Auswertung davon ausgegangen wurde, da die Patienten in der Regel nüchtern zur Blutabnahme einbestellt wurden. Eine HbA1c Beurteilung aller Teilnehmer war bei zu wenig erhebaren Parametern an den Zielzeitpunkten nicht möglich.

CMV. Es wurde der CMV-Status vor Umstellung mit dem nach Umstellung verglichen. Patienten galten als positiv, wenn eine positive CMV-PCR (Ploymerase chain reaction) im Serum nachgewiesen wurde[1]. Außerdem wurde der CMV-Status des Spenders und des Empfängers vor TX mit gegebenenfalls durchgeführter Therapie ermittelt und bei der Auswertung berücksichtigt.

PTLD. Einerseits wurde der Frage nachgegangen unter welchen immunsuppressiven Therapieschemata eine histologisch gesicherte PTLD aufgetreten ist. Andererseits wurde die Anzahl der PTLDs vor Umstellung mit der Anzahl nach Einführung von Eve verglichen. Ergänzend wurden die Patienten, die eine PTLD als Umstellungsgrund hatten bezüglich des sich anschließenden Krankheitsverlaufes unter Eve genauer betrachtet.

Akute Abstoßung. Es wurde untersucht unter welcher Kombination von Immunsuppressiva akute Abstoßungen auftraten und ein Vergleich zwischen der Anzahl von Abstoßungen vor Umstellung und nach Umstellung auf Eve angestellt. Anhaltspunkte für die behandelnden Ärzte für den Verdacht einer Abstoßungsreaktion waren klinische Korrelate wie Leistungsminderung, Luftnot, Ödeme, Temperaturanstieg/Fieber, oder Herzrhythmusstörungen[1]. Die endgültige Diagnose lieferte ein Gewebebiopsie-Nachweis der Abstoßung oder der Einsatz einer Kortisonstoßtherapie aufgrund der klinischen Befunde. Routinemäßige Biopsien wurden allerdings nicht durchgeführt.[1]

Nierenfunktion. Zur Beurteilung der Nierenfunktion, wurde die Entwicklung der Kreatinin-Clearance (Krea-CI) betrachtet. Dazu wurden aus klinikinternen Laborbefunden die Kreatininwerte jedes einzelnen Patienten nach dem oben erwähnten Schema (± 35 Tage) in mg/dl erfasst.[1]

Anschließend nach dem gleichen Prinzip wie Blutzucker und Lipidwerte (s.o.) gemittelt und für die Ermittlung der Krea-CI verwendet. Die Krea-CI wurde bei allen teilnehmenden Patienten mittels der Formel nach Schwartz (Glomeruläre Filtrationsrate=GFR= $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = \text{Körperlänge (cm)} / \text{Plasmakreatinin (mg/dl)} \times f$) [109] berechnet. Der Faktor f wurde je nach Alter angepasst. Für Kinder und weibliche Jugendliche wurde $f = 0,55$ und für männliche Jugendliche ab 13 Jahren $f = 0,7$ verwendet. Benötigte Körpergrößen und Alter wurden aus Patientenakten ermittelt. Fehlende Körpergrößen wurden

anhand von altersentsprechenden Perzentilenkurven ermittelt. Aus den Krea-Cl-Mittelwerten gruppengleicher Patienten wurden zu den unterschiedlichen Zeitpunkten Gruppenmittelwerte gebildet und aus den Ergebnissen ein Vergleich mit dem jeweiligen Basiswert (t_0) angestellt. Die in der späteren Auswertung angegebenen prozentualen Veränderungen wurden nach dem gleichen Prinzip wie die prozentualen Veränderungen bei den Parametern Blutzucker und Lipidwerte (s.o.) berechnet. Neben der Entwicklung der Werte im Allgemeinen wurden auch Veränderungen in Bezug auf eine uneingeschränkte Nierenfunktion betrachtet. Als uneingeschränkt wurde eine Krea-Cl von über $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ angenommen. Orientiert wurde sich an den Informationen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie [110].

Entwicklung einer Cardiac allograft Vaskulopathie. Hier wurden aus IVUS-/OCT-Untersuchungen gewonnene Vorbefunde vor Umstellung mit Kontrollbefunden nach Umstellung verglichen. Die CAV wurde hier entsprechend der Stanford Klassifikation eingeteilt.

Abbruch der Eve-Einnahme. Um festzustellen welche Gründe zu einem Abbruch von Eve führten, wurden die Patienten bei denen eine vorzeitige Beendigung der Eve-Einnahme erfolgte dezidiert analysiert. Es wurde die tatsächliche Einnahmedauer erfasst, der Abbruchgrund und der letzte Eve-Spiegel direkt vor Abbruch. Außerdem wurden die letzten 6 gemessenen Eve-Spiegel vor Abbruch gemittelt und mit dem angedachten Zielspiegelbereich verglichen. Zusätzlich wurde das Verhalten des Abbruchgrundes nach Absetzen von Eve analysiert (gab es eine Verbesserung, keine Veränderung oder sogar Verschlechterung). Als weiterer Punkt wurde untersucht, ob ein zweiter Versuch mit Eve stattfand und wie dessen Entwicklung war.

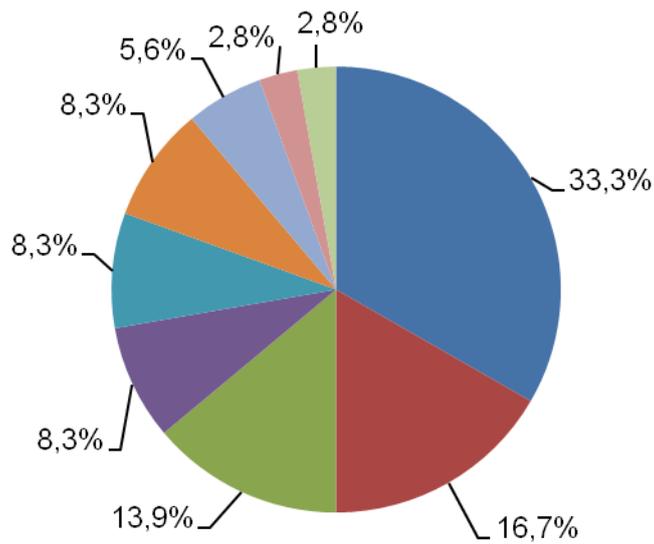
Ergebnisse

1.6 Indikation zur Umstellung

Mit 33,3 % war die häufigste Indikation, die zu einer Umstellung auf Eve als Therapiebaustein führte in zwölf Fällen eine CAV. Mittels IVUS konnten elf davon diagnostisch gesichert werden und es fand sich bei ST-Hebungen ein klinischer Verdacht auf in der Ergometrie. Gefolgt von der Niereninsuffizienz (n=6) an zweiter Stelle. In absteigender Reihenfolge zählten Diarrhö (n=5), ein sich unter der Immunsuppression entwickelnder Diabetes (n=3), eine PTLD (n=3), Blutbildveränderungen (n=1 Anämie, n=1 Leukopenie), Colitis (n=1) und eine Umstellung wegen der Studienlage (n=1) zu den Gründen für eine Therapieumstellung. Mehrfache Umstellungsindikationen fanden sich bei drei Patienten.[1]

Einer davon anlässlich einer CAV und Niereninsuffizienz, ein Patient wegen Niereninsuffizienz und Diarrhö und der dritte infolge einer Niereninsuffizienz und rezidivierenden EBV-Parotitiden.

Abbildung 06 zeigt die genauen Häufigkeiten der Umstellungsindikationen.



- Cardiac allograft Caskulopathie
- Niereninsuffizienz
- Diarrhö
- Diabetes
- PTLD
- mehrfache Gründe (CAV/NI; NI/Diarrhö; NI/ rezidivierende EBV-Parotitiden)
- Blutbildveränderung
- Colitis
- Studienlage

Abbildung 06: Verteilung der Indikationen zur Umstellung auf Eve
 (in Anlehnung an Grimm et al., 2020) [1]

1.7 Vergleich der Blutzuckerparameter

Bei 21 Patienten konnte das Verhalten der Blutzuckerwerte nach Umstellung auf Eve analysiert werden. Zusätzlich wurden 3 Patienten, die einen Posttransplantationsdiabetes unter Vortherapie entwickelt hatten, genauer betrachtet. Herausgenommen mussten Patienten ohne Werte zu den Zielzeitpunkten werden, ebenso Patienten mit einer Eve-Einnahmedauer von weniger als 0,5 Jahre.

1.7.1 Verhalten der Blutzuckerparameter aller Patienten

Gruppe A (Eve + CNI)

In **Gruppe A1** wurden 15 Patienten betrachtet. Alle bekamen nach Umstellung eine Kombination aus Tac und Eve. Davor wurden 13 mit Tac und MPA behandelt und 2 erhielten eine Basisimmunsuppression bestehend aus Tac und AZA. Bei 14 Patienten (Nr. 1, 4-7, 9, 13, 14, 21, 25, 27, 30, 31, 33) wurde der Blutzucker vor Umstellung mit den Werten nach 6 Monaten (t0 zu t1) verglichen. Vier dieser Patienten (Nr. 6, 21, 30, 33) und Patient 32 (hier gab es keinen Wert zu t(1)) lieferten zusätzlich einen Verlauf über ein Jahr und zwei (Nr. 1 und 14) einen Verlauf über eine Zeit von zwei Jahren.

Bei Patienten, die nach einem halben Jahr betrachtet wurden, lag der gemittelte Glukosewert zu t0 bei $103,5 \pm 29,8$ mg/dl (range: 69,0-191,5). Im Vergleich dazu war er zu t1 (nach 6 Monaten) $105,7 \pm 32,0$ mg/dl (range: 70,0-183,0), es kam also unter den 14 Patienten zu einem Anstieg um 2,1 % (range: -34,1 % bis +69,4 %). Die Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen zeigte einen Anstieg um 4,2 % (range: -34,1 % bis +69,4 %) auf. Zustande kommend durch vereinzelte relativ große prozentuale Änderungen der Vergleichswerte von einzelnen Patienten. Sechs Patienten (42,9 %) zeigten ansteigende Werte, mit einem mittleren Anstieg von 37,3 % (range: 1,1 % - 69,4 %). Davon lagen vier Patienten vor Umstellung im Normbereich mit einem Wert unter 100mg/dl und zwei oberhalb dieses Grenzwertes. Von den vier Patienten stiegen nach Umstellung zwei Patienten über 100mg/dl an. Acht Patienten (57,1 %) hatten fallende Werte (mittlerer Abfall 12,0 %; range: 1,8 % bis 34,1 %). Von diesen lagen vorher fünf oberhalb des Normbereiches. Nach Umstellung war bei zwei Patienten dieser fünf ein Abfall unter die 100mg/dl Grenze sichtbar.

In **Gruppe A2** konnte lediglich ein Patient (Nr. 24) analysiert werden. Nach einer halbjährigen Einnahme von Eve und CyA zeigte dieser Patient um 11,9 % höhere Werte als

zu t0 (t0 71,5 mg/dl; t1 80,0 mg/dl). In Abbildung 07 werden die prozentualen Änderungen der einzelnen Patienten dargestellt. Patienten der Gruppe A1 sind blau gekennzeichnet und Patienten der Gruppe A2 orange. Die rote durchgezogene Linie markiert die 0 % Linie.

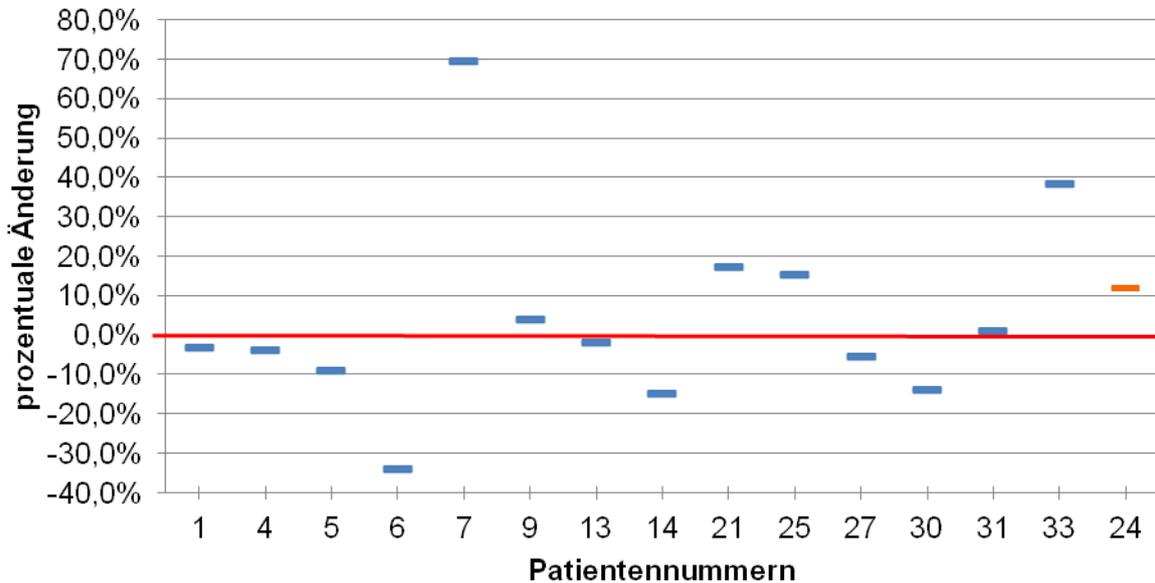


Abbildung 07: Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 1, 4-7, 9,13, 14, 21, 24, 25, 30 ,31, 33, unter CNI-haltigem Therapieschema; 6 Monate nach Umstellung
 blaue Balken: Gruppe A1 | oranger Blaken: Gruppe A2
 rote Linie: 0 % (keine Veränderung)

Die Änderung von Patient 7 erschien im Vergleich zu den anderen sehr hoch und wurde mittels Interquartilsabstandsberechnung als Ausreißer identifiziert. Durch seine positive prozentuale Änderung von 69,4 % hat er großen Einfluss auf das Gesamtergebnis und wurde deshalb aus der Wertung herausgenommen. Ohne ihn liegt der Mittelwert der Blutzuckerwerte zu t0 bei $103,2 \pm 31,0$ mg/dl (range: 69,0-191,5) und im Vergleich dazu der Wert zu t1 bei $99,8 \pm 24,0$ (range: 70,0-165,0). Also um 3,2 % (range: -34,1 % bis +38,5 %) niedriger. Bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen um 0,8 % (range: -34,1 % bis +38,5 %) niedriger. Wie hier ersichtlich wird kommt es ohne ihn zu einer leichten Verbesserung der Werte nach Umstellung anstatt zu einer Verschlechterung.

Wie sich der mittlere Blutzucker der einzelnen Patienten in Bezug auf den Normwert (Obergrenze 100 mg/dl; nach Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft) nach einem halben Jahr Eve-Einnahme verhielt zeigt Abbildung 08. Die rote Linie stellt die Ober-

grenze von 100mg/dl des Glukosenormwertes dar. Patienten aus Gruppe A1 sind anhand von blauen Balken (= mittlere Glukosewerte vor Umstellung) und grünen Balken (= mittlere Werte 6 Monate nach Umstellung) gekennzeichnet. Patient 24 aus Gruppe A2 ist mittels orangenem und lila Balken dargestellt.

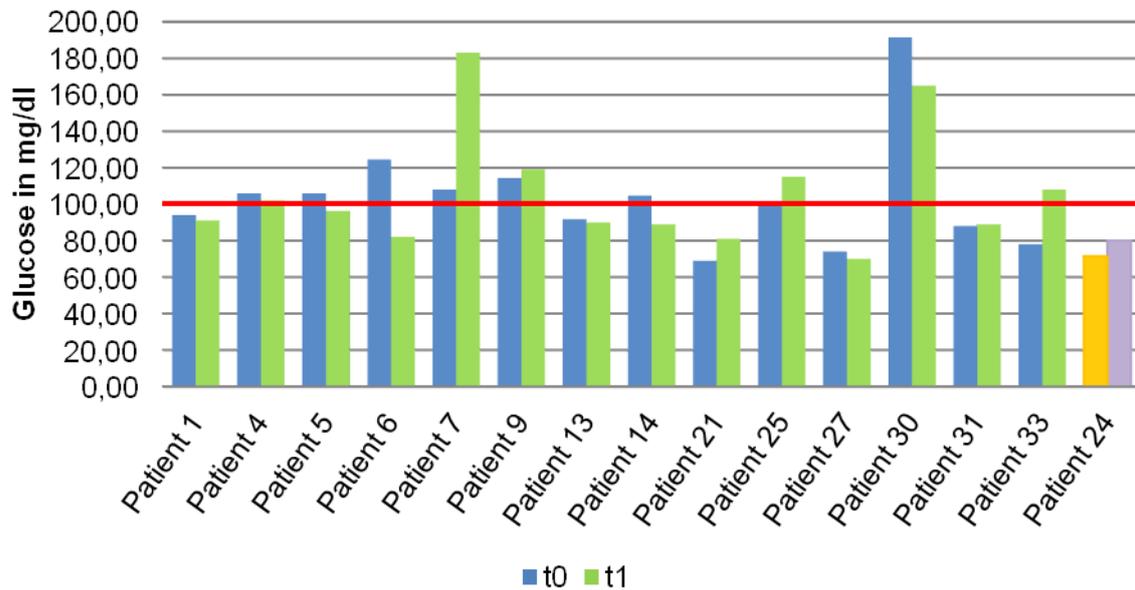


Abbildung 08: Entwicklung der Glukosewerte in Bezug auf den Normwert; Gruppe A

t0 = vor bzw. zum Zeitpunkt der Umstellung | t1 = 6 Monate nach Umstellung
rote Linie = 100 mg/dl (Obergrenze des Glukosenormwertes)
(Patient 24: Gruppe A2, Darstellung in dieser Grafik als einziger Teilnehmer seiner Gruppe)

Bei 50,0 % (n=7) der Patienten (Gruppe A1) lag vor Umstellung der mittlere Blutzucker im Normbereich. Davon stiegen nach Umstellung zwei über 100 mg/dl an. Der mittlere Blutzucker der anderen Hälfte (n=7) lag über der Normgrenze. Drei von diesen entwickelten nach Umstellung normwertige Werte, der Rest nicht. Nummer 7 weist einen deutlichen Anstieg von 69,4 % auf. Patient Nummer 4 lag nach einem Abfall von 3,8 % mit einem Blutzucker von 102mg/dl nur noch knapp über dem Normwert. Der Blutzucker zu t1 bei Nummer 30 war mit 165mg/dl deutlich erhöht, aber dennoch im Vergleich zum Ausgangswert um 13,8 % niedriger. Nummer 24 aus Gruppe A2 hatte trotz Werteanstieg vor und nach Umstellung einen im Normbereich liegenden mittleren Blutzucker.

Fünf Patienten konnten über ein Jahr betrachtet werden und zeigten in Bezug auf t0 eine Verbesserung der Werte. Zu t0 lag der mittlere Glukosewert der Probanden bei 111,6 ± 49,4 mg/dl (range: 69,0-191,5) und der Wert zu t2, also ein Jahr später, nahm er einen um 13,6 % (range: -37,3 % bis +35,9 %) niedrigeren Wert von 96,4 ± 27,4 mg/dl (range:

75,0-140) an. Bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen lag eine Erniedrigung im Mittel um 6,6 % (range: -37,3 % bis +35,9 %) vor. Von den fünf Patienten zeigten im Vergleich t0 zu t2 drei Teilnehmer niedrigere Werte mit einer mittleren prozentualen Abnahme von 26,3 % (range: -10,5 % bis -37,3 %). Bei zwei Patienten waren beim Vergleich t0 zu t2 höhere Werte sichtbar (Patient 21: +5,9 %; Patient 33: +35,9 %). Wie sich die Werte im Verlauf verhalten zeigt Abbildung 09 (ohne Patient 32, da hier kein t1-Wert vorliegt).

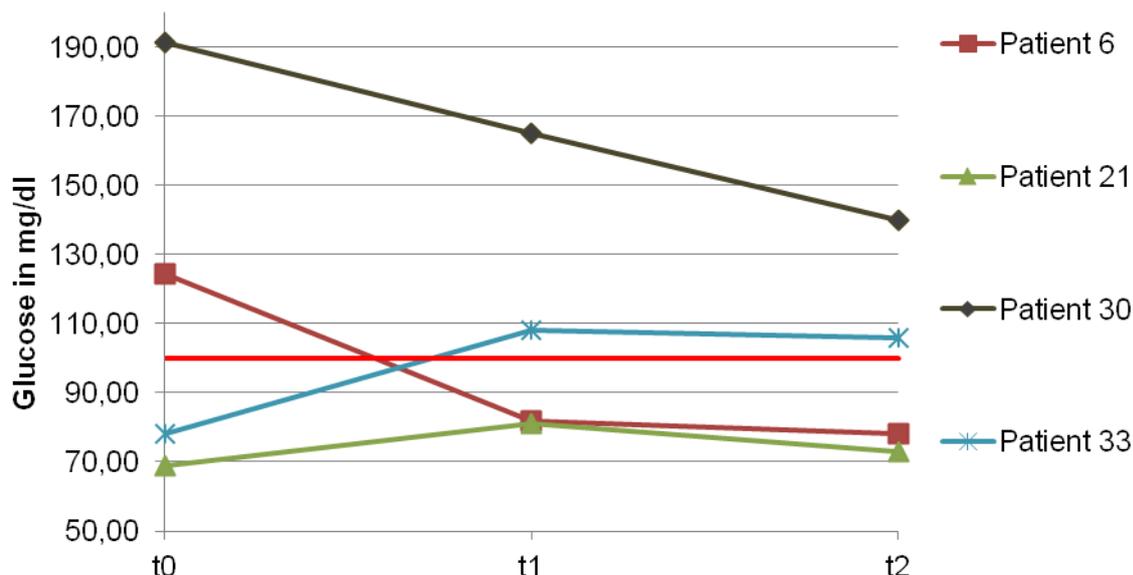


Abbildung 09: Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 6, 21, 30, 33 bei einjähriger Eve-Einnahme; in Bezug auf den Normwert

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten, t2 = nach 1 Jahr
rote Linie = 100 mg/dl (Obergrenze des Glukosenormwertes)

Zwei Patienten (Nr. 6 und 30) zeigten sowohl nach einem halben Jahr als auch nach einem Jahr Eve-Einnahme einen Abfall der Werte. Patient 21 und 33 haben nach sechs Monaten höhere Werte als zum Zeitpunkt t0. Bei beiden fallen die Werte nach einem weiteren halben Jahr im Vergleich zu t1 ab, liegen aber noch höher als zum Zeitpunkt t0. In Bezug auf den Glukose-Normwert lagen zwei Patienten (Nr. 21 und 33) vor Umstellung unter und zwei (Nr. 6 und 30) über der 100mg/dl Grenze. Von den beiden, die unter dem Grenzwert lagen blieb einer (Nr. 21) trotz schwankendem Verlauf unter dieser Grenze, wohingegen der andere (Nr. 33) nach einem halben Jahr die Grenze überschritt und trotz Absinken der Werte nicht mehr unter diesen Wert sank. Unter den beiden Patienten die einen mittleren Glukosewert größer als 100mg/dl hatten, sank einer (Nr. 6) unter die Grenze und überschritt diese nicht mehr. Und bei Patient 30 lagen beide Werte, trotz fallender Tendenz, über dem Normwert des Nüchternblutzuckers.

Die Patienten Nummer 1 und 14 nahmen nach drei Jahren noch Eve ein und zeigten im Vergleich zu t0 einmal einen Abfall des Wertes um 1,6 % (Nr. 14) und einmal einen Anstieg um 18,6 % (Nr. 1). Beide hatten nach drei Jahren über dem Normwert liegende Blutzuckerwerte, wobei Nummer 1 anfangs bei t0 einen Blutzuckerwert im Normbereich hatte (t0: 94,0 mg/dl) und Nummer 14 bei Umstellung mit 104,67 mg/dl bereits oberhalb des Normwertes lag. Patient 14 überschritt mit einem Wert von 103,0 mg/dl nach 3 Jahren die Normgrenze nur knapp und Patient 1 lag mit einem Blutzucker von 111,4 mg/dl ebenfalls gering über der Normgrenze.

Gruppe B: (Eve ohne CNI)

Fünf der teilnehmenden CNI-frei Behandelten (n=6) konnten analysiert werden. Der sechste CNI-freie Fall (Nr. 35) wurde bei zu kurzer Eve-Einnahme nicht mit einbezogen.

Aus **Gruppe B1** konnten drei Patienten (Nr. 11, 18, 36) betrachtet werden. Nach Umstellung erhielten alle eine Eve-Monotherapie. Vor Umstellung bekamen Nummer 11 und 18 Tac und AZA und Nummer 36 Tac-Mono. Insgesamt zeigten diese nach 6 Monaten (t0-t1) Eve-Einnahme eine Zunahme der Werte um 2,2 % (range: -10,4 % bis +23,3 %). Bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen einen Anstieg der Werte um 3,5 % (range: -10,4 % bis +23,3 %). Zu t0 lag der mittlere Blutzucker bei $82,7 \pm 10,0$ mg/dl (range: 73-93) und zum Zeitpunkt t1 bei $84,4 \pm 5,1$ mg/dl (range: 80-90). Patient 11 zeigte einen um 23,3 % höheren Wert als zu t0 und die Patienten 18 und 36 um 2,4 % und 10,4 % niedrigere Werte als zu t0, was in Abbildung 10 dargestellt ist. Patient 18 zeigte nach 2 Jahren Eve-Einnahme einen um 11,0 % höheren Wert als zu t0. Dieser war auch höher als der zum Zeitpunkt t1. (Abbildung 11)

Patient 36 wurde über ein Jahr beobachtet und zeigte im Verlauf einen gleichbleibenden Glukosewert. (Abbildung 11)

Aus **Gruppe B2** konnten zwei Patienten analysiert werden. Patient Nummer 16, der vor Umstellung eine Basisimmunsuppression bestehend aus Tac bekam, zeigte nach einem Jahr Eve-Einnahme einen um 27,9 % höheren Wert im Vergleich zu t0 (t0: 86,0 mg/dl; t2: 111,0 mg/dl). Nach einem weiteren Jahr sank dieser zwar um 16,2 % auf 93,0 mg/dl, war aber im Vergleich zum Wert vor Umstellung noch um 8,1 % erhöht. Im vierten Eve-Einnahme-Jahr kam es weiterhin zu einer Reduktion des mittleren Blutzuckers um 2,6 %, mit einem Wert von 91,0 mg/dl, damit lag er aber dennoch über dem Blutzuckerwert zum Zeitpunkt t0. Ein Halbjahresvergleich konnte aufgrund fehlender Werte nicht durchgeführt werden.

Patient Nummer 28 lässt einen durchgängigen 2 Jahres Vergleich zu. Vor Umstellung lag dessen mittlerer Glukosewert bei 95,6 mg/dl, nach einem halben Jahr war dieser um 5,0 % niedriger (t1: 91,0 mg/dl). Im weiteren Verlauf ist nach einem Jahr Eve-Einnahme eine weitere Abnahme um 3,4 % auf 88,0 mg/dl sichtbar. Im Vergleich zum Wert vor Umstellung war der t2-Wert um 8,1 % niedriger. Nach vier Jahren kam es allerdings zu einem leichten Anstieg des Glukosewertes von 9,1 % auf 96,0 mg/dl im Vergleich zum Vorjahr. Vergleicht man den t4 Wert mit dem vor Umstellung ist es ein Plus von 0,3 %.

In der Gesamtschau der Gruppe B1 und B2 ist festzustellen, dass trotz schwankender Blutzuckerwerte gerade mal ein Patient (Nr. 16) zwischenzeitlich die Normgrenze übersteigt. Alle anderen liegen sowohl vor als auch nach Umstellung im Normbereich. Die Verläufe werden in Abbildung 11 grafisch dargestellt.



Abbildung 10: Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 11, 18, 28, 36 mit CNI-freier Therapie; 6 Monate nach Umstellung
 exklusive Patient 16 | rote Linie = 0 % (keine Veränderung)

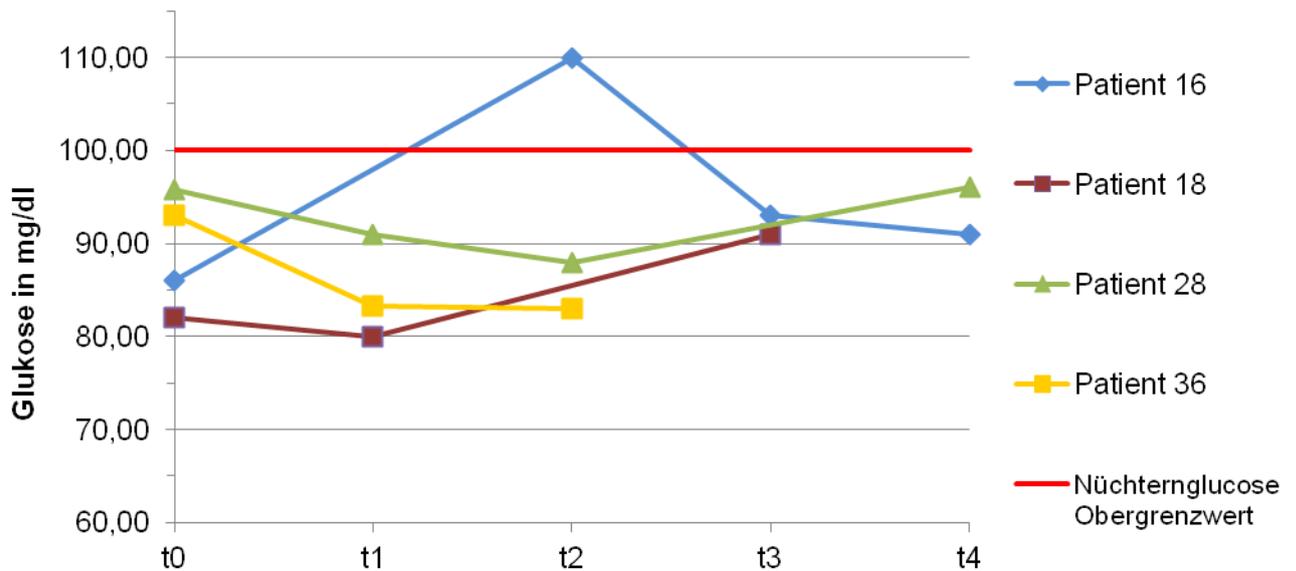


Abbildung 11: Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 16, 18, 28, 36 mit CNI-freier Therapie; in Bezug auf den Normwert

exklusive Patient 11 | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten
 t2 = nach 1 Jahr | t3 = nach 2 Jahren | t4 = nach 4 Jahren
 rote Linie = 100mg/dl (Obergrenze des Glukosenormwertes)

Vergleich der CNI-haltigen und CNI-freien Patienten:

Beim Vergleich (siehe Abbildung 12) des Blutzuckerhaltens zwischen Patienten (n=16), die nach Umstellung Eve in Kombination mit einem CNI erhielten und Patienten (n=5; ohne Nr.35), die CNI-frei behandelt wurden, war kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar. Unter Ausschluss von Patienten mit extremer Abweichung blieben 6 Monate nach Umstellung die Werte in der CNI-freien Gruppe im Mittel stabil ($86,0 \pm 9,0$ vs. $86,1 \pm 5,3$ mg/dl), wohingegen es in der CNI Gruppe zu einer geringen Abnahme kam ($100,5 \pm 29,9$ vs. $98,4 \pm 23,6$ mg/dl). Nach einer Einnahmedauer von 2 Jahren zeigten beide Gruppen einen ähnlich starken Anstieg der Blutzuckerwerte im Vergleich zum Ausgangswert t0. Lediglich beim Vergleich der Zeitpunkte t0 zu t2 war bei Patienten, die zusätzlich zu Eve einen CNI erhielten, eine Abnahme der Blutzuckerwerte sichtbar, wogegen die Patienten unter CNI-freier Therapie eine geringe Erhöhung zeigten (CNI: $100,5 \pm 29,9$ vs. $96,4 \pm 27,4$; CNI-frei $86,0 \pm 9,0$ vs. $93,6 \pm 14,4$ mg/dl). Betrachtet man die Daten in Bezug auf den Glukosenormwert ist festzustellen, dass sowohl im Mittel als auch die einzelnen Patienten der CNI-freien Gruppe sowohl vor als auch zu jedem Zeitpunkt nach Umstellung unter dem Grenzwert von 100mg/dl blieben. Patienten mit einer Beibehaltung der CNI-Einnahme lagen im Mittel vor und nach Umstellung wesentlich näher am Grenzwert. Einzeln betrachtet zeigen neun Patienten vor Umstellung Blutzuckerwerte von weniger als 100 mg/dl, davon blieben nach einem halben Jahr Eve sieben unter dieser Grenze und lediglich zwei überschritten diese. Die an-

deren sieben Patienten lagen mit ihren Werten über dem Normwert von 100 mg/dl. Nach Umstellung zeigten drei Patienten einen Abfall unter diese Grenze und vier blieben darüber.

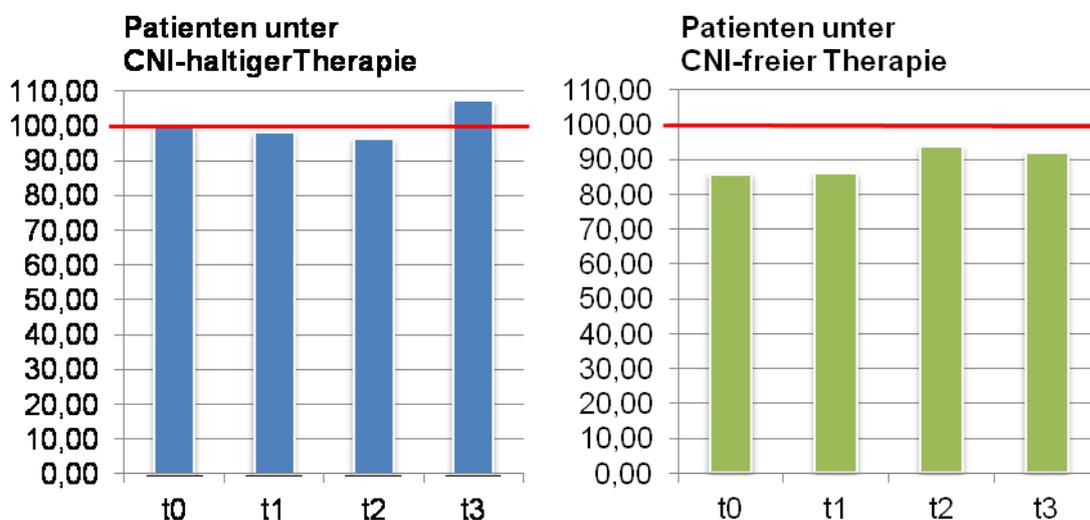


Abbildung 12: Vergleich der Glukosewerte; CNI-haltig versus CNI-freie Therapie
rote Linie = 100mg/dl (Obergrenze des Glukosenormwertes)

1.7.2 Verhalten der Blutzuckerparameter von Patienten mit Umstellungsgrund: medikamentös-toxisch induzierter Diabetes

Drei Patienten (Nr. 5, 6 und 30) bildeten unter der Vortherapie eine diabetische Stoffwechsellage aus und wurden daher auf eine Therapie mit Eve umgestellt.

Nummer 5 hatte eine grenzwertige Glukosetoleranz (auffälliger 2 Stunden Wert beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT) und Nummer 6 und 30 hatten einen den Normwert überschreitenden HbA1c-Wert (HbA1c > 6,5 %). Alle drei waren weiblich und wurden vor Umstellung mit Tac und MPA behandelt. Nach Therapieänderung wurde MPA durch Eve ersetzt und der Zielspiegel von Tac bei Nummer 5 um 28,6 %, um 30,8 % bei Nummer 6 und um 46,6 % bei Nummer 30 reduziert.

Als zusätzliche Medikamente erhielten alle ein Statin und blutdruckwirksame Medikamente. Im Folgenden werden die drei Patienten im Einzelnen betrachtet.

Patient 5. Bei Betrachtung der Serum-Glukosewerte war eine Abnahme um 3,8 % im Vergleich von t0 zu t1 sichtbar. Der Vergleich der HbA1c-Werte zu t0 und t1 zeigte hingegen einen leichten Anstieg um 2,7 %, wobei diese immer im Normbereich lagen.

Die sich unter Tac und MPA entwickelnde Glukosetoleranzstörung konnte durch eine Ernährungs- und Lebensstilveränderung im Zeitraum vor Therapieumstellung nicht ver-

bessert werden. Die Umstellung auf Tac und Eve, eine fortgeführte Ernährungsberatung und der Einsatz von Metformin (Beginn ca. vier Wochen vor Eve-Einsatz) lieferte acht Wochen nach Umstellung einen normwertigen Zweistundenwert im OGTT.

Patient 6. Die Betrachtung der Serum-Glukosewerte ergab, dass ein halbes Jahr nach Umstellung (t1) der Wert im Vergleich zum Zeitpunkt t0 um 34,1 % gesunken war. Der Vergleich t0 mit dem Glukosewert t2 liefert ebenso einen Abfall. Er betrug 37,3 % und der Vergleich t2-t1 zeigte einen um 3,2 % niedrigeren Wert.

Die HbA1c-Werte verhielten sich ähnlich. Ein halbes Jahr nach Umstellung war ein Abfall um 25,8 % feststellbar. Mit einem Wert von 6,8 % lag dieser noch knapp über dem Normbereich. Der Vergleich der Zeitpunkte t0 und t2 zeigte einen Abfall um 8,8 % auf. Allerdings ist feststellbar, dass der HbA1c-Wert zu t2 höher (23,0 %) als zum Zeitpunkt t1 war, aber trotzdem noch unter dem Wert zu t0 lag. Der t2 Wert lag weiterhin über dem Normwert.

Die Patientin wurde nach Umstellung auf Tac und Eve zusätzlich noch mit Metformin behandelt und reduzierte ihr Gewicht, welches im Verlauf wieder zunahm und ein Grund für den Anstieg des HbA1c-Wertes sein könnte.

Patient 30. Ein halbes Jahr nach Umstellung war der Glukosewert um 13,8 % niedriger als zu t0. Der Vergleich t0 und t2 lieferte einen um 26,9 % gesunkenen Wert. Die Gegenüberstellung der Werte zu den Zeitpunkten t1 und t2 zeigte ebenfalls einen Abfall von 15,2 %.

Die Analyse der HbA1c-Werte zeigte ein ähnliches Verhalten wie die des Patienten 6. Ein halbes Jahr nach Umstellung ist der HbA1c-Wert um 21,5 % gesunken. Der Vergleich der Zeitpunkte t0 und t2 zeigte eine Abnahme um 5,1 %. Allerdings kam es im Vergleich von t2 und t1 zu einer Zunahme um 21,0 %. Dennoch lag der HbA1c unter dem zum Zeitpunkt t0.

Diese Patientin erhielt sowohl vor als auch nach Umstellung eine Insulin- und Metformintherapie, wobei beides nach Umstellung in gesteigerter Dosis gegeben wurde.

Kurzzusammenfassung Patient 5, 6 und 30

Es ist ein ähnlicher Verlauf der Blutzuckerparameter bei diesen Patientinnen nach Umstellung auf Eve zu sehen. Siehe Abbildung 13.

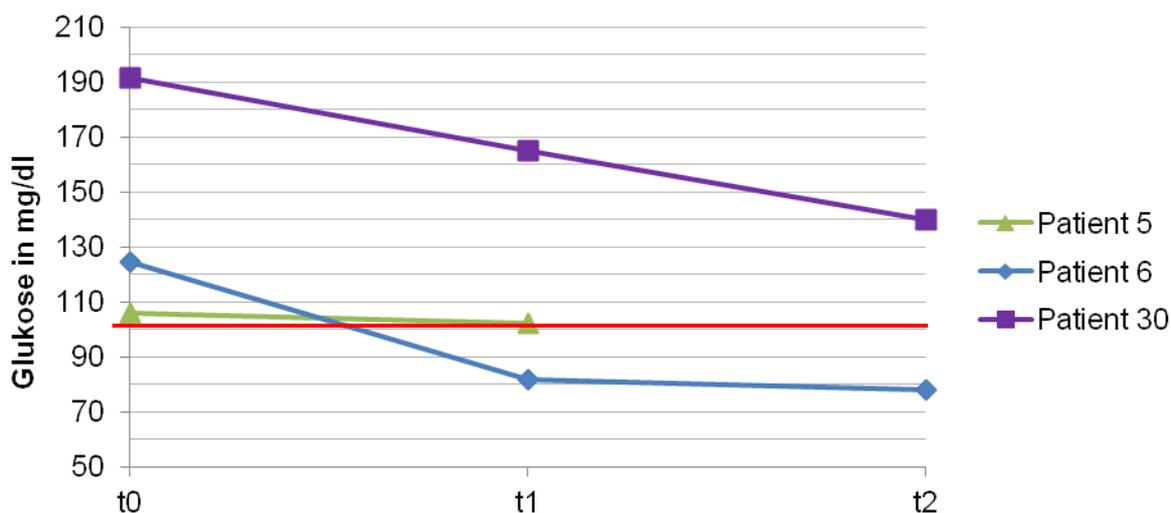


Abbildung 13: Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 5, 6 und 30

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr
rote Linie = 100mg/dl (Obergrenze des Glukosenormwertes)

Bei allen Patienten waren die Glukosewerte ein halbes Jahr und ein Jahr (ohne Nr. 5, da kein t2 Wert) nach Umstellung niedriger als vor Einführung von Eve.

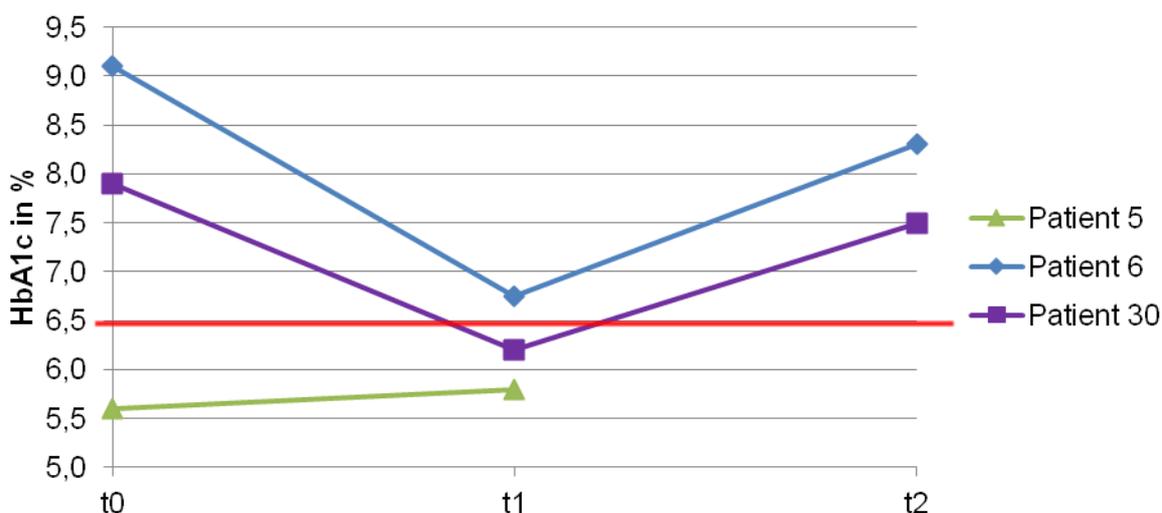


Abbildung 14: Entwicklung der HbA1c-Werte der Patienten 5, 6 und 30

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr
rote Linie = 6,5 % (Obergrenze des HbA1c-Richtwertes)

Die HbA1c-Werte zeigten einen anderen Verlauf (Abbildung 14). Ein halbes Jahr nach Therapieänderung war in beiden Fällen ein niedrigerer HbA1c-Wert feststellbar. Zum Zeitpunkt t2, also ein weiteres halbes Jahr später ist bei beiden wieder ein erhöhter Wert sichtbar, der aber noch niedriger als der Ausgangswert zu t0 ist.

1.8 Vergleich der Lipidparameter

Insgesamt wurden bei diesem Thema 11 Patienten betrachtet. Gruppe A2 lieferte aufgrund fehlender Werte zu den Zielzeitpunkten keine auswertbaren Daten. Tabelle 05 gibt einen Gesamtüberblick über die Ergebnisse.

Tabelle 05: Entwicklung der Lipidwerte; 6 Monate nach Umstellung

		Chol < 200 mg/dl	TG < 180 mg/dl	HDL > 30 mg/dl	LDL < 100 mg/dl
Gruppe A1 (n=8)	t0	143,6 ± 2,9 (101,0-171,0)	116,8 ± 0,8 (50,0-232,0)	49,6 ± 14,8 (26,5-72,0)	79,5 ± 16,3 (49,0-94,0)
	t1	156,3 ± 32,0 (101,0-197,0)	131,9 ± 8,2 (79,5-206,5)	52,9 ± 17,9 (31,5-81,0)	89,1 ± 1,7 (52,0-106,0)
	Änderung in %	+ 8,8	+ 12,9	+ 6,7	+ 12,0
Gruppe B1 Patient 36	t0	180,0	137	43,0	122,0
	t1	165,7	165,7	47,0	126,0
	Änderung in %	- 8,0	+ 20,9	+ 9,3	+ 3,3
Gruppe B2 (n=2)	t0	111,1	86,7	32,0	67,2
	t1	97,0	97,0	56,0	143,0
	Änderung in %	- 12,7	+ 11,9	+ 74,8	+ 112,9

n = Anzahl Patienten | % = Prozent | Chol = Cholesterin | TG = Triglycerid | HDL = High Density Lipoprotein | LDL = Low Density Lipoprotein | Zunahme der Werte: rote Zahlen | Abnahme der Werte: grüne Zahlen
t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten

Unter den acht ausgewerteten Patienten der **Gruppe A1** (Nr. 4, 6, 7, 9, 13, 25, 30, 31) gab es beim Vergleich der Werte des Lipidstoffwechsels vor Umstellung mit den Werten 6 Monate nach Umstellung in allen Bereichen einen Werteanstieg. Die genauen Zahlen zeigt Tabelle 05. Die Chol-Werte waren im Mittel um 8,8 % (range: -17,7 % bis +30,7 %) höher als zu t0 und die TG-Werte waren zu t1 im Mittel um 19,8 % (range: -11,2 % bis +132,0 %) höher als zu t0. Ein Patient (Nr. 31) zeigte eine Änderung von 132,0 % des TG-Wertes und wurde mittels Interquartilsabstandsberechnung als Ausreißer identifiziert. Ohne ihn betrug der mittlere TG-Anstieg 12,9 % (range: -11,2 % bis +101,8 %).

Die HDL-Werte und LDL-Werte zeigten je einen mittleren Anstieg von 6,7 % (range: - 23,8 % bis +29,8 %) und 12,0 % (range: -12,0 % bis +54,1 %). Alle Patienten dieser Gruppe bekamen vor Umstellung Tac und MPA und danach Tac kombiniert mit Eve. Außerdem nahmen alle vor und nach Umstellung ein Statin (Fluvastatin oder Simvastatin) ein.

In Bezug auf die Normwerte zeigt sich folgendes: Hinsichtlich des Chol lagen alle acht Patienten sowohl vor Umstellung als auch 6 Monate danach unterhalb des Grenzwertes von 200 mg/dl. Für TG gilt ein Zielwert unter 180 mg/dl. Vor Umstellung lag ein Patient (232 mg/dl) deutlich darüber und näherte sich nach 6 Monaten mit 206 mg/dl dem Grenzwert. Nach 6 Monaten überschritt ein weiterer Patient mit 188 mg/dl den Normwert nur knapp. Die anderen lagen im Normbereich. Alle Patienten hatten zudem erwünschte HDL-Werte von über 30 mg/dl mit steigender Tendenz nach 6 Monaten Eve-Einnahme. Vor Umstellung überschritt kein Patient den LDL-Grenzwert von 100 mg/dl. Ein halbes Jahr nach Eve-Beginn lagen drei Patienten mit Werten von 103 -106 mg/dl leicht über diesem Wert.

Eine Analyse über 1 Jahr war bei den Patienten 6, 30 und 31 möglich.

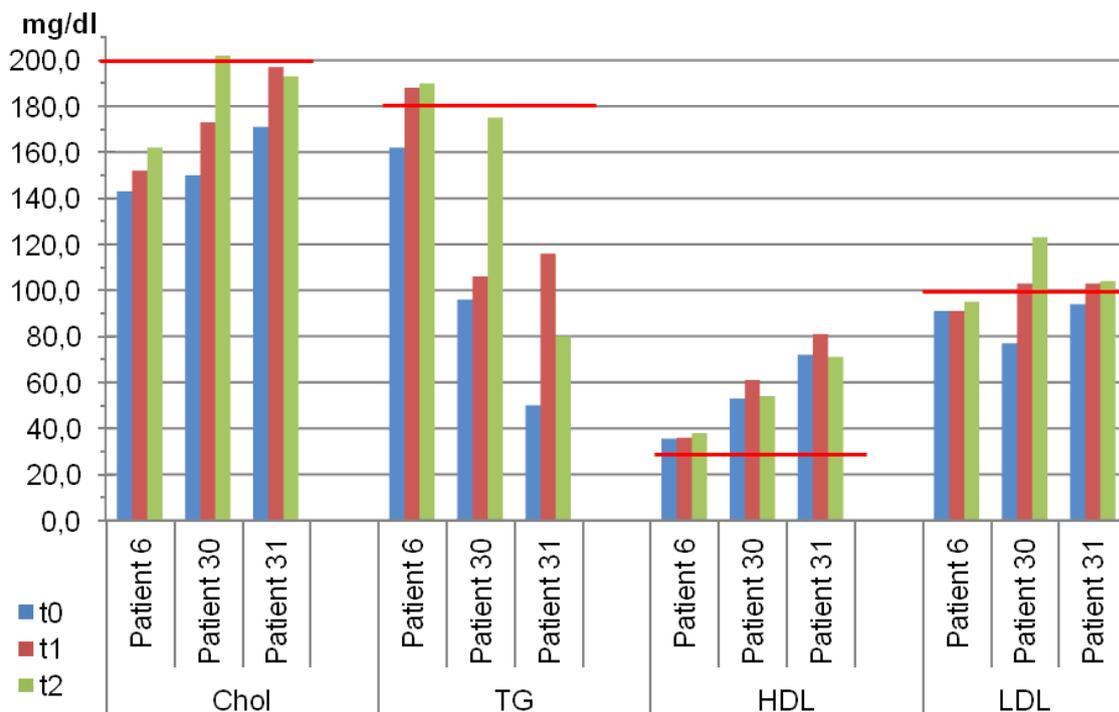


Abbildung 15: Entwicklung der Lipidwerte der Patienten 6, 30, 31 unter CNI-haltiger Therapie; Gruppe A1

Chol = Cholesterin | TG = Triglycerid | HDL = High Density Lipoprotein | LDL = Low Density Lipoprotein | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung (blauer Balken) | t1 = nach 6 Monaten (roter Balken) | t2 = nach 1 Jahr (grüner Balken) | Obergrenzwerte von Chol, TG, LDL: rote Linien (Normbereich unterhalb der Linie) | HDL (Zielbereich oberhalb der Linie)

Alle drei Patienten zeigten eine Zunahme der Chol-Werte nach 6 Monaten Eve-Einnahme. Zwei präsentierten sich nach einem Jahr, Zeitpunkt t2, mit einer weiteren Erhöhung. Ein Patient (Nr. 31) zeigte einen Abfall des mittleren Chol-Wertes. Das gleiche Bild zeigt sich auch bei den TG-Werten. Die HDL-Werte stiegen bei allen dreien nach 6 Monaten Eve-Einnahme. Bei den Patienten 30 und 31 kam es allerdings zu einem Abfall der Werte zum Zeitpunkt t2. Das LDL-Cholesterin nahm zu jedem Zeitpunkt zu. Das Verhalten bezüglich der Normwerte veranschaulicht Abbildung 15.

Aus **Gruppe B1** konnte lediglich Patient 36 über ein Jahr analysiert werden. Tabelle 05 zeigt die einzelnen Werte und Abbildung 16 veranschaulicht den Verlauf. Sechs Monate nach Umstellung war eine Verbesserung des mittleren Chol um 8,0 % sichtbar, wohingegen die TG, HDL und LDL-Werte um 20,9 %, 9,3 % und 3,3 % anstiegen. Nach einem Jahr Eve-Einnahme war der Chol-Wert im Vergleich zu t0 um 5,6 %, der HDL-Wert um 14,0 % und der LDL-Wert um 2,5 % höher, sowie der TG-Wert um 11,7 % niedriger. Patient 36 erhielt direkt mit Umstellung auf Eve ein Statin.

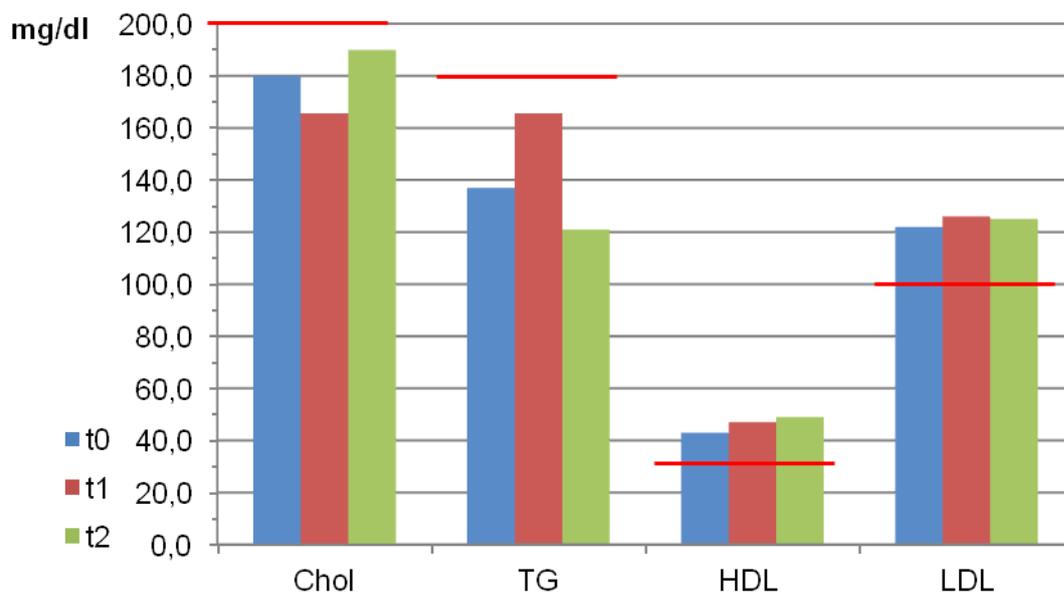


Abbildung 16: Entwicklung der Lipidwerte des Patienten 36; Gruppe B1

Chol = Cholesterin | TG = Triglycerid | HDL = High Density Lipoprotein | LDL = Low Density Lipoprotein | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung (blauer Balken) | t1= nach 6 Monaten (roter Balken) | t2 = nach 1 Jahr (grüner Balken) | Obergrenzwerte von Chol, TG, LDL: rote Linien (Normbereich unterhalb der Linie) | HDL (Zielbereich oberhalb der Linie)

Gruppe B2 lieferte zwei Patienten (Nr. 16 und 28). Beide zeigten nach sechs Monaten Eve-Einnahme höhere TG-, HDL-, und LDL-Werte. Patient 16 stieg um 14,4 %, 50,0 % und 62,4 %. Nummer 28 zeigte um 11,0 %, 119,8 % und 179,3 % erhöhte Werte. Hinsichtlich des Chol zeigte Nummer 16 eine Verbesserung des Wertes um 58,2 % und

Nummer 28 eine Verschlechterung um 47,6 %. Im Schnitt sah man einen Abfall des Chol um 12,7 % und einen Anstieg sowohl der TG um 11,9 % wie auch des HDL-Cholesterins um 74,8 % und des LDL-Cholesterins um 112,9 %. Auch diese beiden erhielten wie Patient 36 mit Umstellung auf Eve ein Statin. Beide Patienten überschritten zu jedem Zeitpunkt den LDL-Grenzwert von 100 mg/dl. Im Gegensatz dazu blieben sie sowohl beim Chol, TG als auch HDL nach 6 Monaten im Normbereich. Die beiden Patienten konnten über einen vierjährigen Zeitraum betrachtet werden und zeigten die in Abbildung 17 dargestellte Entwicklung.

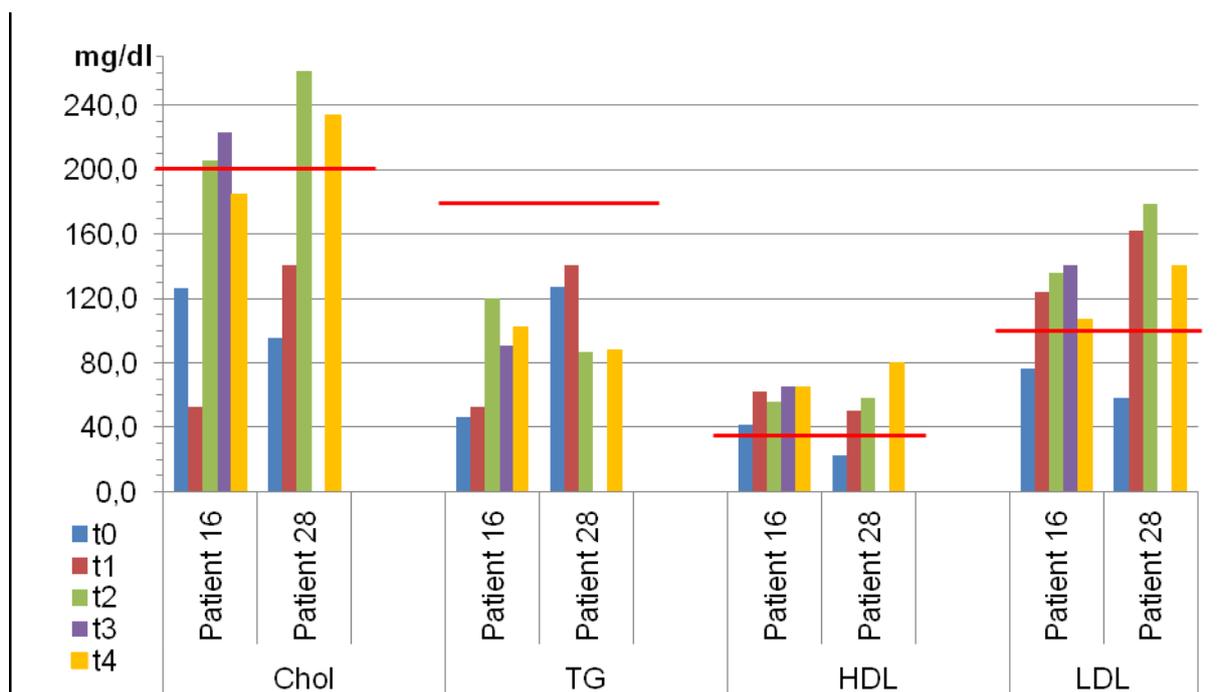


Abbildung 17: Entwicklung der Lipidwerte der Patienten 16 und 28; Gruppe B2
 Chol = Cholesterin | TG = Triglycerid | HDL = High Density Lipoprotein | LDL = Low Density Lipoprotein | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung (blauer Balken) | t1 = nach 6 Monaten (roter Balken) | t2 = nach 1 Jahr (grüner Balken) | t3 = nach 2 Jahren (lila Balken) | t4 = nach 4 Jahren (oranger Balken) | Obergrenzwerte von Chol, TG, LDL: rote Linien (Normbereich unterhalb der Linie) | HDL (Zielbereich oberhalb der Linie)

In Abbildung 17 ist kein eindeutiger Entwicklungstrend der Lipidstoffwechselwerte über 4 Jahre sichtbar. Es zeigt sich ein schwankender, aber ähnlicher Verlauf mit einer Tendenz zur Zunahme aller vier Parameter vor allem innerhalb des ersten Jahres. Aufgrund nicht vollständiger Werte kann keine sichere Aussage zum weiteren Verlauf getroffen werden. Die Abbildung 17 und die Zusammenschau der Werte ergeben aber einen Hinweis, dass es im Vergleich zum Basiswert t0 eher zu einem Anstieg der Werte unter Eve kommt.

LDL- und HDL-Werte stiegen zu den betrachteten Zeitpunkten, auch bei einem normwertigen Ausgangswert, über den Normwert, wobei dies bezüglich der HDL-Werte eine

positive Entwicklung ist, da der Grenzwert der unterste Zielwert ist und Werte über 30mg/dl angestrebt werden. Die TG überschreiten diesen trotz ansteigender Werte nicht. Beim Chol kam es im Verlauf zu Überschreitungen der Normgrenze. Die Änderung der Lipidstoffwechselwerte ist nicht nur interessant als eventuelle Nebenwirkung des Medikamentes, sondern auch im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko (Plaques, Stenosen etc.) sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Besonderes Augenmerk sollte hier auf HDL und LDL gelegt werden. Abbildung 18 und Abbildung 19 zeigen den Vergleich der mittleren prozentualen Veränderung des herzkreislaufgünstigen HDL-Wertes mit der mittleren Änderung des eher ungünstigen LDL-Wertes zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

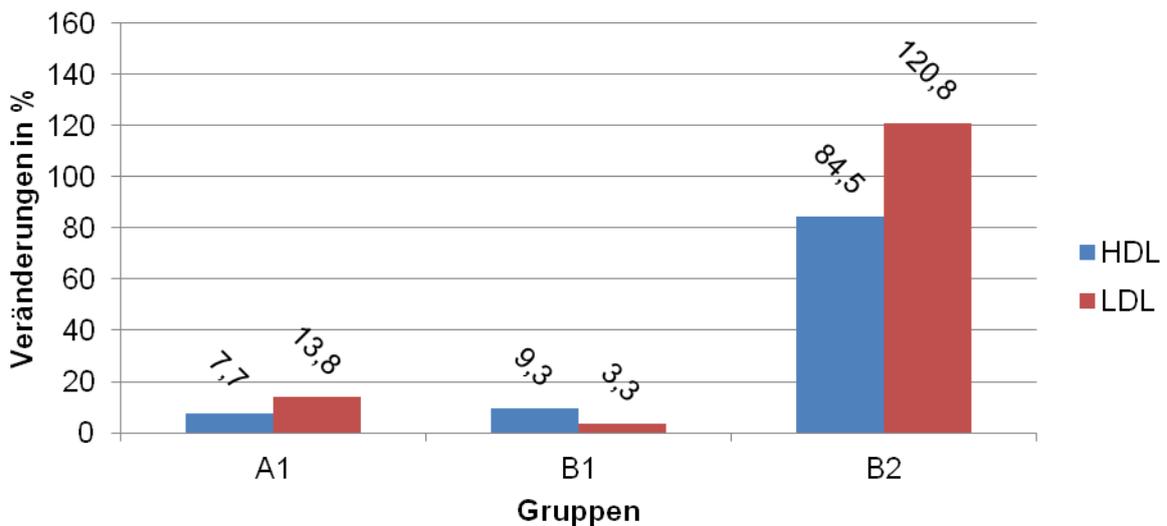


Abbildung 18: mittlere prozentuale Veränderungen von HDL und LDL im Vergleich; 6 Monate nach Umstellung

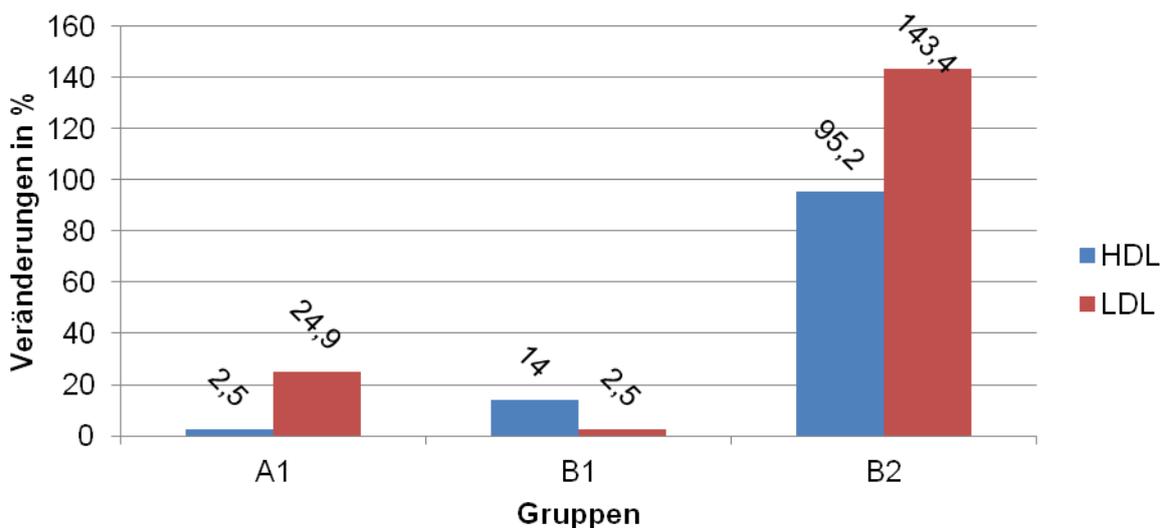


Abbildung 19: mittlere prozentuale Veränderungen von HDL und LDL im Vergleich; 12 Monate nach Umstellung

Aus beiden Abbildungen ist zu entnehmen, dass in Gruppe A1 (= Eve plus CNI) und Gruppe B2 (= Eve plus MPA, CNI-frei) sowohl nach 6 Monaten, als auch nach 12 Monaten Eve-Einnahme LDL prozentual stärker ansteigt als HDL. Ausnahme bildet hier die Gruppe derer, die nach Umstellung mit einer Eve-Monotherapie (= CNI-frei) behandelt wurden. Hier ist ein stärkerer Anstieg des günstigeren HDL-Cholesterins sichtbar. In dieser Gruppe konnte jedoch nur ein Patient analysiert werden.

Neben dem Verhältnis von HDL zu LDL spielt die alleinige Höhe von LDL eine Rolle bei der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Man verfolgt das Behandlungsziel den LDL-Wert unter 100mg/dl zu halten, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Die folgende Abbildung 20 zeigt die Entwicklung der LDL-Werte der einzelnen Patienten nach Umstellung auf Eve. Je nach Patienten sind unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume (t0-t4) aufgezeigt. Die rote Querlinie stellt die 100 mg/dl Marke dar. In Tabelle 05 wurde aufgezeigt, dass in den betrachteten drei Behandlungsgruppen (A1, B1 und B2) der LDL-Wert im Mittel nach Umstellung steigt. In Bezug zur 100 mg/dl Grenze kann man sehen, dass mehr als die Hälfte der elf betrachteten Patienten (54,5 %) diese nach Umstellung überschreiten. Betroffen sind vor allem Patienten, die nach Umstellung CNI-frei behandelt wurden. Patienten, die Eve schon über vier Jahre einnahmen, zeigten einen Abfall des LDL-Cholesterins, allerdings nicht unter die 100 mg/dl Marke.

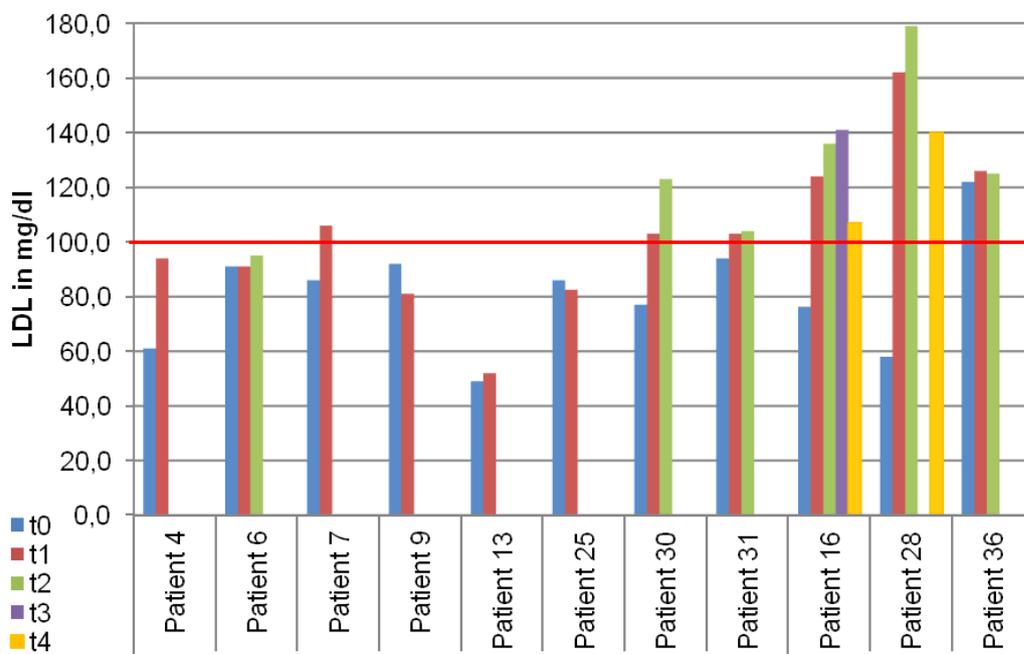


Abbildung 20: LDL-Werte in Bezug zur Normgrenze(100mg/dl)

LDL = Low-density-Lipoprotein | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung (blauer Balken)
t1 = nach 6 Monaten (roter Balken) | t2 = nach 1 Jahr (grüner Balken) | t3 = nach 2 Jahren
(lila Balken) | t4 = nach 4 Jahren (oranger Balken) | Obergrenzwert von LDL: rote Linie
(Normbereich unterhalb der Linie)
Gruppe A1(Patienten 4, 6, 7, 9, 13, 25, 30, 31) | Gruppe B1(Patient 36)
Gruppe B2 (Patienten 16, 28)

Vergleich von Patienten mit CNI-haltiger und CNI-freier Therapie

Aus Tabelle 05 ist ersichtlich, dass sich 6 Monate nach Umstellung keine großen Unterschiede in der Entwicklung der Werte bezüglich des Lipidstoffwechsels bei einer CNI-haltigen oder CNI-freien Behandlung zeigen. Lediglich beim Chol zeigt sich eine Ungleichheit. Hier kommt es bei einer CNI-freien Therapie zu einer Verbesserung der Chol-Werte. Auch im Verlauf verhalten sich die Werte der Patienten mit CNI-haltiger und CNI-freier Therapie ähnlich. Eine Aussage ist aufgrund geringer Patientenzahlen allerdings erschwert. Erwähnenswert ist aber, dass es bei allen Patienten mit CNI-freiem Therapieschema (100 %) zu einem Anstieg der LDL-Werte über den Grenzwert von 100 mg/dl kommt. Bei Patienten, die einen CNI erhalten ist dies im Verhältnis seltener der Fall (37,5 %). Trotz ähnlichem Ausgangslevel an t0. Betrachtet man die prozentuale Veränderung von HDL im Vergleich zu LDL ist festzuhalten, dass insgesamt LDL prozentual stärker ansteigt als HDL. Ausnahme bilden hier Patienten, die mit einer reinen Eve-Monotherapie behandelt wurden. Hier zeigt sich ein umgekehrtes Bild. Im Vergleich CNI-frei und CNI-haltig sind die prozentualen Änderungen bei CNI-frei behandelten Patienten (Gruppe B2) deutlich größer als bei CNI-haltigen Therapien.

1.9 Vergleich der CMV-Status

Von den insgesamt 36 teilnehmenden Patienten konnten 25 bei diesem Vergleich mit einbezogen werden. Vier Patienten (Nr. 17, 22, 26, 35) wurden wegen einer kurzen Eve-Einnahmedauer von weniger als 6 Monaten (Mittlere Einnahmedauer $1,6 \pm 1,1$ Monate) herausgelassen. Von sieben Patienten (Nr. 2, 5, 16, 18, 33, 34, 36) konnten nicht alle nötigen Informationen über den CMV-Status anhand der Akten eruiert werden und diese Patienten wurden ebenfalls nicht betrachtet.

Gesamtergebnis:

Insgesamt gab es keine neuen CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen des Virus (0%). Bei keinem der 25 Teilnehmer fand sich nach Umstellung auf eine Therapie mit Eve ein positiver CMV-PCR-Status. Im Vergleich dazu lag die Zahl der positiven Befunde in dem betrachteten halben Jahr vor Umstellung bei 5 (20,0 %).[1]

Tabelle 06 zeigt eine Übersicht unter welcher Medikamentenkombination ein positiver CMV-Status aufgetreten ist.

Tabelle 06: Übersicht CMV-Status gesamt; vor und nach Umstellung

Therapie	Ohne Eve			Mit Eve			
	Tac MPA	Tac AZA	CyA MPA	Tac Eve	CyA Eve	MPA Eve	Eve-Mono
Patientenanzahl (n)	21	3	1	22	1	1	1
CMV-PCR positiv	23,8 % (n=5)	0 % (n=0)					

Tac = Tacrolimus | MPA = Mycophenolsäure | AZA = Azathioprin | CyA = Cyclosporin A | Eve = Everolimus
 Mono = Monotherapie | CMV = Cytomegalievirus | n = Anzahl der Patienten

Im Zeitraum vor Umstellung fand sich unter allen 25 Patienten bei 5 (20,0 %) Teilnehmern (Nr. 3, 7, 10, 12 und 19) ein positiver CMV-PCR-Befund und bei 20 Patienten (80,0 %) war der CMV-Status negativ. Alle Patienten mit einem positiven Befund gehörten Gruppe A1 an, bekamen vor Umstellung eine Therapie aus Tac und MPA und erhielten nach Umstellung Eve in Kombination mit dem CNI Tac. Die fünf Betroffenen bekamen ein Herz von einem CMV-positiven Spender, erhielten deshalb nach HTX eine dreimonatige CMV-Prophylaxe und hatten zusätzlich im Zeitraum zwischen HTX und sechs Monate vor Umstellung eine CMV-Infektion (inkl. Ganciclovir-Therapie).[1]

Unter den 20 Patienten, die weder vor noch nach Umstellung einen positiven CMV-Befund aufwiesen, war bei sieben Patienten der Spender und bei einem der Empfänger selbst vor TX positiv. Fünf Patienten, die keinen positiven CMV-Status hatten, erhielten aus anderen Gründen eine CMV-wirksame Therapie. Drei von diesen Patienten (Nr. 4, 24 und 30) bekamen eine Aciclovir-Therapie. Bei den Patienten 4, 24 und 29 gehörte die CMV-Prophylaxe unabhängig vom CMV-Status zum Zeitpunkt der TX (Jahr 2003) zum Standardprotokoll. Nummer 30 erhielt Aciclovir aufgrund einer Varizelleninfektion. Wegen einmalig positiver CMV-Immunglobuline vor TX bekam Patient Nummer 25 eine Ganciclovir-Prophylaxe.

Spender- und Empfänger-CMV-Status der Probanden:

Unter allen Patienten erhielten 12 (48,0 %) ein Herz eines CMV-positiven Spenders. Ein Patient (Nr. 13) war als Empfänger CMV-positiv. Die restlichen zwölf Patienten hatten einen negativen CMV-Status. In keinem Fall war Spender- und Empfänger-CMV-Status gleichzeitig positiv. Tabelle 07 zeigt eine Übersicht des Spender- und Empfänger-Status der einzelnen Patienten.

Tabelle 07: Spender- und Empfängerstatus der einzelnen Patienten vor TX

	Patienten- nummer	CMV-Status	
		Spender	Empfänger
Gruppe A1	1	positiv	negativ
	3	positiv	negativ
	4	negativ	negativ
	6	positiv	negativ
	7	positiv	negativ
	8	negativ	negativ
	9	positiv	negativ
	10	positiv	negativ
	12	positiv	negativ
	13	negativ	positiv
	14	positiv	negativ
	15	negativ	negativ
	19	positiv	negativ
	20	negativ	negativ
	21	negativ	negativ
	23	negativ	negativ
	25	negativ	negativ
	27	negativ	negativ
	29	negativ	negativ
	30	negativ	negativ
31	positiv	negativ	
32	positiv	negativ	
Gruppe A2	24	negativ	negativ
Gruppe B1	11	negativ	negativ
Gruppe B2	28	positiv	negativ
Insgesamt	25	12 positive	1 positiver

Von den 12 Patienten mit positivem Spender CMV-Status gehören 11 der Gruppe A1 an und erhielten nach Umstellung eine Immunsuppression bestehend aus Tac und Eve. Vor Umstellung wurden davon 10 Patienten mit einer Kombination aus Tac und MPA behandelt und einer mit Tac und AZA. Ebenso ist der Patient, der als Empfänger einen positiven Status hatte, ein Teil der Gruppe A1. Dieser erhielt vor Umstellung eine Kombination aus Tac und MPA und danach Tac und Eve. Der zwölfte Patient mit positivem CMV-Spender stammt aus Gruppe B2, wurde nach Umstellung mit Eve und MPA und vor Umstellung mit Tac und MPA immunsuppressiv therapiert. Alle Patienten mit positiven CMV-Status, seitens des Spenders oder des Empfängers, wurden nach TX einer dreimonatigen Ganciclovir-Prophylaxe unterzogen.

Vergleich von Patienten mit CMV-wirksamen Medikamenten in der Vorgeschichte mit Patienten ohne solche Medikamente:

Von den insgesamt 25 Patienten erhielten 72,0 % (n=18) eine CMV-wirksame Therapie mit Ganciclovir oder Aciclovir und/oder CMV-Immunglobulinen (13 Patienten CMV-Prophylaxe bei positiven CMV-Status, 1 Patient bei Varizelleninfektion, Nr.4, 24, 29 aufgrund damaliger Standardtherapie und Nummer 25 bei CMV-IgG positiv vor TX). 33,3 % (n=6) davon bekamen bei einer CMV-Infektion sogar ein zweites Mal Ganciclovir. Die anderen 28,0 % (n=7) erhielten keine CMV-wirksamen Medikamente.

Unter den Patienten (Vortherapie Tac + MPA, Nachtherapie Eve + Tac, Spender CMV +; CMV-Infektion in Vorgeschichte) mit CMV-wirksamer Therapie hatten 27,8 % (n=5) vor Umstellung eine positive CMV-PCR, nach Umstellung waren aber alle CMV-PCR-negativ.

In der Gruppe ohne CMV-gerichtete Behandlung gab es weder vor noch nach Umstellung Fälle von CMV-Infektionen. Hier fand sich auch kein positiver Empfänger- bzw. Spenderstatus oder eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte.

Zusammenfassend findet sich nach Umstellung in keiner der beiden Gruppen ein Hinweis auf eine CMV-Infektion oder Reaktivierung im Sinne einer positiven CMV-PCR oder IgM.

1.10 Vergleich der Anzahl der PTLDs und Verlauf einer PTLD

Es wurde die Anzahl der PTLD-Fälle in Abhängigkeit zur Immunsuppression, sowohl vor als auch nach Umstellung auf Eve, untersucht. Außerdem wurde das Verhalten einer vorher aufgetretenen PTLD nach Umstellung auf Eve analysiert. Bei diesem Thema

wurden alle Patienten (n=36) mit eingeschlossen, auch die, die eine Eve-Einnahme unter 6 Monaten hatten.

Anzahl der PTLDs vor und nach Umstellung:

Unter den 36 Patienten trat insgesamt bei drei Patienten (8,3 %) eine PTLD auf, wovon 66,6 % (n=2) EBV-assoziiert waren. Die Diagnose PTLD wurde in allen Fällen vor Umstellung auf Eve gestellt und alle erhielten Tac als immunsuppressiven Therapiebaustein.

Zwei der drei Patienten (Nr. 11, 18) entwickelten eine PTLD unter einer Behandlung mit Tac und AZA (Einnahmedauer Tac + AZA: 3 Jahre/ Nr. 11 und 3 Jahre, 10 Monate/ Nr. 18). Dies sind 50 % der Studienteilnehmer, die vor Umstellung Tac und AZA erhielten. Die mittleren Tac-Spiegel der gesamten Einnahmedauer von Tac in Kombination mit AZA lagen bei $7,6 \pm 2,6$ ng/ml (3,5 – 16,3) (Nr. 11) nach 3 Jahren und $5,3 \pm 1,3$ ng/ml (3,7 – 8,6) (Nr. 18) nach 3 Jahren und 10 Monaten. Patient Nummer 11 wurde zuvor bereits phasenweise mit einer Tac-Monotherapie sowie einer Kombination Tac und MPA behandelt. Patient Nummer 18 wurde phasenweise mit einer Kombination aus CyA und MPA sowie MPA und Tac sowie Tac und AZA behandelt. Der dritte Patient (Nr. 35) erhielt vor Umstellung eine Tac-Monotherapie mit mittlerem Spiegel von $9,2 \pm 5,1$ ng/ml (4,4 – 30,0) über die gesamten 8 Jahre und 8 Monate und bekam nach 8 Jahren und 8 Monaten die Diagnose PTLD. Sechs Monate vor Umstellung betrug der Tac-Spiegel im Mittel $10,7 \pm 7,0$ ng/ml (5,8 -26,0). Patienten, die vor Umstellung mit einer Kombination aus Tac und MPA oder CyA und MPA behandelt wurden, bildeten keine PTLD aus, noch litten sie in der Vorgeschichte unter einer PTLD. Erstdiagnosen einer PTLD unter Eve gab es weder bei Patienten, die nach Umstellung mit einer Basisimmunsuppression aus einem CNI und Eve (Tac und Eve oder CyA und Eve) noch bei Patienten die CNI-frei (Eve-Monotherapie oder Eve und MPA) behandelt wurden.

Tabelle 08 gibt einen Überblick über das Auftreten der PTLDs unter den verschiedenen immunsuppressiven Therapien.

Tabelle 08: Übersicht über das Auftreten einer PTLD; vor und nach Umstellung

Therapie	Ohne Eve				Mit Eve			
	Tac MPA	Tac AZA	CyA MPA	Tac-Mono	Tac Eve	CyA Eve	MPA Eve	Eve-Mono
Patientenanzahl (n)	27	4	2	3	29	2	2	3
Erstdiagnose PTLD	0	2	0	1	0	0	0	0
Häufigkeit der Erstdiagnose PTLD in %	0	50,0	0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0

Tac = Tacrolimus | MPA = Mycophenolsäure | AZA = Azathioprin | CyA = Cyclosporin A | Eve = Everolimus
 Mono = Monotherapie | PTLD = Post-transplant lymphoproliferative Disorder | n = Patientenanzahl

Verlauf einer PTLD nach Umstellung auf Eve:

Nach der Diagnose PTLD wurden die drei betroffenen Patienten mit einem gleichem Therapieschema behandelt. Der erste Schritt war eine Reduktion der immunsuppressiven Medikamente Tac und AZA bzw. nur Tac. Im zweiten Schritt wurden diese abgesetzt. Es erfolgte zeitgleich eine Umstellung auf eine Eve-Monotherapie mit Zielspiegeln zwischen 4-6 ng/ml. Zusätzlich erhielten alle drei ein mehrzyklisches Therapieschema orientiert an der Ped-PTLD Pilot Studie 2005. Den Patienten wurden im Schnitt 3 – 6 Zyklen Rituximab verabreicht. Unter diesem Therapieschema kam es in allen Fällen zu einer Regression der PTLD. (Tabelle 09)

Die Dauer der Eve-Monotherapie betrug im Schnitt 9,7 Monate. Die Therapie von Patient 11 wurde nach 7 Monaten wegen starker Neurodermitis unter Eve um Tac ergänzt. Um bei Patient 18 eine längerfristige Monotherapie mit Eve und die damit verbundenen Risiken zum Beispiel einer akuten Abstoßungsreaktion zu vermeiden, bekam dieser nach 20 Monaten Tac dazu. Patient 35 wurde aufgrund einer ausgeprägten Stomatitis nach 2 Monaten Eve wieder auf Tac-Monotherapie umgestellt.

Zu einer Rezidivbildung kam es weder unter der PTLD-Behandlung noch nach erneuter Therapieänderung.

Tabelle 09: Patienten mit PTLD und deren Entwicklung

	Medikation bei Erstdiagnose PTLD	Einnahmedauer (Jahre)	Tac-Spiegel ng/ml	EBV-Assoziation	Therapie der PTLD (mehrzyklisches Therapieschema orientiert an der Ped-PTLD Pilot Studie 2005/3 – 6 Zyklen Rituximab Eve-Monotherapie: Dauer Anschließende Therapie	Rückgang PTLD	Rezidiv
Pat.11	Tac AZA	3	7,6 ± 2,6 (3,5 - 16,3)	Ja	Rituximab: ja Eve-Monotherapie: 5 Mon Tac-Monotherapie	Ja	Nein
Pat.18	Tac AZA	3,8	5,3 ± 1,3 (3,7 - 8,6)	Ja	Rituximab: ja Eve-Monotherapie: 20 Mon Eve Tac	Ja	Nein
Pat.35	Tac-Mono	8,6	9,2 ± 5,1 (4,4 - <30)	nein	Rituximab: ja Eve-Monotherapie: 8 Wo Tac-Monotherapie	Ja	Nein

Tac-Spiegel (Mittelwert aus allen gemessenen Spiegeln des Patienten während angegebener Einnahmedauer)
(x-x): minimalster und maximalster Tac-Spiegel | AZA = Azathioprin | Eve = Everolimus | Tac = Tacrolimus
Mono = Monotherapie | PTLD = Post-transplant lymphoproliferative Disorder | EBV = Epstein-Barr-Virus
Mon = Monate | Wo = Wochen

1.11 Vergleich der Anzahl akuter Abstoßungen

Zur Bewertung der Sicherheit des Eve-Einsatzes wurden retrospektiv bei allen Patienten (n=36) die Anzahl der akuten Abstoßungen vor Umstellung auf Eve als Kombinationsbaustein und die Anzahl akuter Abstoßungen nach Umstellung analysiert.

Gesamtergebnis:

Insgesamt traten unter allen 36 betrachteten Patienten vor Umstellung auf Eve lediglich 2 (5,6 %) akute Abstoßungen auf. Die Vortherapie beider (Nr. 13 und 29) bestand zu diesem Zeitpunkt aus Tac und MPA. Patienten, die Tac und AZA, CyA und MPA oder eine Tac-Monotherapie bekamen hatten keine klinisch sichtbare Abstoßung. Nach Umstellung auf eine Kombination mit Eve blieben alle Patienten abstoßungsfrei. Auch CNI-frei Behandelte (komplett oder über einen gewissen Zeitraum) zeigten keine klinischen Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion.[1] (Tabelle 10)

Tabelle 10: Vergleich der Anzahl akuter Abstoßungen; vor und nach Umstellung

Therapie	Vor Umstellung				Nach Umstellung			
	Ohne Eve				Mit Eve			
	Tac MPA	Tac AZA	CyA MPA	Tac-Mono	Tac Eve	CyA Eve	MPA Eve	Eve-Mono
Patientenanzahl (n)	27	4	2	3	28	2	2	4
Akute Abstoßung	2	0	0	0	0	0	0	0
Häufigkeit in %	7,4	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0

AZA = Azathioprin | CyA = Cyclosporin A | Eve = Everolimus | Mono = Monotherapie | MPA = Mycophenolatmofetil | Tac = Tacrolimus | n = Patientenzahl

Patient 13 hatte eine akute Abstoßung vom Grad 2-3 (nach ISHLT) und Nummer 29 bildete im Abstand von 6 Monaten zwei Abstoßungen vom Grad 1R (nach ISHLT) aus.

In der CNI-frei behandelten Patientengruppe (Gruppe B) trat wie oben erwähnt keine klinisch sichtbare Abstoßung auf. Die Patienten der Gruppe B1 (Nr. 16 und 28) erhielten nach Umstellung MPA und Eve und werden inzwischen fünf und sechs Jahre abstoßungsfrei sowie CNI-frei therapiert. Patient 11 und 18 wurden aufgrund einer PTLD über einen Zeitraum von sieben und 20 Monaten CNI-frei mit einer Eve-Monotherapie und anschließend an diese Zeit mit Tac und Eve behandelt. Patient 35 erhielt ebenfalls wegen einer PTLD eine Eve-Monotherapie, welche aber nach acht Wochen wieder auf eine Tac-Monotherapie umgestellt wurde. Patient 36 bekam nach Umstellung wegen Niereninsuffizienz unter CNI-Therapie für 23 Monate eine Eve-Monotherapie und dann aufgrund niedriger Leukozyten eine Kombination aus MPA und Eve. Auch in Gruppe B2 entwickelte keiner der Patienten eine Abstoßung.

1.12 Vergleich der Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV)

Im Klinikum Großhadern wurden Herzkatheter ab Herbst 2011 mit gleichzeitiger IVUS-/OCT-Untersuchung durchgeführt. Sodass neun (Nr. 3, 6, 9, 12, 13, 15, 20, 30, 31) aller Patienten in den Vergleich mit einbezogen werden konnten. Bei diesen Patienten fand sich ein IVUS-/ oder OCT-Befund vor Umstellung und nach Einsatz von Eve. Bei den restlichen Patienten fehlte entweder ein Kontrollbefund oder es stand nur eine KA vor

Umstellung zum Vergleich zu Verfügung. Wie unter dem Punkt 1.2.5.3 erwähnt, ist die Aussagekraft einer KA limitiert und sehr frühe vaskulopathische Veränderungen können schlecht registriert werden. Mit einer KA hat man keine Möglichkeit die Gefäßwände zu beurteilen, sondern lediglich das Lumen kann auf Stenosen untersucht werden. Der IVUS lässt eine solche Gefäßwandbeurteilung zu. Aufgrund dieses Unterschiedes ist es kaum möglich Befunde einer KA und eines IVUS zur vergleichen. Deshalb wurde sich in dieser Arbeit nur auf IVUS-/OCT-Befunde bezogen und Patienten mit fehlendem Befund einer intravaskulären Untersuchung ausgeschlossen.

Alle 9 untersuchten Patienten stammen aus Gruppe A1 und erhielten nach Umstellung den CNI Tac in Kombination mit Eve (Zielspiegel Eve 4-6 ng/ml; einzelne Spiegel der Patienten siehe Tabelle 04). Vor Umstellung bestand die Kombination aus Tac und MPA.[1]

Die 9 Patienten konnten in zwei Gruppen gegliedert werden:

Gruppe 1: Patienten mit anderem Umstellungsgrund

Gruppe 2: Patienten mit Umstellungsgrund CAV

Insgesamt war unter den 9 beobachteten Patienten bei 44,4 % (n=4) ein stabiler Befund, bei 33,3 % (n=3) eine Verbesserung und bei 11,1 % (n=1) eine Verschlechterung der CAV festzustellen. Zu einer CAV-Erstdiagnose kam es in 11,1 % (n=1) der Fälle. (siehe Abbildung 21, eine CAV-Erstdiagnose entspricht in der Grafik ebenfalls einer Verschlechterung). Der mittlere Stanford-Grad betrug vor und nach Umstellung 1,9 bei einem mittleren Follow up von 2 Jahren.[1]

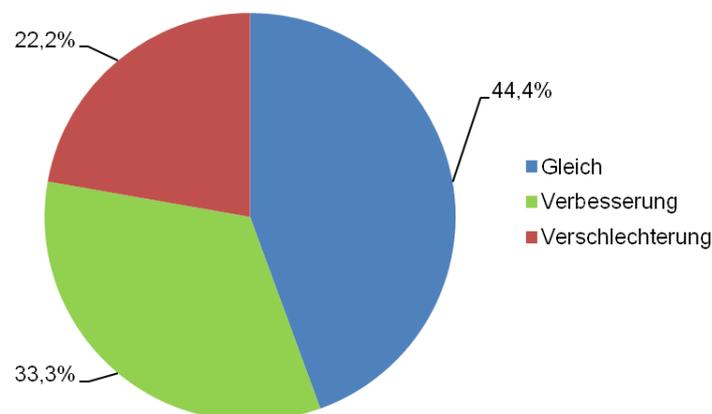


Abbildung 21: Entwicklung der IVUS-Befunde und Cardiac allograft Vasculopathie

CAV-Grad stabil (blau) | CAV-Grad verbessert (grün) | CAV-Grad verschlechtert bzw. Erstdiagnose (rot)

In Gruppe 1 befanden sich 3 Patienten (Nr. 6, 20 und 30). Das mittlere Alter bei TX lag bei $9,0 \pm 1,6$ Jahren (range: 7,1-10,3)[1]. Als Umstellungsgrund war in zwei Fällen ein medikamentös toxischer Diabetes (Nr. 6 und 30) aufgeführt und Patient 20 wurde aufgrund der Studienlage auf Eve umgestellt. Alle erhielten zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie sowohl vor als auch nach Umstellung ein Statin.

Die mittlere Eve-Einnahmedauer von Umstellung bis zum Kontroll-Herzkatheter betrug 23 Monate und der Abstand zwischen dem Ausgangsbefund und dem Kontroll-IVUS/OCT (Optical Coherence Tomography) -Befund nach Umstellung betrug 24 Monate. [1] In Tabelle 11 sind die IVUS- bzw. OCT-Ergebnisse der durchgeführten Herzkatheter aufgeführt.

Tabelle 11: Vergleich der Stanford-Stadien; Gruppe 1; vor und nach Umstellung
(in Anlehnung an Grimm et al., 2020) [1]

	(ohne Eve) Stanford-Stadium	(mit Eve) Stanford-Stadium	
	IVUS	IVUS	OCT
Patient 6	3	2	-
Patient 20	1	-	1
Patient 30	0	-	2

IVUS = Intravaskulärer Ultraschall | OCT = Optical Coherence Tomography | Eve = Everolimus| CAV-Grad Verbesserung (grün) | CAV-Grad Verschlechterung / Erstdiagnose (rot) | stabiler CAV-Grad Befund (schwarz)

Bei Patient 6 ist eine Verbesserung einer bestehenden höhergradigen CAV eingetreten, Patient 20 zeigt einen stabilen Befund und bei Nummer 30 kommt es nach 23 Monaten Eve-Einnahme zu einer Neuentwicklung einer CAV.

Welche CAV beeinflussenden Risikofaktoren (wie im Grundlagenteil erwähnt) die Patienten hatten ist in Tabelle 12 sichtbar. Es wurde sich hier auf die wichtigsten (akute Abstoßungen, LDL-Wert, diabetische Stoffwechsellage und CMV-Status) beschränkt.

Tabelle 12: CAV-Risikofaktoren der Gruppe 1

	IVUS		Risikofaktoren					
	Stanford-Stadium		Akute Abstoßung		CMV		LDL	Diabetische Stoffwechsellage
	Vor Umstellung	Nach Umstellung	Vor Umstellung	Nach Umstellung	Spender- oder Empfänger-Status	Infektion in Vorgeschichte	mittlerer LDL-Wert zwischen den Herzkatheteruntersuchungen in mg/dl	mittlerer HbA1c-Wert zwischen den Herzkatheteruntersuchungen in %
Patient 6	3	2	Nein	Nein	S +	Nein	120,6 ± 33,8 (range: 91-173)	7,6 ± 1,2 (range: 6,5 -9,5)
Patient 20	1	1	Nein	Nein	S - / E -	Nein	122,7 ± 40,5 (range: 76-148)	5,4 ± 0,1 (range: 5,3-5,6)
Patient 30	0	2	Nein	Nein	S - / E -	Nein	107 ± 14,0 (range: 90-123)	7,3 ± 0,6 (range: 6,2-7,9)

„-“(negativ) | „+“(positiv) | S = Spender | E = Empfänger | IVUS = Intravaskulärer Ultraschall | LDL = Low Density Lipoprotein | CMV = Cytomegalievirus
Angabe der LDL-, HbA1c-Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum zwischen den Herzkathetern

In Gruppe 2 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine festgestellte CAV ausschlaggebend für eine Umstellung auf Eve war. Insgesamt betraf dies sechs Patienten (Nr. 3, 9, 12, 13, 15 und 31). Das mittlere Alter bei TX lag bei $5,8 \pm 6,3$ Jahren (range: 1,2-14,9).[1] Vier Patienten erhielten zusätzlich zur Immunsuppression vor und nach Umstellung ein Statin (Nr. 9, 13, 15 und 31). Patient Nummer 3 bekam erst nach Umstellung ein Statin und Nummer 12 wurde zu keiner Zeit mit einem Statin behandelt. Die mittlere Eve-Einnahmedauer von Umstellung bis zum Kontrollherzkatheter betrug $11,3 \pm 4,6$ Monate (range: 3-15). Der Abstand zwischen Ausgangsbefund und dem Kontroll-Befund nach Umstellung betrug im Mittel $12,8 \pm 2,8$ Monate.[1] Ausnahme ist Patient 13. Hier wurde alle 3 Monate ein Kontrollkatheter durchgeführt (insgesamt 3 Katheteruntersuchungen in 9 Monaten). In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der durchgeführten Herzkatheter aufgeführt.

Tabelle 13: Vergleich der Stanford-Stadien; Gruppe 2; vor und nach Umstellung
(in Anlehnung an Grimm et al., 2020) [1]

	(ohne Eve) Stanford-Stadium	(mit Eve) Stanford-Stadium	
	IVUS	IVUS	OCT
Patient 3	1	1	
Patient 9	3		3
Patient 12	2	1	
Patient 13	3	4 (a)	
Patient 15	2	2	
Patient 31	2	1	

IVUS = Intravaskulärer Ultraschall | OCT = Optical Coherence Tomography | Eve = Everolimus | CAV-Grad Verbesserung (grün) | CAV-Grad Verschlechterung (rot) | stabiler CAV-Grad Befund (schwarz)

(a) in 3 aufeinanderfolgenden Kontrollen

2 Patienten (33,3 %) zeigten Verbesserungen einer bestehenden CAV, bei dreien (50,0 %) blieb der Befund unverändert. Bei einem Patienten (16,6 %) kam es nach 3 Monaten Eve-Einnahme zu einer Verschlechterung der CAV (Stadium 3 auf Stadium 4). Im dreimonatigen Kontrollverlauf (insgesamt 3 Kontrollen in 9 Monaten), mittels IVUS, blieb das Stanford-Stadium 4 vorhanden.

Welche CAV beeinflussenden Risikofaktoren die Patienten hatten, zeigt Tabelle 14. Es wurde sich hier auf die wichtigsten (akute Abstoßungen, LDL-Wert, diabetische Stoffwechsellage und CMV-Status) beschränkt.

Tabelle 14: CAV-Risikofaktoren der Gruppe 2

	IVUS		Risikofaktoren					
	Stanford-Stadium		Akute Abstoßung		CMV		LDL	Diabetische Stoffwechsellage
	Vor Umstellung	Nach Umstellung	Vor Umstellung	Nach Umstellung	Spender- oder Empfänger-Status	Infektion in Vorgeschichte	mittlerer LDL-Wert zwischen den Herzkatheteruntersuchungen in mg/dl	mittlerer HbA1c-Wert zwischen den Herzkatheteruntersuchungen in %
Patient 3	1	1	Nein	Nein	S +	Ja	114,3 ± 21,6 (range: 141-90)	5,2 ± 0,2 (range: 5,0-5,4)
Patient 9	3	3	Nein	Nein	S +	Nein	90,5 ± 13,4 (range: 81-100)	5,6 ± 0,3 (range: 5,4-5,8)
Patient 12	2	1	Nein	Nein	S +	Ja	80,0 ± 2,8 (range: 78-82)	5,4 (range: 5,4)
Patient 13	3	4	Ja	Nein	E +	Nein	44,5 ± 10,6 (range: 37-52)	5,4 ± 0,1 (range: 5,3-5,4)
Patient 15	2	2	Nein	Nein	S - / E -	Nein	74,0 ± 4,2 (range: 71-74)	5,1 ± 0,1 (range: 5,0-5,2)
Patient 31	2	1	Nein	Nein	S +	Nein	110,2 ± 10,7 (range: 101-125)	5,4 ± 0,3 (range: 5,1-5,6)

„-“ (negativ), „+“ (positiv) | S = Spender | E = Empfänger | IVUS = Intravaskulärer Ultraschall | LDL = Low Density Lipoprotein CMV = Cytomegalievirus
 Angabe von LDL- und HbA1c-Mittelwert mit Standardabweichung, Minimum und Maximum zwischen den Herzkathetern
 Patient 13: in 3 aufeinanderfolgenden Kontrolluntersuchungen (innerhalb von 9 Monaten) war ein gleichbleibender CAV-Grad 4 sichtbar, bei durchgängigem HbA1c < 6,5 % und LDL-Wert < 100 mg/dl

1.13 Vergleich der Nierenfunktion

Bei der Untersuchung der Entwicklung der Nierenfunktion unter Eve konnten von den 36 Teilnehmern insgesamt 23 Patienten (Nr. 1; 2; 4-9; 11; 13; 14; 16; 18; 20; 21; 24; 25; 28; 30-33; 36) mit einbezogen werden. Die restlichen 13 Patienten wurden aufgrund von einer Eve-Einnahme weniger als ein halbes Jahr oder wegen fehlenden Kreatininwerten zu den gewünschten Zeitpunkten herausgelassen.

Die Auswertung der Veränderung der Nierenfunktion unter Eve erfolgte einmal als Gesamtergebnis und zusätzlich wurden die Patienten in zwei Gruppen gegliedert und gesondert betrachtet:

Gruppe 1: Patienten mit anderem Umstellungsgrund

Gruppe 2: Patienten mit Niereninsuffizienz als Umstellungsgrund

Gesamtergebnis (gruppenunabhängig):

Insgesamt war nach Umstellung auf Eve zu fast allen Zeitpunkten (t1, t3 und t4) bis auf t2 eine positive Entwicklung der Nierenfunktion sichtbar. An t2 zeigte sich insgesamt eine leichte Abnahme der Werte.

Die folgende Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Veränderung der Krea-Cl aller Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 15: Gesamtübersicht über die Entwicklung der Nierenfunktion

	mittlere Krea-Cl (ml/min/1,73m ²)		Änderung in %
	ohne Eve	mit Eve	
t0 vs. t1 (n=19)	88,7 ± 29,1 (38,6 – 155,4)	101,6 ± 33,9 (49,1 – 185,0)	14,6
t0 vs. t1 (ohne Ausreißer; n=16)	95,5 ± 25,8 (43,5 - 155,4)	99,6 ± 32,9 (49,1 - 185,0)	4,3
t0 vs. t2 (n=12)	96,8 ± 37,2 (38,6-168,0)	96,0 ± 33,5 (49,7-158,0)	- 0,8
t0 vs. t2 (ohne Ausreißer; n=11)	102,1 ± 34,0 (43,5-168,0)	97,2 ± 34,9 (49,7-158,5)	- 4,8

t0 vs. t3 (n=6)	59,2 ± 16,6 (38,6-81,3)	72,2 ± 17,8 (49,7-96,6)	22,0
t0 vs. t3 (ohne Ausreißer; n=5)	63,3 ± 14,7 (43,5-81,3)	71,1 ± 19,7 (49,7-96,6)	12,4
t0 vs. t4 (n=3)	49,9 ± 15,5 (38,6-67,6)	70,4 ± 25,6 (44,9-96,1)	41,1 %
t0 vs. t4 (ohne Ausreißer; n=2)	55,5 ± 17,1 (43,5-67,6)	57,5 ± 17,8 (44,9-70,1)	3,6 %

Eve = Everolimus | n = Anzahl der Patienten | Krea-CI = Kreatinin-Clearance | Verbesserung der Nierenfunktion (grün) | Verschlechterung der Nierenfunktion (rot) | t0 = Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr | t3 = nach 2 Jahren | t4 = nach 4 Jahren

Die Betrachtung der einzelnen Zeitpunkte ergab folgendes: Ein Vergleich der Werte zwischen t0 und t1 war bei 19 Patienten durchführbar. Die mittlere Krea-CI aller 19 Patienten lag zu t0 bei $88,7 \pm 29,1$ ml/min/1,73m² (range: 38,6-155,4). Nach 6 Monaten Einnahme nahm diese den Wert $101,6 \pm 33,9$ ml/min/1,73m² (range: 49,1-185,0) an. Es kam also zu einer Verbesserung der Clearance im Mittel um 14,6 % (range: -28,2 % bis +207,7 %). Bei der gesonderten Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen ergab sich eine Zunahme um 22,3 % (range: -28,2 % bis +207,7 %). Der Unterschied ist durch große prozentuale Veränderungen einzelner Patienten erklärbar. Durch Interquartilsabstandsberechnung wurden drei Patienten (Nr. 5, 11 und 28) als Ausreißer identifiziert. Nach Herausnahme der Ausreißer zeigte das Gesamtergebnis weiterhin eine positive Tendenz der Nierenfunktion. Die Krea-CI zu t0 lag in diesem Fall bei $95,5 \pm 25,8$ ml/min/1,73m² (range: 43,5-155,4). Zu t1 war diese im Mittel um 4,3 % (range: -28,2 % bis +25,0 %) höher und nahm einen Wert von $99,6 \pm 32,9$ ml/min/1,73m² (range: 49,1-185,0) an. Bei der gesonderten Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen ergab sich eine Zunahme von 4,2 % (range: -28,2 % bis +25,0 %).

Bei 12 Patienten war eine Untersuchung der Werte nach einer einjährigen Einnahme möglich. Hier zeigte sich im Mittel eine minimale Verschlechterung der Werte um 0,8 % (range: -36,2 % bis +115,0 %). Die mittlere GFR der 12 Patienten lag zum Zeitpunkt t0 bei $96,8 \pm 37,2$ ml/min/1,73m² (range: 38,6-168,0). Nach einem Jahr nahm diese einen Wert von $96,0 \pm 33,5$ ml/min/1,73m² (range: 49,7-158,0) an. Trotz eines niedrigeren Wertes zu t1 war unter den Patienten eine gemittelte Zunahme der Einzelprozentwerte um 6,7 % (range: -36,2 % bis +115,0 %) vorhanden. Die positive gemittelte

prozentuale Zunahme im Vergleich zur eigentlichen Abnahme der Clearance kommt am ehesten dadurch zustande, dass Patient Nummer 28 einen hohen prozentualen Anstieg der GFR von 115 % hatte. Diese Zahl hat großen Einfluss auf den Mittelwert der prozentualen Veränderungen. Der Patient wurde als Ausreißer identifiziert. Ohne den Ausreißer Nummer 28 war somit eine Verschlechterung der mittleren Krea-CI und der prozentualen Veränderung sichtbar. Zu t2 war der Wert $97,2 \pm 34,9$ ml/min/1,72m² (range: 49,7-158,5). Im Vergleich dazu war die mittlere GFR zu t0 ($102,1 \pm 34,0$ ml/min/1,73m²; range: 43,5-168,0) im Mittel um 4,8 % (range: -36,2 % bis +17,5 %) höher.

Bei Analyse des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen ergab sich eine Zunahme 3,1 % (range: -36,2 bis +17,5), auch hier hervorgerufen durch die unterschiedlichen Einzelveränderungen der Nierenfunktion der Patienten.

Über die Eve-Einnahmedauer von zwei Jahren konnten sechs Patienten in den Vergleich mit einbezogen werden. Auch hier wurden die Ergebnisse einmal mit und einmal ohne Ausreißer betrachtet. In beiden Fällen zeigte sich ein mittlerer Anstieg der Krea-CI und somit eine Verbesserung der Nierenfunktion. Ohne Ausreißer lag die mittlere GFR zu t0 bei $59,2 \pm 16,6$ ml/min/1,73m² (range: 38,6-81,3) und zu t3 im Mittel um 22,0 % (range: -7,8 % bis +101,0 %) höher bei $72,2 \pm 17,8$ ml/min/1,73m² (range: 49,7-96,6). Bei der gesonderten Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen ergab sich aufgrund größerer prozentualer Änderungen einzelner Patienten eine etwas höhere Zunahme um 27,0 % (range: -7,8 % bis +101,0 %). Ohne Ausreißer war der mittlere Unterschied 12,4 % (range: -7,8 % bis +28,0 %) bzw. bei Analyse des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen 12,2 % (range: -7,8 % bis +28,0 %). t0 war in diesem Fall $63,3 \pm 14,7$ ml/min/1,73m² (range: 43,5-81,3) und t3 lag bei $71,1 \pm 19,7$ ml/min/1,73m² (range: 49,7-96,6).

Drei Patienten nahmen bereits seit vier Jahren Eve ein. Im Vergleich zum Basiswert t0 zeigte sich hier eine Verbesserung der Nierenfunktion um 41,1 % (range: +3,4 % bis +149,1 %). An t0 lag die mittlere Krea-CI bei $49,9 \pm 15,5$ ml/min/1,73m² (range: 38,6-67,6) und an t4 bei $70,4 \pm 25,6$ ml/min/1,73m² (range: 44,9-96,1). Auch hier ist bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen eine größere Zunahme der Clearance aufgrund einer größeren Differenz und somit größeren prozentualen Änderung der Vergleichswerte (t0 und t4) bei Einzelpatienten sichtbar (52,1 % (range: +3,4 % bis +149,1 %)). Mit einer Erhöhung der Einzelwerte um bis zu 149,1 % war auch hier Patient Nummer 28 ein Ausreißer und hatte somit großen Einfluss auf das Ergebnis. Ohne ihn war die positive Entwicklung der Nierenfunktion wesentlich geringer, 3,6 %.

Die beiden anderen Patienten (Nr. 1 und 16) zeigten je eine Verbesserung der Werte um 3,4 % und 3,7 %. Der Verlauf über die 4 Jahre ist in Abbildung 22 veranschaulicht.

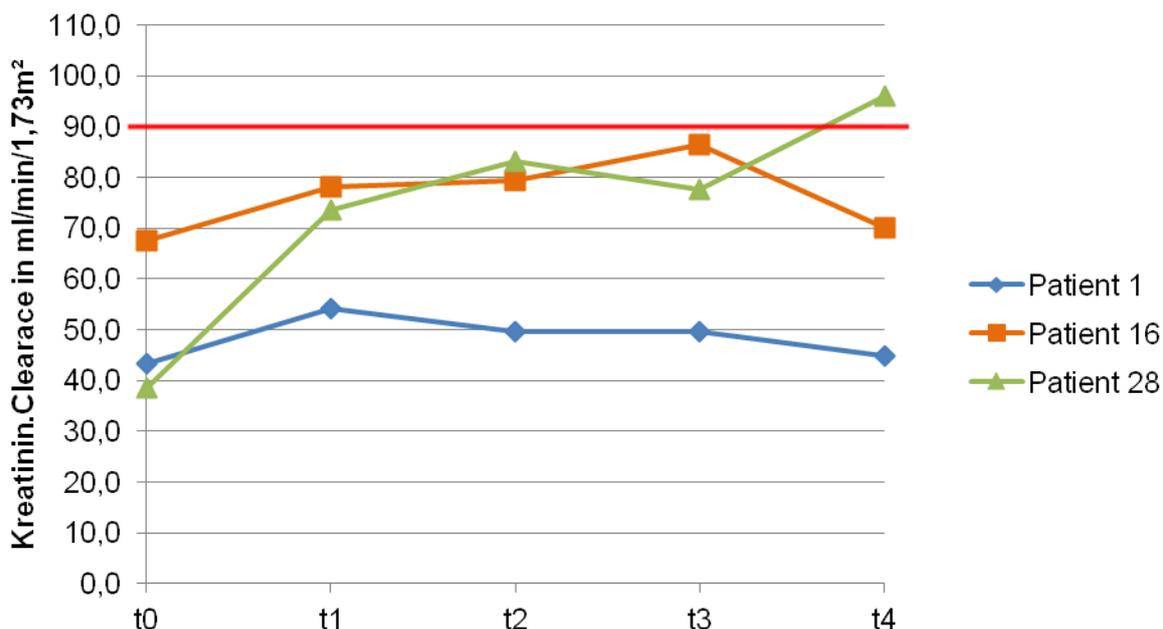


Abbildung 22: Entwicklung der Kreatinin-Clearance bei vierjähriger Eve-Einnahme; Patienten 1, 16 und 28

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr | t3 = nach 2 Jahren | t4 = nach 4 Jahren | untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie; Werte < 90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung)

Ergebnis Gruppe 1: Patienten mit anderem Umstellungsgrund:

13 Patienten aus Gruppe A1 (Nr. 4-9, 13, 20, 21, 25, 30-32) und 2 Patienten (Nr. 11 und 18) aus Gruppe B1 bildeten diese Gruppe.

Aus Gruppe A1 konnten zehn Patienten (Nr. 4-7, 9, 13, 21, 25, 30, 31) nach 6 Monaten Eve-Einnahme analysiert werden. Alle erhielten vor Umstellung Tac und MPA und danach eine Kombination aus Tac und Eve. Die mittlere Krea-CI lag vor Umstellung bei $107,4 \pm 22,0$ ml/min/1,73m² (range: 65,2-155,4). Im Vergleich dazu war die mittlere GFR nach einem halben Jahr um 7,7 % (range: -28,2 % bis +56,7 %) höher und nahm einen Wert von $115,7 \pm 33,0$ ml/min/1,73m² (range: 54,3-185) an. 9,1 % (range: -28,2 % bis +56,7 %) betrug die prozentuale Änderung bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen. In der folgenden Abbildung 23 sind die prozentualen Änderungen der einzelnen Patienten dargestellt. Die rote Linie kennzeichnet die 0,0 % Marke, also keine Veränderung.

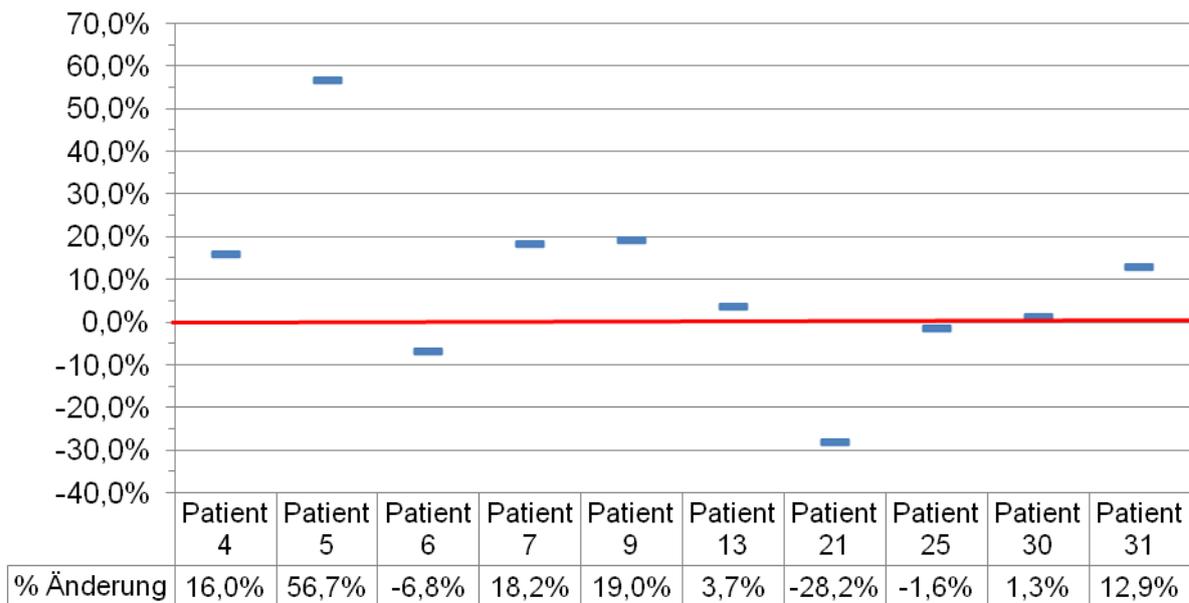


Abbildung 23: Prozentuale Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 4-7, 9, 13, 21, 25, 30 und 31 unter CNH-haltiger Therapie; 6 Monate nach Umstellung; Gruppe A1
rote Line = 0 % (keine Veränderung)

Wie aus Abbildung 23 oder Abbildung 24 ersichtlich ist, kam es bei sieben Patienten zu einer positiven Entwicklung der Nierenfunktion. Drei Patienten hatten eine Abnahme der GFR.

Die Patienten 5 und 21 scheinen im Vergleich zu den anderen Patienten eine stärkere Änderung der Nierenfunktion erfahren zu haben. Bei Patient 21 ist auffällig, dass die Tac-Dosis an t1 mit 0,7 mg/d (=0,05 mg/kg KG/d) höher, als zum Umstellungszeitpunkt t0 mit 0,5mg/d (=0,04 g/kg KG/d) lag. Die Tac-Spiegel verhielten sich umgekehrt (t0: 7,2 ng/ml; t1: 6,2 ng/ml). Die anderen Patienten erfuhren eine Reduktion der Tac-Dosis nach Umstellung auf Eve. Die Daten von Patient 5 lieferten keinen Hinweis auf einen bestimmten Grund, der die so deutliche Veränderung erklären könnte. Wie bei allen Patienten wurde auch bei Patient 5 die Tac-Dosis nach Umstellung in gleichem Maße verringert. Ohne diese beiden Patienten kam es zu einer Verbesserung der mittleren GFR nach einem halben Jahr Eve-Einnahme um 8,4 % bzw. bei Analyse des Mittelwertes der prozentualen Einzelveränderungen um 7,9 % (range: -6,8 % bis +19,9 %). Die mittlere Krea-CI vor Umstellung betrug $112,9 \pm 18,3$ ml/min/1,73m² und zum Zeitpunkt t1 nahm sie den Wert $122,4 \pm 27,6$ ml/min/1,73m² (range: 75,8-185,0) an.

Wie sich die mittlere Krea-CI der einzelnen Patienten in Bezug auf den Normwert (keine eingeschränkte Nierenfunktion bei GFR > 90ml/min/1,73m² [111]) nach einem halben Jahr Eve-Einnahme verhielt, zeigt Abbildung 24. Die blauen Balken entsprechen der mittleren GFR der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt vor Umstellung. Die grünen Bal-

ken spiegeln die Krea-Cl nach 6 Monaten wieder. Die rote Linie stellt die Grenze von 90 ml/min/1,73m² dar.

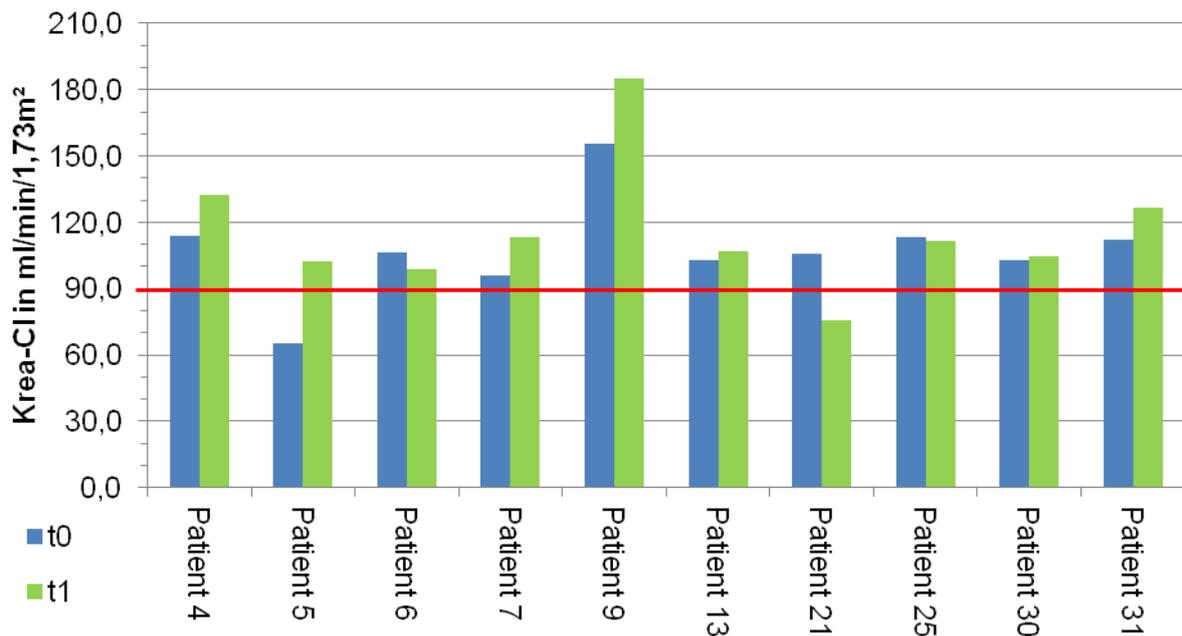


Abbildung 24: Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 4-7, 9, 13, 21, 25, 30 und 31 unter CNI-haltiger Therapie; 6 Monate nach Umstellung; Gruppe A1; in Bezug zur Normgrenze (90ml/min/1,73m²)

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie, Werte < 90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung)

Vor Umstellung zeigte ein Patient (Nr. 5) eine Funktionseinschränkung der Niere mit Clearance-Werten von unter 90 ml/min/1,73m². Bei den anderen neun Patienten lag eine normale Nierenfunktion vor. Im Vergleich dazu war ein halbes Jahr später erneut bei neun Patienten die mittlere GFR über 90 ml/min/1,73m² und somit im Normbereich. Auch Patient 5 wies nach einem halben Jahr nach Umstellung eine im Normbereich liegende Nierenfunktion auf. Bei einem Patienten (Nr. 21) war allerdings eine Verschlechterung mit Unterschreitung des Normwertes sichtbar.

Aus der gleichen Gruppe (A1) konnte bei sieben Patienten (Nr. 6, 8, 9, 20, 21, 30-32) ein Vergleich der Nierenfunktion vor Umstellung und ein Jahr nach Umstellung angestellt werden. Sechs von diesen wurden vorher mit Tac und MPA behandelt. Ein Patient (Nr. 32) erhielt AZA. Durchschnittlich kam es nach einem Jahr Evt-Einnahme bei den 7 Patienten zu einer Verminderung der Nierenfunktion. Die prozentuale Abnahme in Bezug zur gemittelten GFR aller Patienten der Gruppe betrug 5,5 % (range: -36,2 % bis +16,9 %). Die Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen ergab eine

Abnahme von 5,7 %. Zu t0 lag die gemittelte GFR bei $121,3 \pm 23,2$ ml/min/1,73m² (range: 103,1-168,0) und im Vergleich dazu die gemittelte Krea-CI zu t2 bei $114,6 \pm 31,4$ ml/min/1,73m² (range:67,4-158,5). Die folgende Abbildung 25 veranschaulicht die prozentuale Veränderung der Nierenfunktion nach einer einjährigen Eve-Einnahme. Die rote Linie stellt wieder die 0,0 % Marke dar, also keine Veränderung.

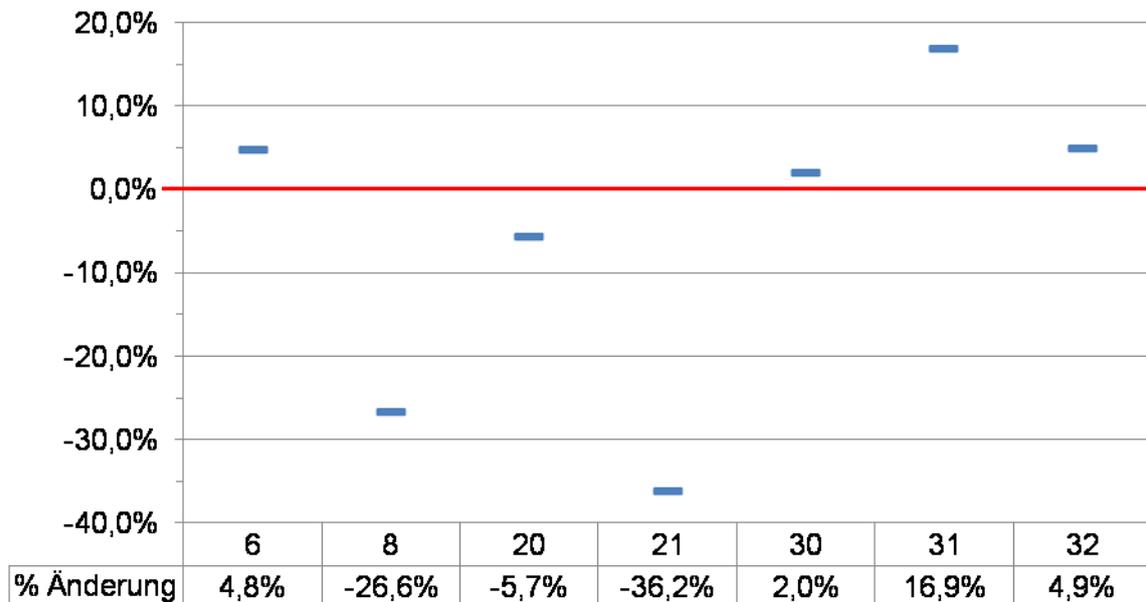


Abbildung 25: Prozentuale Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 8, 20, 21, 30-32; 12 Monate nach Umstellung; Gruppe A1
 t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr
 rote Line = 0 % (keine Veränderung)

Auch hier ist bei Patient 21, wie nach 6 Monaten, mit einer Verschlechterung von 36,2 % eine stärkere Veränderung der Nierenfunktion im Vergleich zu den anderen Teilnehmern sichtbar. Ohne ihn zeigt sich unter den sieben Patienten eine geringere mittlere Abnahme der GFR von -1,2 % (range: -26,6 % bis +16,9 %) bzw. bei Betrachtung des Mittelwertes aller prozentualen Einzeländerungen eine Abnahme von 0,6 % (range: -26,6 % bis +16,9 %). Die gemittelte Krea-CI lag hier zu t0 bei $123,9 \pm 24,3$ ml/min/1,73m² (range: 103,1-168) und im Vergleich dazu die GFR zu t2 bei $122,5 \pm 25,7$ ml/min/1,73m² (range: 88,0-158,5). Insgesamt zeigen sich 4 Verbesserungen im Vergleich zu 2 Verschlechterungen der Nierenfunktion. Jedoch wirken sich die prozentualen Verschlechterungen stärker in der Gesamtbewertung aus als die positiven Entwicklungen.

Wie sich die Nierenfunktion in Bezug auf die Grenze von 90ml/min/1,73m² (gekennzeichnet durch rote Linie) nach einem Jahr Eve-Einnahme änderte, veranschaulicht Abbildung 26.

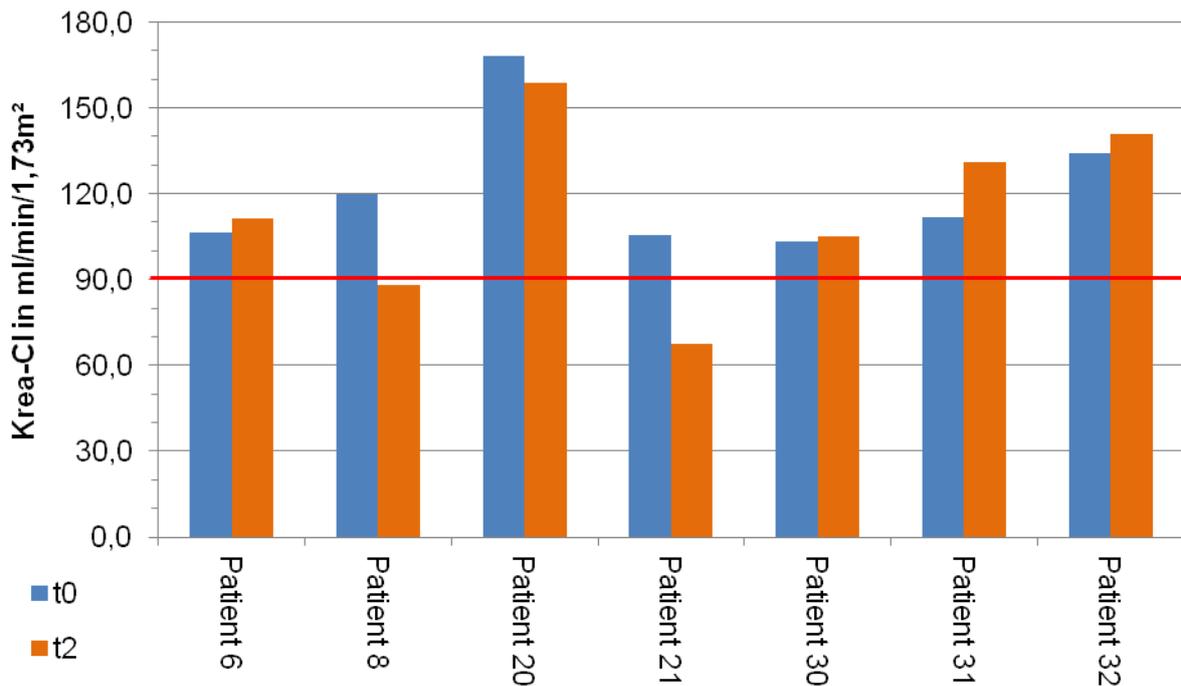


Abbildung 26: Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 8, 20, 21, 30-32; 2 Jahre nach Umstellung; Gruppe A1; in Bezug zur Normgrenze (90ml/min/1,73m²)

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t2 = nach 1 Jahr | untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie, Werte < 90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung)

Vor Umstellung hatten alle sieben Patienten eine normale Nierenfunktion ohne Einschränkung. Nach zwei Jahren zeigten zwei (Nr. 8 und 21) eine eingeschränkte Nierenfunktion (Abnahme um 26,6 % und 36,2 %) und bei fünf Patienten kam es zwar zu Veränderungen, allerdings unterschritt keiner die Normgrenze. Von diesen fünf Patienten verschlechterte sich bei einem weiteren Patienten, Nummer 20, die Nierenfunktion, fiel aber nicht unter den Normwert. Die restlichen 4 Patienten zeigten eine Verbesserung zwischen 2,0 % und 16,9 %. Die Einzelwerte der prozentualen Änderung sind Abbildung 25 zu entnehmen.

Nach Veranschaulichung der Vergleiche der Zeitpunkte t0 und t1 und t0 und t2 ist der Verlauf der Nierenfunktionsveränderung über das Jahr interessant. Bei vier Patienten (Nr. 6, 21, 30, 31) war eine Verlaufsbeobachtung (mit Werten zu t0, t1 und t2) möglich. (Siehe Abbildung 27)

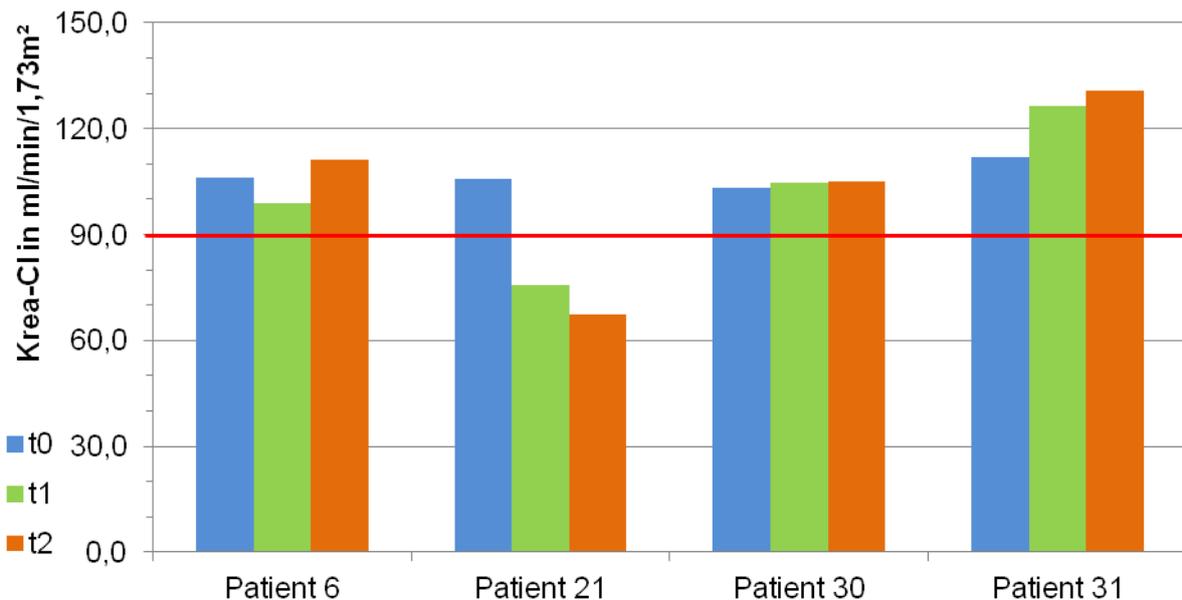


Abbildung 27: Entwicklung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 21, 30, 31 bei zweijähriger Eve-Einnahme

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr
 untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie, Werte <90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung)

Es sind unterschiedliche Verläufe mit einer Tendenz zur positiven Nierenfunktionsentwicklung sichtbar.

Zwei Patienten, (Nr. 30 und Nr. 31), (50,0 %) zeigten zu beiden Zeitpunkten nach Umstellung eine Verbesserung der Nierenfunktion. In Bezug auf den Normwert lag deren mittlere GFR immer über der 90 ml/min/1,73m² Grenze. Normwertig, aber schwankend war der Verlauf von Patient Nummer 6. Nach einer Verschlechterung der Nierenfunktion ein halbes Jahr nach Umstellung kam es ein Jahr nach Umstellung wieder zu einer Verbesserung. Die mittlere GFR stieg in diesem Fall sogar über den Wert vor Umstellung. Von den vier betrachteten Fällen lieferte im Verlauf lediglich einer eine negative Entwicklung der Krea-Cl. Die GFR des Patienten 21 sank nach einem halben Jahr unter die Normgrenze und zeigte nach einem Jahr eine noch größere Funktionseinschränkung der Niere. Die Abnahme der Nierenfunktion nach 6 Monaten kann, wie oben schon erwähnt, durch eine Dosis-Steigerung von Tac hervorgerufen worden sein. Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Umstellung entsprach die Tagesdosis von Tac mit 0,04 mg/kg Kg/d wieder der Dosis zum Umstellungsdatum. Allerdings litt die Patientin kurz zuvor an einer Pneumonie und wurde antibiotisch mit Cefaclor, mit möglicher nephrotoxischer Wirkung, behandelt.

Die Entwicklung der Nierenfunktion der beiden Patienten (Nr. 11 und Nr. 18) aus Gruppe B1 zeigt Abbildung 28. Beide erhielten vor Umstellung eine Therapie aus Tac und AZA und wurden auf eine CNI-freie Behandlung mit Eve als Monobaustein umgestellt.

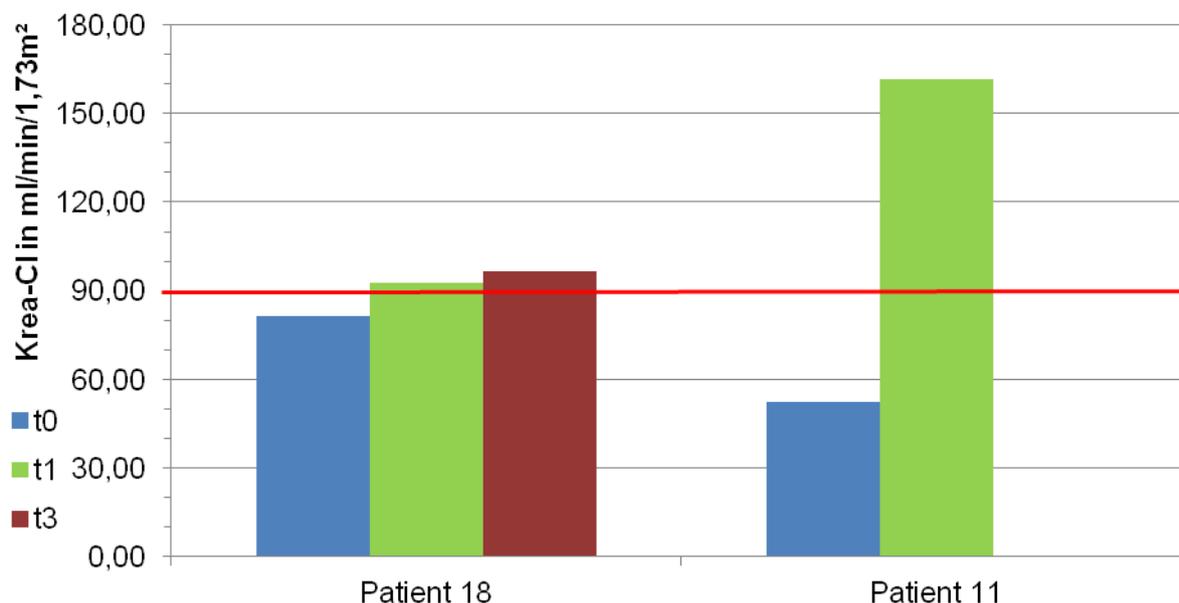


Abbildung 28: Veränderung der Kreatinin-Clearance Patient 11 und 18; Gruppe B1

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t3 = nach 2 Jahren
 untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie,
 Werte < 90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung)

Beide CNI-frei behandelten Patienten zeigen nach einem halben Jahr Eve-Einnahme eine Verbesserung der Nierenfunktion. Die mittlere GFR des Patienten 11 stieg um 207,7 %. Erwähnenswert ist hier, dass der Patient zum Zeitpunkt t0 eine Antikörpertherapie bei PTLD erhielt und zum Zeitpunkt t1 frei von dieser Antikörpertherapie war. Die GFR des Patienten 18 stieg um 14,2 %. Auch dieser erhielt zum Zeitpunkt t0 eine Antikörpertherapie bei PTLD und war zu t1 Antikörpertherapie frei. Zusätzlich konnte bei diesem Patienten ein Vergleich der Werte vor Umstellung und zwei Jahre nach Umstellung gemacht werden. Dieser zeigt eine Steigerung der Krea-Cl um 18,8 %. Beide Patienten hatten vor Umstellung eine Clearance von unter 90 ml/min/1,73m², wurden aber nicht wegen einer chronischen Niereninsuffizienz umgestellt, sondern aufgrund einer PTLD. Nach Therapie der PTLD mittels Antikörpertherapie und gleichzeitiger Einführung von Eve stiegen die berechneten glomerulären Filtrationsraten über die Normgrenze und die Nierenfunktion war in keinem der Fälle eingeschränkt.

Ergebnis Gruppe 2: Patienten mit Niereninsuffizienz als Umstellungsgrund:

Diese Gruppe besteht insgesamt aus zehn Patienten und setzt sich aus fünf Patienten (Nr. 1, 10, 14, 33, 34) der Gruppe A1, zwei (Nr. 2 und 24) der Gruppe A2, einem (Nr. 36) aus Gruppe B1 und zwei (Nr. 16 und 28) aus Gruppe B2 zusammen.

Vor Umstellung erhielten sechs Patienten eine Kombination aus Tac und MPA, zwei bekamen CyA und MPA, und zwei Patienten wurden mit einer Tac-Monotherapie behandelt. Von diesen zehn konnten aufgrund fehlender Werte zu den Zielzeitpunkten und wegen teilweise außerklinischer Betreuung letztendlich nur acht in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Patienten 10 und 34 fielen aus der Betrachtung heraus. Welcher Patient welche Medikamentenkombination bekam, entnehmen sie bitte Tabelle 04. Die folgende Abbildung 29 zeigt die Entwicklung der Krea-CI der Patienten, die wegen einer bestehenden Niereninsuffizienz auf Eve umgestellt worden sind. In der darunter stehenden Tabelle 16 sind die einzelnen gemittelten prozentualen Veränderungen der Werte nach unterschiedlich langer Eve-Einnahme (6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 4 Jahre) in Bezug auf t0 aufgelistet.

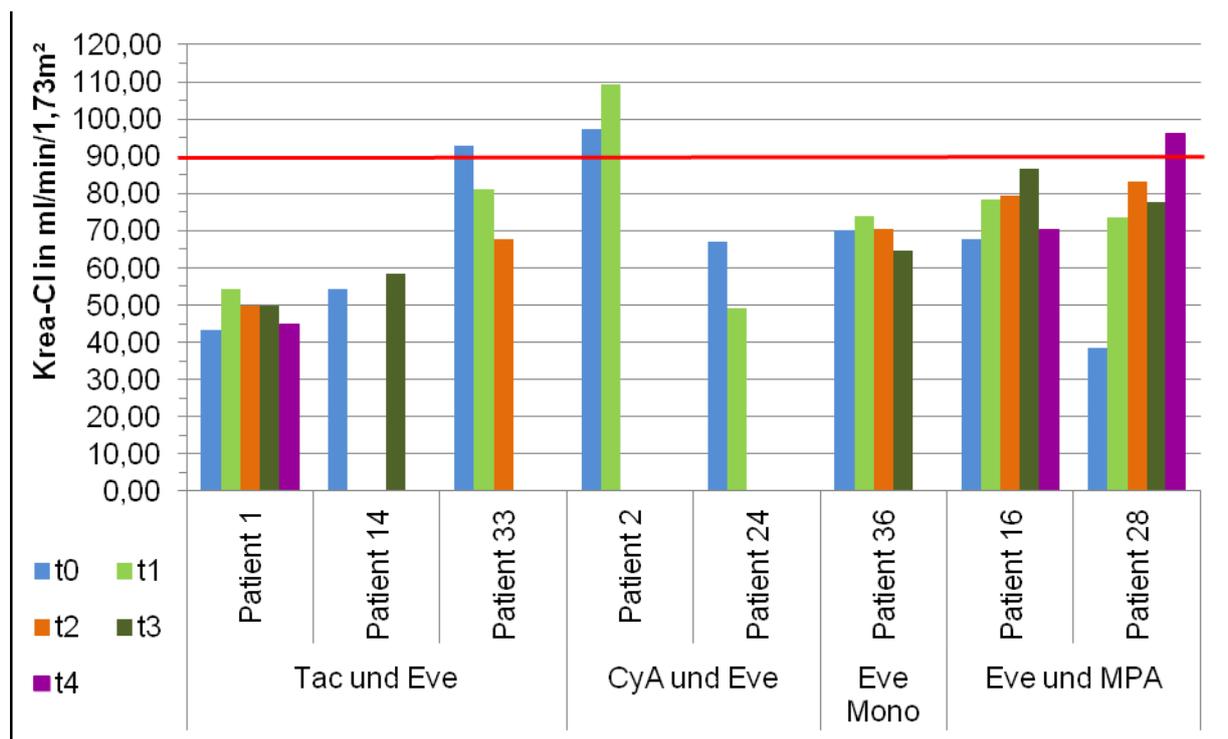


Abbildung 29: Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten mit Niereninsuffizienz als Umstellungsgrund

t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr | t3 = nach 2 Jahren | t4 = nach 4 Jahren | untere Normgrenze der GFR bzw. Kreatinin-Clearance (rote Linie, Werte < 90ml/min/1,73m² Hinweis auf Funktionseinschränkung) | Kreatinin-Clearance vor Umstellung (blaue Balken) | Kreatinin-Clearance nach 6 Monaten (hellgrüne Balken) | Kreatinin-Clearance nach 1 Jahr (orange Balken) | Kreatinin-Clearance nach 2 Jahren (dunkelgrüne Balken) | Kreatinin-Clearance nach 4 Jahren (violette Balken)

Tabelle 16: Änderung der Kreatinin-Clearance; im Vergleich zu t0

	Therapie nach Umstellung	Patient	t0-t1	t0-t2	t0-t3	t0-t4
Eve mit CNI	A1 Eve Tac	1	25,0 %	14,3 %	14,3 %	3,4 %
		14			7,5 %	
		33	-12,8 %	-27,1 %		
	A2 Eve CyA	2	12,3 %			
		24	-26,8 %			
Eve ohne CNI	B1 Eve-Mono	36	5,8 %	0,6 %	-7,8 %	
	B2 Eve MPA	16	15,7 %	17,5 %	28,0 %	3,7 %
		28	91,1 %	115,5 %	101,0 %	149,1 %

Tac = Tacrolimus | MPA = Mycophenolsäure | CyA = Cyclosporin A | Eve = Everolimus | Mono = Monotherapie
 CNI = Calcineurininhibitor | t0 = vor bzw. Zeitpunkt der Umstellung | t1 = nach 6 Monaten | t2 = nach 1 Jahr
 t3 = nach 2 Jahren | t4 = nach 4 Jahren

Wie aus Abbildung 29 und Tabelle 16 ersichtlich ist, lassen sich keine einheitlichen Trends sondern schwankende Verläufe im Verlauf nach Umstellung auf Eve sehen.

Ergebnis Eve in Kombination mit CNI:

Patienten (Nr. 1, 2, 14, 24, 33), die nach Umstellung Eve in Kombination mit einem CNI, wie Tac oder CyA, erhalten haben, zeigten im Laufe der Einnahmezeit unterschiedliche Entwicklungen der GFR. Nach sechs Monaten Eve-Umstellung war bei zwei Patienten eine Verbesserung um 25,0 % und 12,3 % (Nr. 1 und 2) und bei den Anderen eine Verschlechterung von 26,8 % und 12,8 % (Nr. 24 und 33) im Vergleich zum Umstellungszeitpunkt t0 feststellbar. Die Patienten 1 und 33 nahmen Eve auch noch nach einem Jahr ein. Hier zeigten beide Fälle eine Abnahme der Werte im Vergleich zum Vorwert (t1). In Bezug zu t0 war die Krea-CI des Patienten 1 noch verbessert, Patient 33 zeigte allerdings eine weitere Abnahme der Nierenfunktion.

Eine Beurteilung nach zwei Jahren war bei Patient 1 und 14 möglich. Beide hatten nach zwei Jahren Eve höhere Krea-CI als zu t0. Bei Patient 1 konnte sogar ein Vergleich nach 4 Jahren angestellt werden. Hier zeigte sich eine Zunahme der Werte um 3,4 % im Vergleich zu t0, allerdings ist eine Abnahme der Nierenfunktion um 9,5 % im Vergleich zum Zeitpunkt t3 sichtbar.

Ergebnis Eve ohne eine Kombination mit CNI.

Die Patienten 16, 28 und 36 wurden nach Umstellung CNI-frei behandelt. Beim Vergleich der Krea-Cl zu t0 und t1 zeigte sich eine einheitliche Veränderung. Es waren Verbesserungen um 5,8 % (Nr. 36), 15,7 % (Nr. 16) und sogar 91,1 % (Nr. 28) zu verzeichnen. Der weitere Verlauf der Nierenfunktion zeigte wie in Gruppe A auch hier unterschiedliche Entwicklungen. Die beiden Patienten, die in Kombination mit MPA behandelt wurden, hatten im Gegensatz zu Patient 36 (Eve-Monotherapie) bei Betrachtung des Zeitpunktes t3 eine weitere Verbesserung der Krea-Cl. Die GFR von Patient 36 sank in etwa auf den Wert zu t0 zurück.

Die Patienten der Gruppe B2 (Nr. 16 und 28) konnten auch noch nach vier Jahren analysiert werden. Der Vergleich t0 und t4 zeigte in beiden Fällen höhere Werte zum Zeitpunkt t4. Im Vergleich zu den Werten zu t3 war sowohl eine positive (Nr. 16, Zunahme um 23,9 %) als auch eine negative (Nr. 28, Abnahme um 19,0 %) Entwicklung sichtbar. Neben der Entwicklung der Nierenfunktion im Allgemeinen ist auch interessant, ob eine Eve-Einnahme eine eingeschränkte Nierenfunktion in den Normbereich (= GFR > 90 ml/min/1,73 m²) anheben kann. Von den mit einbezogenen acht Patienten, die wegen einer bestehenden Niereninsuffizienz umgestellt wurden, hatten zwei (Nr. 2 und Nr. 33) zum Zeitpunkt der Umstellung eine normwertige Krea-Cl. Die Nierenfunktion von einem der beiden (Nr. 2) hielt sich im Normbereich und verbesserte sich zusätzlich, die des anderen fiel mit einem Wert von 81,0 ml/min/1,73m² unter den Normwert und war leicht eingeschränkt. Auch nach einem Jahr Eve-Einnahme stieg seine Nierenfunktion nicht mehr über den gewünschten Zielwert von 90ml/min, sondern fiel sogar um 16,9 % weiter ab.

Die anderen sechs Patienten hatten sowohl bei Umstellung und fünf davon auch zu den anderen Zeitpunkten eine eingeschränkte Funktion. Eine Umstellung führte somit bei keinem dieser fünf Patienten zu einem Anstieg über den Normwert. Bei einem Patienten (Nr. 28) zeigt sich nach vier Jahren Eve-Einnahme (in Kombination mit MPA) ein Übergang von eingeschränkter zu normaler Nierenfunktion.

1.14 Abbruch und Unterbrechung der Eve-Einnahme

Von den 36 in der Studie eingeschlossenen Patienten mussten 10 Patienten (27,7 %) den ersten Einsatz von Eve in einer Kombinationstherapie abbrechen. Neun davon wegen Nebenwirkungen [1] und eine Person aufgrund einer nötigen Retransplantation. Folgende Patienten waren betroffen: Nummer 1, 5, 11, 14, 17, 19, 22, 26, 32 und 35. Tabelle 17 zeigt einen Überblick über die Abbruchsgründe, das Verhalten nach Absetzen von Eve und ob ein zweiter Versuch durchgeführt wurde.

Tabelle 17: Abbruchsgründe und Zweitversuch einer Everolimus-Einnahme
(in Anlehnung an Grimm et al., 2020) [1]

Abbruchsgrund	Anzahl Patienten (n)	Besserung nach Absetzen von Eve		2. Eve-Versuch	2. Eve-Versuch erfolgreich	
		ja	nein		ja	nein
Atopisches Ekzem	3	1 ^(a)	1 ^(a)	2 ^(a)	2 ^(a)	0 ^(a)
Blutbild-Veränderung	3	3	0	2	1	1 ^(c) (Nr. 17)
Stomatitis / Mukositis	2	2	0	1	0	1 (Nr. 15)
Bauchschmerz	1	1	0	1	1	0
Re-TX	1 ^(b)	-	-	1	1	-
Summe	10	7	1	7	5	2

n = 1-10 = Anzahl der Patienten | Eve = Everolimus | Re-TX = Retransplantation | Nr. = Nummer

^(a) ohne Patient Nr. 22 (Akten lieferten keine ausreichenden Informationen während des Studienzeitpunktes)

^(b) Sonderfall (kein typischer Abbruch wegen Nebenwirkung, sondern Leistung Retransplantation)

^(c) Patient Nr. 17 entwickelte Gingivitis und Anämie;

Abbruchsgrund: atopisches Ekzem. Nach Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Eve kam es bei 3 Patienten (Nr. 11, 19, 22) zu einem Aufflammen bzw. zu einer Verschlechterung eines atopischen Ekzems. Bei den Patienten 11 und 19 war ein solches schon vor Umstellung aufgetreten. Ausreichende Informationen über den Verlauf des Patienten Nummer 22 konnte in den Akten nicht gefunden werden und ließen deshalb keine genauen Rückschlüsse zu. Im weiteren Behandlungsverlauf von Nummer 22, welcher über den Studienzeitpunkt hinausging wurde allerdings ein zweiter Versuch mit Eve gestartet, dieser musste wegen Durchfällen erneut abgebrochen werden.

Patient Nummer 19 erhielt eine Kombinationstherapie aus Eve und Tac mit einem Zielspiegel von jeweils 4-6 ng/ml. Im Mittel lagen die letzten sechs gemessenen Spiegel (Zeitraum ca. 3 Monate) etwas unter dem gewünschten Zielbereich (3,5 ng/ml). Patient 11 erhielt im Gegensatz dazu eine Eve-Monotherapie. Sein angestrebter Spiegel bewegte sich im Bereich von 4-6 ng/ml, jedoch lag er mit durchschnittlichen Werten von 3,5 ng/ml etwas darunter. Die Spiegel direkt vor Eve-Abbruch waren im Mittel bei beiden Patienten in den angestrebten Bereichen. Die Eve-Einnahmedauer betrug bei den zwei Patienten im Mittel $11 \pm 5,7$ Monate. Es erfolgte ein Absetzen von Eve nach 7 Monaten bei Patient 11 und nach 15 Monaten bei Patient Nummer 19.

Patient Nummer 11 zeigte nach Absetzen von Eve, einer Umstellung auf Tac-Monotherapie und einer dermatologischen Therapie einen raschen Rückgang des atopischen Ekzems, allerdings keine komplette Abheilung. Im Gegensatz dazu erbrachte das Absetzen von Eve bei Nummer 19 nicht den gewünschten Effekt einer Hautverbesserung, es trat aber auch keine Verschlechterung auf.

Bei beiden Patienten (Nr. 11, 19) wurde ein zweiter Einsatzversuch von Eve durchgeführt. Die Gründe waren eine Verhinderung einer Tac-Monotherapie und eine sich darunter entwickelnden CAV (Nr. 11) und ein weiter bestehendes atopisches Ekzem (Nr. 19) unter Tac- und AZA-Therapie. Im zweiten Versuch zeigte Patient Nummer 11 kein Ekzem mehr und Nummer 19 hatte zwar immer noch ein neurodermitisches Hautbild, allerdings kam es zu keiner weiteren Verschlechterung und Eve wurde deshalb beibehalten.

In beiden Fällen konnte letztendlich der zweite Versuch einer Kombinationstherapie aus Tac und Eve ohne starkes Aufflammen des atopischen Ekzems und ohne weiteren Abbruch im Studienzeitraum fortgeführt werden.

Abbruchgrund: Stomatitis / Mukositis. 2 Patienten (Nr. 5 und 35) entwickelten nach Umstellung auf Eve im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Tac eine Stomatitis aphthosa. Bei Nummer 5 kam zusätzlich eine Mukositis des Gastrointestinaltraktes hinzu. Beide erhielten als neue Therapie Eve und Tac. Die angestrebten Zielspiegel lagen bei 5 ng/ml (Nr. 5) und 4-6 ng/ml (Nr. 35). Bei Patient 5 waren die letzten sechs Spiegel im Mittel bei 4,5 ng/ml und somit minimal unter dem Zielbereich, wohingegen bei Nummer 35 ein mittlerer Spiegel von 7,2 ng/ml diesen überschritt. Direkt vor Abbruch der Eve-Einnahme lagen die Spiegel bei 8 ng/ml (Nr. 5) und 5,4 ng/ml (Nr. 35). Die Einnahmedauer von Eve betrug im Mittel $4 \pm 2,8$ Monate. Es erfolgte ein Absetzen von Eve nach 2

Monaten bei Patient 35 und nach 6 Monaten bei Patient 5. In beiden Fällen kam es nach Absetzen zur Besserung der Symptomatik und Abklingen der Aphten.

Bei einem der Patienten (Nr. 5) wurde zur Verhinderung einer Tac-Monotherapie erneut ein Versuch mit Eve gestartet. Trotz eines niedrigen Eve-Spiegels von durchschnittlich 2,75 ng/ml musste nach etwa 4 Wochen die Therapie abgebrochen werden. Grund hierfür war ein erneutes Auftreten von nicht abheilenden Aphten und einer Entzündung des Magen-Darm-Traktes. Nach Umstellung der Therapie auf Tac und MPA kam es zur Besserung der Symptomatik.

Abbruchgrund: abdominelle Beschwerden. Bei einem Patienten (Nr. 32) traten unter der Therapie Eve und Tac rezidivierende Bauchschmerzen auf. Er erhielt Eve mit einem Zielspiegel von 4-6 ng/ml und die letzten 6 Spiegel lagen im Mittel mit 6,1 ng/ml im oberen Bereich. Bei Abbruch hatte der Patient einen im Zielbereich liegenden Spiegel von 5,8 ng/ml. Die wiederkehrenden Bauchschmerzen erforderten nach einer 7-monatigen Einnahme von Tac und Eve das Absetzen von Eve. Nach einer dreitägigen Pause, die eine Besserung der Symptome mit sich brachte, wurde Eve erneut mit einem niedrigeren Zielspiegel angesetzt. Der neue angestrebte Spiegel betrug nun 3-4 ng/ml. Unter Einhaltung dieses Zielspiegels traten keine erneuten Bauchschmerzen auf und der zweite Eve-Versuch konnte erfolgreich fortgesetzt werden. Anzumerken ist hier, dass dieser Patient schon unter anderen immunsuppressiven Therapien immer wieder gastrointestinale Probleme aufwies, eine abdominelle Grunderkrankung wurde nicht nachgewiesen.

Abbruchgrund: Blutbildveränderungen. In drei Fällen (Nr. 14, 17 und 26) führten Blutbildveränderungen in Form einer Leukozytopenie zum Abbruch der Eve-Einnahme. Patient Nummer 17 entwickelte zusätzlich eine Anämie und Nummer 26 litt außerdem unter starken Wassereinlagerungen. Alle drei erhielten als Vortherapie Tac und MPA und nach Umstellung eine Kombination aus Eve und Tac. Bei Nummer 14 wurde ein Eve-Zielspiegel von 5-6 ng/ml und bei Patient 17 ein Spiegel von 3-6 ng/ml angestrebt. Der Mittelwert der letzten sechs gemessenen Eve-Spiegel lag bei Nummer 14 bei 5,3 ng/ml und der letzte Spiegel vor Abbruch bei 3,6 ng/ml. Somit lag er durchschnittlich im Zielbereich, jedoch unterschritt der letzte Wert diesen deutlich. Patient Nummer 17 konnte trotz vierwöchiger Eve-Einnahme keinen richtigen Spiegel (Messungen <0,2 ng/ml) aufbauen, entwickelte dennoch Nebenwirkungen. Der gewünschte Therapiespie-

gel, sowie gemessene Spiegel waren beim dritten Patienten (Nr. 26), aufgrund von teilweiser außer Haus Betreuung nicht aus der Akte ersichtlich.

Der Abbruch der Eve-Einnahme erfolgte wegen der oben genannten Gründe bei Nummer 14 nach 5 Monaten, bei Nummer 17 nach einem Monat und bei Nummer 26 nach 12 Tagen. Bei den Patienten 14 und 17 wurde ein zweiter Versuch mit Eve gestartet. Erfolgreich konnte dieser bei Patient 14 fortgeführt werden. Patient 17 entwickelte nach etwa 4 Wochen eine Gingivitis und eine Anämie und Eve musste wieder abgesetzt werden.

Folgender Text und Grafiken beschreiben die Patienten und deren Blutwerte genauer.

Patient 14. Abbruch wegen Leukopenie unter Eve

Die letzte Messung der Leukozyten vor Umstellung auf Eve ergab normwertige Leukozytenzahlen (7,1 G/l). Während der 5-monatigen Eve-Einnahme lag die Leukozytenzahl im Mittel bei $4,1 \pm 1,6$ G/l. Wie Abbildung 30 zeigt, war der Werte-Verlauf stark schwankend bis hin zu einem Abfall auf 1,7 G/l. Eve wurde daher abgesetzt, bei Erhöhung des TacZielspiegels. Diese Maßnahme führte zu einer Zunahme der Leukozyten innerhalb von 4 Wochen um 76,5 % (auf 3,0 G/l). Beim zweiten Versuch Eve ins Therapieschema zu integrieren kam es erneut zu einem leichten Abfall bis einmalig auf 1,9 G/l. Eve wurde daher beibehalten.

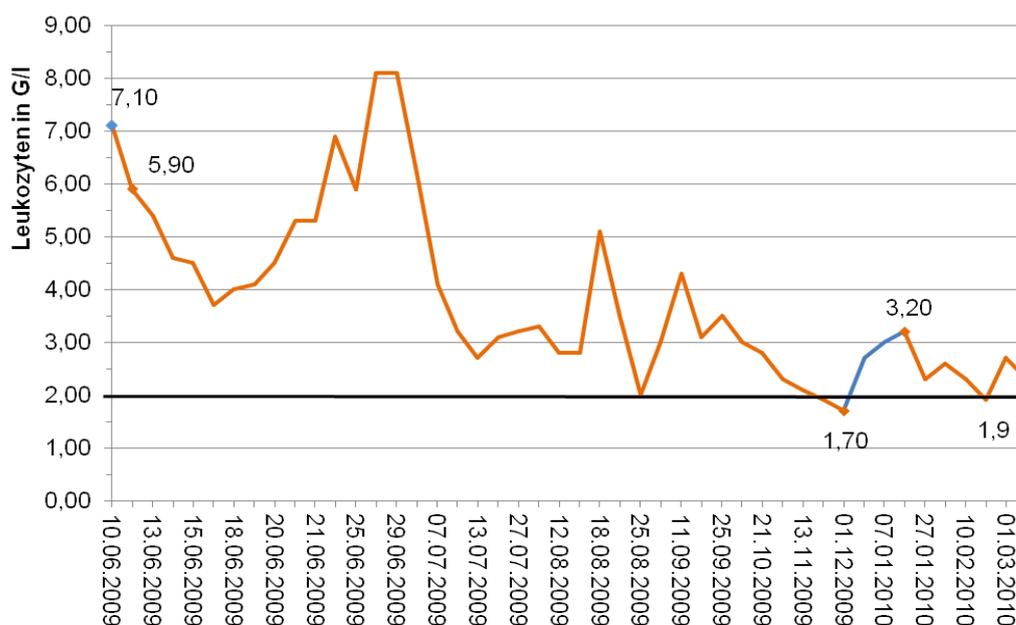


Abbildung 30: Entwicklung der Leukozyten von Patient 14

Leukozytenzahl unter einer Therapie ohne Everolimus (blau) | Leukozyten unter Eve (orange) | 2 G/l-Grenze Leukozytengrenze (schwarz, Erwägung einer Therapiemodifikation)

Patient 26. Abbruch aufgrund Leukopenie unter Eve

Die letzte Messung der Leukozyten von Patient 26 vor Umstellung auf Eve lieferte einen schon unterhalb des Normbereichs (4,5-10,5 G/l) liegenden Wert von 3,9 G/l. Innerhalb einer 12-tägigen Eve-Einnahme war ein Leukozyten-Abfall um 38,5 % (auf 2,4 G/l) sichtbar. Obwohl die Leukozyten keine Werte unter 2 G/l annahmen, wurde Eve abgesetzt. Unter einer folgenden Tac-Monotherapie stiegen die Leukozyten innerhalb von 4 Wochen um 54,2 % auf 3,7 G/l an und erreichten fast den Wert vor Umstellung. Der Verlauf der Leukozyten wird in Abbildung 31 dargestellt. Ein zweiter Versuch mit einer Eve-Kombinationstherapie wurde wegen zusätzlicher starker Wassereinlagerungen und auf Wunsch des Patienten nicht durchgeführt. In diesem Fall ist zu erwähnen, dass auch schon unter der Vortherapie (Tac und MPA) rezidivierende Leukopenien auftraten.

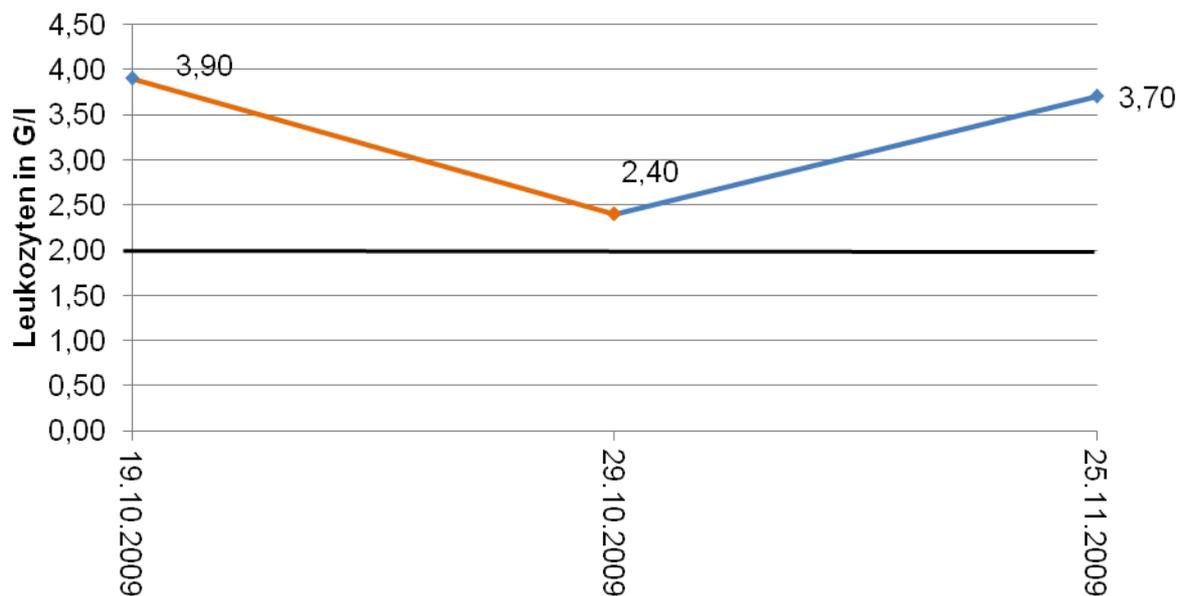


Abbildung 31: Entwicklung der Leukozyten von Patient 26

Leukozytenzahl unter einer Therapie ohne Everolimus (blau) | Leukozyten unter Eve (orange) | 2 G/l-Grenze Leukozytengrenze (schwarz, Erwägung einer Therapiemodifikation)

Patient 17. Abbruch wegen Leukopenie und Anämie unter Eve

Der Patient entwickelte unter der Kombination MPA und Tac dreimalig eine schwere Anämie und wurde deshalb auf Eve und Tac umgestellt. Die Kombination Eve und Tac führte ebenfalls zu rezidivierenden Veränderungen im Blutbild mit folgendem Abbruch. Der erste Eve-Versuch musste wegen einer sich entwickelnden Leukopenie und Anämie abgebrochen werden. Die letzte Messung vor Umstellung auf Eve ergab einen Leukozytenwert von 3,1 G/l (unterhalb des Normbereichs; 4,5-10,5 G/l). Während der dreiwöchigen Eve-Einnahme lagen die Leukozyten im Mittel bei $2,9 \pm 0,3$ G/l. Einem anfänglichen, leichten Anstieg folgte ein Abfall um bis zu 26,0 %. Nach Absetzen von Eve und unter

einer Tac-Monotherapie erholte sich die Anzahl der Leukozyten. Sie stieg um das 2,1-fache an. Abbildung 32 veranschaulicht diesen Verlauf.

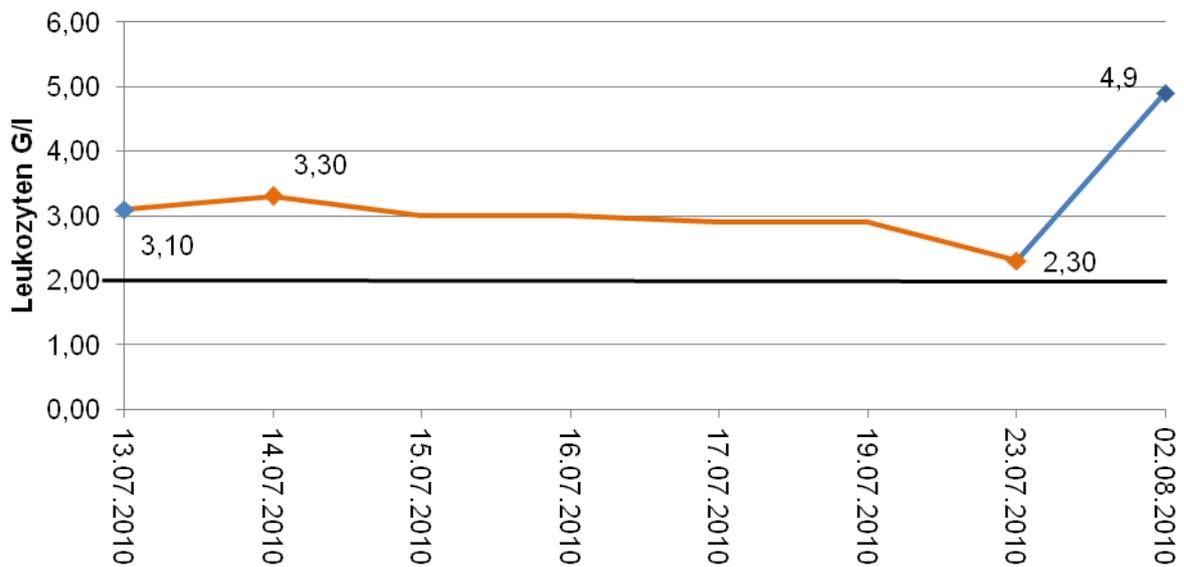


Abbildung 32: Entwicklung der Leukozyten von Patient 17

Leukozytenzahl unter einer Therapie ohne Everolimus (blau) | Leukozyten unter Eve (orange) | 2 G/l-Grenze Leukozytengrenze (schwarz, Erwägung einer Therapiemodifikation)

Ein zweiter Eve-Versuch Eve zeigte keine Auswirkungen auf die Leukozytenzahlen.

Beim roten Blutbild war nach der ersten Umstellung auf Eve anfänglich, trotz Erythrozyten-konzentrat, ein Erythrozytenabfall um 20,4 % sichtbar. Während der dreiwöchigen Eve-Einnahme stieg im Verlauf die Zahl der Erythrozyten unter Tac und Eve wieder an. Der Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) verhielt sich wie die roten Blutkörperchen. Obwohl beide Parameter unterhalb der Normwerte lagen, kam es zu einer Verbesserung im Vergleich zu den Werten vor Umstellung (Verlauf, Abbildung 33).

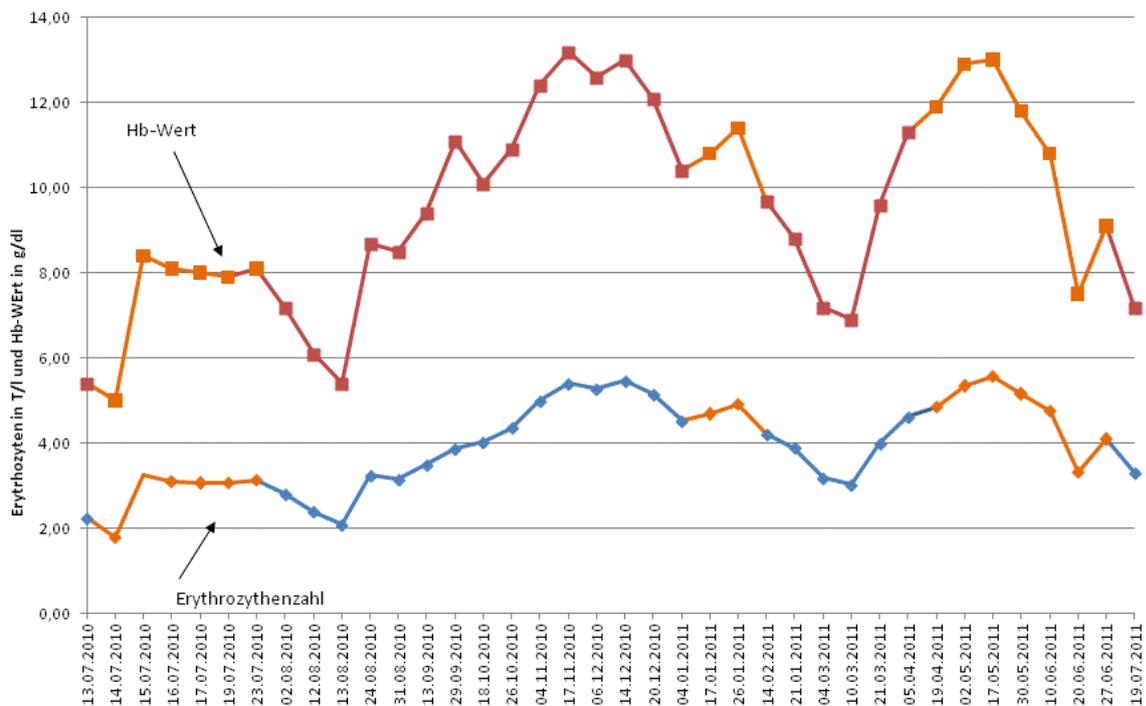


Abbildung 33: Entwicklung der Erythrozyten und des Hb-Wertes von Patient 17

Hb-Werte-Verlauf (rote Linie) | Erythrozytenzahlen (blau) | Werte unter einer Therapie mit Eve (orange)

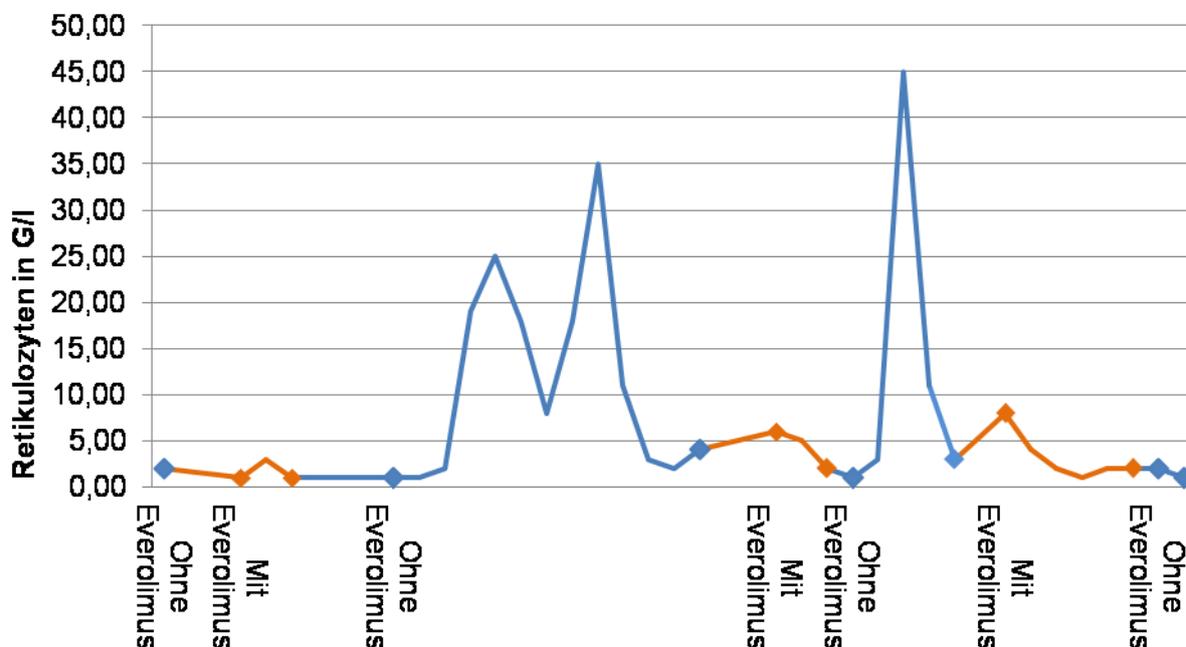


Abbildung 34: Entwicklung der Retikulozyten von Patient 17

Retikulozytenzahlen unter einer Therapie ohne Everolimus (blau) | Die Retikulozyten unter einer Therapie mit Eve (orange)

Bei Betrachtung der Retikulozyten in Abbildung 34 sah man nach Umstellung auf Eve einen schwankenden Verlauf mit Absinken weit unter den Normwert. Das Verhalten der

Retikulozyten führte letztendlich zum Abbruch des ersten Versuches. Hb-Wert und Erythrozyten spielten dabei eine weniger große Rolle. Nach Absetzen von Eve stiegen der Hb-Wert, die Erythrozytenzahl und die Retikulozyten im Verlauf wieder weiter an. Eine erneute Eve-Gabe kam nach enormem Abfall der Retikulozyten zum Einsatz. Die Leukozyten blieben hier stabil. Allerdings entwickelte sich, trotz Erythropoetin-Gabe und Ferritin-Substitution, erneut eine Anämie. Ein im Normbereich liegender Hb bei starkem Retikulozytenabfall, sowie eine aufgetretene Gingivitis führten zum erneuten Eve-Abbruch. Unter der folgenden Tac-Monotherapie erholten sich die Werte. Da das Blutbild immer noch instabil und daher die Ursache nicht alleine auf Eve zurückzuführen war, wurde ein dritter Versuch mit der Kombination Eve und Tac gestartet, jedoch ohne Erfolg. Insgesamt zeigte das rote Blutbild einen sehr instabilen Verlauf. In allen drei Versuchen kam es immer wieder zu einem Wechsel von Anstieg und Abfall der Werte nach Umstellung und Absetzen von Eve.

Sonderfall: Retransplantation. Bei Patientin Nummer 1 setzte man aufgrund einer Listung zur Retransplantation des Herzens eine bereits etablierte Behandlung mit Eve bei bestehender und zunehmender CAV ab, um eine mögliche Wundheilungsstörung direkt nach TX zu vermeiden. Nach Retransplantation wurde standardmäßig mit MPA (Myfortic®) und Tac behandelt und nach 36 Wochen wieder auf Tac und Eve umgestellt. Im weiteren Verlauf kam es zu keinen relevanten Problemen unter der Therapie mit Eve.

Diskussion

Für Kinder mit einem Herzfehler oder einer Herzerkrankung im Endstadium ist trotz aller konventionellen Therapiemaßnahmen eine HTX die derzeit einzige Therapie um die Mortalität zu senken. Allerdings bedeutet dieses Therapieverfahren keine Heilung aufgrund der lebenslang notwendigen Immunsuppression zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung. Laut dem ISHLT Report 2017 liegt derzeit weltweit die 1-Jahres-Überlebensrate, bei Kindern unter 18 Jahren, nach HTX über 80 % und die 5-Jahres-Überlebensrate nahe 75 % [16]. 33 % der Transplantierten leiden 10 Jahre nach TX an einer CAV und 14,3 % von 266 analysierten Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres an einer CAV. In 16,9 % der Fälle führten akute Abstoßungen im ersten Jahr nach TX zum Tode und die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung nimmt mit steigendem Abstand zur TX zu.[16]

Laut dem ISHLT Report von 2017 wurde 1 Jahr nach HTX vor allem eine immunsuppressive Kombination aus Tac und MPA/MMF in der Pädiatrie eingesetzt. Eve/Sir kam bis zur Entlassung nach TX nur in 2 % der Fälle zum Einsatz, ein Jahr später war die Anwendung schon um 10 % höher.[16] Bezüglich dem Einsatz neuerer Immunsuppressiva, wie dem mTOR-Inhibitor Eve, gibt es noch wenige Langzeitergebnisse und Datenanalysen. Besonders im Kindes- und Jugendbereich sind diese selten. Die meisten Studien wurden, aufgrund einer eingeschränkten Zulassung neuerer Medikamente bei Kindern, bisher bei Erwachsenen durchgeführt. Gerade aber der bei jungen Menschen noch vorhandene Wachstums- und Reifungsprozess setzt eine optimale und innovative Therapie voraus. Für den Proliferationssingalinihhibitor Eve wurde bereits in einigen Studien eine Verringerung der Inzidenz an akuten Abstoßungsreaktionen und CAV nach HTX nachgewiesen [14, 112]. Weiterhin zeigen Daten, dass eine Umstellung auf Eve mit Absetzen oder Reduktion der CNI zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion bei Nierenfunktions-einschränkung oder sogar Funktionsverbesserung führen kann [113].

Um einen Teil zu dieser Thematik beizutragen, befasste sich diese retrospektive, beobachtende Einzelzentrumsstudie mit einem pädiatrischen Patientengut des Klinikum Großhaderns, welches zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 nach HTX auf Eve umgestellt wurden. Die Herztransplantationen wurden zwischen 1993 und 2012 durchgeführt, das mittlere Intervall zwischen Konversion und TX betrug $6,3 \pm 4,7$ Jahre bei einem mittleren Alter von $11,2 \pm 6,2$ Jahren. Zweck dieser Arbeit war es die Entwicklung der Werte nach einer Umstellung auf Eve zu analysieren und vorhandene Studien, die sich vor allem auf de novo Transplantierte und den sofortigen Einsatz von Eve beziehen, zu ergänzen.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- (1) Was waren die Gründe für die Umstellung auf eine Therapie mit Eve?
- (2) Fördert eine Umstellung auf Eve eine diabetogene Stoffwechsellage?
- (3) Führt die Umstellung zu einer Hyperlipidämie oder einem Anstieg der Blutfettwerte?
- (4) Kommt es unter Eve zu weniger CMV-Infektionen?
- (5) Ist das Risiko für die Entwicklung einer PTLD unter Eve reduziert?
- (6) Hat sich die Anzahl der akuten Abstoßungen unter Eve verändert?
- (7) Hat Eve einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der CAV?
- (8) Hat Eve einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der Nierenfunktion?
- (9) Was sind die Gründe für den Abbruch einer Therapie mit Eve?

1.15 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Hauptergebnisse dieser retrospektiven, beobachtenden Studie mit 36 (23 männliche, 13 weibliche) teilnehmenden pädiatrischen Herztransplantierten (Umstellungszeitraum 01.01.2007 bis 31.12.2012) waren folgende: (1) Als Hauptgründe für den Eve-Einsatz wurden am häufigsten die CAV, gefolgt von der Niereninsuffizienz gefunden. (2) Eine Förderung einer diabetogenen Stoffwechsellage zeigte sich bei im Mittel sinkenden Glukosewerten nicht. Daneben war ein positiver Einfluss auf einen PTD in Form einer Werteverbesserung sichtbar. (3) Die Umstellung führte teils zu einem Anstieg der Lipidwerte bis hin zu einer klinisch relevanten Hyperlipidämie. (4) Vor Umstellung trat bei 5 Patienten eine CMV-Infektion auf. Nach Umstellung war dies bei keinem Patienten der Fall, sodass eine Umstellung wahrscheinlich zu weniger CMV-Infektionen führt. (6) Vor Umstellung erlitten 2 Patienten eine akute Abstoßungsepisode. Im Beobachtungszeitraum nach Umstellung kam es in keinem Fall dazu, sodass sich die Abstoßungsrate reduzierte. (7) Bezüglich einer CAV veränderte sich der mittlere Stanford Grad von 1,9 bei einem mittleren Follow up von 2 Jahren durch eine Umstellung der 9 beobachtbaren Patienten nicht. Insgesamt war jedoch ein positiver Einfluss der Umstellung auf Eve sichtbar (44,4 %/stabiler Befund; 33,3 %/Verbesserung; je 11,1 %/Verschlechterung und CAV-Erstdiagnose). (8) Die Gesamtanalyse der Daten deutet an, dass eine Umstellung auf Eve in Verknüpfung mit Reduzierung oder Absetzen eines CNI die Nierenfunktion auch bei pädiatrischen Transplantierten günstig beeinflussen kann, bei teils jedoch sehr unterschiedlichen Einzelverläufen. Zu den einzelnen Zeitpunkten waren folgende Krea-CI Werte sichtbar: t0-t1: $95,5 \pm 25,8$ vs. $99,6 \pm 32,9$ ml/min/1,73m²; t0-t3: $63,3 \pm 14,7$ vs. $71,1 \pm 19,7$ ml/min/1,73m²; t0-t4: $55,5 \pm 17,1$ vs. $57,5 \pm 17,8$ ml/min/1,73m². Ausnahmen

sind nicht ausgeschlossen. (9) Als Hauptabbruchgründe kristallisierten sich Blutbild-, Hautveränderungen und orale Aphten heraus.

1.16 Diskussion der Ergebnisse

1.16.1 Indikation zur Umstellung

Als Hauptgründe für den Eve-Einsatz kristallisierten sich im Patientengut des Klinikum Großhaderns mit 33,3 % am häufigsten die CAV, gefolgt von der Niereninsuffizienz mit 16,7 % heraus. Daneben fanden sich Diarrhö (13,9 %), PTD (8,3 %), PTLD (8,3 %), Blutbildveränderungen (5,6 %; Anämie und Leukopenie), Colitis (2,8 %) und Studienlage (2,8 %) als Indikationen. Es fanden sich auch mehrfache Umstellungsgründe, wie CAV und Niereninsuffizienz (n=1), Niereninsuffizienz und Diarrhoe (n=1) oder Niereninsuffizienz und rezidivierenden EBV-Parotiden (n=1). Bilbao et al. (2014) beschäftigten sich in ihrer Studie ebenfalls mit der Umstellung auf Eve bei 74 Lebertransplantierten. Im Vergleich zu dieser Studie waren die häufigsten Umstellungsindikationen Abstoßungsreaktionen (31,1 %), Tumorneubildungen (17,6 %), CNI-abhängige Neurotoxizität (10,8 %) und bei jeweils 8,1 % eine Nierenfunktionsstörung beziehungsweise das Wiederauftreten eines Hepatoceluläres Carcinom (HCC) [114]. Eine andere Studie bei 240 Lebertransplantierten lieferte folgende häufige Umstellungsindikationen: Nierenfunktionseinschränkung (48,6 %), Prävention eines HCC-Rezidivs (15,8 %), Tumorneubildung (14,2 %). Ein sich unter Immunsuppression entwickelnder Diabetes war in 4,6 % der Fälle der Grund für eine Umstellung.[115] Bei 222 Herztransplantierten (>18 Jahre) waren die zahlreichsten Gründe für eine Therapieumstellung auf Eve, eine Nephrotoxizität (30 %) unter der vorherigen immunsuppressiven Therapie, CAV (20,5 %), sowie in 9,8 % eine Kombination aus Nierenfunktionseinschränkung und CAV [116]. Ähnlich den aktuellen Ergebnissen.

1.16.2 Effekt auf die Blutzuckerparameter

In wie weit eine Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor, wie Eve oder Sir, eine diabetogene Stoffwechsellage fördert ist in der Literatur noch umstritten [117-119]. Daher sollte dieser Fragestellung in der aktuellen Studie genauer nachgegangen werden, ebenso dem Effekt der Umstellung auf Patienten mit PTD. Für CNI konnte eine Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage und eines insulinpflichtigen Posttransplantationsdiabetes bereits gezeigt werden. Maes et al. (2001) berichteten über das Risiko für Diabe-

tes und einer IGF Persistenz im ersten Jahr nach TX bei 139 nierentransplantierten Patienten, ohne vorherige Störungen des Glukosemetabolismus, während des Einsatzes von Tac mit einem Spiegel über 15 ng/ml im ersten Monat nach TX [120]. Während der Untersuchung der Entwicklung der Glukosewerte nach Umstellung von 21 Patienten konnte eine, wie bei CNI auftretende, diabetogene Wirkung in dieser Studie nicht gefunden werden. Auch nicht bei der Betrachtung des Verhaltens des medikamentös toxischen Diabetes nach Umstellung auf Eve. Unter den Teilnehmern war bis ein Jahr nach Umstellung im Mittel ein geringerer Glukosewert als vor Umstellung festzustellen. Der Basiswert lag bei $103,2 \pm 31,0$ und bei $99,8 \pm 24,0$ mg/dl nach einem halben Jahr. Auch bei einer längerfristigen Einnahme wirkte sich, trotz schwankender Verläufe die Umstellung auf Eve kombiniert mit dem CNI (Tac) im Gesamten positiv auf die Serum-Glukosewerte aus. Dies zeigten Werte nach einer einjährigen Einnahme auf ($111,6 \pm 49,4$ vs. $96,4 \pm 27,4$ mg/dl (n=5)). Bei keinem der Patienten wurden eine spezielle Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion oder antidiabetische Medikamente durchgeführt, sodass die Abnahme der Werte entweder auf Eve oder wahrscheinlicher auf die Reduktion des CNI-Spiegels zurückzuführen ist. Die geringe Fallzahl liefert allerdings nur Tendenzen und keine signifikanten Ergebnisse. Ausreißer (nicht erklärbar durch Prednison-Therapie, hohe CNI-Spiegel) mit großem Einfluss auf das Gesamtergebnis wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen. Möglicherweise erfolgte hier die Blutabnahme nicht nüchtern, was retrospektiv nicht geklärt werden konnte. Dennoch stehen die aktuellen Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien [117, 118]. Und insgesamt scheint es, dass eine Umstellung auf Eve inklusive einer CNI-Spiegel Reduktion bei vorher normoglykämien Patienten nur in seltenen Fällen zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Blutzuckerwerte führt. Für Patienten mit bereits zum Basiszeitpunkt die Normgrenze (100 g/dl) überschreitenden Werten, waren Entwicklungen in Richtung Normoglykämie sichtbar, aber auch in die andere Richtung. Die Mehrheit dieser Patienten wies jedoch fallende Werte auf, sodass eine Umstellung auf Eve mit Reduktion von Tac trotzdem sinnvoll erscheint. Der Trend der aktuellen Ergebnisse ähnelt auch den retrospektiven Daten von Ayala et al. (2008), wo sechs Nierentransplantierte (Alter 61 ± 5 Jahre), die circa 60 Monate nach TX von einem CNI-haltigen Therapieregime auf ein Regime mit Eve (Zielspiegel 3 bis 5 ng/ml) jeweils in Kombination mit MMF, Prednisolon oder CyA umgestellt wurden, analysiert wurden. Hier zeigte sich ein Abfall der Serum-Glukosewerte (128 ± 41 vs. 99 ± 33 mg/dl) nach Umstellung [121]. Allerdings beziehen sich die Daten auf nierentransplantierte, erwachsene Patienten, welche bereits 1 Jahr umgestellt waren. Im Widerspruch dazu demonstrierten Teutonico et al. (2005) anhand

eines Glukosetoleranztests, dass eine Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor, hier Sir, bei Nierentransplantierten auch zu einer erhöhten Insulinresistenz und einer geringeren Insulinantwort führen kann [122]. Somit bleibt der Effekt einer Umstellung auf Eve zur Erhaltungstherapie insgesamt und bei pädiatrischen Herztransplantierten weiterhin strittig. Eine nach Umstellung CNI-freie durchgeführte Behandlung, besonders eine Kombination bestehend aus Eve und MPA, wies keinen eindeutigen Trend auf. Eine Eve-Monotherapie war eher mit einem negativen Entwicklungstrend und hauptsächlich schwankenden Verläufen bei einer längeren Beobachtungszeit verbunden. Im Gegensatz dazu ist aber auch eine Stabilisation der Werte möglich, wie ein über ein Jahr analysierter Patient zeigte. Die unterschiedlichen Entwicklungen weisen aber auch darauf hin, dass ein begonnener Trend nach Umstellung sich nicht dauerhaft fortsetzen muss. Wie auch bei einer CNI-haltigen Kombination führt die Umstellung aber wahrscheinlich nur in wenigen Fällen zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Blutzuckerwerte. Der Vergleich des Blutzuckerverhaltens einer CNI-freien und CNI-haltigen Kombination mit Eve lieferte, bei einer kleinen Fallzahl, keinen deutlichen Unterschied der Gruppen. Patienten mit beibehaltenem CNI wiesen jedoch im Mittel vor und nach Umstellung wesentlich grenzwertnähere Blutzuckerwerte auf bis hin zur Überschreitung nach 4 Jahren. Erklärbar ist dies möglicherweise durch die antiinsulinerge Wirkung der CNI.

PTD ist eine Komplikation nach einer Organtransplantation und führt zu einer gering erhöhten Mortalität. Unterschiedlichste Faktoren spielen bei der Entwicklung eine Rolle. Wie zum Beispiel Alter bei TX, Körpergewicht, Familienanamnese und die immunsuppressive Therapie. Besonders Tac ist mit einem höheren Risiko an einem PTD zu erkranken vergesellschaftet.[123] Bezüglich Patienten, die unter einem medikamentös toxisch assoziierten Diabetes leiden, konnte diese Studie aufzeigen, dass eine Umstellung auf Eve scheinbar profitabel ist, da es in allen drei Fällen (medikamentös toxischem Diabetes ($HbA1c > 6,5\%$) ($n=2$) / grenzwertigen Glukosetoleranz ($n=1$)) nach Umstellung inklusive einer Tac-Dosis-Reduktion zu einer Abnahme der Serum-Glukosewerte, bis über einen 1-jährigen Beobachtungszeitraum hinaus, kam. Gleichzeitige erfolgte hier eine Ernährungsumstellung in Kombination mit einer Metformin-Gabe bzw. einer Erhöhung einer bestehenden Medikation (Metformin +/- Insulin). Den abnehmenden Trend der Glukosewerte spiegelte auch die Analyse der HbA1c-Werte, trotz schwankender Verläufe, wieder. Beim Glukosetoleranzstörungsfall zeigte sich eine geringe Zunahme der HbA1c-Werte nach 6 Monaten Eve-Einsatz, jedoch bisher ohne klinische Relevanz. Die Werteschwankungen sind möglicherweise durch zeitgleiche Gewichtszunahmen erklärbar. Eine Kortikosteroid-Therapie, wie z.B. Prednison, lag nicht vor. Entwickelt hatte sich

die diabetische Stoffwechsellage unter einer Vortherapie aus Tac und MPA. Die geringe Patientenzahl liefert allerdings keine signifikanten Ergebnisse, sondern Erkenntnisgewinne. Berichte hierzu sind limitiert und auch beim ähnlichen Wirkstoffklassenvertreter Sirolimus sind die Auswirkungen bezüglich eines New-onset Diabetes mellitus (NOD) noch nicht etabliert. Eine unsere Theorie stützende Studie ist die von Veroux et al. (2013). Die Autoren zeigten, dass eine Umstellung von einem CNI auf einen alternativen mTOR-Inhibitor, hier Sir, bei einer kleinen Gruppe von Nierentransplantierten mit einem sich entwickelnden NOD nach TX die glykämischen Stoffwechselfparameter signifikant verbessern konnte, ohne das Risiko einer akuten Transplantatabstoßung zu erhöhen [124]. Im Widerspruch dazu deuten Datenanalysen aus dem United States Renal Data System auf ein erhöhtes Diabetesrisiko nach Nierentransplantation bei Verwendung von Sirolimus, als Vertreter der mTOR-Inhibitoren, nach TX an. Johnston et al. (2008) berichten nämlich, dass Sir mit einem PTD assoziiert ist. Insgesamt wurden 20.124 Nierenersttransplantierte ohne vorbekannten Diabetes mellitus untersucht. Patienten, die eine Kombination aus Sir und einem CNI (Tac und CyA) erhielten, hatten die größte 3 Jahres kumulativ Inzidenz eines posttransplantations Diabetes (21,5 % ; 21,9 %), gefolgt von einer Kombination bestehend aus Tac und MMF/AZA (19,0 %) sowie Sir und MMF/AZA (17,8 %).[119]

Zusammenfassend konnte diese Studie eine Förderung einer diabetogenen Stoffwechsellagenach Umstellung auf Eve bei einem pädiatrischen Patientengut nicht nachweisen. Sie zeigte auch, dass Patienten mit PTD unter CNI möglicherweise von einer Umstellung auf Eve profitieren könnten. Weitere prospektive Langzeitstudien mit einem größeren Patientenkollektiv wären wünschenswert, um den Einfluss von Eve / mTOR-Inhibitoren nach einer Umstellung der Therapie besser beurteilen zu können. Regelmäßige Bestimmungen der Blutzuckerparameter (Glukose, Hba1c), um im Falle eines Diabetes eine Behandlung beginnen zu können wären daher sinnvoll.

1.16.3 Effekt auf die Lipidparameter

Wie sich der Lipidstoffwechsel nach einer Umstellung auf Eve bei einem pädiatrischen Patientengut verhält ist noch wenig erforscht. Die aktuelle Arbeit beschäftigte sich deshalb mit der Thematik, ob eine Umstellung auf Eve eine Hyperlipidämie bzw. einen Anstieg der Blutfettwerte hervorrufen kann. Während der Datenauswertung wurde im Gesamten 6 Monate nach Umstellung, bei einem Eve-Einsatz in Kombination mit einem CNI (Tac), ansteigende mittlere Blutfettwertkonzentrationen (Chol- (+9,0 %), TG-

(+36,1 %), HLD- (+7,2 %) und LDL- (+13,8 %) festgestellt. Untersuchungen, wie die prospektive Studie von Eisen et al. (2003), wiesen bereits auf eine signifikante Erhöhung der TG- und Chol-Konzentration nach 12 Monaten Eve-Einnahme (1,5 mg/d oder 3,0 mg/d) gegenüber einer Therapie mit AZA hin, allerdings bei de novo Herztransplantierten (18 bis 68 Jahre bei TX) [14]. Auch in einem Vergleich Eve versus MPA bildeten sich höhere Blutfettwerte nach 12 Monaten unter Eve aus [112]. Trotz Zunahme, waren 6 Monate nach Umstellung die Verschlechterungen der Lipidwerte der aktuellen Studie nicht gravierend und bis dato wahrscheinlich nicht klinisch relevant. Lediglich ein Patient zeigte eine geringe Überschreitung des TG-Grenzwertes (180 mg/dl) um 8 mg/dl. Den festgesetzten LDL-Grenzwert von 100 mg/dl überschritten in dieser Therapiegruppe drei Patienten mit maximal 3 mg/dl nur knapp. Beides bleibt höchstwahrscheinlich ohne klinische Relevanz. Wenige Ausnahmen mit gegensätzlicher Entwicklung sind möglich. Als positiv kann aber eine erkennbare Zunahme des kardiovaskulär günstigen HDL-Wertes auf über 30mg/dl bewertet werden, welche sich auch über einen längeren Zeitraum nach Umstellung hinaus zeigte. Über eine halbjährige Einnahme hinaus setzte sich der Zunahme-Trend der restlichen Lipidwerte bei den drei analysierten Teilnehmern fort und führte leider häufiger zu Überschreitungen der Normwerte. Ein klinisch relevanter Werteanstieg könnte sich möglicherweise erst im Langzeitverlauf entwickeln. Ein ähnliches Verhalten präsentierten nach Umstellung auch CNI-frei behandelte (Eve-Monotherapie oder Eve + MMF) Patienten, sodass sich beide Gruppen wohl nicht voneinander unterscheiden. Die Chol-Entwicklung dieser CNI-freien Gruppe war allerdings gegensätzlich. Die Veränderungen der CNI-freien Gruppe führten auch hier zu keiner Überschreitung der Normwertgrenze und blieben somit wahrscheinlich ohne klinische Auswirkung. Keine eindeutige Aussage kann über einen längerfristigen CNI-freien Eve-Einsatz getroffen werden. Es waren bei einem über ein Jahr analysiertem Einzelfall eines Eve-Monotherapie (CNI-frei) behandelten Patienten schwankenden Werteverläufe erkennbar, ebenso bei zwei mit Eve und MMF behandelten Patienten innerhalb einer vierjährigen Einnahme. Bezüglich LDL und HDL ist erwähnenswert, dass es bei allen Patienten mit CNI-freiem Therapieschema (100 %) zu einem Anstieg der LDL-Werte über den Grenzwert von 100 mg/dl im Vergleich zu Patienten, die einen CNI erhielten (37,5 %) kam. Trotz ähnlichem Basislevel. Die prozentuale Veränderung von HDL im Vergleich zu LDL wies ein prozentual stärker ansteigendes LDL bei CNI-frei Behandelten auf mit Ausnahme der Eve-Monotherapie Therapierten. Hier zeigt sich ein umgekehrtes Bild. Im Vergleich CNI-frei und CNI-haltig sind also die prozentualen Änderungen bei CNI-frei behandelten Patienten (Gruppe B2) deutlich größer als bei CNI-haltigen

Therapien. Ein stärkerer Anstieg des LDL-Cholesterins im Verhältnis zum günstigen HDL könnte ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit sich bringen. Diese Ergebnisse lassen folgern, dass eine Umstellung auf eine Kombination Eve mit einem CNI günstiger, bezüglich der LDL-Entwicklung, ist, als eine Umstellung auf eine CNI-freie Therapie. Insgesamt liegen hier zu wenige Daten vor, sodass es sich hier um keine signifikanten Ergebnisse handelt, sondern um mögliche erste Erkenntnisgewinne. Die Studie von Manito et al. (2015) kam zu ähnlichen Ergebnissen, allerdings bei erwachsenen Herztransplantierten. 12 Monate nach Umstellung auf Eve war ein signifikanter Anstieg des Chol ($175,4 \pm 40,3$ vs. $189,3 \pm 41,9$ mg/dl), des HDL-Wertes ($52,0 \pm 18,5$ vs. $57,5 \pm 18,9$ mg/dl) sowie des LDL-Wertes ($94,2 \pm 31,01$ vs. $105,6 \pm 74,5$ mg/dl) sichtbar. Die TG zeigten, im Gegensatz zu unseren Patienten keine signifikante Erhöhung.[116] Auch in Manitos Studie scheinen die LDL-Werte stärker zugenommen zu haben als die HDL-Werte. Der ungünstige Effekt von Eve auf die Blutfettwerte ist also wahrscheinlich nicht nur bei erwachsenen Transplantierten, sondern auch bei pädiatrischen Patienten zu finden. Eine Umstellung auf Eve sollte daher bei Patienten, die nahe der Grenzwerte der Blutfette liegen, gut abgewogen werden. Regelmäßige Kontrollen der Blutfettwerte sind notwendig, um mögliche nötige Maßnahmen wie den Einsatz von Statinen oder eine Erhöhung einer bestehenden Statintherapie (unsere Patienten bekamen sowohl vor als auch nach Umstellung ein Statin) einleiten zu können. Wobei eine Umstellung auf Eve nicht immer mit einer Zunahme der Lipide einhergehen muss. Bei Michel et al. (2013) erschienen nach Umstellung auf Eve Chol, TG und LDL stabil. Wobei geeignete Maßnahmen wie eine angepasste Statintherapie dafür verantwortlich sein könnten. Hier wurden 24 Herztransplantierte auf Eve als Therapiebaustein umgestellt und über 12 Monate betrachtet [125]. Rothenburger et al. (2007) veröffentlichten ähnliche Ergebnisse wie Michel et al. (2013). 60 Herztransplantierte wurden aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung und Nebenwirkungen unter CNI auf eine CNI-freie Therapie mit Eve umgestellt. Nach Umstellung kam es zu einem initialen Anstieg von Chol und TG. Im weiteren Verlauf konnten die Werte durch eine geeignete Statintherapie wieder auf hochnormale Levels gebracht werden.[113] Die Zusammenschau der aktuellen Werte legt nahe, dass sich eine Umstellung auf Eve in einem pädiatrischen Patientengut ungünstig auf die Konzentrationen der Blutfettwerte auswirken kann, bis hin zur Hyperlipidämie. Die klinische Relevanz kann sich aber auch erst bei längerfristiger Einnahme zeigen. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutfettwerte scheint daher bei einer Eve-Einnahme sinnvoll. Allerdings sollte dies kein Ausschlusskriterium für eine Umstellung auf Eve sein, denn,

wie es scheint, kann man diesem Effekt durch eine lipidsenkende Therapie entgegenwirken. Letztendlich muss aber im Einzelfall entschieden und abgewogen werden.

1.16.4 Effekt auf die CMV-Status

Der CMV ist einer der Risikofaktoren eine CAV zu entwickeln [78, 80, 84]. Eine optimale immunsuppressive Therapie sollte Neuinfektionen oder Reaktivierungen mit diesem Virus verhindern. In dieser Arbeit wurde daher der Frage nachgegangen, ob es nach Umstellung auf Eve bei pädiatrischen Patienten zu weniger CMV-Infektionen im Vergleich zur Vortherapie kommt. Bezogen auf ein auswertbares Patientenkollektiv von 25 Patienten ergab die Auswertung, dass nach Umstellung bei keinem der Patienten (0 %) ein positiver CMV-PCR-Status zu finden war. Als CMV belastet wurden Patienten mit einer positiven CMV-PCR gesehen. Es kam also zu keiner Neuinfektion oder Reaktivierung des Virus. In den 6 Monaten vor Umstellung war hingegen insgesamt bei 5 Patienten (20 %) ein positiver CMV-PCR-Status zu finden. Diese wurden mit Tac und MPA immunsuppressiv behandelt. Zuvor hatte Eisen et al. (2003) bereits diesen Vorteil von Eve gezeigt. Die Rate an CMV-Infektionen war bei Patienten, die 1,5 mg Eve bzw. 3,0 mg Eve, in Kombination mit CyA bekamen, im Vergleich zu Patienten, die anstelle von Eve AZA erhielten, niedriger. In der 1,5 mg Eve-Gruppe hatten 7,7 %, in der 3,0 mg Gruppe 7,6 % eine CMV-Infektion. Im Gegensatz dazu 21,5 % in der AZA-Gruppe.[14] Auch Viganó et al. (2010) veröffentlichten Daten von 176 de novo Herztransplantierten, bei denen Patienten, die Eve als Therapiebaustein erhielten, weniger CMV-Infektionen ausbildeten als in der MPA-Gruppe [126]. Diese Daten gelten für Erwachsene de novo Herztransplantierte, die Eve direkt nach TX bekamen. Imamura et al. (2012) publizierten ebenfalls Daten über einen Herztransplantierten mit CMV-Infektion. Unter der zur Behandlung eingesetzten Valganciclovir-Therapie entwickelte der Patient eine Neutropenie. Infolgedessen wurde er auf Eve umgestellt und anschließend abgenommene Blutproben zeigten keine CMV-Antigene mehr, auch nach Absetzen von Valganciclovir. Zusätzlich dazu waren auch unter weiteren 14 Herztransplantierten, die Eve aus unterschiedlichsten Gründen erhielten, keine CMV-Antigene in Blutproben mehr sichtbar.[127] Laut unseren Daten geht Eve wahrscheinlich auch mit einer niedrigeren Rate an CMV-Infektionen einher, wenn es erst im Verlauf einer immunsuppressiven Therapie eingesetzt wird, wie bei Imamura et al. (2012). Da bei keinem der betrachteten Patienten ein positiver Nachweis einer CMV-PCR mehr auftrat, könnte man folgern, dass Eve sogar einen protektiven Effekt haben könnte. Studien zu diesem Thema bei

pädiatrischen Transplantierten sind selten. Eine der Wenigen wurde an der Charité Berlin von Wu, H. (2015) durchgeführt. Hier war die CMV-Inzidenz der Eve-Gruppe mit 4 % niedriger als in der Mycophenolsäuregruppe (14 %) [128]. Auch diese Ergebnisse werden von unseren gestützt. In Zusammenschau unserer Daten konnte gezeigt werden, dass es unter Eve zu weniger CMV-Infektionen kam. Es könnte zudem sinnvoll sein, Patienten, die im Verlauf der immunsuppressiven Therapie eine CMV-Infektion entwickeln dementsprechend mit einem Virostatikum wie Ganciclovir zu behandeln und anschließend auf Eve umzustellen. Möglicherweise ist auch ein früherer Einsatz von Eve bei CMV-negativen Patienten sinnvoll, um einer CMV-Infektionen entgegenzuwirken.

1.16.5 Effekt auf die Anzahl der PTLDs und den Verlauf einer PTLD

Es gibt begrenzt veröffentlichte Daten zum Thema PTLD und Eve-Einsatz bei herztransplantierten Kindern. In dieser Studie wurde daher der Frage nachgegangen, ob sich das Risiko einer PTLD-Entwicklung nach Umstellung auf Eve verändert. Außerdem versuchte man herauszufinden, wie sich eine bereits bestehende PTLD, die sich unter einem anderen Therapieregime entwickelt hat, nach Umstellung auf Eve verhält. Die oben beschriebene PTLD ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation nach Organtransplantation. Dem mTOR-Inhibitor Eve wird ein antimaligner Effekt zugewiesen [129]. Auch Pascual J. (2007) demonstrierte in seiner Arbeit, dass eine Umstellung auf einen Proliferationssingalininhibitor, wie Eve oder Sir, bei gleichzeitigem Absetzen des CNI eine mögliche sinnvolle Therapie einer PTLD sein kann und dass es unter diesem Therapieregime zu einem Abklingen der PTLD kommen kann [130]. Allerdings beziehen sich seine Daten auf Nierentransplantierte und nicht auf Herztransplantierte. Die Auswertung der aktuellen Daten ergab, dass es unter den 36 betrachteten Patienten zu keiner Neuentwicklung einer PTLD nach Umstellung auf Eve unabhängig der Kombination mit CyA, AZA, MPA oder als Monotherapie kam. Vor Therapieumstellung waren hingegen insgesamt drei Patienten an einer PTLD erkrankt, alle unter Verwendung von Tac. Zwei von ihnen entwickelten diese im Zeitraum einer circa dreijährigen Einnahme von Tac (Spiegel 5-9 ng/l) und AZA. Fall Drei trat nach circa 8 Jahren Tac-Monotherapie (Spiegel 9 ng/ml) auf. Mehrere Hinweise spielen darauf an, dass Art und Intensität der Immunsuppression Einfluss auf die Entwicklung einer PTLD nehmen [131-134]. Tac scheint aber bei Nierentransplantierten mit einem höheren Erkrankungsrisiko in Verbindung zu stehen [135]. Und AZA kann laut Schubert et al. (2008) mit einer erhöhten EBV-Last verbunden sein, welche indirekt als Marker für ein erhöhtes PTLD Risiko stehen kann [136]. Die drei be-

troffenen Patienten wurden bezüglich des Krankheitsverlaufs genauer betrachtet. Festzuhalten ist hier, dass die PTLD-Fälle mit dem gleichen mehrzyklischen Therapieschema, orientiert an der Ped-PTLD Pilot Studie 2005, behandelt wurden. Tac und AZA wurden schrittweise reduziert und anschließend abgesetzt, zusätzlich wurde eine Antikörpertherapie mit Rituximab eingesetzt. Als dritte Therapiesäule wurde die abgesetzte Immunsuppression durch eine Eve-Monotherapie mit einem Zielspiegel von 4-6 ng/ml ersetzt. Ergebnis dieser Behandlung war in allen drei Fällen ein Abklingen der PTLD. Die Dauer der Eve-Einnahme lag bei zwei der drei Patienten bei 5 und 20 Monaten. In diesem Zeitraum kam es zu keiner Rezidiventwicklung. Der dritte Patient nahm Eve lediglich 8 Wochen ein und wurde mit Tac weiterbehandelt.

Aus diesen Ergebnissen könnte man folgern, dass Eve ein geeignetes Immunsuppressivum für Patienten mit einer PTLD ist und sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Da aber zusätzlich zur Umstellung der immunsuppressiven Therapie auch eine Antikörpertherapie und ein Absetzen der wahrscheinlich auslösenden Immunsuppressiva stattfanden, kann man Eve allein nicht den positiven Verlauf der PTLD zuschreiben. Die anderen beiden Maßnahmen können ebenso zu einem Abklingen des Befundes geführt haben, ohne dass Eve Einfluss genommen hat. Diese Frage ist mit dieser Studie nicht zu beantworten. Das Fehlen einer Rezidiventwicklung unter Eve, besonders in einem Fall nach 20-monatiger Einnahme, lässt möglicherweise aber einen protektiven Effekt von Eve auf eine PTLD vermuten. Zusammenfassend lässt sich annehmen, dass die Kombination aus Absetzen der Immunsuppressiva mit gleichzeitiger Umstellung auf Eve-Monotherapie in Verbindung mit einer Antikörpertherapie eine sinnvolle sowie zielführende Therapie einer PTLD zu sein scheint. Unsere Ergebnisse scheinen denen von Pascual (2007) bei Nierentransplantierten zu entsprechen. Somit eröffnet sich nicht nur im Bereich von Nierentransplantierten, sondern auch bei pädiatrischen Herztransplantierten eine Möglichkeit der Therapie einer PTLD. Trotz der fürsprechenden Studie von Pascual bezüglich einer Therapie einer bestehenden PTLD, gibt es auch Arbeiten, die einen ungünstigen Effekt von Eve zeigen. Ein Fallbericht von Nitta et al. (2015) über einen 24-jährigen Herztransplantierten zeigt, dass es auch unter einer Therapie mit Eve in Kombination mit Tac zu einer Entwicklung einer PTLD kommen kann [137]. Dieser Fall beschreibt allerdings die Entwicklung einer noch wenig bekannten Form der PTLD - „early PTLD“, welche innerhalb des ersten Jahres nach TX auftritt und sich von der „late PTLD“ unterscheidet [134]. Die in der aktuellen Arbeit aufgeführten PTLD-Fälle traten alle weit nach der Herztransplantation auf und sind somit keine early PTLD-Fälle. Au-

ßerdem ist nochmals hervorzuheben, dass in unserer Studie kein Patient unter einer Therapie mit Eve eine PTLD entwickelte, weder Erstmanifestation noch Rezidiv. Zusammengefasst konnten wir keine Risikoerhöhung für die Entstehung einer PTLD nach Umstellung auf Eve während des Studienzeitraumes nachweisen. Desweiteren fand sich der Hinweis, dass sich eine Umstellung auf Eve günstig auf die Entwicklung und den Krankheitsverlauf einer bestehenden PTLD auswirken kann. Die Daten dieser Arbeit sind vorsichtig zu interpretieren, da keine signifikanten Ergebnisse vorliegen. Was mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Aktuell liegen noch unterschiedliche Meinungen zu diesem Thema vor. Um verlässliche Daten zu erhalten, sind zukünftig weitere und größere Studien nötig. Diese sollten sich zum einen mit dem Einsatz von Eve als Therapiebaustein einer PTLD-Behandlung als auch mit der Entstehung unter Eve beschäftigen.

1.16.6 Effekt auf die akuten Abstoßungen

Akute Abstoßungen sind eine häufige Komplikation im Langzeitverlauf herztransplantierte Patienten, deshalb wurde in dieser Studie die Frage bearbeitet, ob sich die Anzahl akuter Abstoßungsepisoden nach Umstellung auf Eve verändert. Daten von Eisen et al. (2003 und 2013) demonstrieren bereits bei de novo Herztransplantierten, dass unter Eve in Kombination mit einem CNI weniger häufig CAV als auch akute Abstoßungen auftreten [14, 112]. Während dem in der aktuellen Studie angestellten Vergleich (Anzahl der Abstoßungen vor und nach Umstellung auf Eve) konnte ebenso gezeigt werden, dass das Risiko eine Abstoßung zu entwickeln sehr gering ist, da die aktuellen Daten bei insgesamt 36 betrachteten Patienten nach Umstellung keinen Fall einer akuten Abstoßung aufwiesen. Weder bei Patienten, die eine Kombination aus einem CNI und Eve bekamen, noch bei Patienten, die keinen CNI erhielten. Vor Umstellung war bei 2 Patienten (5,6 %) eine akute Abstoßung unter Tac und MPA aufgetreten. Insgesamt scheint es im Klinikum Großhadern an sich eine geringe Anzahl solcher Ereignisse zu geben. Nennenswert ist, dass zwei Patienten über fünf und sechs Jahre CNI-frei sowie abstoßungsfrei mit einer Kombination aus Eve und MPA therapiert wurden. Sogar ein Patient, der 23 Monate mit einer Eve-Monotherapie behandelt wurde, blieb abstoßungsfrei. So scheint eine CNI-freie Therapie mit Baustein Eve oder eine Eve-Monotherapie bei ausgewählten herztransplantierten jungen Patienten eine attraktive Behandlungsmöglichkeit zu sein, mit ausreichender Sicherheit vor akuten Abstoßungen. Insgesamt gibt es zum Thema CNI-freie Therapie und Eve-Monotherapie nur wenige Daten. In einer prospekti-

ven Studie von Franco-Esteve et al. (2012) wurde allerdings ebenso beschrieben, dass es beim Einsatz einer Eve-Monotherapie bei 47 ausgewählten erwachsenen Nierentransplantierten (mittleres Alter 45 ± 10 Jahre) zu einer sehr geringen akuten Abstoßungsrate 2,1 % nach einer 18-monatigen Monotherapie kam [138]. Rothenburger et al. (2007) beschäftigten sich mit einer CNI-freien Therapie und dem Einsatz von Eve bei erwachsenen Herztransplantierten. Die Autoren berichteten von einer geringen bioptisch nachgewiesenen akuten Abstoßungsrate. Ein wegen rezidivierender akuter Abstoßungen (Grad 3A/B) umgestellter Patient wies allerdings nach Umstellung auf Eve weiterhin Abstoßungsepisoden auf.[113] Eine 2014 veröffentlichte retrospektive Studie von Wu, H. mit 52 de novo Herztransplantierten pädiatrischen Patienten zeigte beim Vergleich einer Patientengruppe (n=24), die mit Eve und CyA therapiert wurde und einer Gruppe (n=28), die mit CyA und MMF behandelt wurde, dass innerhalb der ersten zwei Jahre nach TX die Rate an klinisch sichtbaren Abstoßungsreaktionen in der Eve-Gruppe niedriger war als in der MMF-Gruppe [128]. Diese Ergebnisse beziehen sich wie bei Eisen et al. (2003 und 2013) auf de novo Herztransplantierte. Trotzdem legen diese und die jetzigen Daten in Kombination nahe, dass unter einer Therapie mit Eve weniger Abstoßungen auftreten als unter anderen Therapieregimen beziehungsweise die Therapie mindestens genauso sicher ist. Eine Monotherapie ist bei ausgewählten Patienten scheinbar auch erfolgsversprechend. Möglicherweise unabhängig vom Therapiebeginn. Die aktuellen Daten beziehen sich alle auf einen Eve-Zielspiegel von > 3 ng/ml (min: 3 ng/ml; max: 8 ng/ml). Ob dies auch bei Spiegeln unter 3 ng/ml der Fall ist, kann mit den aktuellen Daten nicht geklärt werden, wobei unter dem therapeutischem Bereich liegende Spiegel zu einer nicht ausreichenden immunsuppressiven Wirkung führen können. Dies zu klären müsste Gegenstand einer größeren Studie sein. Diesen Gedanken unterstützen Studien wie von Romagnoli et al. (2007) und Chan et al. (2010) bei de novo Nierentransplantierten. Sie verdeutlichen, dass die Sicherheit von Eve bezüglich akuter Abstoßungen abhängig vom Eve-Spiegel ist. Niedrigere Spiegel als 3 ng/ml, vor allem in den ersten Wochen nach TX, gehen anscheinend mit einer höheren Rate von akuten Abstoßungen einher.[139, 140] Zusammenfassend konnte eine Veränderung der Anzahl akuter Abstoßungen im positiven Sinne gefunden werden. Die aktuellen Ergebnisse sollten aber mit Vorsicht interpretiert werden. Zum einen liegt auch hier eine geringe Patientenzahl vor, welche die allgemeine Übertragbarkeit limitiert. Zum anderen wurden lediglich klinisch auffällige Abstoßungsreaktionen dokumentiert. Klinisch unauffällige Befunde, die eventuell nur über eine Biopsie detektiert hätten werden können, wurden in die Auswertung nicht mit

einbezogen, da im Studienzeitraum keine routinemäßigen Biopsien am Transplantat vorgenommen wurden.

1.16.7 Effekt auf die Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV)

Ob eine Umstellung auf Eve während der Erhaltungstherapie nach HTX die Progression einer CAV reduziert ist noch wenig erforscht und unklar. Eve wird aber ein antiproliferativer Effekt zugesprochen (Hirt et al. (2013)), der sich günstig auf eine CAV bei Herztransplantierten auswirken kann. Die jetzige Studie befasst sich daher mit pädiatrisch transplantierten Patienten im Alter von 1 bis 24 Jahren um zu beurteilen, ob eine Umstellung auf Eve einen positiven Effekt auf eine CAV nimmt. Bei 9 von den insgesamt 36 Patienten lagen mindestens zwei Vergleichsuntersuchungen (Herzkatheter inkl. IVUS) vor. Wegen der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse nur als Tendenzen zu sehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, nach Umstellung auf Eve mit einem Zielspiegel von 4-6 ng/ml in Kombination mit Tac, einen positiven Entwicklungstrend bezüglich einer Progression einer bestehenden CAV. Zurückzuführen auf 4 (44,4 %) stabile und 3 (33,3 %) verbesserte Befunde. Zwei sich negativ entwickelnde Fälle, darunter eine Neuentwicklung auf Stanford-Grad 2, weisen aber darauf hin, dass Eve wahrscheinlich keinen 100 %en Schutz vor einer CAV liefert und je nach Einzelfall eingesetzt werden sollte. Ein sich nicht veränderter Befund kann, wie eine Verbesserung, als ein positives Ereignis gesehen werden, da laut der ISHLT eine CAV in der Mehrzahl der Fälle rasch progredient ist. Insgesamt sieben positive Ereignisse, stehen lediglich zwei negativen Ereignissen gegenüber, was darauf hinweist, dass sich Eve als neuer Therapiebaustein günstig auf eine bestehende CAV und deren Entwicklung auswirken kann. Die antiproliferative Eigenschaft von Eve, wie auch schon von Eisen et al. 2003 und 2013 demonstriert, könnte auch in dieser aktuellen Studie zu den Ergebnissen geführt haben. Eisen et al. demonstrierten dies in einer 2003 veröffentlichten doppelblinden, prospektiven Studie mit 634 erstmalig Herztransplantierten aus 52 Transplantationszentren. Er verglich Patienten, die eine Kombination aus Eve (mit einer Dosis von 1,5 mg/d bzw. 3,0 mg/d) und CyA erhielten, mit Patienten, die statt Eve AZA in gleicher Dosis bekamen. Die Patienten der Eve-Gruppe wiesen in dieser Studie eine durchschnittlich geringere Zunahme der Intimadicke und ein selteneres Auftreten einer Vaskulopathie auf.[14] Eine weitere prospektive, randomisierte Studie von Eisen et al. (2013) bestätigte den günstigen Effekt auf die Entwicklung einer Vaskulopathie bei de novo Herztransplantierten. Auch hier zeigte sich eine geringere durchschnittliche Zunahme der maximalen Intimadicke und gleich-

zeitig ein wenig häufigeres Auftreten einer CAV unter Eve in Kombination mit CyA (in reduzierter Dosis) diesmal im Vergleich zu MPA und CyA (Standarddosis) [112]. Beide Studien betrachten de novo Herztransplantierte mit initialer Eve-Therapie nach TX und schlossen nur Patienten im Alter von 18 bis ca. 70 Jahren, also Erwachsene, ein. Ebenso unterstützen die aktuellen Ergebnisse die von Watanebe et al. (2015). Sie demonstrierten anhand IVUS-Indizes, dass eine Umstellung auf Eve mit einem geringeren Anstieg im Plaque-Volumen und gleichzeitig mit einem geringen Abfall des Lumen-Volumens in Verbindung gebracht werden kann als in der Vergleichsgruppe, die mit MPA behandelt wurde, sodass eine Umstellung auf Eve eine geringere Progressionsrate bei einer CAV zu Folge haben kann [141]. Auch die Ergebnisse von Andreassen et al. (2014) stehen mit unseren im Einklang. Hier stand eine Therapie mit Eve bei einer CNI-Eliminierung in Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion des CAV-Progressions- und Inzidenzniveaus nach 12 Monaten nach der TX. Einhergehend mit einer Verbesserung der Nierenfunktion [118].

Es scheint auch als wäre der Effekt nicht auf bestimmte Stanford Grade, vor allem geringeren Schweregrades CAV, begrenzt. Unter den Patienten mit gleichbleibenden und verbesserten Befunden finden sich die Stadien eins bis drei. Also auch bei höhergradigen CAV können ein Aufhalten der Verschlechterung und eine Abnahme der Intimadicke möglich sein. Aufgrund der geringen Fallzahl ist allerdings kein klarer Unterschied in der Entwicklung der CAV abhängig vom CAV-Stadium darstellbar. Risikofaktoren, wie positiver CMV-Status oder erhöhte LDL-Werte (>100 mg/dl) scheinen keine Rolle zu spielen. Ebenso der Einsatz von Statinen, dies zeigte auch eine Studie von Greenway et al. (2016) [142]. Ist das Endstadium 4 allerdings erreicht, so scheint eine Umstellung auf Eve im Verlauf keinen verbessernden Effekt mehr zu haben. Dies legt der Verlauf von Patientin 13 nahe, welche vor Umstellung einen CAV Schweregrad von 3 und nach Umstellung einen Grad von 4 aufwies. Im sieben monatigen Eve-Einnahme-Zeitraum wurde alle drei Monate eine intravaskuläre Kontrolluntersuchung durchgeführt, leider ohne sichtbare Befundverbesserung. Möglicherweise war das Herz bei diesem Verlauf durch eine behandlungsbedürftige Abstoßungsreaktion Grad 2-3 (ca. 3 Jahre vor Umstellung) und einen positiven CMV-Empfängerstatus, als negative Einflussfaktoren, zu stark vorbelastet. Interessant wäre hier noch das Spenderherzalter, da das Risiko kardiovaskulärer Veränderungen mit dem Alter steigen kann. Dies ist lediglich ein Einzelfall unter einer geringen Anzahl an betrachteten Probanden und liefert einen Hinweis. Ob sich dies auf mehrere Patienten übertragen lässt, muss anhand größerer Fallzahlen untersucht werden.

Bei einer weiblichen Patientin (Nr. 30) führte die Umstellung der Therapie zu einer Neuentwicklung einer CAV unter Eve. Zwei Jahre nach Umstellung zeigte sich im Kontrollbefund eine CAV Grad 2. Aus diesem Fall könnte man schließen, dass eine Therapie mit Eve als Baustein eine CAV-Entwicklung nicht verhindern kann, beziehungsweise, dass die antiproliferative Eigenschaft von Eve nicht vor einer Vaskulopathie schützt. Dieses Ergebnis wird von Wus Studie von 2014 unterstützt. Hier entwickelten 4 Patienten unter einer de novo Therapie mit Eve in Kombination mit CyA nach HTX eine CAV [128]. Eine der sehr wenigen Studien bei pädiatrischen Herztransplantierten. Interessant wären der Langzeitverlauf und die Weiterentwicklung des Befundes. Risikofaktoren wie CMV, ein extrem erhöhtes LDL oder akute Abstoßungen, die eine CAV beeinflussen, lagen bei dieser Patientin nicht vor und können nicht als Erklärung herangezogen werden. Auch das Alter des Transplantats mit ca. zwei Jahren erklärt die Entwicklung nicht. Allerdings litt die Patientin an einem medikamentös ausgelösten Diabetes, welcher als möglicher Entstehungsfaktor für die Neuentwicklung der CAV in Frage käme. Die diabetische Stoffwechsellage entwickelte sich unter Vortherapie mit Tac und MPA. Unter Tac und Eve, Ernährungstherapie sowie Metformin verbesserte sich zwar die Stoffwechsellage, aber sowohl Blutzuckerwerte und HbA1c lagen im Zeitraum bis zum Kontroll-IVUS noch über den Normwerten. Ob dies der alleinige Grund ist, kann nicht sicher gesagt werden, denn eine Entwicklung einer CAV ist multifaktoriell, wodurch eine klare Ursachenfindung einer Verschlechterung oder Neuentwicklung erschwert ist. Außerdem ist es auch möglich, dass Begleitmedikamente, wie Antihypertensiva, Einfluss auf eine Neuentstehung einer CAV nehmen können.

Zusammenfassend konnte diese Studie auf einen positiven Einfluss auf die Progression einer CAV nach Umstellung auf Eve hinweisen. Alle hier aufgeführten Resultate sind nicht signifikant, was auf die zu geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Um weitere Informationen über dieses Thema zu erhalten, wären weitere prospektive Studien zu diesem Thema sinnvoll, da sich der IVUS und OCT in Zukunft mehr etablieren wird. Für bessere Ergebnisse wären auch Herzkatheteruntersuchungen in festem Intervall wünschenswert. Die aktuellen Daten erstrecken sich über eine Eve-Einnahmedauer von 1 bis 2 Jahren. Über den Einfluss von Eve im Langzeitverlauf sollten weitere Daten erhoben werden. Trotz allem könnten die aktuellen Ergebnisse für den klinischen Alltag relevant sein. Anhand dieser aktuellen Studie kann zwar nicht sicher gesagt werden, ob Eve eine CAV verhindert, da es unter neun Patienten zu einer Neuentwicklung kam. Allerdings kann aufgrund einer multifaktoriellen Genese der CAV auch eine andere Ursache für die Neuentwicklung verantwortlich sein. Man sollte daher die Möglichkeit einer Neu-

entwicklung bzw. Verschlechterung einer CAV bei einer Umstellung bzw. dem Einsatz von Eve mit in die therapeutischen Überlegungen einbeziehen. Bei Fällen in denen sich aber unter einer anderen Therapie eine CAV entwickelt hat, kann es durchaus Sinn machen Eve als Therapiebaustein einzufügen, um den günstigen Effekt, also die Chance einer Rückentwicklung oder zumindest Stabilisierung des Befundes, zu nutzen. Letztendlich muss aber im Einzelfall entschieden werden.

1.16.8 Effekt auf die Nierenfunktion

Immunsuppressiva, besonders die CNI, können sich bei Herz- und Nierentransplantierten aufgrund eines nephrotoxischen Effekts negativ auf die Nierenfunktion auswirken und das Langzeitüberleben der Patienten reduzieren [21, 143, 144], und die Lebensqualität vermindern. Zudem setzen erhöhte Kreatininwerte das Risiko eines Verlustes des Herztransplantats herauf [145]. Ob sich eine Umstellung auf Eve bei pädiatrischen Herztransplantierten positiv auf die Nierenfunktion auswirkt ist noch wenig erforscht. Bei transplantierten Erwachsenen (> 18 Jahre), die aus unterschiedlichsten Gründen auf Eve umgestellt wurden, gibt es einige Daten die nach Umstellung auf Eve und Ausschleichen des CNI eine Erhöhung der Krea-CI zeigen [125, 146, 147]. In dieser Studie sollte daher auch diese Fragestellung genauer betrachtet werden. Die aktuelle Studie beurteilte daher die Entwicklung der Nierenfunktion nach Umstellung auf Eve bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv anhand der mittels der Formel nach Schwartz [109] (für die Zeitpunkte t₀= Umstellung, t₁= nach 6 Monaten, t₂= nach 1 Jahr, t₃ = nach 2 Jahren und t₄= nach 4 Jahren) berechneten Krea-CI.

Während der Gesamtanalyse der Daten gab es Hinweise darauf, dass eine Umstellung auf Eve in Verknüpfung mit Reduzierung oder Absetzen eines CNI die Nierenfunktion auch bei pädiatrischen Transplantierten günstig beeinflussen kann. Die einzelnen Verläufe können sich jedoch sehr unterschiedlich darstellen. 23 mögliche auswertbare Patienten lieferten zu fast allen Zeitpunkten im Vergleich zum Basiswert (t₀-t₁: 95,5 ± 25,8 vs. 99,6 ± 32,9 ml/min/1,73m²; t₀-t₃: 63,3 ± 14,7 vs. 71,1 ± 19,7 ml/min/1,73m²; t₀-t₄: 55,5 ± 17,1 vs. 57,5 ± 17,8 ml/min/1,73m²) eine verbesserte gemittelte Krea-CI. Ausnahmen sind nicht ausgeschlossen, wie die Entwicklung 1 Jahr nach Umstellung aufzeigt (t₀-t₂: 102,1 ± 34,0 vs. 97,2 ± 34,9 ml/min/1,73m²). Demungeachtet steht unser Ergebnistrend mit einigen Studien im Einklang, die andeuten, dass der Einsatz von Eve eine Erniedrigung der Dosis von CNI ermöglicht und gleichzeitig günstige Effekte, wie eine Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Nierenfunktion mit sich bringen kann

[148-150]. Die Studie von Michel et al. (2013) legte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Krea-CI nach 12 Monaten nach Umstellung der Immunsuppression dar. Es wurden 24 erwachsene herztransplantierte Patienten (mittleres Alter $50,6 \pm 16,2$ Jahre) mit einer Krea-CI unter 60ml/min von Tac und MPA auf eine Tac/Eve Kombination (HTX fand vor ≤ 1 Jahr statt; Gruppe 1) und eine MPA/Eve Kombination (die HTX fand vor > 1 Jahr statt; Gruppe 2) umgestellt. In beiden Gruppen war eine bessere Nierenfunktion sichtbar. Gruppe 1 verbesserte sich von $45,1 \pm 26,7$ ml/min auf $60,5 \pm 29,7$ ml/min und Gruppe zwei von $34,1 \pm 13,8$ ml/min auf $55,7 \pm 19,6$ ml/min.[125] Andreassen et al. (2014) zeigten auch eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion bei einer Therapie mit Eve inklusive einer CNI- Eliminierung bei de novo Herztransplantierten [118]. Eisen et al. (2003) zeigen allerdings einen gegenteiligen Effekt von Eve auf die Nierenfunktion auf, bei dafür höherem Nutzen und Wirksamkeit bei einer CAV. Sie verglichen den Einsatz von Aza mit Eve, beide kombiniert mit Cyclosporin, bei De novo Herztransplantierten. [14] Sodass das Thema noch strittig bleibt.

Die Betrachtung aller Patienten zusammen lässt aber keine Aussage über einen möglichen Unterschied bei der Entwicklung der Nierenfunktion bei Patienten mit oder ohne vordiagnostizierter Niereninsuffizienz zu. Auch die Medikamentenkombination wird in der Gesamtschau nicht mit bedacht. Die Einteilung in zwei Gruppen (Gruppe 1/ anderer Umstellungsgrund; Gruppe 2 /Umstellungsgrund diagnostizierte Niereninsuffizienz) und Analyse ergab, dass möglicherweise ein Unterschied bezüglich des Einflusses von Eve auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz und ohne Niereninsuffizienz besteht.

Sieben nicht niereninsuffiziente Patienten, die Eve kombiniert mit einem CNI (hier Tac) erhielten, wiesen 6 Monate nach Umstellung eine Verbesserung der Nierenfunktion auf; in drei Fällen kam es zu einer Verschlechterung. Nach einem Jahr Eve-Einnahme glich sich das Verhältnis der Anzahl von Verbesserungen und Verschlechterungen der Krea-CI an. Es deutet sich also an, dass sich eine Umstellung auf Eve in Kombination mit einem CNI möglicherweise in den ersten 6 Monaten nach Umstellung günstig auf die Nierenfunktion auswirken kann und der Effekt bei einer längeren Einnahmezeit abnimmt. Im Langzeitverlauf (bis vier Jahre) waren schwankende Verläufe ohne einheitlichen Trend der Nierenfunktion sichtbar. Bei zwei nach Umstellung CNI-frei behandelten Patienten(anderer Umstellungsgrund) mit vor Umstellung vorliegender eingeschränkter Nierenfunktion (<90 ml/min/ $1,73\text{m}^2$; ohne diagnostizierte Niereninsuffizienz), zeigte sich nach einem halben Jahr Eve, sowie bei einem der beiden nach zwei Jahren eine Verbesserung der Nierenfunktion bis auf Normwerte. Es scheint als könne ein Eve-Einsatz die

Nierenfunktion bis auf Normalwerte anheben, jedoch sind dies hier nur eine Einzelfallbetrachtungen und weitere gezielte Studien zur Verifizierung sind nötig. Allerdings ist zu erwähnen, dass beide Patienten aufgrund einer PTLD auf Eve umgestellt wurden. Die eingeschränkte und verschlechterte Nierenfunktion vor Umstellung könnte daher durch die Tumorerkrankung an sich und die zur Behandlung herangezogene Antikörpertherapie hervorgerufen worden sein. Daher kann man nicht sicher sagen, ob Eve verantwortlich für die Nierenfunktionsverbesserung war oder ob der Wegfall der nephrotoxischen Antikörpertherapie und/oder die erfolgreiche Tumorbehandlung die Nierenfunktionsverbesserung mit sich brachte. Die Werte der Krea-CI nach 6 Monaten und 2 Jahren lagen außerhalb des Zeitpunktes der Antikörpertherapie. Zusammenfassend scheint es aber, dass sowohl eine Umstellung auf Eve in Kombination mit einem CNI als auch eine Umstellung auf eine CNI-freie Behandlung (Eve-Monotherapie) mit einer Verbesserung der Nierenfunktion in Verbindung steht, solange keine diagnostizierte Niereninsuffizienz im Vorfeld bestanden hat. Ausnahmen in die andere Richtung sind ebenso möglich.

Bei Patienten, mit Umstellungsgrund Niereninsuffizienz (Gruppe 2), deutete sich ähnlich Gruppe 1 an, dass die Umstellung durchaus sinnvoll sein kann, vor allem wenn Eve in einer CNI-freien Behandlung, eingesetzt wird. Besonders eine Eve/MPA-Kombination könnte eine geeignete Umstellungsvariante bei niereninsuffizienten pädiatrischen Herztransplantierten sein, um die Nierenfunktion zu begünstigen, da es trotz schwankender Verläufe, im Gesamten zu einer längerfristigen Zunahme der Krea-CI kam. In einem dieser Fälle führte die Änderung der Immunsuppressiva 4 Jahre nach Umstellung auf Eve zu einer Normalisierung Nierenfunktion. Gestützt wird unsere Theorie durch Moro López et al. (2009), welche Ähnliches in ihrer Studie bezüglich des positiven Effekts einer Umstellung auf Eve heraus fanden. In Moro López Untersuchungen führte eine Beendigung einer CNI-haltigen Immunsuppression, aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion, bei 56 herztransplantierten erwachsenen Patienten und ein anschließender Einsatz von Eve kombiniert mit MMF (45 Patienten erreichten den Studienendzeitpunkt) zu einer signifikanten Zunahme der Krea-CI nach 6 und 12 Monaten in Bezug auf den Ausgangswert ($43,9 \pm 17,0$ vs. $52,5 \pm 23,0$ and $51,3 \pm 22,3$ ml/min) [150]. Unter den auf eine CNI-freie Behandlung umgestellten Patienten kristallisierte sich im Gesamten ein positiver Trend der Nierenfunktion heraus. Eine Umstellung niereninsuffizienter Patienten auf eine Eve-Monotherapie scheint bezüglich der Nierenfunktion weniger günstig zu sein, da sich ein anfänglicher Verbesserungstrend der Nierenfunktion in der Langzeitbeobachtung über 2 Jahre in eine Abnahme umwandelte. Aber eine Eve kombiniert mit MPA eine

Alternative für eine längerfristige Verbesserung der Werte sein, wie zwei Patienten unter einer CNI-freien nach vierjähriger Eve-Einnahme zeigten.

Die Auswertung fünf CNI-haltiger Kombinationen mit Eve bei vordiagnostizierter Niereninsuffizienz lies keine einheitliche Aussage über die Entwicklung der Nierenfunktion nach Umstellung zu. Es waren schwankende Verläufe der Nierenfunktion mit leicht positivem Trend in einer möglichen Langzeitverlaufsbetrachtung über 4 Jahre zu verzeichnen. Die Nierenfunktion war nicht unter das Ausgangsniveau t_0 gesunken. Jedoch ist auch ein Fall mit gegenteiligem Effekt möglich, wie Patient 33 aufzeigt. Zu beiden Zeiträumen (t_1 , t_2) war die Nierenfunktion schlechter als zum Umstellungszeitpunkt. Sodass man daraus schließen könnte, dass die Umstellung auf Eve in diesem Fall keinen günstigen Effekt auf die Niere nahm.

In Zusammenschau aller Ergebnisse scheint es also, dass sowohl eine Umstellung auf eine CNI-haltige als auch CNI-freie Kombination mit Eve mit einem positiven Einfluss auf die Nierenfunktion in Verbindung steht, solange keine Niereninsuffizienz im Vorfeld bestanden hat. Bei niereninsuffizienten Patienten lieferte diese Studie Entwicklungen in beide Richtungen mit leicht positivem Trend. Eine Besserung der Nierenfunktion blieb bei niereninsuffizienten Patienten unter Umständen aus, da möglicherweise mehr komplexe, pathologische, teils irreversible Nierenveränderungen (wie Nephrosklerose, Glomerulitis, diabetische/hypertonische Nephropathie) ursächlich für die Einschränkung waren, und nicht eine durch IS ausgelöste Nephrotoxizität.[151] Eine weitere Studie, die sich mit dem Thema Wirksamkeit und Sicherheit nach Umstellung auf Eve bei herztransplantierten Patienten beschäftigte ist die EVERODATA Studie, eine Substudie der Epi-transplant Studie in Spanien. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie ($n=222$ Transplantierte; >18 Jahre (mittleres Alter $53 \pm 10,5$ Jahre); Studienzeitraum 12 Monate) stehen in Grundzügen im Einklang mit unseren Ergebnissen. Zwölf Monate nach Umstellung war unter allen Teilnehmern der EVERODATA Studie ein Anstieg der Krea-Cl von $49,6 \pm 21,2$ auf $51,9 \pm 21,1$ ml/min sichtbar, auch bei Patienten, die vor allem wegen einer Nierenfunktionseinschränkung umgestellt wurden, war eine Verbesserung der Nierenfunktion ($34,9 \pm 10,1$ auf $40,4 \pm 1,4$ ml/min) zu verzeichnen .[116]

Leider liefern die Ergebnisse dieser aktuellen Studie keine signifikanten Daten, was wahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Es kann deshalb nur von Einzelfällen und Hinweisen gesprochen werden. Da es aber zum Thema Entwicklung der Nierenfunktion nach Umstellung auf Eve als Therapiebaustein noch wenige und teils sehr kontroverse Daten gibt, könnten diese Ergebnisse helfen, in Kombination mit weiteren Studien, die Sicherheit und den Effekt von Eve bei pädiatrischen Herztrans-

plantierten zu bewerten und geeignete Patienten auszuwählen. Um signifikante Ergebnisse zu erhalten sind Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig..

1.16.9 Abbruch und Unterbrechung der Eve-Einnahme

Eve werden positive Eigenschaften, wie Verbesserung der Nierenfunktion, Verminderung von CMV-Infektionen und Vorbeugung vor akuten Abstoßungsreaktionen zugesprochen [13, 14, 152, 153]. Allerdings ist eine solche Therapie auch mit Nebenwirkungen assoziiert, die zu einem Abbruch der Therapie führen können [14]. Welche Gründe beim aktuellen Patientenkollektiv zum Abbruch führten sollte mit dieser Studie geklärt werden.

Häufige Nebenwirkungen von Eve sind Knochenmarksuppressionen, welche sich vor allem durch eine Leukopenie äußern. Daneben können auch eine Anämie und Thrombozytopenie auftreten. Weitere häufige unerwünschte Wirkungen sind Wundheilungsstörungen, orale Aphten, bakterielle Infektionen und periphere Ödeme. Eine Reduktion von Eve, Einnahmepause und/oder eine entsprechende Therapie können diese Probleme beherrschen.[47] Auch in der aktuellen Studie war bei insgesamt 10 Patienten (27,8 %) ein Pausieren von Eve bzw. ein Therapieabbruch nötig. Als Hauptabbruchgründe des Eve-Einsatzes sind vor allem Blutbildveränderungen (n=3), Hautveränderungen, wie atopische Ekzeme (n=3) und orale Aphten (n=2) zu nennen. Desweiteren kam es zu abdominalen Beschwerden (n=1) und einem Sonderfall (Retransplantation bei CAV Grad 4). In einem Fall traten zusätzlich zu einer Anämie periphere Ödeme auf. Moro et al. (2007) untersuchten 23 Herztransplantierte (52 ± 9 Jahre). In Moros Untersuchungen waren vor allem Infektionen, besonders antibiotikabedürftige Pneumonien, als häufigste Nebenwirkung zu finden [154]. Im Zeitraum nach Umstellung auf Eve waren in der jetzigen Studie im Gegensatz zu Moro et al. (2007) keinerlei Infektionen als Nebenwirkung aufgetreten. Auch nicht bei Patienten, die Eve über 4 Jahre einnahmen. Manito et al. (2015) veröffentlichten Daten von 222 herztransplantierten Patienten (53 ± 10,3 Jahre), die auf Eve umgestellt wurden. 97 Patienten wiesen insgesamt 152 Nebenwirkungen auf. Am häufigsten vertreten waren in aufsteigender Reihenfolge abdominelle Beschwerden (6 %), Infektionen (9 %) und Ödeme (12 %). In 20 % der Fälle musste die Eve-Einnahme abgebrochen werden, vor allem wegen Knochenmarksuppression (9 %), abdominalen Beschwerden (18 %), Ödemen (29 %) und die Entwicklung einer Pneumonitis (9 %) sowie in seltenen Fällen wegen Hauterkrankungen (5 %). In 32 % der Fälle lagen andere nicht näher bezeichnete Gründe vor.[116] Zahlenmäßig und bezüglich

der Häufigkeit unterscheiden sich die aktuellen Daten von Manito et al. In der aktuellen Studie tauchten keine Pneumonitis oder Ödeme als Abbruchgrund auf. Lediglich ein Patient entwickelte zu einer Blutbildveränderung (Leukopenie) Ödeme, dies war für den Therapieabbruch von Eve aber nicht alleine ausschlaggebend. Abdominelle Beschwerden führten in der aktuellen Studie weniger häufig zum Eve-Abbruch. Im Gegensatz zu Manito et al. standen in dieser Studie vor allem Hauterkrankungen in Form eines atopischen Ekzems, neben Blutbildveränderungen, an vorderster Stelle und nicht wie oben beschrieben Ödeme und abdominelle Beschwerden. In sieben Fällen kam es nach dem Absetzen von Eve, teils in Kombination mit einer entsprechenden Therapie, zu einer Verbesserung der Symptome. Lediglich bei einem Patienten kam es zu keiner Besserung. Bei sieben Patienten, von ursprünglich 10, wurde ein zweiter Versuch Eve als Therapiebaustein zu integrieren gestartet und verlief in fünf Fällen erfolgreich. Lediglich zwei Patienten (Abbruch wegen Blutbildveränderungen und Entwicklung einer Stomatitis/ Mukositis), wiesen auch im zweiten Versuch entsprechendes Symptom auf, welche erneut zum Abbruch der Therapie führten. Diese Daten liefern zwar keine signifikanten Ergebnisse, sehr wahrscheinlich aufgrund geringer Patientenzahlen, dennoch scheint ein zweiter Einsatz von Eve, trotz Abbruch wegen Nebenwirkungen, nach einer Pause möglich zu sein. Manito et al. (2010) beschreiben ähnliche Ergebnisse, somit lehnen sich die aktuellen Daten an bisher bekannte an. Dies ist erfreulich für Patienten, die von Eve und vor allem seinen Eigenschaften profitieren können. Geeignete Kandidaten für einen zweiten Versuch wären somit zum Beispiel Patienten mit CAV oder PTLD.

Atopisches Ekzem. Bei drei Patienten erforderte ein Aufflammen bzw. eine Verschlechterung eines atopische Ekzems einen Eve-Einnahme-Abbruch. An zu hohen Eve-Spiegeln lag dies wahrscheinlich nicht, da diese bei beiden Patienten eher unter dem Zielbereich von 4-6 ng/ml lagen bzw. direkt vor Abbruch im Zielbereich waren. In einem Fall trat nach Absetzen von Eve eine Besserung der Symptome auf, woraus man schlussfolgern könnte, dass Eve für die Verschlechterung der Symptome verantwortlich war. Die zusätzlich angewandte dermatologische Therapie könnte allerdings ebenso den Rückgang des Ekzems erklären. Eve kann daher kein sicherer kausaler Effekt zugeschrieben werden. Der zweite Versuch verlief ohne Entwicklung eines neuen Ekzems, was gegen Eve als auslösenden Faktor spricht. Der zweite Fall zeigte sowohl nach Absetzen von Eve als auch im 2. Versuch keine Veränderung der Symptome, auch nicht in Kombination mit einer dermatologischen Therapie. Inwieweit Eve nun verantwortlich für ein atopisches Ekzem ist oder nicht, kann in der aktuellen Studie nicht geklärt werden.

Dafür wären weiterführende Arbeiten zum Thema Nebenwirkungen unter Eve nötig. Zusammengefasst zeigen diese Fälle jedoch, dass Eve zumindest wohl keinen günstigen Effekt auf ein atopisches Ekzem nimmt. Insgesamt sind hierzu wenige Literatur- und Erfahrungsbeispiele zu finden.

Van Velsen et al. (2009) legten anhand zweier Fallbeispiele ebenso dar, dass eine Behandlung mit Eve in Kombination mit Prednison oder mit CyA, bei schwerer atopischer Dermatitis zu keiner Verbesserung der Krankheitsaktivität führte und Eve wohl keinen günstigen Behandlungseffekt auf eine solche Erkrankung ausübt. In einem der beiden Fallbeispiele kam es, wie in der aktuellen Studie, auch unter niedrigen Eve-Spiegel (1,3 µg/l) zu einer kurzfristigen Verschlechterung des Ekzems [155]. Wohingegen ein Einsatz von Eve in Kombination mit Tac nach Wei et al. (2015) zu einer Verringerung der Krankheitsaktivität bei Psoriasis beizutragen scheint. In dessen Fallbeispiel (55-jähriger Nierentransplantiertes mit seit dem 18. Lebensjahr diagnostizierter Psoriasis) führte aus klinischer Sicht die Gabe von Eve zu Tac zur Auflösung der rezidivierenden psoriatischen Manifestationen, während gängige Psoriasis-Therapieschemen ohne Erfolg blieben [156]. Ebenso scheint eine Behandlung einer Psoriasis mit Makroliden wie Sir und Eve effektiv zu sein [157].

Stomatitis/ Mukositis. Stomatitis ist eine bekannte Nebenwirkung von mTOR-Inhibitoren, wie ursprüngliche Studien von EXIST-1, RADIANT-3 und BOLERO-2 aufzeigten [158]. Eine Meta-Analyse offenbarte bei der Anwendung von Eve als Therapiebaustein bei soliden Tumoren eine Inzidenzrate einer Stomatitis von 67 % sowie von 70 % bei tuberöser Sklerose [158]. Zwei Patienten der jetzigen Studie bildeten nach Umstellung eine nicht abheilende Stomatitis aphthosa aus. Michel et al. (2013) machten ähnliche Beobachtungen. Von 24 auf Eve umgestellten Herztransplantierten entwickelten ebenfalls 2 Patienten Aphten, welche durch eine Dosisreduktion behandelt wurden [125]. Auch bei Nierentransplantierten sind Fälle bekannt, wo nach Umstellung sich eine Stomatitis als Nebenwirkung manifestierte. Hier kann ein Fallbeispiel von Ji, Yisi Di et al. (2016) genannt werden. Eine 48-jährige weibliche Nierentransplantierte wurde aufgrund einer CMV-Virämie und Colitis von einer zweimal täglich verabreichten Tac-Therapie auf eine zweimal täglich verabreichte Eve-Therapie (mit Spiegeln zwischen 3-8 ng/ml) umgestellt. Nach ca. 6-wöchiger Einnahme entwickelte sie eine ausgeprägte Stomatitis, bei im therapeutischen Bereich liegendem Eve-Spiegel von 6,1 ng/ml. Die Behandlung erfolgte durch Triamcinolon sowie topischem Clobetasol Gel 0,5 %. Eine Dosisreduktion war nicht notwendig.[159]

Die Aphten der beiden aktuellen Fälle klangen rasch nach Absetzen von Eve ab. Bei einem Patient wurde ein zweites Mal versucht Eve in die Therapie zu integrieren. Leider kam es trotz niedrigem Eve-Spiegels (2,74 ng/ml) nach circa vier Wochen erneut zu nichtabheilenden Aphten mit einem folgenden Eve-Abbruch. Beide Ereignisse sind ein indirekter Nachweis, dass Eve wahrscheinlich ursächlich für die Entwicklung der Aphten war. Grund hierfür ist höchstwahrscheinlich der antiproliferative Effekt, der mTOR-Inhibitoren zugesprochen wird. Diese Aussage wird auch durch den Verlauf nach Absetzen von Eve unterstützt. Der Patient wurde im Anschluss an den 2. Eve-Versuch mit Tac und MPA behandelt, unter dieser Therapie kam es zu einer Besserung der Symptomatik und zu keiner neuen Aphtenbildung. Auch das Fallbeispiel von Ji, Yisi Di unterstützt unsere Ansicht. Differentialdiagnosen wie Leukopenie, Herpes-Simplex assoziierte Ulcera wurden anhand des zeitlichen Eintretens der oralen Ulcera nach Eve-Start ausgeschlossen [159].

Ein Zusammenhang mit einer bestimmten Höhe des Eve-Spiegels war in dieser Studie, bei geringer Fallzahl, nicht ableitbar. Somit kann nicht gesagt werden, dass ein durchschnittlich erhöhter Eve-Spiegel eher zu Aphten führt. Dafür spricht auch der niedrige Spiegel im zweiten Versuch. Ebenso zeigt das Fallbeispiel von Ji, Yisi Di et al (2016), siehe oben, dass auch im therapeutischen Bereich liegende Spiegel eine Stomatitis nicht ausschließen.

Abdominelle Beschwerden. Ein Patient litt unter Eve an rezidivierenden Bauchschmerzen. Die letzten sechs Spiegel lagen im Mittel im oberen Zielbereich (6,1 ng/ml; bei Ziel 4-6 ng/ml). Ein 2.Versuch nach einer 3-tägigen Eve-Pause mit einem niedrigeren Zielspiegel (3-4 ng/ml) war erfolgreich. Es traten keine abdominalen Beschwerden mehr auf. Eve muss in diesem Fall, aber nicht ursächlich für die abdominalen Beschwerden sein, da der Patient auch unter anderen immunsuppressiven Therapiekombinationen solche entwickelt hatte. Trotzdem scheint eine Verringerung des Zielspiegels möglich zu sein, um Nebenwirkungen einzudämmen, und um andererseits Eve weiterhin als Immunsuppressivum einsetzen zu können. Allerdings muss man natürlich den ausreichenden Schutz von Eve bezüglich Abstoßungsreaktionen bedenken und kann den Spiegel nicht beliebig weit senken.

Blutbildveränderungen. mTOR-Inhibitoren, wie Eve, werden mit Myelosuppression in Verbindung gebracht [45, 152]. In 3 Fällen wirkte sich in dieser Studie die Umstellung auf das Blutbild aus. Alle drei Patienten erhielten nach Umstellung eine Kombination aus

Eve und Tac, wobei der Zielspiegel von Eve den Wert 6 ng/ml nicht überschritt. Abbruchgrund waren vorrangig eine deutliche Abnahme der Leukozytenzahl, sowie eine Anämie. Zweitversuche waren teils erfolgreich. Im Anämie-Fall entwickelte sich nach etwa 4 Wochen eine Gingivitis und erneut eine Anämie, ein erneutes Absetzen von Eve war die Folge. Der dritte Patient verweigerte aufgrund starker Wassereinlagerungen einen zweiten Versuch. Bei beiden Patienten, die eine vorübergehende Abnahme der Leukozyten nach Umstellung auf Eve zeigten, war nach Absetzen wieder ein Leukozyten-Anstieg sichtbar. Der Einsatz von Eve kann somit mit der Abnahme der Leukozyten in Verbindung gebracht werden (Abfall der Werte nach Umstellung um bis zu 76,1 % bzw. 38,5 %; Anstieg nach Absetzen von Eve um bis zu 76,5 % bzw. 54,2 %). Andere Gründe wie Knochenmarkserkrankungen, Infektionskrankheiten waren anhand der Krankheitsgeschichten nicht ersichtlich. Im Fall der sich entwickelnden Anämie zeigte sich ein sehr instabiles Werte-Bild. Letztendlich waren niedrige Retikulozyten-Werte der Abbruchgrund von Eve. Ob hier Eve alleine ursächlich ist, ist schwer zu sagen. Differentialdiagnostisch muss man bei diesem Patienten vor allem eine später nachgewiesene Parvovirus B19 Infektion, eine Infektanämie, eine Eisenmangelanämie oder einen Erythropoetinmangel bei Niereninsuffizienz in Betracht ziehen. Alle Punkte können neben der eventuell vorliegenden medikamentös toxischen Wirkung das Verhalten des Blutbildes beeinflusst haben.

Tenderich et al. (2007) verglichen bei erwachsenen Herztransplantierten retrospektiv die Auswirkungen einer Umstellung auf Sir bzw. Eve in Kombination mit Tac auf hämatologische Parameter sowie die Blutfettwerte. Die Umstellung erfolgte aufgrund einer Niereninsuffizienz unter Vormedikation, das mediane Zeitintervall der Umstellung zur HTX betrug 238d in der Sir-Gruppe und 981d in der Eve-Gruppe [160]. Bezüglich der hämatologischen Parameter kam es in Tenderichs Studie, gegensätzlich zu den aktuellen Ergebnissen, zu keiner Leukopenie-Entwicklung (Leukozyten < 4 G/l) in beiden Gruppen, jedoch ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Leukozytenzahlen [160]. Jedoch weniger bedeutend als in den hier aufgeführten pädiatrischen Fällen. Möglicherweise spielt das Alter des Patienten bei Umstellung bezüglich der Stärke der Abnahme eine Rolle. Zum Bestätigen dieser Aussage wären weitere prospektive Studien mit deutlich höheren Fallzahlen zum signifikanten Nachweis notwendig. Die aktuelle sowie die Studie von Tenderich zeigen jedenfalls, dass das Blutbild bei Einsatz von mTOR-Inhibitoren beeinflusst werden kann, jedoch können beide keinen sicheren Nachweis geben, ob Eve alleine dafür die Verantwortung trägt. Ein Einfluss auf die Hämoglobinkonzentration, anders wie in einem Fall dieser Studie, war in der Eve-Gruppe nicht sichtbar gewesen.

1.17 Allgemeine limitierende Faktoren der Arbeit

Ein limitierender Faktor der Arbeit könnte die Rekrutierung der Patienten aus lediglich einem Transplantationszentrum, hier dem Klinikum Großhadern, sein. Dies bedingt ein relativ kleines Patientenkollektiv, was wiederum die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinheit erschwert.[1] In weiterführenden Studien wäre es daher sinnvoll mehrere Kliniken mit einzubeziehen, um größere Patientengruppen zu erhalten. Bei der Interpretation unserer Daten ist wegen geringer Patientenzahlen, bis minimal 2 Patienten, in manchen Einzelgruppen Vorsicht geboten. Es konnten keine statistischen Auswertungen durchgeführt werden und somit keine signifikanten Ergebnisse erhoben werden. Die Arbeit liefert jedoch erste Erkenntnisgewinne, Tendenzen, Hinweise und eventuelle Hilfen für Einzelfallentscheidungen. Dennoch schloss die Studie die meisten Fälle des Klinikum Großhaderns ein.

Ein dritter Faktor, der sich negativ auf die Arbeit auswirken könnte, ist die retrospektive Bearbeitung der Daten. Dieses Studiendesign führte teils zu fehlenden Werten zu den gewünschten Zeitpunkten, was wiederum eine Einschränkung der Teilnehmer mit sich brachte. Grund dafür ist, dass die Patienten in unterschiedlichen Intervallen zu Kontrollterminen, je nach Gesundheitszustand und aktuellen Problemen in der Klinik erscheinen. Zusätzlich wurden manche Patienten teilweise heimatnah von anderen Kliniken mit betreut. Für weitere Studien in diesem Themenbereich wären prospektive Designs mit festem Studienplan sinnvoller, um einerseits die Patientenzahl zu erhöhen und andererseits mehr vergleichbare Daten zu erhalten.

Zur Behebung der ersten Drei Limitationen sind daher in Zukunft vor allem multizentrische Studien über ein Kompetenznetzwerk anzustreben, um die statistische Power durch größere Fallzahlen zu erhöhen. Zusätzlich besteht auch keine Kontrollgruppe von CNI plus MPA behandelten Patienten, und damit ist ein Vergleich beispielsweise der Entwicklung einer CAV oder der Nierenfunktion mit dieser Gruppe nicht möglich. Lediglich Vergleiche innerhalb der mit Eve behandelten Probanden. Dies könnte ebenfalls durch ein prospektives Design behoben werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Diese retrospektive Studie untersuchte die Entwicklung der Nierenfunktion, einer Cardiac allograft Vaskulopathie, die Entwicklung der Blutzucker- und Lipidwerte und einer Post-transplant lymphoproliferative Disorder von 36 pädiatrischen Herztransplantierten nach einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Everolimus. Auch die Anzahl an Abstoßungszahlen sowie CMV-Infektionen wurden nach Umstellung analysiert. Einbezogen wurden 23 männliche, 13 weibliche Patienten, die zwischen 01.01.2007 und 31.12.2012 auf Everolimus umgestellt wurden. Die gewünschten Daten lieferten Patientenakten, Arztbriefe, Untersuchungsbefunde und im Klinikportal gespeicherte Laborwerte, zu den Zeitpunkten 6 Monate / 1 Jahr / 2 Jahre / 4 Jahre nach Umstellungsdatum. Aufgrund der geringen Patientenzahlen waren keine signifikanten Ergebnisse zu erwarten. Die Umstellung auf Everolimus ist jedoch eine für das pädiatrische Patientengut neuartige, wenig erforschte Therapieoption und es sollten Erkenntnisgewinne als mögliche Anregung für weitere Studien deskriptiv dargestellt werden. Zur besseren Beurteilung der Effekte einer Umstellung auf Everolimus sind weitere Langzeitstudien, am besten prospektiv, multizentrisch und mit größerem Patientenkollektiv nötig.

Als Hauptgründe für den Everolimus-Einsatz kristallisierten sich im Patientengut des Klinikum Großhaderns mit 33,3 % die Cardiac allograft Vaskulopathie, gefolgt von der Niereninsuffizienz mit 16,7 % heraus. Der in Studien dargelegte diabetogene Effekt von Calcineurininhibitoren konnte in dieser Studie nach Umstellung auf Everolimus nicht gefunden werden. Der mittlere Glukosewert war bis ein Jahr nach Umstellung sinkend und eine Umstellung inklusive einer Calcineurininhibitor-Spiegel Reduktion scheint bei vorher normoglykämien Patienten nur in seltenen Fällen zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Blutzuckerwerte zu führen. Für Patienten die über der Normgrenze von 100 g/dl lagen, war keine eindeutige Veränderung sichtbar und es konnte keine klare Aussage getroffen werden. Profitabel ist eine Umstellung auf Everolimus wohl für Patienten mit medikamentös toxisch assoziiertem Diabetes, da sich 6 Monate nach Umstellung eine Abnahme der Serum-Glukosewerte zeigte. Allerdings sollte eine Änderung des Lebensstils sowie der Einsatz von Antidiabetika mit ins Therapiekonzept einbezogen werden. Die Analyse der Lipidparameter gab den Hinweis, dass sich in einem pädiatrischen Patientengut der Everolimus-Einsatz in Kombination mit oder ohne Calcineurininhibitor ungünstig, teils klinisch relevant, auf die Blutfettwerte auswirken kann. Im Gesamten war 6 Monate nach Umstellung ein zunehmender Trend, bis hin zu Überschreitungen der Normwerte, der mittleren Blutfettwertkonzentrationen sichtbar. Wobei eine Everolimus-

Monotherapie (calcineurininhibitor-frei) tendenziell mit einem größeren Anstieg des ungünstigen LDL-Cholesterins verbunden ist als eine Kombination von Everolimus mit einem Calcineurininhibitor. Ausnahmen sind möglich. Für eine frühzeitige Behandlung sind regelmäßige Kontrollen der Werte daher sinnvoll. Bezüglich CMV-Infektionen/positive CMV-PCR-Status konnten keine Neu-/Reinfektion nach Umstellung im Studienzeitraum registriert werden. Desweiteren liefert die Studie den Anhaltspunkt, dass eine Umstellung auf Everolimus möglicherweise keine Post-transplant lymphoproliferative Disorder hervorruft, da es zu keiner Neuentwicklung nach Umstellung kam. Und Patienten, die bereits an einer Post-transplant lymphoproliferative Disorder leiden könnten von einer Umstellung auf Everolimus kombiniert mit einer Antikörpertherapie und Tac-Spiegelreduktion profitieren. Grund für die Annahme ist eine in allen Fällen abklingende Post-transplant lymphoproliferative Disorder nach dem Everolimus-Einsatz. Keiner der 36 Patienten zeigte nach Umstellung das Ereignis einer akuten Abstoßung. Bezüglich einer Progression einer bestehenden Cardiac allograft Vaskulopathie zeigen die Ergebnisse, nach Umstellung auf Everolimus mit einem Zielspiegel von 4-6 ng/ml in Kombination mit Tac, einen positiven Entwicklungstrend. Zurückzuführen auf 7 positive Befunde (4 Status quo und 3 Verbesserungen). Zwei negative Entwicklungen weisen darauf hin, dass Everolimus wahrscheinlich keinen 100 %en Schutz vor einer Cardiac allograft Vaskulopathie liefert und je nach Einzelfall eingesetzt werden sollte. Andere Entstehungsrisikofaktoren sollten mit bedacht werden. Auf die Entwicklung der Nierenfunktion scheint eine Umstellung auf Everolimus, ohne genaue Betrachtung des Kombinationsmedikaments inklusive einer Reduzierung/Absetzen eines Calcineurininhibitors auch bei pädiatrischen Transplantierten einen günstigen Effekt zu nehmen. Die einzelnen Verläufe können sich jedoch sehr unterschiedlich darstellen. Möglicherweise gibt es einen Unterschied bezüglich des Einflusses von Everolimus auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz und ohne Niereninsuffizienz. In Zusammenschau der Ergebnisse scheint es nämlich, dass sowohl eine Calcineurininhibitor-haltige als auch Calcineurininhibitor -freie Kombination mit Everolimus mit einer Verbesserung der Nierenfunktion in Verbindung steht, solange keine Niereninsuffizienz im Vorfeld bestanden hat. Bei niereninsuffizienten Patienten lieferte diese Studie Entwicklungen in beide Richtungen. Auch eine längerfristige Verbesserung der Werte ist möglich, wie zwei Patienten unter einer Calcineurininhibitor-freien Kombination mit Everolimus und Mycophenolsäure nach vierjähriger Everolimus-Einnahme zeigten. In einem Fall war der Patient nach Everolimus-Einführung nicht mehr niereninsuffizient. Als Hauptabbruchgründe dieses Everolimus-Einsatzes sind Blutbild-, Hautveränderungen und orale Aphten zu nennen.

Zusammengefasst konnte diese Studie zeigen, dass die Umstellung auf eine immunsuppressive Therapie mit Everolimus nach pädiatrischer Herztransplantation ein sicheres, immunsuppressives Regime darstellt. Ohne Erhöhung des akuten Abstoßungs- oder CMV-Infektionsrisikos.[1]

Sie liefert Hinweise auf einen positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel inklusive Posttransplantations Diabetes, sowie eine Post-transplant lymphoproliferative Disorder. Die Nierenfunktion scheint vor allem bei einem Calcineurininhibitor-freien Everolimus-Einsatz verbessert zu werden, wobei die Verläufe insgesamt sehr unterschiedlich waren. Auch zeigten sich Hinweise, dass die Progression der Cardiac allograft Vaskulopathie durch eine Umstellung auf Everolimus reduziert werden kann [1]. Jedoch sind regelmäßige Kontrollen der Fettwerte erforderlich, um den häufigen Anstieg der Lipidparameter frühzeitig zu diagnostizieren und ggf. auch behandeln zu können. Therapieabbrüche und Nebenwirkungen scheinen nicht gänzlich vermeidbar zu sein, jedoch sind Zweitversuche einer Therapieumstellung erfolgsversprechend.

Literaturverzeichnis

1. Grimm, K., Lehner, A., Fernandez Rodriguez, S., Orban, M., Fischer, M., Rosenthal, L.L., et al., *Conversion to everolimus in pediatric heart transplant recipients is a safe treatment option with an impact on cardiac allograft vasculopathy and renal function*. *Clinical Transplantation*, 2021. **35**(3): p. e14191.
2. Barnard, C.N., *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town*. *S. A. Medical Journal*, 1967. **41**(48): p. 1271-4.
3. Kantrowitz, A., Haller, J.D., Joos, H., Cerruti, M.M. and Carstensen, H.E., *Transplantation of the heart in an infant and an adult*. *Am J Cardiol*, 1968. **22**(6): p. 782-90.
4. Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.U. and Stahelin, H., *Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent*. *Agents Actions*, 1976. **6**(4): p. 468-75.
5. Benden, C., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Christie, J.D., Dipchand, A.I., Dobbels, F., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2013; focus theme: age*. *J Heart Lung Transplant*, 2013. **32**(10): p. 989-97.
6. Kirk, R., Dipchand, A.I., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric heart transplantation report--2012*. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(10): p. 1065-72.
7. Gross, R., *Cyclosporin A*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1984. **81**(37): p. A-2634.
8. Rupprecht, H., Buchardi, C., Mistry-Buchardi, N., Fischereider, M. and Weidner, S., *Immunsuppression. Calcineurininhibitoren*, ed. C. Buchardi. 2005: Elsevier, Urban & Fischer. 187.
9. Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S., Inamura, N., Nishiyama, M., Yajima, T., et al., *FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro*. *J Antibiot (Tokyo)*, 1987. **40**(9): p. 1256-65.
10. Kino, T., Hatanaka, H., Hashimoto, M., Nishiyama, M., Goto, T., Okuhara, M., et al., *FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics*. *J Antibiot (Tokyo)*, 1987. **40**(9): p. 1249-55.
11. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Organspende und Transplantation in Deutschland; Jahresbericht*. 2018. p. 80-2.

12. Segura, A.M. and Buja, L.M., *Cardiac allograft vasculopathy: a complex multifactorial sequela of heart transplantation*. Tex Heart Inst J, 2013. **40**(4): p. 400-2.
13. Hirt, S.W., Bara, C., Barten, M.J., Deuse, T., Doesch, A.O., Kaczmarek, I., et al., *Everolimus in heart transplantation: an update*. J Transplant, 2013. **2013**: p. 683964.
14. Eisen, H.J., Tuzcu, E.M., Dorent, R., Kobashigawa, J., Mancini, D., Valantine-von Kaeppler, H.A., et al., *Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients*. N Engl J Med, 2003. **349**(9): p. 847-58.
15. Lehmkühl, H., Ross, H., Eisen, H. and Valantine, H., *Everolimus (certican) in heart transplantation: optimizing renal function through minimizing cyclosporine exposure*. Transplant Proc, 2005. **37**(10): p. 4145-9.
16. Rossano, J.W., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Goldfarb, S., Khush, K., Kucheryavaya, A.Y., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1060-1069.
17. Valantine, H., *Prevention of cardiac allograft vasculopathy with Certican (everolimus): the Stanford University experience within the Certican Phase III clinical trial*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(4 Suppl): p. S191-5; discussion S210-1.
18. Masetti, M., Potena, L., Nardoza, M., Prestinenzi, P., Taglieri, N., Saia, F., et al., *Differential effect of everolimus on progression of early and late cardiac allograft vasculopathy in current clinical practice*. Am J Transplant, 2013. **13**(5): p. 1217-26.
19. Mancini, D., Pinney, S., Burkhoff, D., LaManca, J., Itescu, S., Burke, E., et al., *Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy*. Circulation, 2003. **108**(1): p. 48-53.
20. Arora, S., Ueland, T., Wennerblom, B., Sigurdadottir, V., Eiskjaer, H., Botker, H.E., et al., *Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial*. Transplantation, 2011. **92**(2): p. 235-43.
21. Plosker, G.L. and Foster, R.H., *Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation*. Drugs, 2000. **59**(2): p. 323-89.
22. Pham, P.T., Pham, P.C., Lipshutz, G.S. and Wilkinson, A.H., *New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. **36**(4): p. 873-90.

23. Cullis, B., D'Souza, R., McCullagh, P., Harries, S., Nicholls, A., Lee, R., et al., *Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**(5): p. 67-72.
24. DiBardino, D.J., *The history and development of cardiac transplantation*. Tex Heart Inst J, 1999. **26**(3): p. 198-205.
25. Cooper, D.K., *Experimental development of cardiac transplantation*. Br Med J, 1968. **4**(5624): p. 174-81.
26. Nobel Media AB 2014. *Alexis Carrel - Nobel Lecture: Suture of Blood-Vessels and Transplantation of Organs*. [cited 2014 Apr 24]; Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/carrel-lecture.html.
27. Mann, F.C., Priestley, J.T., Markowitz, J. and M.Y., W., *Transplantation of the intact mammalian heart*. Arch Surg., 1933. **26**(2): p. 219-24.
28. Schmid, C., Hirt, S. and Scheld, H.H., *Leitfaden Herztransplantation*. Vol. 3. 2009: Steinkopff Verlag. 208.
29. Langer, R.M., *Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation*. Transplant Proc, 2011. **43**(4): p. 1221-2.
30. Schmitto, J.D., Grossmann, M., Kubbe, E., Liakopoulos, O.J., Popov, A.F., Mirzaie, M., et al., *Norman Edward Shumway - pioneer of cardiac surgery (February 9, 1923 to February 10, 2006)*. Herz, 2008. **33**(5): p. 386-8.
31. Lower, R.R. and Shumway, N.E., *Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart*. Surg Forum, 1960. **11**: p. 18-9.
32. Brink, J.G. and Hassoulas, J., *The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town*. Cardiovasc J Afr, 2009 **20**(1): p. 31-5.
33. Chinnock, R.E. and Bailey, L.L., *Heart transplantation for congenital heart disease in the first year of life*. Curr Cardiol Rev, 2011. **7**(2): p. 72-84.
34. Bailey, L.L., *The evolution of infant heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(12): p. 1241-5.
35. Haverich, A., Schafers, H.J., Wahlers, T., Hetzer, R. and Borst, H.G., *The place of heart transplantation: the German experience*. Eur Heart J, 1987. **8 Suppl F**: p. 36-7.
36. Priv.-Doz. Dr. med. Müller-Ehmsen, J., *Herztransplantation*, in *Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen*

- Gefäße*, E. Erdmann, Editor. 2011, Springer Medizin Verlag Heidelberg. p. 527-541.
37. West, L.J., Pollock-Barziv, S.M., Dipchand, A.I., Lee, K.J., Cardella, C.J., Benson, L.N., et al., *ABO-incompatible heart transplantation in infants*. N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 793-800.
 38. Henderson, H.T., Canter, C.E., Mahle, W.T., Dipchand, A.I., LaPorte, K., Schechtman, K.B., et al., *ABO-incompatible heart transplantation: analysis of the Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) database*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(2): p. 173-9.
 39. Urschel, S., Larsen, I.M., Kirk, R., Flett, J., Burch, M., Shaw, N., et al., *ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(3): p. 285-92.
 40. Eurotransplant. [cited 2014 May 21]; Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany
 41. Vezina, C., Kudelski, A. and Sehgal, S.N., *Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle*. J Antibiot (Tokyo), 1975. **28**(10): p. 721-6.
 42. Bjornsti, M.A. and Houghton, P.J., *The TOR pathway: a target for cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(5): p. 335-48.
 43. Dumont, F.J. and Su, Q., *Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin*. Life Sci, 1996. **58**(5): p. 373-95.
 44. Schuler, W., Sedrani, R., Cottens, S., Haberlin, B., Schulz, M., Schuurman, H.J., et al., *SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo*. Transplantation, 1997. **64**(1): p. 36-42.
 45. Patel, J.K. and Kobashigawa, J.A., *Everolimus: an immunosuppressive agent in transplantation*. Expert Opin Pharmacother, 2006. **7**(10): p. 1347-55.
 46. Kirchner, G.I., Meier-Wiedenbach, I. and Manns, M.P., *Clinical pharmacokinetics of everolimus*. Clin Pharmacokinet, 2004. **43**(2): p. 83-95.
 47. Manito, N., Delgado, J.F., Crespo-Leiro, M.G., Gonzalez-Vilchez, F., Almenar, L., Arizon, J.M., et al., *Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2010. **24**(3): p. 129-42.
 48. Sehgal, S.N., *Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action*. Transplant Proc, 2003. **35**(3 Suppl): p. 7S-14S.

49. Tedesco, D. and Haragsim, L., *Cyclosporine: a review*. Journal of Transplantation, 2012.
50. Laupacis, A., Keown, P.A., Ulan, R.A., McKenzie, N. and Stiller, C.R., *Cyclosporin A: a powerful immunosuppressant*. Can Med Assoc J, 1982. **126**(9): p. 1041-6.
51. Schreiber, S.L. and Crabtree, G.R., *The mechanism of action of cyclosporin A and FK506*. Immunol Today, 1992. **13**(4): p. 136-42.
52. Kruger, K., *[Use of cyclosporin A in chronic polyarthritis and other rheumatic diseases]*. Z Rheumatol, 1995. **54**(2): p. 89-95.
53. Gupta, A.K., Matteson, E.L., Ellis, C.N., Ho, V.C., Tellner, D.C., Voorhees, J.J., et al., *Cyclosporine in the treatment of psoriatic arthritis*. Arch Dermatol, 1989. **125**(4): p. 507-10.
54. Amor, K.T., Ryan, C. and Menter, A., *The use of cyclosporine in dermatology: part I*. J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(6): p. 925-46.
55. Gallego-Pinazo, R., Dolz-Marco, R., Martinez-Castillo, S., Arevalo, J.F. and Diaz-Llopis, M., *Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013. **12**(1): p. 38-45.
56. Thomson, A.W., Bonham, C.A. and Zeevi, A., *Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms*. Ther Drug Monit, 1995. **17**(6): p. 584-91.
57. Thomson, A.W., *FK-506: profile of an important new immunosuppressant*. Transplantation Reviews, 1990. **4**(1): p. 1-13.
58. Starzl, T.E., Todo, S., Fung, J., Demetris, A.J., Venkataramman, R. and Jain, A., *FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation*. Lancet, 1989. **2**(8670): p. 1000-4.
59. Gutfreund, K., Bienias, W., Szewczyk, A. and Kaszuba, A., *Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use*. Postepy Dermatol Alergol, 2013. **30**(3): p. 165-9.
60. Wang, C. and Lin, A., *Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis*. J Cutan Med Surg, 2014. **18**(1): p. 8-14.
61. Fung, J.J., Alessiani, M., Abu-Elmagd, K., Todo, S., Shapiro, R., Tzakis, A., et al., *Adverse effects associated with the use of FK 506*. Transplant Proc, 1991. **23**(6): p. 3105-8.

62. Liu, J., Farmer, J.D., Lane, W.S., Friedman, J., Weissman, I. and Schreiber, S.L., *Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes*. Cell, 1991. **66**(4): p. 807-15.
63. Halloran, P.F., *Mechanism of action of the calcineurin inhibitors*. Transplant Proc, 2001. **33**(7-8): p. 3067-9.
64. Serfling, E., Berberich-Siebelt, F., Chuvpilo, S., Jankevics, E., Klein-Hessling, S., Twardzik, T., et al., *The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation*. Biochim Biophys Acta, 2000. **1498**(1): p. 1-18.
65. Kaplowitz, N. and Kuhlenkamp, J., *Inhibition of hepatic metabolism of azathioprine in vivo*. Gastroenterology, 1978. **74**(1): p. 90-2.
66. Hahn, J.M., *5.2 Immunsuppressiva*, in *Pharmakologie und Toxikologie*, K.H. Graefe, W. Lutz, and H. Bönisch, Editors. 2011, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
67. Sahasranaman, S., Howard, D. and Roy, S., *Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(8): p. 753-67.
68. Yi, G.C., Yoon, K.H. and Hwang, J.B., *Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with Crohn Disease*. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2012. **15**(4): p. 272-5.
69. Pedersen, E.G., Pottegard, A., Hallas, J., Friis, S., Hansen, K., Jensen, P.E., et al., *Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine*. Eur J Neurol, 2014. **21**(3): p. 454-8.
70. van Sandwijk, M.S., Bemelman, F.J. and Ten Berge, I.J., *Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation*. Neth J Med, 2013. **71**(6): p. 281-9.
71. Staatz, C.E. and Tett, S.E., *Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update*. Arch Toxicol, 2014. **88**(7): p. 1351-89.
72. Mynarek, M., Schober, T., Behrends, U. and Maecker-Kolhoff, B., *Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 814973.
73. Stehlik, J., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Christie, J.D., Dipchand, A.I., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(10): p. 1052-64.
74. Angelini, A., Castellani, C., Fedrigo, M., de Boer, O.J., Meijer-Jorna, L.B., Li, X., et al., *Coronary cardiac allograft vasculopathy versus native atherosclerosis: difficulties in classification*. Virchows Arch, 2014. **464**(6): p. 627-35.

75. Aranda, J.M., Jr. and Hill, J., *Cardiac transplant vasculopathy*. Chest, 2000. **118**(6): p. 1792-800.
76. Ulrich, S.M., Lehner, A., Birnbaum, J., Heckel, S., Haas, N.A., Hakami, L., et al., *Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients*. Int. J. Cardiol., 2017. **228**: p. 205-8.
77. Pölzl, G. and Frick, M., *Transplantvaskulopathie-Pathophysiologie, Diagnose und Therapie*. J Kardiol, 2009. **16**(3): p. 80-4.
78. Costello, J.P., Mohanakumar, T. and Nath, D.S., *Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection*. Tex Heart Inst J, 2013. **40**(4): p. 395-9.
79. Weiss, M.J., Madsen, J.C., Rosengard, B.R. and Allan, J.S., *Mechanisms of chronic rejection in cardiothoracic transplantation*. Front Biosci, 2008. **13**: p. 2980-8.
80. Colvin-Adams, M. and Agnihotri, A., *Cardiac allograft vasculopathy: current knowledge and future direction*. Clin Transplant, 2011. **25**(2): p. 175-84.
81. Luo, C.M., Chou, N.K., Chi, N.H., Chen, Y.S., Yu, H.Y., Chang, C.H., et al., *The effect of statins on cardiac allograft survival*. Transplant Proc, 2014. **46**(3): p. 920-4.
82. Kobashigawa, J.A., Katznelson, S., Laks, H., Johnson, J.A., Yeatman, L., Wang, X.M., et al., *Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation*. N Engl J Med, 1995. **333**(10): p. 621-7.
83. Koh, K.K., *Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability*. Cardiovasc Res, 2000. **47**(4): p. 648-57.
84. Fateh-Moghadam, S., Bocksch, W., Wessely, R., Jager, G., Hetzer, R. and Gawaz, M., *Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy*. Transplantation, 2003. **76**(10): p. 1470-4.
85. Kaczmarek, I., Deutsch, M.A., Kauke, T., Beiras-Fernandez, A., Schmoeckel, M., Vicol, C., et al., *Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant*. Exp Clin Transplant, 2008. **6**(3): p. 229-35.
86. Colvin, R.B. and Smith, R.N., *Antibody-mediated organ-allograft rejection*. Nat Rev Immunol, 2005. **5**(10): p. 807-17.
87. Ravindranath, M.H. and Cai, J., *The Humoral Theory of Transplantation*. 2017. **2017**: p. 5935123.
88. Tran, A., Fixler, D., Huang, R., Meza, T., Lacelle, C. and Das, B.B., *Donor-specific HLA alloantibodies: Impact on cardiac allograft vasculopathy, rejection,*

- and survival after pediatric heart transplantation. J Heart Lung Transplant, 2016. 35(1): p. 87-91.*
89. Schmauss, D. and Weis, M., *Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. Circulation, 2008. 117(16): p. 2131-41.*
 90. Cale, R., Rebocho, M.J., Aguiar, C., Almeida, M., Queiroz, E.M.J. and Silva, J.A., *Diagnostico, prevecao e tratamento da doenca vascular do aloenxerto. Rev Port Cardiol, 2012. 31(11): p. 721-30.*
 91. Miller, C.A., Chowdhary, S., Ray, S.G., Sarma, J., Williams, S.G., Yonan, N., et al., *Role of noninvasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. 4(5): p. 583-93.*
 92. Pollack, A., Nazif, T., Mancini, D. and Weisz, G., *Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. 6(5): p. 613-23.*
 93. Patwari, P., Weissman, N.J., Boppart, S.A., Jesser, C., Stamper, D., Fujimoto, J.G., et al., *Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. Am J Cardiol, 2000. 85(5): p. 641-4.*
 94. Batkoff, B.W. and Linker, D.T., *Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. Cathet Cardiovasc Diagn, 1996. 38(3): p. 238-41.*
 95. Bocksch, W., Wellnhofer, E., Scharthl, M., Dreysse, S., Klimek, W., Franke, R., et al., *Reproducibility of serial intravascular ultrasound measurements in patients with angiographically silent coronary artery disease after heart transplantation. Coron Artery Dis, 2000. 11(7): p. 555-62.*
 96. Logani, S., Saltzman, H.E., Kurnik, P., Eisen, H.J. and Ledley, G.S., *Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: a review. J Interv Cardiol, 2011. 24(1): p. 9-14.*
 97. St Goar, F.G., Pinto, F.J., Alderman, E.L., Valentine, H.A., Schroeder, J.S., Gao, S.Z., et al., *Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. Circulation, 1992. 85(3): p. 979-87.*
 98. Latson, L.A., Tuzcu, E.M. and Nissen, S., *Coronary intravascular ultrasound in 2 children after cardiac transplantation. Tex Heart Inst J, 1994. 21(4): p. 310-3.*
 99. Huang, D., Swanson, E., Lin, C., Schuman, J., Stinson, W., Chang, W., et al., *Optical coherence tomography. Science, 1991. 254(5035): p. 1178-1181.*
 100. Khandhar, S.J., Yamamoto, H., Teuteberg, J.J., Shullo, M.A., Bezerra, H.G., Costa, M.A., et al., *Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). J Heart Lung Transplant, 2013. 32(6): p. 596-602.*

101. Garrido, I.P., Garcia-Lara, J., Pinar, E., Pastor-Perez, F., Sanchez-Mas, J., Valdes-Chavarri, M., et al., *Optical coherence tomography and highly sensitivity troponin T for evaluating cardiac allograft vasculopathy*. Am J Cardiol, 2012. **110**(5): p. 655-61.
102. Kume, T., Akasaka, T., Kawamoto, T., Watanabe, N., Toyota, E., Neishi, Y., et al., *Assessment of coronary intima--media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound*. Circ J, 2005. **69**(8): p. 903-7.
103. McGovern, E., Hosking, M.C.K., Balbacid, E., Voss, C., Berger, F., Schubert, S., et al., *Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Children and Adolescents After Cardiac Transplantation: Findings From the International Pediatric OCT Registry*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018.
104. Kelishadi, S.S., Azimzadeh, A.M., Zhang, T., Stoddard, T., Welty, E., Avon, C., et al., *Preemptive CD20+ B cell depletion attenuates cardiac allograft vasculopathy in cyclosporine-treated monkeys*. J Clin Invest, 2010. **120**(4): p. 1275-84.
105. Azimzadeh, A.M., Zhang, T., Wu, G., Kelishadi, S.S., Stoddard, T., O'Neill, N., et al., *Preemptive CD20+ B cell Depletion Attenuates Cardiac Allograft Vasculopathy in CD154-Treated Monkeys*. Transplantation, 2017. **101**(1): p. 63-73.
106. Gulin, D., Galic, E. and Sikic, J., *A Case Report of Drug-Eluting Balloon as a New Treatment Option for Cardiac Allograft Vasculopathy*. Prog Transplant, 2018. **28**(2): p. 189-190.
107. Skoric, B., Bulum, J., Cikes, M., Jurin, H., Lovric, D., Ljubas-Macek, J., et al., *Drug-Eluting Balloons-A New Tool in the Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy: A Case Series*. Transplant Proc, 2017. **49**(7): p. 1675-1677.
108. Pahl, E., Naftel, D.C., Kuhn, M.A., Shaddy, R.E., Morrow, W.R., Canter, C.E., et al., *The impact and outcome of transplant coronary artery disease in a pediatric population: a 9-year multi-institutional study*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(6): p. 645-51.
109. Schwartz, G.J., Haycock, G.B., Edelmann, C.M., Jr. and Spitzer, A., *A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine*. Pediatrics, 1976. **58**(2): p. 259-63.
110. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. 2014 [cited 2016 August 5]; Available from: <http://www.dgfn.eu/patienten/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html>.
111. DeutscheGesellschaftfürNephrologie. [cited 2016 August 1]; Available from: <https://www.dgfn.eu/patient/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html>.

112. Eisen, H.J., Kobashigawa, J., Starling, R.C., Pauly, D.F., Kfoury, A., Ross, H., et al., *Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial*. Am J Transplant, 2013. **13**(5): p. 1203-16.
113. Rothenburger, M., Teerling, E., Bruch, C., Lehmkuhl, H., Suwelack, B., Bara, C., et al., *Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 months' follow-up*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(3): p. 250-7.
114. Bilbao, I., Dopazo, C., Lazaro, J., Castells, L., Caralt, M., Sapisochin, G., et al., *Multiple indications for everolimus after liver transplantation in current clinical practice*. World J Transplant, 2014. **4**(2): p. 122-32.
115. Saliba, F., Dharancy, S., Lorho, R., Conti, F., Radenne, S., Neau-Cransac, M., et al., *Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis*. Liver Transpl, 2011. **17**(8): p. 905-13.
116. Manito, N., Delgado, J.F., Crespo-Leiro, M.G., Arizon, J.M., Segovia, J., Gonzalez-Vilchez, F., et al., *Twelve-month efficacy and safety of the conversion to everolimus in maintenance heart transplant recipients*. World J Transplant, 2015. **5**(4): p. 310-9.
117. Mulay, A.V., Hussain, N., Fergusson, D. and Knoll, G.A., *Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials*. Am J Transplant, 2005. **5**(7): p. 1748-56.
118. Andreassen, A.K., Andersson, B., Gustafsson, F., Eiskjaer, H., Radegran, G., Gude, E., et al., *Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial*. Am J Transplant, 2014. **14**(8): p. 1828-38.
119. Johnston, O., Rose, C.L., Webster, A.C. and Gill, J.S., *Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(7): p. 1411-8.
120. Maes, B.D., Kuypers, D., Messiaen, T., Evenepoel, P., Mathieu, C., Coosemans, W., et al., *Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors*. Transplantation, 2001. **72**(10): p. 1655-61.
121. Ayala, M., Morales, J., Fierro, A., Herzog, C., Calabran, L. and Buckel, E., *Metabolic changes following conversion from an anticalcineurin-based therapy to an everolimus-based one: a single-center experience*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 3265-9.
122. Teutonico, A., Schena, P.F. and Di Paolo, S., *Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(10): p. 3128-35.

123. Montori, V.M., Basu, A., Erwin, P.J., Velosa, J.A., Gabriel, S.E. and Kudva, Y.C., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 583-92.
124. Veroux, M., Tallarita, T., Corona, D., Sinagra, N., Giaquinta, A., Zerbo, D., et al., *Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 496974.
125. Michel, S., Bigdeli, A.K., Hagl, C., Meiser, B. and Kaczmarek, I., *Renal recovery after conversion to an everolimus-based immunosuppression in early and late heart transplant recipients: a 12-month analysis*. Exp Clin Transplant, 2013. **11**(5): p. 429-34.
126. Vigano, M., Dengler, T., Mattei, M.F., Poncelet, A., Vanhaecke, J., Vermes, E., et al., *Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study*. Transpl Infect Dis, 2010. **12**(1): p. 23-30.
127. Imamura, T., Shiga, T., Kinugawa, K., Kato, N., Endo, M., Inaba, T., et al., *Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient*. Int Heart J, 2012. **53**(3): p. 199-201.
128. Wu, H., *Immunosuppression with Everolimus in paediatric heart transplantation*, in *Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin*. 2014. p. 1-65.
129. Imamura, T., Kinugawa, K., Mohri, D., Shiga, T., Endo, M., Inaba, T., et al., *A case of pancreatic cancer after heart transplantation*. Int Heart J, 2012. **53**(3): p. 205-7.
130. Pascual, J., *Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22** (1): p. i27-35.
131. Dharnidharka, V.R., Sullivan, E.K., Stablein, D.M., Tejani, A.H., Harmon, W.E. and North American Pediatric Renal Transplant Cooperative, S., *Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. Transplantation, 2001. **71**(8): p. 1065-8.
132. Caillard, S., Dharnidharka, V., Agodoa, L., Bohen, E. and Abbott, K., *Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression*. Transplantation, 2005. **80**(9): p. 1233-43.
133. Opelz, G. and Henderson, R., *Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients*. Lancet, 1993. **342**(8886-8887): p. 1514-6.
134. Schober, T., Framke, T., Kreipe, H., Schulz, T.F., Grosshennig, A., Hussein, K., et al., *Characteristics of early and late PTLN development in pediatric solid organ transplant recipients*. Transplantation, 2013. **95**(1): p. 240-6.

135. Opelz, G. and Dohler, B., *Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report*. Am J Transplant, 2004. **4**(2): p. 222-30.
136. Schubert, S., Renner, C., Hammer, M., Abdul-Khaliq, H., Lehmkuhl, H.B., Berger, F., et al., *Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(1): p. 100-5.
137. Nitta, D., Kinugawa, K., Imamura, T., Hatano, M., Ono, M., Nakamura, F., et al., *How Should We Treat Early Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Heart Transplantation?* Int Heart J, 2015. **56**(6): p. 676-8.
138. Franco-Esteve, A., Tordera, D., de la Sen, M.L., Jimenez, L., Mas, P., Munoz, C., et al., *mTOR inhibitor monotherapy. A good treatment choice in renal transplantation?* Nefrologia, 2012. **32**(5): p. 631-8.
139. Chan, L., Hartmann, E., Cibrik, D., Cooper, M. and Shaw, L.M., *Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in de novo renal transplant recipients*. Transplantation, 2010. **90**(1): p. 31-7.
140. Romagnoli, J., Citterio, F., Favi, E., Salerno, M.P., Tondolo, V., Spagnoletti, G., et al., *Higher incidence of acute rejection in renal transplant recipients with low everolimus exposure*. Transplant Proc, 2007. **39**(6): p. 1823-6.
141. Watanabe, T., Seguchi, O., Nishimura, K., Fujita, T., Murata, Y., Yanase, M., et al., *Suppressive effects of conversion from mycophenolate mofetil to everolimus for the development of cardiac allograft vasculopathy in maintenance of heart transplant recipients*. Int J Cardiol, 2016. **203**: p. 307-14.
142. Greenway, S.C., Butts, R., Naftel, D.C., Pruitt, E., Kirklin, J.K., Larsen, I., et al., *Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(4): p. 457-65.
143. Myers, B.D., *Cyclosporine nephrotoxicity*. Kidney Int, 1986. **30**(6): p. 964-74.
144. Myers, B.D., Ross, J., Newton, L., Luetscher, J. and Perlroth, M., *Cyclosporine-associated chronic nephropathy*. N Engl J Med, 1984. **311**(11): p. 699-705.
145. Kobashigawa, J.A., Starling, R.C., Mehra, M.R., Kormos, R.L., Bhat, G., Barr, M.L., et al., *Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1063-9.
146. Engelen, M.A., Amler, S., Welp, H., Vahlhaus, C., Gunia, S., Sindermann, J.R., et al., *Prospective study of everolimus with calcineurin inhibitor-free immunosuppression in maintenance heart transplant patients: results at 2 years*. Transplantation, 2011. **91**(10): p. 1159-65.

147. Stypmann, J., Engelen, M.A., Eckernkemper, S., Amler, S., Gunia, S., Sindermann, J.R., et al., *Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) after heart transplantation: 2 years' follow-up from the University Hospital Munster*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(5): p. 1847-52.
148. Schweiger, M., Wasler, A., Prenner, G., Stiegler, P., Stadlbauer, V., Schwarz, M., et al., *Everolimus and reduced cyclosporine trough levels in maintenance heart transplant recipients*. *Transpl Immunol*, 2006. **16**(1): p. 46-51.
149. Ross, H., Pflugfelder, P., Haddad, H., Cantarovich, M., White, M., Ignaszewski, A., et al., *Reduction of cyclosporine following the introduction of everolimus in maintenance heart transplant recipients: a pilot study*. *Transpl Int*, 2010. **23**(1): p. 31-7.
150. Moro Lopez, J.A., Almenar, L., Martinez-Dolz, L., Sanchez-Lazaro, I., Agüero, J., Buendia, F., et al., *Progression of renal dysfunction in cardiac transplantation after the introduction of everolimus in the immunosuppressive regime*. *Transplantation*, 2009. **87**(4): p. 538-41.
151. Pinney, S.P., Balakrishnan, R., Dikman, S., Nair, A., Hammond, K., Domanski, M., et al., *Histopathology of renal failure after heart transplantation: a diverse spectrum*. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(3): p. 233-7.
152. Nashan, B., *Review of the proliferation inhibitor everolimus*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002. **11**(12): p. 1845-57.
153. Pape, L., Ganschow, R. and Ahlenstiel, T., *Everolimus in pediatric transplantation*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012. **17**(5): p. 515-9.
154. Moro, J., Almenar, L., Martinez-Dolz, L., Izquierdo, M., Rueda, J., Arnau, M.A., et al., *mTOR inhibitors and their secondary effects in cardiac transplant recipients: a descriptive study*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(7): p. 2365-7.
155. Van Velsen, S.G., Haeck, I.M. and Bruijnzeel-Koomen, C.A., *Severe atopic dermatitis treated with everolimus*. *J Dermatolog Treat*, 2009. **20**(6): p. 365-7.
156. Wei, K.C. and Lai, P.C., *Combination of everolimus and tacrolimus: a potentially effective regimen for recalcitrant psoriasis*. *Dermatol Ther*, 2015. **28**(1): p. 25-7.
157. Frigerio, E., Colombo, M.D., Franchi, C., Altomare, A., Garutti, C. and Altomare, G.F., *Severe psoriasis treated with a new macrolide: everolimus*. *Br J Dermatol*, 2007. **156**(2): p. 372-4.
158. Rugo, H.S., Hortobagyi, G.N., Yao, J., Pavel, M., Ravaud, A., Franz, D., et al., *Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(3): p. 519-25.
159. Ji, Y.D., Aboalela, A. and Villa, A., *Everolimus-associated stomatitis in a patient who had renal transplant*. *BMJ Case Rep*, 2016. **2016**: p. bcr2016217513.

160. Tenderich, G., Fuchs, U., Zittermann, A., Muckelbauer, R., Berthold, H.K. and Koerfer, R., *Comparison of sirolimus and everolimus in their effects on blood lipid profiles and haematological parameters in heart transplant recipients*. Clin Transplant, 2007. **21**(4): p. 536-43.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01:	Strukturformeln von Everolimus (A) und Sirolimus (B).....	13
Abbildung 02:	Optische Kohärenztomographie einer CAV	19
Abbildung 03:	Grafische Darstellung zweier Herzkranzgefäße ohne und mit CAV ...	22
Abbildung 04:	Pathogenese der CAV	23
Abbildung 05:	Transplantationsindikationen der Probanden.....	28
Abbildung 06:	Verteilung der Indikationen zur Umstellung auf Eve	40
Abbildung 07:	Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 1, 4-7, 9,13, 14, 21, 24, 25, 30 ,31, 33, unter CNI-haltigem Therapieschema;.....	42
Abbildung 08:	Entwicklung der Glukosewerte in Bezug auf den Normwert; Gruppe A.....	43
Abbildung 09:	Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 6, 21, 30, 33 bei einjähriger Eve-Einnahme; in Bezug auf den Normwert.....	44
Abbildung 10:	Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 11, 18, 28, 36 mit CNI-freier Therapie; 6 Monate nach Umstellung	46
Abbildung 11:	Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 16, 18, 28, 36 mit CNI-freier Therapie; in Bezug auf den Normwert	47
Abbildung 12:	Vergleich der Glukosewerte; CNI-haltig versus CNI-freie Therapie ...	48
Abbildung 13:	Entwicklung der Glukosewerte der Patienten 5, 6 und 30.....	50
Abbildung 14:	Entwicklung der HbA1c-Werte der Patienten 5, 6 und 30	50
Abbildung 15:	Entwicklung der Lipidwerte der Patienten 6, 30, 31 unter CNI-haltiger Therapie; Gruppe A1	52
Abbildung 16:	Entwicklung der Lipidwerte des Patienten 36; Gruppe B1	53
Abbildung 17:	Entwicklung der Lipidwerte der Patienten 16 und 28;Gruppe B2	54
Abbildung 18:	mittlere prozentuale Veränderungen von HDL und LDL im Vergleich; 6 Monate nach Umstellung.....	55
Abbildung 19:	mittlere prozentuale Veränderungen von HDL und LDL im Vergleich; 12 Monate nach Umstellung.....	55
Abbildung 20:	LDL-Werte in Bezug zur Normgrenze(100mg/dl)	56
Abbildung 21:	Entwicklung der IVUS-Befunde und Cardiac allograft Vaskulopathie	65
Abbildung 22:	Entwicklung der Kreatinin-Clearance bei vierjähriger Eve- Einnahme; Patienten 1, 16 und 28.....	73
Abbildung 23:	Prozentuale Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 4-7, 9, 13, 21, 25, 30 und 31 unter CNI-haltiger Therapie; 6 Monate nach Umstellung; Gruppe A1	74

Abbildung 24:	Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 4-7, 9, 13, 21, 25, 30 und 31 unter CNI-haltiger Therapie; 6 Monate nach Umstellung; Gruppe A1; in Bezug zur Normgrenze (90ml/min/1,73m ²).....	75
Abbildung 25:	Prozentuale Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 8, 20, 21, 30-32; 12 Monate nach Umstellung; Gruppe A1	76
Abbildung 26:	Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 8, 20, 21, 30-32; 2 Jahre nach Umstellung; Gruppe A1; in Bezug zur Normgrenze (90ml/min/1,73m ²)	77
Abbildung 27:	Entwicklung der Kreatinin-Clearance der Patienten 6, 21, 30, 31 bei zweijähriger Eve-Einnahme.....	78
Abbildung 28:	Veränderung der Kreatinin-Clearance Patient 11 und 18; Gruppe B1.....	79
Abbildung 29:	Veränderung der Kreatinin-Clearance der Patienten mit Niereninsuffizienz als Umstellungsgrund	80
Abbildung 30:	Entwicklung der Leukozyten von Patient 14.....	86
Abbildung 31:	Entwicklung der Leukozyten von Patient 26.....	87
Abbildung 32:	Entwicklung der Leukozyten von Patient 17.....	88
Abbildung 33:	Entwicklung der Erythrozyten und des Hb-Wertes von Patient 17	89
Abbildung 34:	Entwicklung der Retikulozyten von Patient 17	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 01:	Unterschiede zwischen CAV und Atherosklerose	20
Tabelle 02:	Gruppenüberblick.....	30
Tabelle 03:	Patienteninformationen	31
Tabelle 04:	Immunsuppressive Therapie der Probanden	33
Tabelle 05:	Entwicklung der Lipidwerte; 6 Monate nach Umstellung	51
Tabelle 06:	Übersicht CMV-Status gesamt; vor und nach Umstellung	58
Tabelle 07:	Spender- und Empfängerstatus der einzelnen Patienten vor TX ..	59
Tabelle 08:	Übersicht über das Auftreten einer PTLD; vor und nach Umstellung	62
Tabelle 09:	Patienten mit PTLD und deren Entwicklung.....	63
Tabelle 10:	Vergleich der Anzahl akuter Abstoßungen; vor und nach Umstellung	64
Tabelle 11:	Vergleich der Stanford-Stadien; Gruppe 1; vor und nach Umstellung	66
Tabelle 12:	CAV-Risikofaktoren der Gruppe 1	67
Tabelle 13:	Vergleich der Stanford-Stadien; Gruppe 2; vor und nach Umstellung	68
Tabelle 14:	CAV-Risikofaktoren der Gruppe 2.....	69
Tabelle 15:	Gesamtübersicht über die Entwicklung der Nierenfunktion.....	70
Tabelle 16:	Änderung der Kreatinin-Clearance; im Vergleich zu t0	81
Tabelle 17:	Abbruchsgründe und Zweitversuch einer Everolimus-Einnahme..	83

Eidesstattliche Erklärung

„Ich Grimm (geborene Dürrbeck), Kathrin erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Verbesserung der Nierenfunktion und Reduktion der Cardiac allograft Vaskulopathie (CAV) bei Herztransplantierten durch Everolimus – Retrospektive Analyse der Entwicklung der Werte nach Umstellung auf Everolimus“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Weißensstadt, 20.04.2022

Ort, Datum

Kathrin Grimm

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

Zuerst möchte ich vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann für die Überlassung des Themas und Unterstützung von Beginn an danken. Des Weiteren gilt großer Dank meiner Betreuerin Dr. med. Sarah M. Ulrich, die mir jederzeit mit Rat und Tat beiseite stand und mich stets unterstützte. Eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht wünschen können.

Außerdem möchte ich dem gesamten Team der G9 und vor allem der kinderkardiologischen Ambulanz im Klinikum Großhadern, hier insbesondere bei Frau Susanne Svoboda - Kardija und Frau Wilma Franke-Haischberger, für die Hilfsbereitschaft danken. Ich werde diese Herzlichkeit und Harmonie im Team nie vergessen.

Außerdem gilt mein Dank natürlich den Kindern und Jugendlichen sowie deren Eltern für Teilnahme und Erlaubnis in die Akten einzusehen.

Zuletzt möchte ich mich aber auch bei meiner Familie, Eltern, Schwestern und natürlich meiner Großmutter, sowie meinem Mann bedanken, welche mich während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit immer wieder motivierten und mir in jeder Situation mit Tipps und Hilfe bei Seite standen. Ohne sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Publikationsliste

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab in Folgendem publiziert:

Der Artikel "Conversion to everolimus in pediatric heart transplant recipients is a safe treatment option with an impact on cardiac allograft vasculopathy and renal function" (Kathrin Grimm, Anja Lehner, Silvia Fernandez Rodriguez, Madeleine Orban, Marcus Fischer, Laura L. Rosenthal, Andre Jakob, Nikolaus A. Haas, Robert Dalla Pozza, Rainer Kozlik-Feldmann, Sarah M. Ulrich) wurde am 20. September 2020 zur Veröffentlichung bei der Zeitschrift *Clinical Transplantation* eingereicht, am 07. Dezember 2020 zur Veröffentlichung angenommen und anschließend veröffentlicht.

Weitere Teilergebnisse wurden während folgender Kongresse/Vorträge vorgestellt.

2014 wurden Teilergebnisse bei der 46. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie in Weimar in dem Vortrag „Everolimus – retrospective analysis of therapy with mTor-inhibitors of 38 patients after pediatric HTX“ (Sarah Kohler, Anja Lehner, Roxana Engmann, Kathrin Dürrbeck, Lale Hakami, Christian Hagl, Robert Dalla Pozza, Heinrich Netz, Rainer Kozlik-Feldmann) publiziert.

2019 wurde der Abstract "Conversion to everolimus - a treatment option in pediatric heart transplant recipients: impact on CAV, renal function and cardiovascular risk factors" (Grimm K., Lehner A., Fischer M., Hakami L., Rodriguez S.F., Jakob A., Haas N., Ulrich S.) beim 53. Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) während des 15.-18. Mai 2019 in Fibes / Seville / Spanien präsentiert. Zudem wurde der Abstract in der *Cardiology in the Young*, Volume 29, Issue S1: 53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), April 2019, pp. S1-S196 veröffentlicht.