

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke



***Untersuchung der Nierenfunktion nach Herztransplantation
anhand des Konzentration/Dosis-Quotienten von Tacrolimus***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Katharina Mariella Tippmann

aus München

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Erster Gutachter: Prof. Dr. Michael Fischereder

Zweiter Gutachter: Priv. Doz. Dr. Sebastian Michel

Dritter Gutachter: Priv. Doz. Dr. Christian Schneider

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. Dominic Dischl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Geschichte und Entwicklung der Herztransplantation	3
1.2 Indikationen und Auswahlverfahren für die Herztransplantation	5
1.3 Immunsuppressive Therapie nach der Herztransplantation.....	6
1.3.1 Induktionstherapie	7
1.3.2 Erhaltungstherapie	8
1.3.3 Abstoßungstherapie	10
1.3.4 Tacrolimus	12
1.4 Komplikationen im Langzeitverlauf nach der Herztransplantation.....	18
1.5 Prognose nach der Herztransplantation	19
1.6 Aktueller Wissensstand bezüglich des Einsatzes der C/D-Ratio zur Abschätzung der Nierenfunktion nach Organtransplantation	22
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3 Datenermittlung	25
2.4 Statistische Analysen	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Studienpopulation	30
3.2 Ergebnisse unter Verwendung der C/D-Ratio sechs Monate nach der Herztransplantation für die Gruppeneinteilung	33
3.2.1 Charakterisierung der Metabolisierungsgruppen.....	33
3.2.2 Nierenfunktion.....	36
3.2.3 Abstoßung und Gesamtmortalität	41

3.3 Ergebnisse unter Verwendung der C/D-Ratio drei Monate nach der Herztransplantation für die Gruppeneinteilung	42
3.3.1 Charakterisierung der Metabolisierungsgruppen.....	42
3.3.2 Nierenfunktion	45
3.3.3 Abstoßung und Gesamtmortalität	49
4 Diskussion.....	50
4.1 Studienpopulation	50
4.2 C/D-Ratio.....	52
4.3 Einteilung der Metabolisierungsgruppen.....	53
4.4 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen.....	53
4.5 Nierenfunktion	54
4.6 Abstoßung und Mortalität.....	56
4.7 Allgemeine Schwächen der Studie	56
5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	58
6 Anhang.....	60
6.1 Tabellenverzeichnis	60
6.2 Abbildungsverzeichnis	62
6.3 Abkürzungsverzeichnis.....	64
7 Literaturverzeichnis	66
8 Danksagung.....	76
9 Eidesstattliche Versicherung	77

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Entwicklung der Herztransplantation

Die Ursprünge der Herztransplantation entwickelten sich aus Tierexperimenten. An der Universität von Chicago fand 1905 die erste dokumentierte Herztransplantation an einem Hund statt. Dabei transplantierten Carrel und Guthrie das Herz eines Hundes in den Hals eines anderen Hundes. Jedoch hörte das transplantierte Hundeherz nach etwa 90 Minuten auf zu schlagen [1]. Der Grund für den frühzeitigen Verlust der Herzfunktion war das gerinnende Blut in den Herzhöhlen des Transplantates. Erst ab 1913 mit der Entdeckung von Heparin durch Howell, war es möglich die Blutgerinnung zu hemmen [2, 3]. Durch den Einsatz von Heparin bei ihren experimentellen Transplantationen an Tieren, erreichte die Arbeitsgruppe von Mann, Priestly und Markowitz 1933 erstmals eine Überlebenszeit der herztransplantierten Hunde von bis zu acht Tagen. Die anschließenden histologischen Untersuchungen der Transplantate zeigten eine starke Anhäufung von Leukozyten im Myokard, wodurch erstmals eine Abstoßungsreaktion nach einer Herztransplantation beobachtet werden konnte [4].

Von 1940 bis 1962 entwickelte Demikhov an 250 Tieren in eigenen Experimentierreihen 24 unterschiedliche Techniken zur thorakalen Transplantation. Ein Hund mit 32 Tagen Überlebenszeit stellte dabei seinen größten Erfolg dar [5, 6].

Seit den 1950er Jahren wurden Herzen nicht mehr nur heterotop, also parallel zum Empfängerorgan, sondern auch orthotop, in anatomisch korrekter Position, transplantiert [7]. Eine dafür essentielle Entwicklung war die Herz-Lungen-Maschine. Durch ihren Einsatz konnte die Zeit zwischen der Explantation und der Implantation überbrückt werden [3, 5].

1959 entwickelten Goldberg und Bergmann eine vereinfachte Implantationstechnik des Herzens. Durch Anastomosierung der beiden linken Vorhöfe war es möglich, auf die bis dahin benötigten vier Einzelanastomosen der Lungenvenen zu verzichten [8]. Diese Operationsmethode wurde 1960 von Lower und Shumway von der Stanford Universität nochmals weiterentwickelt [5, 9, 10]. Die Besonderheit ihrer Technik besteht darin, dass die Vorhofrückwände einschließlich der Einmündungen der Venen des System- und Lungenkreislaufs als auch die großen Gefäßstümpfe im Empfänger belassen werden. Zuerst erfolgt die Anastomosierung der belassenen Vorhofanteile des Empfängerherzens mit dem Spenderherzen. Anschließend werden die Aorta ascendens und die

Pulmonalarterien des Spenders und Empfängers nah über der Klappenebene miteinander vernäht. Durch diese Verfeinerung der Operationsmethode wurden erstmals erfolgreiche Langzeitergebnisse erzielt, sodass diese Technik noch heute praktiziert wird [7, 10].

An der Universität von Mississippi erfolgte 1964 die erste xenogene, orthotope Herztransplantation durch Hardy. Damalige ethische Bedenken bezüglich der sicheren Todeszeitbestimmung beim Menschen, hielten ihn jedoch davon ab, die Beatmung eines möglichen Organspenders zu beenden [11]. So transplantierte er seinem Patienten stattdessen das Herz eines Schimpansen. Jedoch war das Schimpansenherz zu schwach, infolge dessen es noch während der Operation versagte [11, 12].

Die erste gelungene Herztransplantation an einem Menschen führte Barnard 1967 mit seinem dreißigköpfigen Team am Groote-Schuur-Krankenhaus in Kapstadt durch. Jedoch verstarb sein Patient bereits nach 18 Tagen an einer Pneumonie [9, 13]. In Europa erfolgte 1968 die erste Herztransplantation, welche durch Cabrol im Hospital La Pitie in Paris durchgeführt wurde [14]. Im darauffolgenden Jahr führten Sebening, Klinner und Zenker in München die deutschlandweit erste Herztransplantation durch [7].

Aufgrund der damals noch eingeschränkten Möglichkeiten hinsichtlich der Immunsuppression hatte die Herztransplantation trotz der nun entwickelten Operationstechniken noch keinen durchschlagenden Erfolg.

Bis zum Beginn der 1980er Jahre beschränkte sich die immunsuppressive Standardtherapie, die eine Abstoßung des fremden Organs verhindern sollte, auf Kortison und Azathioprin. Die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide wurde experimentell entdeckt, als Adrenocorticotropin (ACTH), welches die Glucocorticoidsynthese steigert, testweise bei Nierentransplantationen in niedrigen Dosierungen eingesetzt wurde. Durch die ACTH-Gabe konnte dabei eine Verbesserung der Transplantatfunktion festgestellt werden [15]. 6-Mercaptopurin, der wirksame Metabolit von Azathioprin, wurde 1959 von Schwartz entdeckt. Der Zellzyklusinhibitor wurde erstmalig 1960 bei einer experimentellen Nierentransplantation an Hunden verwendet und erwies sich dabei als potentes Immunsuppressivum [9, 16-18].

Erst die Entdeckung und Einführung des Calcineurininhibitors Ciclosporin A führte zu einer deutlichen Verbesserung des Therapieergebnisses von Patienten nach erfolgter Organtransplantation. Ciclosporin A wurde Anfang der 1970er Jahre als Stoffwechselprodukt des Bodenpilzes *Tolypocladium inflatum* aus Norwegen isoliert [19-

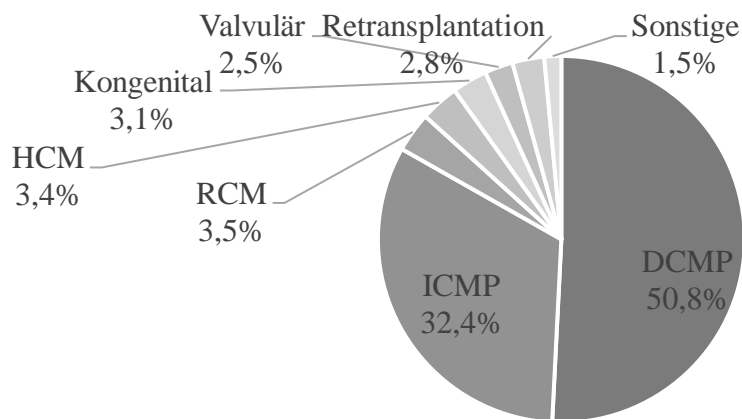
21]. Seit 1981 wurde Ciclosporin A zusammen mit Azathioprin und Kortison als immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation verwendet. Mit dieser Dreifachkombination konnte erstmals ein längerfristiges Überleben des Transplantates ermöglicht werden. Entsprechend konnte die Ein-Jahres-Überlebensrate bei Herztransplantierten von 60 % auf mehr als 80 % gesteigert werden [3, 22, 23].

Weitere Immunsuppressiva, die im Verlauf zum Einsatz kamen, waren Antikörper gegen T-Lymphozyten wie Muromonab-CD3 (OKT3) sowie neue Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus. Erst durch die gezielte Verbesserung der immunsuppressiven Therapieverfahren im Laufe der Jahre, konnte die Herztransplantation als anerkannte therapeutische Option etabliert werden [1, 21, 24-26].

1.2 Indikationen und Auswahlverfahren für die Herztransplantation

Für Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz, bei denen bereits alle pharmakologischen und interventionellen Therapieansätze ausgeschöpft wurden, kann durch die Herztransplantation eine Lebenszeitverlängerung und Lebensqualitätsverbesserung erreicht werden. Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der verschiedenen Erkrankungen, die laut dem ISHLT-Bericht von 2019 indikationsgebend für eine Herztransplantation waren. Die häufigste Indikation war mit einem Anteil von 50,8 % die dilatative Kardiomyopathie (DCMP), die mit systolischer Dysfunktion, ventrikulärer Dilatation und verminderter Kontraktilität des Herzmuskels einhergeht. Der DCMP können verschiedene Ätiologien wie beispielsweise infektiöse Erkrankungen, genetische Komponenten, Noxen, Medikamente oder stoffwechselbedingte Störungen zugrunde liegen. Den zweitgrößten Anteil machte mit 32,4 % die ischämische Kardiomyopathie (ICMP) aus, bei der es durch eine fortgeschrittene koronare Herzerkrankung zu rezidivierenden Myokardinfarkten und chronischen Durchblutungsstörungen kommt und folglich das Herzmuskelgewebe vernarbt. Nur 3,5 % der Patienten wurden aufgrund einer restriktiven Kardiomyopathie (RCM) und 3,4 % wegen einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) transplantiert. Bei 2,5 % der Patienten war für die Herztransplantation eine Herzklappenerkrankung ursächlich, 3,1 % litten an einem kongenitalen Herzfehler und 2,8 % der Eingriffe entfielen auf Retransplantationen [27-31].

Abbildung 1 Indikationen für die Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018) [28]



Wenn nun eine Indikation zur Herztransplantation vorliegt, erfolgt die Erhebung zahlreicher Parameter, um eine Aussage über die Transplantabilität des Patienten und eine entsprechende Erfolgsprognose geben zu können. Die umfangreiche Diagnostik umfasst verschiedene Untersuchungen wie beispielsweise laborchemische Tests, Echokardiographie, Abdomensonographie, Spiroergometrie sowie Links- und Rechtsherzkatheter. Anschließend werden die Ergebnisse der Untersuchungen vom Transplantationsteam betrachtet und bewertet. Entsprechend dieser Evaluation wird der Patient bei Eurotransplant in Leiden angemeldet und auf die Warteliste zur Herztransplantation aufgenommen [1, 32].

Innerhalb des Auditverfahrens werden die Patienten anhand ihres klinischen Zustands nach Dringlichkeit gelistet. Dieser Listungsstatus erfordert eine regelmäßige Aktualisierung und Begründung. Patienten, die sich ohne Transplantation in einem unmittelbar lebensbedrohlichen Zustand befinden, erhalten die höchste Dringlichkeitsstufe, den sogenannten „High-urgency“ (HU)-Status. Diese Patienten werden bei der Vergabe der Organe priorisiert. Alle anderen Patienten sind als „transplantabel“ oder „nicht transplantabel“ gelistet [33, 34]. In den letzten 10 Jahren wurden in Deutschland ca. 80 % der wartenden Patienten über die HU-Warteliste transplantiert [34, 35].

1.3 Immunsuppressive Therapie nach der Herztransplantation

Nach der erfolgreichen Herztransplantation ist in der direkten peri- und postoperativen sowie in der langfristigen Nachsorge eine medikamentöse Herabsenkung der

Immunantwort notwendig. Ziel der Immunsuppression ist es, eine Schädigung des Transplantates durch die körpereigene Abwehr zu vermeiden. So soll eine akute oder chronische Abstoßung des Spenderorgans verhindert und dessen Funktionstüchtigkeit sichergestellt werden. Die Immunsuppression muss letztlich ein Leben lang fortgeführt werden [11, 36].

Die höchste Dosierung der Immunsuppressiva erfolgt unmittelbar postoperativ, da zu diesem Zeitpunkt die Immunreaktivität und die Abstoßungsinzidenz am höchsten sind. Im weiteren Verlauf lassen diese nach, sodass die Dosierung der Immunsuppressiva schrittweise reduziert werden kann. Langfristig wird eine Erhaltungsdosis individuell für jeden transplantierten Patienten eingestellt. Dabei sollte eine zu starke Immunsuppression aufgrund der zahlreichen unerwünschten Wirkungen vermieden werden. So erhöht eine langfristige Behandlung mit Immunsuppressiva beispielsweise die Infektionsanfälligkeit gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen und die Häufigkeit von lymphoproliferativen Erkrankungen und Malignomen. Andererseits sollte jedoch keine Unterdosierung der Immunsuppressiva erfolgen, da es ansonsten wiederum zu Abstoßungsreaktionen kommen kann. Um eine optimale Medikamentendosierung zu gewährleisten, muss ein regelmäßiges, engmaschiges Medikamenten-Monitoring erfolgen [11, 36-38].

Im Folgenden werden die verschiedenen Formen der Immunsuppression nach der erfolgten Herztransplantation und die dabei verwendeten Substanzen beschrieben. Anschließend wird auf das Immunsuppressivum Tacrolimus eingegangen, das in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht wurde.

1.3.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie erfolgt unmittelbar nach der Transplantation, meist innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen. Das Ziel einer Induktionstherapie ist es, den Schweregrad und die Inzidenz der akuten Transplantatabstoßung zu reduzieren [11, 39].

Gängige verwendete Substanzen, die für eine Induktionstherapie zur Verfügung stehen, sind Antikörper gegen T-Lymphozyten wie Antithymozytenglobulin (ATG) oder OKT3 sowie Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten wie Basiliximab oder Daclizumab. International besteht hinsichtlich der Empfehlung zur Anwendung einer Induktionstherapie kein Konsens. Der Grund hierfür sind die starken Nebenwirkungen der hierbei verwendeten Substanzen und eine erhöhte Tumorinzidenz. So führen weltweit

nur etwa die Hälfte aller Transplantationszentren eine Induktionstherapie durch [11, 36, 39, 40].

Im Klinikum Großhadern der LMU kam unter anderem in den Jahren 2012 bis einschließlich 2014 eine Induktionstherapie mit polyklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten zur Anwendung und somit auch bei einigen Patienten dieser Studie.

Gewonnen werden die polyklonalen Antilymphozytenantikörper aus Tierseren von Kaninchen oder Pferden, nachdem diese gegen humane Thymozyten oder T-Lymphozyten immunisiert wurden. Sie wirken als Antikörper gegen viele humane Leukozytenantigene. Ziel der Therapie ist eine Reduktion der Anzahl zirkulierender T-Zellen, die eine zentrale Rolle bei der Immunantwort und Transplantatabstoßungsreaktion spielen [11, 36, 39].

Die Dosierung der Antilymphozytenantikörper ist abhängig von dem verwendeten Präparat, von medizinischen Kriterien wie beispielsweise dem Blutbild des Patienten als auch von zentrumsspezifischen Gegebenheiten. Die Verabreichung erfolgt meist ein bis viermal innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage. Die Antilymphozytenantikörper werden langsam über einen großlumigen, venösen Zugang für drei bis fünf Stunden als Dauerinfusion appliziert. Die Wirksamkeit der Antikörpertherapie wird über eine tägliche laborchemische Bestimmung der absoluten T-Lymphozyten-Zahl im Blutbild kontrolliert. Zu den akuten Nebenwirkungen der Therapie mit Antilymphozytenantikörpern zählen schwere allergische Reaktionen, bis hin zur Ausbildung eines anaphylaktischen Schocks sowie das Auftreten eines akuten Nierenversagens [11, 32, 39, 41].

1.3.2 Erhaltungstherapie

Als Erhaltungstherapie wird die Basisimmunsuppression bezeichnet, die der Transplantierte sein Leben lang einnehmen muss. In den meisten Behandlungsprotokollen werden dafür mehrere Substanzen miteinander kombiniert. Der Vorteil einer Kombinationstherapie ergibt sich unter anderem aus den additiven Wirkprinzipien der verschiedenen Immunsuppressiva. Durch den parallelen Einsatz mehrerer Substanzen ist es darüber hinaus möglich die einzelnen Präparate niedriger zu dosieren, wodurch toxische Dosen vermieden und unerwünschte Wirkungen reduziert werden können. Dabei unterscheiden sich die Auswahl der Substanzen, die angestrebten Zielspiegel und die Zeitpläne der Applikation zwischen den verschiedenen

Transplantationszentren. So können die Immunsuppressiva beispielsweise simultan oder sequentiell appliziert werden [11].

Bis Anfang der 1990er Jahre bestand die immunsuppressive Standardkombination aus Ciclosporin A, Azathioprin und Kortison [42].

Mittlerweile wurde Ciclosporin A zunehmend durch den Calcineurininhibitor Tacrolimus ersetzt, da sich Tacrolimus bei der Unterdrückung der Immunantwort experimentell und klinisch effektiver als Ciclosporin A zeigte. So wurde Tacrolimus zur Behandlung therapieresistenter Abstoßungsreaktionen, als auch zur Basisimmunsuppression bei Herztransplantationen zugelassen [11, 43]. Die „mammalian target of Rapamycin“ (mTOR)-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus werden aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils seltener anstelle von Ciclosporin A verwendet [11, 44].

Da Mycophenolsäure eine bessere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen gegenüber Azathioprin aufweist, wurde Azathioprin fast vollständig durch Mycophenolsäure ersetzt [11]. Nach seiner Erstzulassung 1995 zeigte sich durch den Einsatz von Mycophenolsäure im Vergleich zu Azathioprin ein stärkerer Effekt bezüglich der Reduktion von akuten Abstoßungsreaktionen bei nierentransplantierten Empfängern [45]. Auch nach Herztransplantation konnte durch die Mycophenolsäure eine Verbesserung der Ein-Jahres-Mortalität und eine Reduktion von Transplantatabstoßungen nachgewiesen werden [46]. Wichtige Vertreter, die als Immunsuppressiva eingesetzt werden, sind Mycophenolat-Mofetil (CellCept), das in intravenöser oder oraler Applikationsform zur Verfügung steht sowie Mycophenolat-Natrium (Myfortic) in oraler Darreichungsform [47].

In den meisten Transplantationszentren stellt Kortison weiterhin einen wichtigen Bestandteil der immunsuppressiven Therapie dar. Jedoch sollte die Medikamentendosis im langfristigen Verlauf aufgrund der Nebenwirkungen möglichst gering gehalten werden [11].

Am Klinikum Großhadern der LMU erfolgte ab 1993 zunehmend die Umstellung von Ciclosporin A auf Tacrolimus [48] und ab 1997 wurde Azathioprin nach und nach durch Mycophenolsäure ersetzt [49]. Seitdem wird die immunsuppressive Kombinationstherapie, bestehend aus Tacrolimus, Mycophenolsäure und Kortison, standardmäßig nach Herztransplantation am Klinikum Großhadern der LMU angewendet. Auch die Studienpopulation dieser Arbeit erhielt diese Dreifachkombination

als Basisimmunsuppression. Dabei wurden je nach Zeitraum unterschiedliche Zielspiegel für Mycophenolsäure und Tacrolimus verfolgt (siehe Tabelle 1). Die Kortisongabe erfolgte sechs Monate lang in Erhaltungsdosis und wurde anschließend ausgeschlichen.

Tabelle 1 Zielspiegel von Mycophenolsäure und Tacrolimus im Serum im zeitlichen Verlauf nach der Herztransplantation

Zeitraum nach der Herztransplantation	Mycophenolsäure Zielspiegel (ng/ml)	Tacrolimus Zielspiegel (ng/ml)
0.-3. Monat	1,5-4	10-12
3.-12. Monat	1,5-4	8-10
1.-3. Jahr	1,5-4	7-9
3.-5. Jahr	1,5-4	6-8
5.-10. Jahr	1,5-4	5-7
> 10 Jahre	1,5-4	5-7

1.3.3 Abstoßungstherapie

Die Diagnose einer akuten Transplantatabstoßung nach der Herztransplantation erfolgt anhand des klinischen Verlaufs, z.B. durch echokardiographische Veränderungen wie ein neu auftretendes Myokardödem oder eine Zunahme der Septumdicke sowie entsprechend des histologischen Ergebnisses der Herzmuskelbiopsie. Vor allem in der Frühphase nach erfolgter Transplantation können jedoch klinische Anzeichen einer akuten Abstoßungsreaktion gänzlich fehlen oder sich in uncharakteristischen Symptomen wie Unwohlsein, Dyspnoe, zunehmendes Körpergewicht oder Beinödemen äußern. Deshalb gilt die Endomyokardbiopsie nach wie vor als Goldstandard für die sichere frühzeitige Eruierung einer akuten Abstoßungsreaktion. Kathetergesteuert werden vier bis acht Herzmuskelbiopsien mit einer Zange aus der Wand des rechten Septums entnommen und anschließend histologisch untersucht [11, 50-52].

Die transvenöse Endomyokardbiopsie wird routinemäßig zu festen Zeitpunkten durchgeführt. In den meisten Zentren erfolgt sie eine Woche, 2, 3, 4, 6, 8 und 10 Wochen sowie 3, 4, 5, 6, 9, 12 und 24 Monate nach der Herztransplantation. Des Weiteren kann eine Endomyokardbiopsie auch noch im späteren Verlauf aus klinischen Gründen indiziert sein [53].

Histologisch zeigt sich eine akute zelluläre Abstoßung durch Nekrosen der parenchymatösen Zellen mit begleitender Infiltration durch Lymphozyten und Makrophagen, die für die Lyse der Myozyten verantwortlich sind [11, 52].

Zur Einteilung der Abstoßungsreaktion existieren mehrere Klassifikationen, wobei sich die Klassifikation der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) von 1990 international etabliert hat (siehe Tabelle 2) [11, 52].

Tabelle 2 Einteilung der Transplantatabstoßung nach ISHLT von 1990 [11]

Abstoßungsgrad	Bezeichnung	Befunde
Keine Abstoßung	0	normal, selten auch einzelne lymphoide Infiltrate
Geringe Abstoßung	1A	fokale (perivaskuläre oder interstitielle) Infiltrate
	1B	spärliches, diffuses Infiltrat
Moderate Abstoßung (fokal)	2	ein Herd mit aggressiver Infiltration oder fokaler Myozytenschädigung
Moderate Abstoßung (multifokal)	3A	multifokale aggressive Infiltrate und/oder Myozytenschädigung
	3B	diffus entzündliche Prozesse mit Myozytenschädigung
Schwere Abstoßung	4	diffus aggressive polymorphe Abstoßung, ggf. mit Ödem, Hämorrhagie oder Vaskulitis

Im Jahr 2004 wurde ein vereinfachtes Grading-System veröffentlicht, das die Abstoßungsgrade 1A, 1B und 2 zusammenfasst, da diese Differenzierung im klinischen Zusammenhang kaum eine relevante Bedeutung aufweist (siehe Tabelle 3) [11, 52, 54].

Tabelle 3 Neue Einteilung der Transplantatabstoßung nach ISHLT von 2004 [11]

Abstoßungsgrad	Bezeichnung	Befunde
Geringe Abstoßung	1R	interstitielles und/oder perivaskuläres Infiltrat mit maximal einem Fokus mit myozytärer Schädigung
Moderate Abstoßung	2R	zwei oder mehr Foki mit myozytärer Schädigung
Schwere Abstoßung	3R	diffuse Infiltrate mit multifokaler myozytärer Schädigung, ggf. mit Ödem, Hämorrhagie oder Vaskulitis

Eine akute Abstoßungsreaktion wird diagnostiziert, sobald das Ergebnis der histologischen Untersuchung Grad 2R oder höher aufweist. Eine weitere Definition der akuten Abstoßungsreaktion ist eine Histologie mit Grad 1R, wenn zusätzlich zum Biopsie-Ergebnis klinische Hinweise auf eine Abstoßungsreaktion vorliegen, die eine Steroid-Therapie erforderlich machen [54].

Falls es trotz der Basisimmunsuppression zu solch einer akuten Transplantatabstoßung kommt, wird umgehend eine Abstoßungstherapie eingeleitet, die sich nach Art und Schweregrad der Abstoßung richtet. Mögliche Inhalte eines Behandlungsprotokolles sind beispielsweise eine Erhöhung der Basisimmunsuppression, eine Erhöhung der Prednisolondosis, eine intravenöse Kortisonstoßtherapie, eine zusätzliche Verabreichung von polyzyklischen oder monoklonalen T-Lymphozyten-Antikörpern bis hin zur Plasmapherese [11, 36].

1.3.4 Tacrolimus

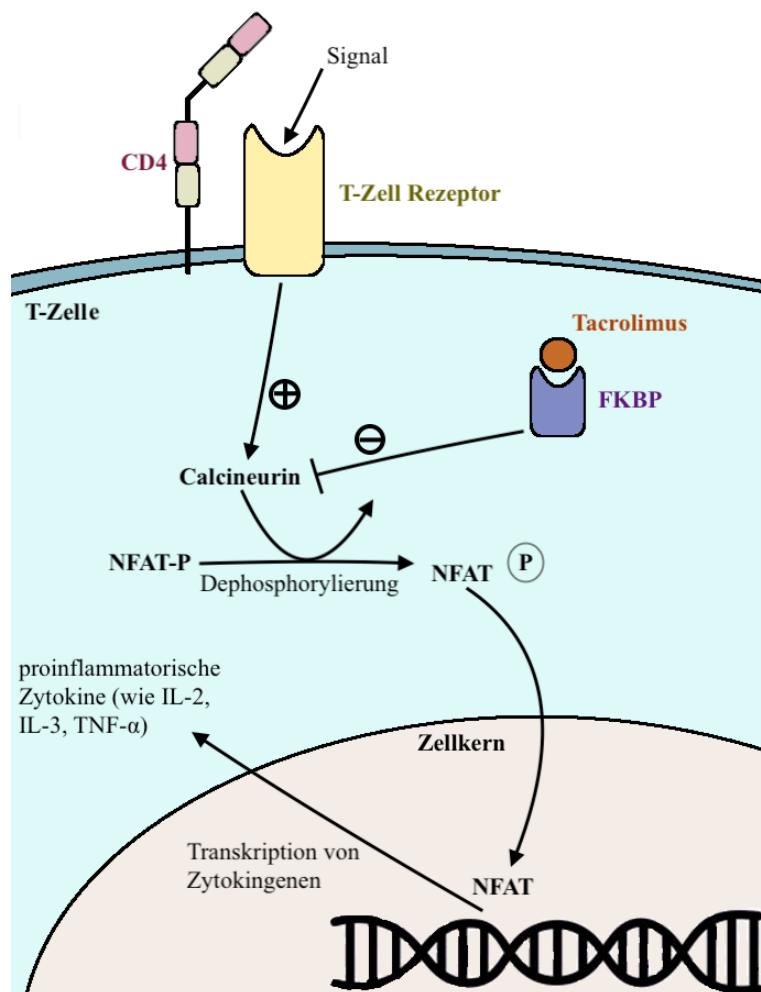
Tacrolimus wurde 1984 in Japan von Forschern des Pharmaunternehmens „Fujisawa Pharmaceuticals“ (heute Astellas Seiyahu K.K.) entwickelt [47, 55, 56]. Der erste klinische Einsatz von Tacrolimus erfolgte 1989 an der Universität Pittsburgh innerhalb von prospektiven, nichtrandomisierten Studien zunächst nach Leber-, Nieren- und Pankreastransplantation [57-59] und noch im selben Jahr nach orthotoper Herztransplantation [60-62]. Seit der Einführung auf dem japanischen Markt im Jahr 1993 unter dem Handelsnamen „Prograf“, erlangte Tacrolimus schnell weltweite Bedeutung als potentes Immunsuppressivum, das unter anderem zur Vorbeugung einer

Transplantatabstoßung und darüber hinaus zur Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen eingesetzt wird [63].

Der Wirkstoff mit der chemischen Formel $C_{44}H_{69}NO_{12}$ [56] gehört zu den Makroliden [64] und ist ein Stoffwechselprodukt des grampositiven, pilzähnlichen Bakteriums *Streptomyces tsukubaensis* [47, 55, 56].

Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf einer Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten und einer Reduktion der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Innerhalb der Zielzelle bindet Tacrolimus an das intrazelluläre Immunophilin „FK-binding protein“ (FKBP) und bildet mit ihm einen Komplex. Dieser neu gebildete FKBP-Tacrolimus-Komplex bindet wiederum an die Serin-Threonin-Phosphatase Calcineurin, die daraufhin nicht mehr in der Lage ist, den Transkriptionsfaktor „Nuclear factor of activated T-cells“ (NFAT) zu dephosphorylieren. Folglich wird der Transport von NFAT vom Cytoplasma in den Zellkern und die nachfolgende Transkription von Genen wie beispielsweise von IL-2 verhindert (siehe Abbildung 2) [63].

Abbildung 2 Wirkmechanismus von Tacrolimus, adaptiert nach [65]



Des Weiteren wird die T-Zell-abhängige B-Zell-Proliferation durch Tacrolimus unterdrückt. Folglich wird die zelluläre und humorale Immunantwort gehemmt und somit eine Abstoßungsreaktion unterbunden [66].

Bei oraler Applikation erfolgt die Resorption von Tacrolimus überwiegend im Jejunum und Duodenum [43, 67]. In der Regel wird die maximale Tacrolimus-Blutkonzentration nach ein bis zwei Stunden erreicht [68]. Jedoch sind zahlreiche Einflussfaktoren bekannt, die zu einer Schwankung der Resorption führen können. So ist beispielsweise die Geschwindigkeit der Resorption und die Menge der resorbierten Substanz im nicht-nüchternen Zustand deutlich reduziert [69]. Auch die Zusammensetzung der Lebensmittel beeinflusst die Resorption von Tacrolimus. So führen Mahlzeiten mit einem hohen Fett- und Kohlenhydratgehalt zu einer Reduktion der maximalen Tacrolimus-Blutkonzentration und zu einem langsameren Anstieg bis zum Erreichen der Maximalkonzentration im Blut. Dieses Phänomen kann weitestgehend anhand der lipophilen Eigenschaften des Wirkstoffes erklärt werden [70]. Zudem ist bekannt, dass bei starker Diarrhö die Tacrolimus-Blutkonzentration ansteigt, da in diesem Zustand der Hauptbereich der Resorption vom oberen in den unteren Gastrointestinaltrakt verlagert wird. Dort findet im Gegensatz zu den oberen Darmbereichen ein schwächerer Tacrolimus-Metabolismus statt, sodass eine größere Menge des pharmakologisch aktiven Wirkstoffes resorbiert werden kann [71]. Darüber hinaus hat auch die Zusammensetzung der menschlichen Darmflora einen Einfluss auf den Metabolismus von Tacrolimus [72, 73]. So konnte in einer Studie von Guo et al. gezeigt werden, dass Darmbakterien, die zur Clostridiales Ordnung gehören, Tacrolimus in einen weniger aktiven Metaboliten umwandeln [72, 74]. In einer weiteren Studie der Forschungsgruppe wurde bei 19 Patienten einen Monat nach Nierentransplantation das Darmmikrobiom durch Tiefensequenzierung von bakteriellen 16S-rRNA-Sequenzen untersucht. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass *Faecalibacterium prausnitzii*, das zur Ordnung der Clostridiales Bakterien gehört, bei nierentransplantierten Patienten, die höhere Tacrolimus-Dosen benötigten, in größeren Mengen in der Darmflora angereichert war [72, 75]. Auch Antibiotika wie Chinolone, Cephalosporine und Metronidazol, die alle das Darmmikrobiom beeinflussen können, wurden mit veränderten Tacrolimus-Talspiegeln in Verbindung gebracht [75-78].

Bei der Pharmakokinetik von Tacrolimus spielt zudem das Bindungsverhalten an die Blutbestandteile eine wichtige Rolle. Der Großteil (ca. 85-95 %) des Wirkstoffes kommt in den Erythrozyten vor. Nur ca. 0,5 % sind in den Lymphozyten lokalisiert. Im Plasma

bindet Tacrolimus mit einem Anteil von ca. 60 % an die Proteine Albumin und saures α 1-Glykoprotein. Ca. 30 % sind an „High-density lipoprotein“ (HDL), ca. 8 % an „Low-density lipoprotein“ (LDL) und ca. 1 % an „Very-low-density lipoprotein“ (VLDL) gebunden. Nur ca. 0,3-2 % des Plasma-Tacrolimus liegen ungebunden vor [70]. Aufgrund dieser Aufteilung wird vorrangig Vollblut als Probenmaterial für die Bestimmung der Tacrolimus-Blutkonzentration verwendet.

Tacrolimus wird im Körper fast vollständig verstoffwechselt. Die resultierenden Metaboliten sind nur in geringen Konzentrationen im Blut vorhanden und weisen im Vergleich zu Tacrolimus eine niedrigere pharmakologische Aktivität auf [70].

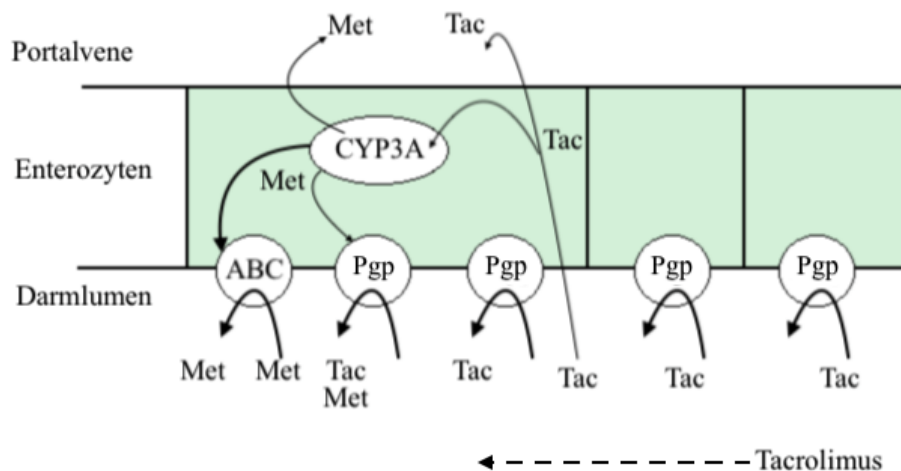
Der Metabolismus erfolgt zu ca. 90 % über vorrangig hepatische, aber auch gastrointestinale Cytochrom-P450-3A-Isoenzyme (CYP3A) [68, 70]. Es sind verschiedene genetische Polymorphismen von CYP3A bekannt. Je nachdem welche Genvariante der Patient exprimiert, kommt es zu signifikanten Unterschieden in der Tacrolimus-Pharmakokinetik [70]. So werden beispielsweise CYP3A5*1-Expressoren als schnelle Tacrolimus-Metabolisierer charakterisiert, da sie eine erhöhte Tacrolimus-Clearance aufweisen und im Allgemeinen eine erhöhte Tacrolimus-Dosis benötigen, um die therapeutischen Zielspiegel zu erreichen. Die CYP3A5*1 Variante ist dabei insbesondere in der afrikanischen Bevölkerung verbreitet. In der europäischen Bevölkerung sind überwiegend CYP3A5*3-Expressoren zu finden, die Tacrolimus langsamer verstoffwechseln [79-83].

Da Tacrolimus hauptsächlich über CYP3A metabolisiert wird, können andere Wirkstoffe, die ebenfalls mit dem Cytochrom-P450-System interagieren, Blutspiegelveränderungen von Tacrolimus verursachen. So führen Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems wie z.B. Clarithromycin, Diltiazem, Fluconazole oder Grapefruitsaft zu einer Akkumulation von Tacrolimus. Induktoren von CYP3A wie z.B. Rifampicin, Phenytoin oder Phenobarbital bewirken wiederum, über einen verstärkten Abbau von Tacrolimus, einen Abfall des Blutspiegels [84]. Beim Auftreten derartiger Arzneimittel-Wechselwirkungen sollte die Tacrolimus-Dosis entsprechend angepasst oder alternative Substanzen verwendet werden [3, 85].

Ein weiterer Faktor, der den Metabolismus von Tacrolimus reguliert, ist das P-Glykoprotein (Pgp), welches im menschlichen Körper als Transportprotein fungiert. Pgp befindet sich überwiegend in der apikalen Membran reifer Epithelzellen wie z.B. den Dünndarmenterozyten. Weitere Lokalisationen von Pgp sind die Hepatozyten, die

proximalen Tubuluszellen der Niere, die Blut-Hirn-Schranke und die Leukozyten. Zwischen Pgp und CYP3A besteht eine pharmakokinetische Verbindung [86]. Sobald Tacrolimus in die Enterozyten der Darmmukosa gelangt, wird es durch CYP3A metabolisiert. Danach transportiert Pgp Tacrolimus und seine Metaboliten, unter Verbrauch von Adenosintriphosphat, zurück in das Darmlumen, woraufhin diese in distal gelegene Segmente des Darms, die geringere Mengen beider Enzyme enthalten, transportiert werden (siehe Abbildung 3) [70, 87].

Abbildung 3 Wechselwirkung zwischen Pgp und CYP3A in der Dünndarmschleimhaut (Tac = Tacrolimus, Met = Tacrolimus-Metabolit), adaptiert nach [70]



Wie bereits vom Cytochrom-P450-System bekannt, können andere Substanzen sowohl Substrate als auch Inhibitoren oder Induktoren von Pgp sein und damit die Resorption von Tacrolimus beeinflussen [88]. Auch für Pgp sind mehrere genetische Polymorphismen bekannt, die eine unterschiedliche Enzym-Aktivität und daraus resultierend eine interindividuell variierende Bioverfügbarkeit von Tacrolimus bedingen [70].

Neben den genetischen Faktoren hängt der Tacrolimus-Metabolismus zudem von mehreren individuellen, klinischen Variablen wie z.B. dem Alter, dem Geschlecht oder dem Body-Maß-Index (BMI) ab [79, 89].

Die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus ist mit durchschnittlich 25 % als niedrig einzuordnen, wobei auch hier starke interindividuelle Schwankungen von ca. 6-56 % möglich sind [68]. Wegen des engen therapeutischen Fensters ist ein engmaschiges Medikamenten-Monitoring durch regelmäßige Blutspiegelmessungen notwendig [64]. Die optimale therapeutische Blutkonzentration liegt dabei zwischen 5 und 15 ng/ml [70]. Tacrolimus weist eine Halbwertszeit von 12 bis 16 Stunden auf [3, 85]. Dementsprechend

stellt sich die Steady-State-Konzentration ca. zwei bis drei Tage nach Therapiebeginn ein [70].

Die Elimination der entstehenden Tacrolimus-Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Galle [90]. 2,4 % der Metaboliten werden über den Harn eliminiert. Nur 0,5 % der Substanz werden nicht verstoffwechselt und unverändert über die Niere oder fäkal ausgeschieden [87, 90].

Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen der Tacrolimus-Therapie zählen gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe und Übelkeit. Zudem ist die Inzidenz eines Medikamenten-assoziierten Diabetes mellitus unter Tacrolimus-Einnahme deutlich erhöht [11, 23, 91]. Die diabetogene Wirkung ist abhängig von der Tacrolimus-Dosis und nach deren Reduktion reversibel [92]. Da auch die Co-Medikation mit Kortison die Entwicklung eines De-novo-Diabetes fördert, sollte ein frühzeitiger Steroidentzug angestrebt werden [93-95]. Des Weiteren ist das Auftreten eines arteriellen Hypertonus [96] sowie das Risiko an Infektionen und malignen Tumoren zu erkranken unter Tacrolimus erhöht [11]. Außerdem weist Tacrolimus eine neurotoxische Wirkung auf. Diese kann sich in Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, Photophobien, Alpträumen oder Hyperästhesien äußern [95-99]. Schwerwiegende neurotoxische Effekte wie Akinesie, Aphasie, Krampfanfälle, Koma oder Delir sind deutlich seltener und treten insbesondere bei hohen Konzentrationen von Tacrolimus auf [100].

Zudem besitzt Tacrolimus stark nierenschädigende Eigenschaften. Diese sind häufig dosislimitierend und können im Verlauf nach erfolgter Transplantation bei ca. 50 % der Patienten nachgewiesen werden [101, 102]. Die Einschränkung der Nierenfunktion kann dabei einen akuten oder chronischen Verlauf annehmen. Zur akuten Nierenschädigung kommt es meist früh nach erfolgter Transplantation, bedingt durch den hohen Tacrolimus-Blutspiegel in diesem Zeitraum [103]. Die akute Nephrotoxizität äußert sich klinisch durch den Anstieg des Serumkreatinins bis hin zur Ausbildung einer Oligurie oder Anurie [102] und histologisch durch Tubuluszellvakuolisierung [103]. Ursächlich für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung unter Tacrolimus-Einfluss sind unter anderem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, das Ungleichgewicht zwischen Prostaglandin und Thromboxan sowie die Freisetzung des vasokonstriktiv wirkenden Endothelins [102, 104, 105]. Diese Mechanismen führen zu einer renalen Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen mit folgender akuten bzw. chronischen Ischämie. Daraufhin kommt es zur Zunahme der Rezeptordichte für den

Wachstumsfaktor „Transforming growth factor“ (TGF)- β 1 und daraus resultierend zur Fibrosierung der glomerulären und tubulo-interstitiellen Strukturen [106, 107].

Bei ca. 25 % der Patienten lässt sich 10 Jahre nach der Herztransplantation eine terminale Niereninsuffizienz als Nebenwirkung der Tacrolimus-Therapie nachweisen [108]. Histopathologisch zeigt sich die chronische Nephrotoxizität unter anderem in Form von tubulo-interstitieller Fibrose, arteriolärer Hyalinose, tubulärer Atrophie, Mikrokalzifikation sowie Glomerulussklerose [47, 102, 103].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Nephrotoxizität maßgeblich mit der Konzentration des Calcineurininhibitors im Blut korreliert [93, 109]. Bereits bei niedrigen Ziel-Talspiegeln von 4-6 ng/ml konnten nephrotoxische Wirkungen nachgewiesen werden [110]. Bei Tacrolimus-Talspiegeln > 10 ng/ml steigt die Häufigkeit von nierenschädigenden Nebenwirkungen deutlich an [111]. Talspiegel > 20 ng/ml gelten als toxisch [93]. Durch eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis kann im akuten Stadium die Nierenfunktion wieder verbessert werden und auch morphologische Veränderungen der Niere sind noch bis Ende des dritten Monats nach erfolgter Transplantation reversibel. Chronische Läsionen, die nach dem dritten Monat beobachtet werden, zeigen in der Regel einen progressiven Verlauf [112-114].

1.4 Komplikationen im Langzeitverlauf nach der Herztransplantation

Zu den Erkrankungen, die häufig im Langzeitverlauf nach einer Herztransplantation auftreten, zählen arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Malignitäten, Nierenfunktionsstörung und Transplantatvaskulopathie (TVP) [28].

10 Jahre nach der Transplantation entwickelt fast die Hälfte der herztransplantierten Patienten eine TVP [28], welche auch als chronische Abstoßungsreaktion bezeichnet wird. Sie manifestiert sich im Transplantat als periphere Stenosierung und Rarefizierung der Koronararterien, die nicht fokal, sondern kontinuierlich den gesamten Gefäßbaum befällt [115]. Maligne Erkrankungen weisen zu diesem Zeitpunkt eine Inzidenz von 28 % auf, wobei Hautkrebs am häufigsten vorkommt. Fast ein Viertel der Empfänger entwickelt 10 Jahre nach der Herztransplantation eine schwere Nierenfunktionsstörung, die laut der Definition der ISHLT bei einem Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dl, der Notwendigkeit einer chronischen Dialyse oder einer erfolgten Nierentransplantation vorliegt (siehe Tabelle 4) [28]. Dabei stellen die Calcineurininhibitoren eine der

Hauptursachen für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach Herztransplantation dar [116, 117].

Tabelle 4 Kumulative Rate der Morbidität unter den Überlebenden 1, 5 und 10 Jahre nach der Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 1995 bis Juni 2017) [28]

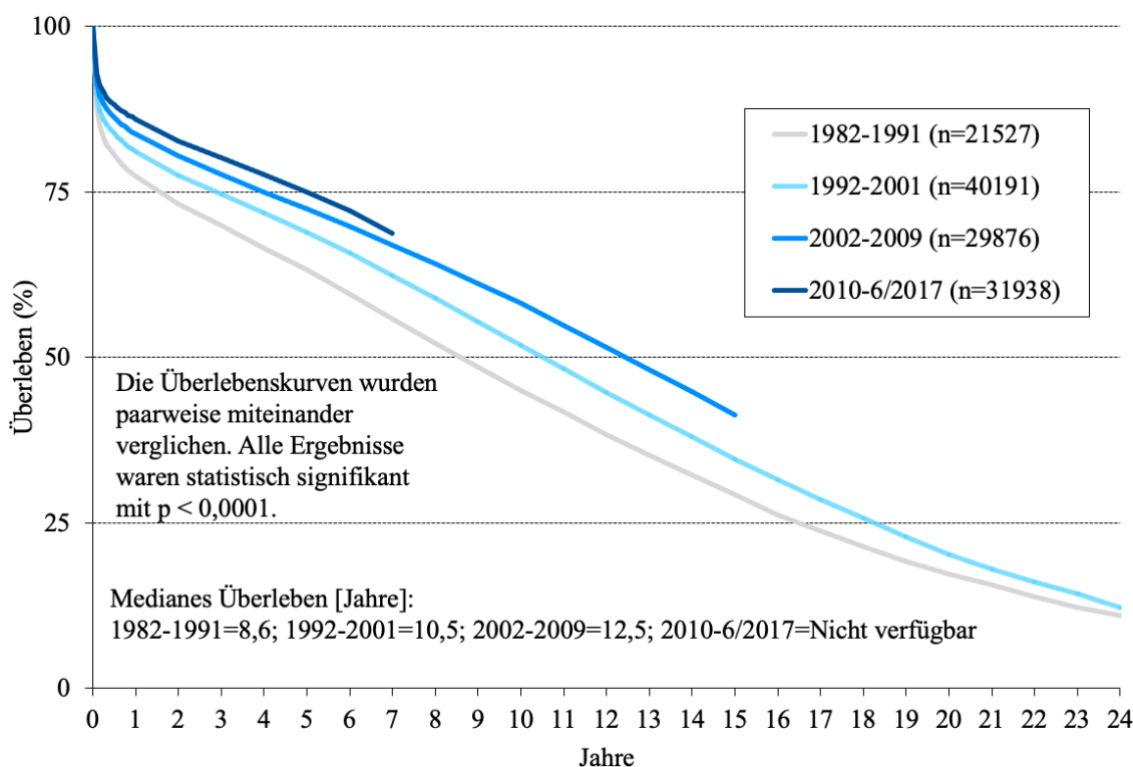
Outcome	1 Jahr nach Herztransplantation	5 Jahre nach Herztransplantation	10 Jahre nach Herztransplantation
schwere Nierenfunktionsstörung	6,7 %	15,7 %	22,3 %
Serumkreatinin > 2,5 mg/dl	5,1 %	12,2 %	14,3 %
chronische Dialyse	1,5 %	2,9 %	6 %
Nierentransplantation	0,1 %	0,6 %	2 %
Diabetes mellitus	20 %	33,8 %	
TVP	7,7 %	29 %	46,8 %

Diese Komplikationen und deren Therapien zählen heutzutage, neben dem Problem der knappen Verfügbarkeit von Spenderorganen, zu den Hauptherausforderungen bei Herztransplantationen.

1.5 Prognose nach der Herztransplantation

Das Überleben nach der Herztransplantation hat sich im Laufe der Zeit stetig verbessert. So stieg die weltweite mediane Überlebensrate nach erfolgter Herztransplantation bei Erwachsenen von 8,6 Jahren im Zeitraum von 1982 bis 1991, auf 10,5 Jahre im Zeitraum von 1992 bis 2001, bis zu 12,5 Jahre im Zeitraum von 2002 bis 2009 (siehe Abbildung 4) [28].

Abbildung 4 Entwicklung der Überlebensraten nach erfolgter Herztransplantation im Zeitverlauf (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 1982 bis Juni 2017), adaptiert nach [28]



Ein prognostisch wichtiger Faktor für das Gesamtüberleben nach der Herztransplantation ist die indikationsgebende Grunderkrankung. Patienten mit einem angeborenen Herzfehler haben hierbei die beste Langzeitprognose. Demgegenüber stehen Patienten mit ICMP und Retransplantationen, welche im Gegensatz hierzu statistisch gesehen das niedrigste Langzeitüberleben aufweisen. Zudem ist ein höheres Empfängeralter mit einem verringerten Langzeitüberleben assoziiert. Risikofaktoren wie beispielsweise große Gewichtsunterschiede zwischen dem Organempfänger und -spender (Größenmismatch), eine zu lange Ischämiezeit des Transplantates sowie eine Operation in einer Klinik mit nur wenigen Herztransplantationen pro Jahr, wirken sich grundsätzlich kontinuierlich über den gesamten Zeitverlauf negativ auf das Überleben nach erfolgter Herztransplantation aus [118].

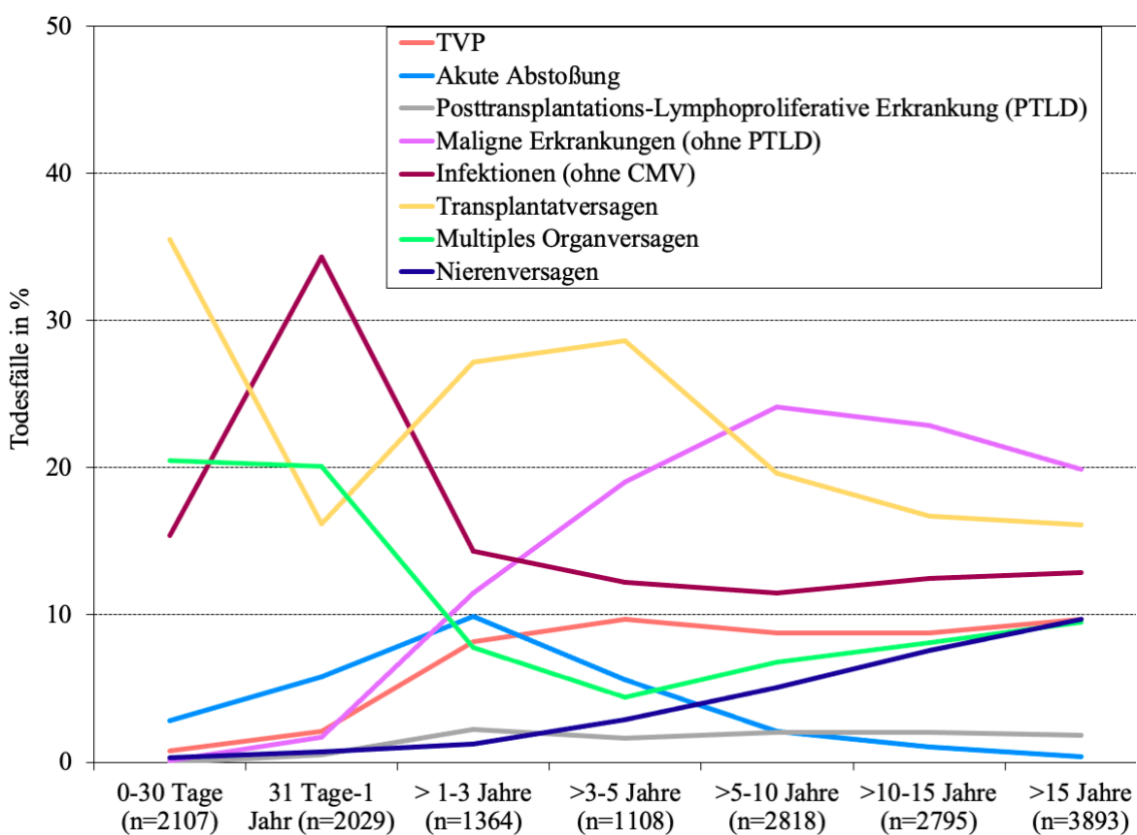
Zu den Risikofaktoren, die das Überleben vor allem innerhalb der ersten 12 Monate nach der Herztransplantation negativ beeinflussen, zählen beispielsweise eine präoperative, temporäre, mechanische Kreislaufunterstützung wie „Extrakorporaler Life Support“ (ECLS), eine Hämodialyse oder künstliche Beatmung des Empfängers, eine vorangegangene Infektion des Empfängers mit intravenöser Antibiose von bis zu zwei

Wochen vor der Transplantation sowie eine fehlende ABO-Blutgruppen-Übereinstimmung zwischen Organempfänger und -spender [118].

Das Vorliegen von notwendigen chirurgischen Eingriffen nach der Transplantation, Abstoßungsreaktionen, die innerhalb der ersten 12 Monate nach der Herztransplantation auftreten, der Umstand, dass ein männlicher Empfänger ein Transplantat von einem weiblichem Spender erhält (Gender-Mismatch), Nierenfunktionsstörungen vor und nach der Transplantation sowie eine bereits vor der Transplantation diagnostizierte Diabetes mellitus Erkrankung des Empfängers stellen weitere Risikofaktoren dar, die mit einer erhöhten Sterblichkeit innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Transplantation assoziiert sind [118].

In Abbildung 5 werden die verschiedenen Todesursachen nach der erfolgten Herztransplantation aufgezeigt. Diese weisen, wie auch die Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität, eine zeitabhängige Häufigkeitsverteilung auf.

Abbildung 5 Todesursachen nach Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Einschlusszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018), adaptiert nach [28]



TVP, maligne Erkrankungen und Nierenversagen nehmen im Langzeitverlauf nach erfolgter Herztransplantation als mögliche Todesursachen deutlich zu [28], wobei die

letzten beiden Faktoren auf das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva zurückzuführen sind. Um möglichst gute Langzeitergebnisse nach der Herztransplantation zu erzielen, ist demnach eine individuelle und optimal angepasste immunsuppressive Medikation essenziell.

1.6 Aktueller Wissensstand bezüglich des Einsatzes der C/D-Ratio zur Abschätzung der Nierenfunktion nach Organtransplantation

Wie in Kapitel 1.3.4 beschrieben existieren zahlreiche Einflussfaktoren, die den Metabolismus von Tacrolimus beeinflussen. Um eine Abschätzung über das Auftreten von Nierenschäden unter der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus geben zu können, hat es sich daher in den letzten Jahren als sinnvoll erwiesen, den Tacrolimus-Metabolismus anhand der sogenannten C/D-Ratio, definiert als Quotient aus der Tacrolimus-Blutkonzentration und Dosis (Einheit: $\text{ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$), einzuschätzen.

Thölking analysierte bereits in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 die Beziehung zwischen der C/D-Ratio und der Nierenfunktion nach Lebertransplantation. Es wurden 179 Patienten eingeschlossen, die zwischen den Jahren 2000 und 2012 am Universitätsklinikum Münster lebertransplantiert wurden und danach mindestens 6 Monate lang Tacrolimus einnahmen. Die immunsuppressive Therapie setzte sich zusammen aus Tacrolimus (Prograf), Mycophenolat-Mofetil (CellCept) und Prednisolon (Soludecortin H/Decortin H). 115 Patienten wurden 6 Monate nach der Transplantation anhand der C/D-Ratio von Tacrolimus in die beiden Gruppen langsame ($n = 57$, C/D-Ratio $\geq 1,09$) und schnelle Metabolisierer ($n = 58$, C/D-Ratio $< 1,09$) eingeteilt. Die Nierenfunktion wurde in einem Follow-Up von 36 Monaten nach erfolgreicher Lebertransplantation, unter Verwendung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), die anhand der Cockcroft-Gault Formel errechnet wurde, erfasst. Zum Zeitpunkt der Lebertransplantation sowie 1 und 3 Monate nach der Transplantation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den eGFR-Werten der beiden Gruppen. Nach 6 ($p = 0,016$), 12 ($p = 0,001$) und 36 Monaten ($p = 0,018$) wiesen die schnellen Metabolisierer eine signifikant schlechtere Nierenfunktion als die langsamen Metabolisierer auf. Aufgrund dieser Studienergebnisse schlussfolgerte Thölking, dass zwischen dem Tacrolimus-Metabolismus und der Nierenfunktion nach Lebertransplantation eine Assoziation besteht. Außerdem war in Thölking's Studie eine C/D-Ratio von $< 1,09$ mit einer erhöhten Calcineurininhibitor-Nephrotoxizität und

dementsprechend einer schlechteren Nierenfunktion bei Patienten nach Lebertransplantation assoziiert [119].

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte Thölking den Einfluss der C/D-Ratio auf die Nierenfunktion nach erfolgter Nierentransplantation. Es wurden die Daten von 248 Patienten, die zwischen den Jahren 2007 und 2012 nierentransplantiert wurden, analysiert. Ihre immunsuppressive Therapie bestand aus Basiliximab, Tacrolimus (Prograf), Mycophenolat-Mofetil (CellCept) und Prednisolon (Soludecortin H/Decortin H). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen Tacrolimus mindestens 6 Monate lang Teil des immunsuppressiven Regimes war. Die Patienten wurden dabei anhand der C/D-Ratio von Tacrolimus in die drei Gruppen schnelle ($n = 73$, C/D-Ratio $< 1,05$), intermediäre ($n = 78$, C/D-Ratio = $1,05-1,54$) und langsame Metabolisierer ($n = 73$, C/D-Ratio $\geq 1,55$) eingeteilt. Die Nierenfunktion wurde 1, 2, 3, 6, 12 und 24 Monate nach erfolgter Transplantation anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) Formel bestimmt. Zu allen Zeitpunkten wiesen die schnellen Metabolisierer signifikant schlechtere eGFR-Werte im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer auf. Zudem wurden bei der Gruppe der schnellen Metabolisierer häufiger Nierenbiopsien durchgeführt ($p = 0,006$), welche ein verstärktes Auftreten von Calcineurininhibitor-Nephrotoxizität ($p = 0,015$) zeigten [103].

Wie in den Kapiteln 1.4 und 1.5 angeführt, spielt auch bei der Herztransplantation die chronische Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle für die langfristige Morbidität und Mortalität der Patienten. Da die Calcineurininhibitoren eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach der Transplantation darstellen, ist es wichtig eine nephrotoxische Wirkung von Tacrolimus zu vermeiden. Derzeit gibt es jedoch kein einfaches klinisches Tool, mit dem das Risiko für das Auftreten von Nierenschäden unter Tacrolimus-Therapie bei herztransplantierten Patienten abgeschätzt werden kann. Wir stellen jedoch die Hypothese auf, dass die C/D-Ratio solch ein einfacher Prädiktor ist.

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Studie möchten wir herausfinden, ob eine Assoziation zwischen dem Metabolismus von Tacrolimus, angegeben als C/D-Ratio und der Nierenfunktion nach Herztransplantation besteht.

Studienziele:

- Retrospektive Erfassung der Nierenfunktion in Form der eGFR in einem bis zu dreijährigem Follow-Up nach erfolgter Herztransplantation bei Patienten, die Tacrolimus zur Immunsuppression erhalten haben
- Testung und Validierung der C/D-Ratio von Tacrolimus als klinisches Tool zur Einschätzung des Verlaufs der Nierenfunktion nach erfolgter Herztransplantation
- Suche nach weiteren möglichen Prädiktoren im Rahmen von Subgruppenanalysen, z.B. Evaluation geschlechtsspezifischer Unterschiede im klinischen Outcome

Endpunkte der Studie:

- Nierenfunktion nach Herztransplantation
- Dialysepflichtigkeit nach Herztransplantation
- Überleben, Tod

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine explorative, retrospektive und monozentrische Datenanalyse.

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) geprüft und zugelassen (Projektnummer: 20-153). Die Daten wurden in anonymisierter Form gesammelt, sodass eine spätere Zuordnung zu den einzelnen Patienten nicht mehr möglich war.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Klinikum Großhadern der LMU wurde diese Studie am eigenen Patientengut durchgeführt. Zu Beginn der Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Einschlusskriterien:

- Alter des Organempfängers ≥ 18 Jahre
- Zustand nach erfolgreicher Herztransplantation
- regelmäßige Nachsorge im Klinikum Großhadern der LMU
- Einnahme von Tacrolimus (Prograf) über mindestens 6 Monate hinweg nach erfolgter Transplantation

Ausschlusskriterien:

- Einnahme eines anderen Calcineurininhibitors wie Ciclosporin A (Sandimmune), oder Einnahme von Tacrolimus in retardierter Form (Advagraf)
- Patienten nach kombinierter Organtransplantation
- Patienten mit Organtransplantation in der Vorgeschichte

2.3 Datenermittlung

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit bildeten die Daten aus den Krankenakten, Arztbriefen, Laborbefunden und sonstigen Dokumentationen (z.B. Kardiosoft) der Organempfänger, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der nachfolgenden Tabelle 5 werden die erfassten Parameter und die zugehörigen Erfassungszeitpunkte bzw. -zeiträume aufgezeigt.

Tabelle 5 Zeitpunkte/-räume der Datenerfassung mit den zugehörigen Parametern

Erfassungszeitpunkte/ -räume	Erfasste Parameter
Vor der Herztransplantation	Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Listung, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Blutgruppe, Serumkreatinin, eGFR, Vorliegen von arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus
Zum Zeitpunkt der Herztransplantation	Datum der Herztransplantation, Wartezeit in Tagen, HU-Listungsstatus, Alter zum Transplantationszeitpunkt, Indikation für die Herztransplantation, Daten des Organspenders (Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Blutgruppe, Beatmungsdauer in Tagen), Vorliegen eines Gender-Mismatches, kalte Ischämiezeit des Spenderherzens
Postoperativ nach der Herztransplantation	Beatmungs-, ECLS- und Hämodialysedauer in Tagen, Vorliegen einer ATG-Therapie, Ergebnis der Endomyokardbiopsie, Co-Medikation*
1 Monat nach der Herztransplantation	Tacrolimus-Blutkonzentration und Dosis, C/D-Ratio, Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR
3 Monate nach der Herztransplantation	Tacrolimus-Blutkonzentration und Dosis, C/D-Ratio, Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR, Co-Medikation*
6 Monate nach der Herztransplantation	Tacrolimus-Blutkonzentration und Dosis, C/D-Ratio, Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR, Ergebnis der Endomyokardbiopsie, Co-Medikation*

12 Monate nach der Herztransplantation	Tacrolimus-Blutkonzentration und Dosis, C/D-Ratio, Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR, Ergebnis der Endomyokardbiopsie, Anzahl der aufgetretenen Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten Jahres nach Herztransplantation, Co-Medikation*
24 Monate nach der Herztransplantation	Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR
36 Monate nach der Herztransplantation	Körpergewicht, Serumkreatinin, eGFR
Innerhalb des Zeitraumes: Transplantationsdatum bis 36 Monate nach der Herztransplantation	Vorliegen von Diabetes mellitus, malignen Erkrankungen oder schweren Infektionen, Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit, ggf. Todeszeitpunkt und Todesursache

*Co-Medikation: Mycophenolsäure, Kortison, Sirolimus, Ciclosporin, Everolimus, weitere Immunsuppressiva, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, orale Antikoagulantien, Statine, ACE-Hemmer, Sartane, Beta-Blocker, Diltiazem, Cotrimoxazol, weitere Antibiotika, Torasemid, Furosemid, HCT, Spironolacton, weitere Diuretika, Protonenpumpen-Inhibitoren, Insulin, orales Antidiabetikum

Bei den Erfassungszeitpunkten war es nicht immer möglich, die Daten zum genauen Stichtag zu ermitteln. Deshalb wurden folgende Einschlusszeiträume (siehe Tabelle 6) festgelegt.

Tabelle 6 Erfassungszeitpunkte und zugehörige Einschlusszeiträume

Erfassungszeitpunkte	Einschlusszeiträume
1 Monat nach der Herztransplantation	± 2 Wochen
3 Monate nach der Herztransplantation	± 1 Monat

6 Monate nach der Herztransplantation	± 1 Monat
12 Monate nach der Herztransplantation	± 2 Monate
24 Monate nach der Herztransplantation	± 3 Monate
36 Monate nach der Herztransplantation	± 3 Monate

Für die Berechnung der Parameter BMI, C/D-Ratio und eGFR wurden folgende Formeln verwendet.

Für die Berechnung des BMI-Wertes wurde die Körpermasse durch die Körpergröße im Quadrat dividiert.

$$\text{BMI [kg/m}^2] = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Die Abschätzung des Tacrolimus-Metabolismus erfolgte anhand der C/D-Ratio.

$$\text{C/D-Ratio [ng/ml} \cdot \text{l/mg]} = \frac{\text{Tacrolimus-Blutkonzentration [ng/ml]}}{\text{tägliche Tacrolimus-Dosis [mg]}}$$

Zur Abschätzung der Nierenfunktion diente die CKD-EPI-Formel [120].

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2] = 141 * \min\left(\frac{\text{SKr}}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{\text{SKr}}{\kappa}, 1\right)^{-1,209} * 0,993^{\text{Alter}}$$

Bei Frauen wurde der Wert zusätzlich mit 1,018 multipliziert, bei schwarzer Hautfarbe mit 1,159.

Legende:

- SKr = Serumkreatinin [ng/ml]
- $\kappa = 0,7$ (wenn weiblich) oder $0,9$ (wenn männlich)
- $\alpha = -0,329$ (wenn weiblich) oder $-0,411$ (wenn männlich)
- min = Minimum von SKr/ κ oder 1
- max = Maximum von SKr/ κ oder 1
- Alter = Lebensalter [Jahre]

2.4 Statistische Analysen

Die tabellarische Auflistung der zu erfassenden Daten erfolgte mit Microsoft Excel (Version 16.40 für Mac, Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS Statistics (Version 20 für Mac, IBM Corporation, NY, USA) verwendet.

Um demografische und klinische Parameter zu beschreiben, wurden univariate, statistische Analysen durchgeführt. Dabei wurden die kategorialen Variablen als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Um die kontinuierlichen Variablen darzustellen, wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung oder der Median mit dem zugehörigen Interquartilsabstand (IQR) ermittelt.

Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Tacrolimus-Metabolisierer (schnelle und langsame Metabolisierer) zu erfassen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierbei handelt es sich um einen nichtparametrischen Test, welcher zwei unverbundene und nichtnormalverteilte Stichproben miteinander vergleicht [121].

Außerdem wurden multivariable lineare Regressionen durchgeführt, um Prädiktorvariablen bezüglich der Verschlechterung der Nierenfunktion zu identifizieren. Als abhängige Variablen wurden Δ eGFR bzw. eGFR zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation gewählt. Die unabhängigen Variablen waren „Alter bei der Herztransplantation“, „weibliches Geschlecht des Empfängers“, „schneller Tacrolimus-Metabolisierer“, „eGFR vor der Herztransplantation“, „Diabetes mellitus“ und „arterielle Hypertonie“.

Darüber hinaus wurden lineare Regressionen zur Prädiktion der Ein-Jahres-Abstoßung und der Gesamtmortalität im Hinblick auf die jeweilige Tacrolimus-Metabolisierungsgruppe durchgeführt.

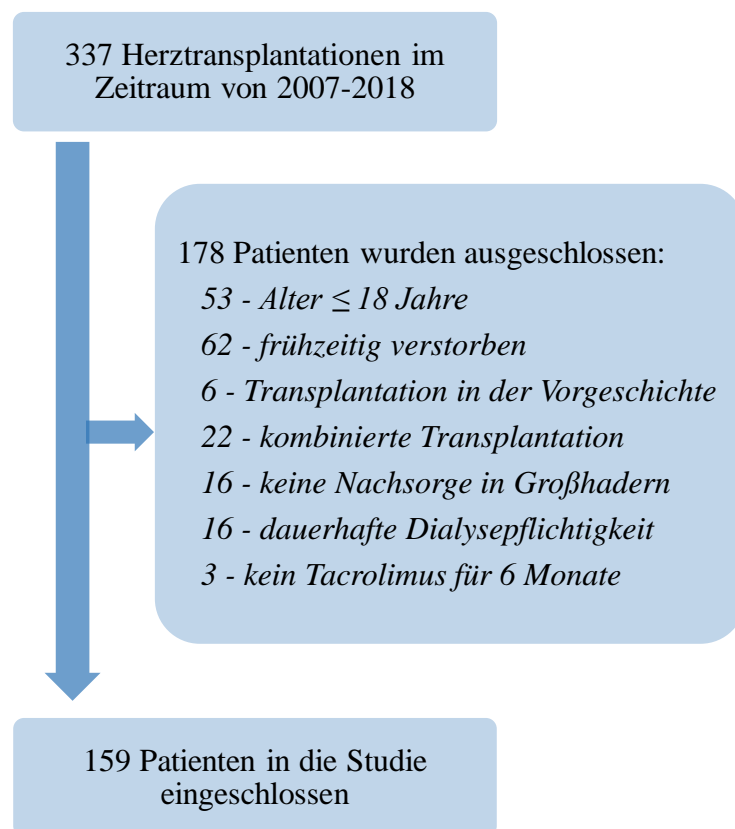
Die p-Werte wurden im Sinne von Fisher interpretiert [122]. Dementsprechend wurde ein Wahrscheinlichkeitsfaktor von $p < 0,05$ als klinisch signifikant definiert. Alle p-Werte sind zweiseitig.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Zwischen Januar 2007 und Dezember 2018 fanden 337 Herztransplantationen im Klinikum Großhadern der LMU statt. 53 Patienten waren dabei jünger als 18 Jahre, 62 Patienten verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach der Herztransplantation, 6 Patienten hatten bereits eine Transplantation in der Vorgeschichte, bei 22 Patienten handelte es sich um eine kombinierte Organtransplantation, bei 16 Patienten fand die Nachsorge nicht in Großhadern statt, 16 Patienten wurden nach der Herztransplantation dauerhaft dialysepflichtig und bei 3 Patienten wurde Tacrolimus nicht über mindestens 6 Monate nach der Transplantation eingenommen. Somit umfasste die finale Studienpopulation 159 erwachsene Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6 Zusammensetzung der Studienpopulation



Im Durchschnitt konnten 13,25 Patienten pro Jahr in die Studie eingeschlossen werden, wobei in den Jahren 2008 und 2010 die höchste und in den Jahren 2014 und 2016 die niedrigste Patientenzahl vorlag (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7 Eingeschlossene Patienten pro Jahr

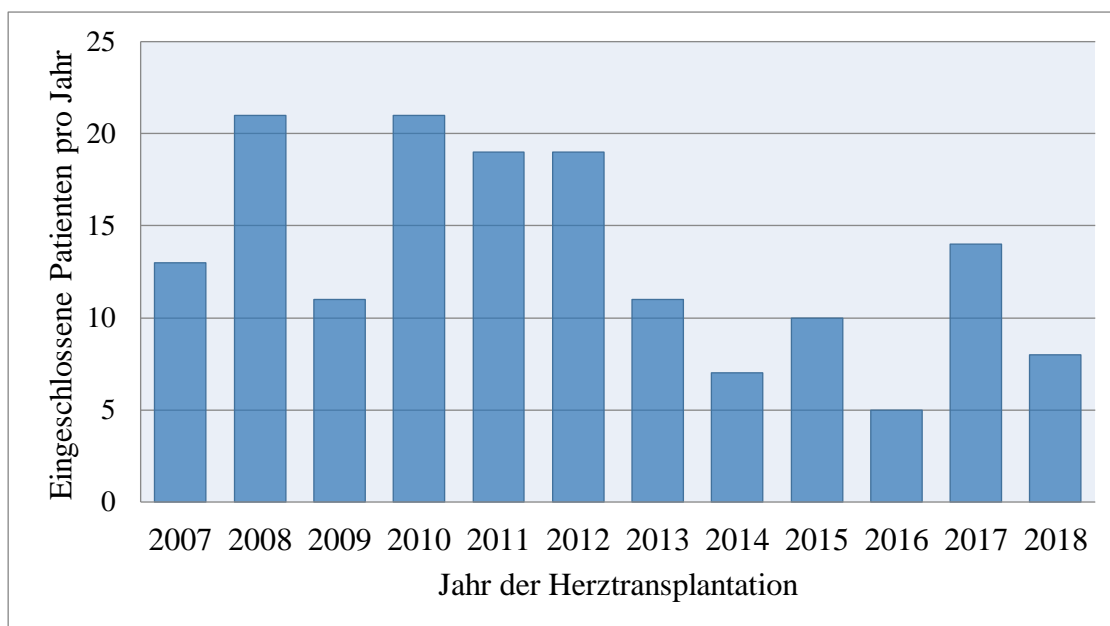


Tabelle 7 zeigt die Merkmale der Studienpopulation unmittelbar vor der Herztransplantation. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug ca. 48 Jahre. 119 Patienten (74,8 %) waren männlich und 40 Patienten (25,2 %) weiblich. Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 1,76 m, das durchschnittliche Gewicht bei 75,6 kg und der durchschnittliche BMI bei 24,3 kg/m². Bei 45,3 % der Patienten lag eine Einschränkung der Nierenfunktion vor. Bei 49,1 % der Patienten war eine arterielle Hypertonie und bei 16,4 % eine Diabetes mellitus Erkrankung diagnostiziert.

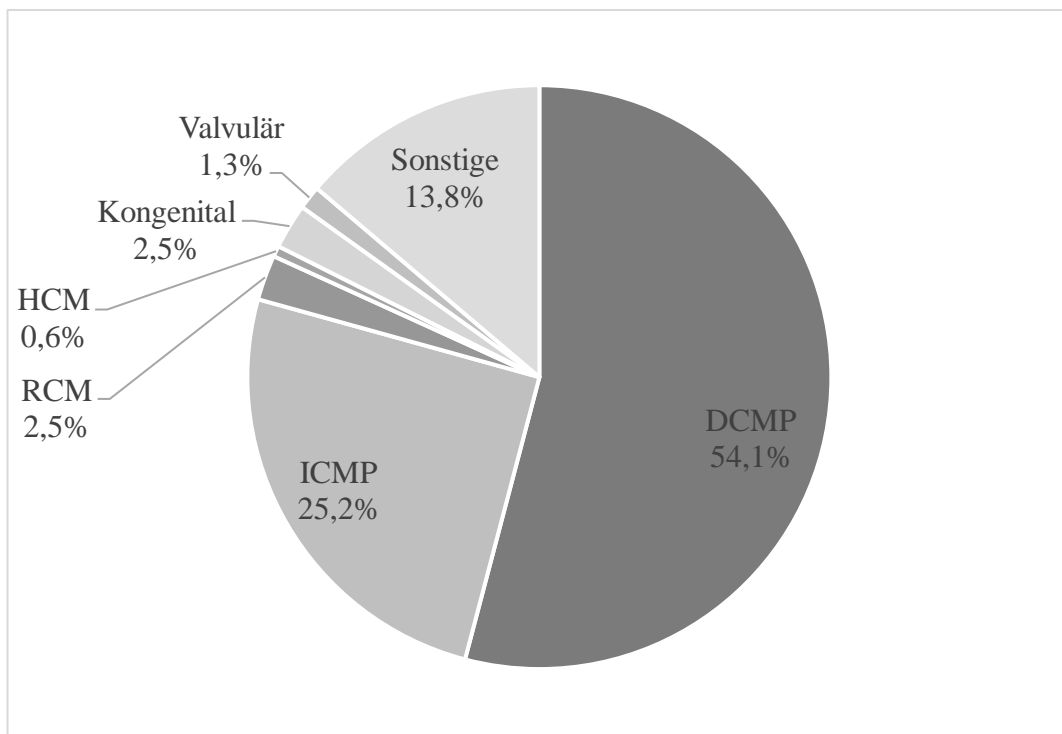
Tabelle 7 Eigenschaften der Studienpopulation unmittelbar vor der Herztransplantation

Patientenzahl	n = 159
Alter [Jahre]	47,8 ± 11,9
Geschlecht (männlich/weiblich)	119 (74,8 %) / 40 (25,2 %)
Größe [m]	1,76 ± 0,09
Gewicht [kg]	75,6 ± 12,6
BMI [kg/m ²]	24,3 ± 3,6

Arterielle Hypertonie	78 (49,1 %)
Diabetes mellitus	26 (16,4 %)
eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	72 (45,3 %)
eGFR < 45 ml/min/1,73m ²	29 (18,2 %)
eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	2 (1,3 %)

Die häufigsten Indikationen für die Herztransplantation (siehe Abbildung 8) waren die DCMP mit 54,1 % und die ICMP mit 25,2 %. Bei 4 Patienten war eine RCM und bei einem Patienten eine HCM ursächlich für die Herztransplantation. Nur bei 4 Patienten war eine kongenitale Herzerkrankung und bei 2 Patienten eine Herzklappenerkrankung die Indikation für die Herztransplantation.

Abbildung 8 Indikationen für die Herztransplantation der Studienpopulation



3.2 Ergebnisse unter Verwendung der C/D-Ratio sechs Monate nach der Herztransplantation für die Gruppeneinteilung

3.2.1 Charakterisierung der Metabolisierungsgruppen

Die Aufteilung der Studienpopulation in die beiden Gruppen schnelle und langsame Tacrolimus-Metabolisierer erfolgte zunächst anhand der C/D-Ratio, die 6 Monate nach der Herztransplantation gemessen wurde. Es wurde dieser Zeitpunkt für die Einteilung gewählt, da Kortison 6 Monate nach der Herztransplantation nur noch in einer niedrigen Dosis verabreicht oder bereits abgesetzt wurde. So konnten mögliche Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Kortison vermieden werden.

Da die Werte für die C/D-Ratio keine Normalverteilung aufwiesen, wurden nichtparametrische Methoden für die statistischen Analysen verwendet. Als Cut-off-Wert für die Gruppeneinteilung diente der Median (1,87 ng/ml*1/mg) der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Herztransplantation. Patienten mit einer C/D-Ratio $\leq 1,87$ ng/ml*1/mg wurden als schnelle Metabolisierer (n = 80) und Patienten mit einer C/D-Ratio $> 1,87$ ng/ml*1/mg als langsame Metabolisierer (n = 79) definiert (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9 Histogramm der Verteilung der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Herztransplantation mit Einteilung in die beiden Gruppen: schnelle und langsame Metabolisierer

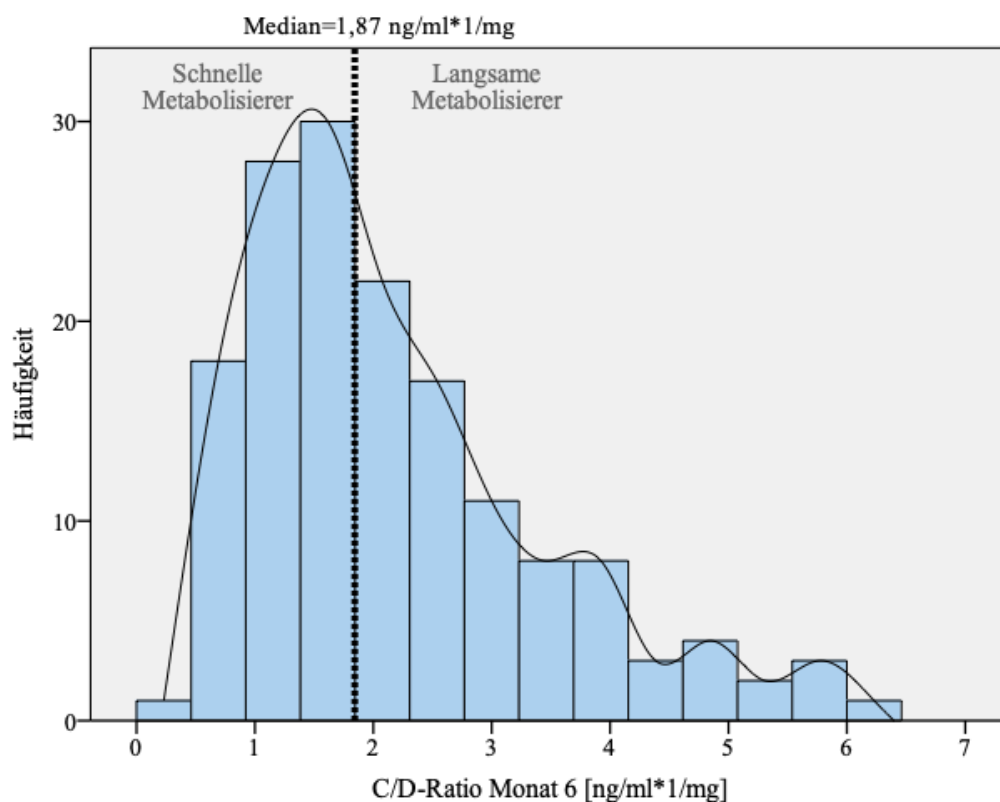


Tabelle 8 zeigt die Eigenschaften der beiden Metabolisierungsgruppen zum Zeitpunkt der Herztransplantation. Die Gruppe der schnellen Metabolisierer enthielt signifikant mehr weibliche Patienten als die Gruppe der langsamen Metabolisierer ($p = 0,004$). Die Eigenschaften „Alter“, „Gewicht“, „Größe“ und „BMI“ der Patienten zum Zeitpunkt der Herztransplantation sowie Eigenschaften der Organspender (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen. Auch die Anzahl an Gender-Mismatches und die Werte für die kalte Ischämiezeit des Transplantates zeigten im paarweisen Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 8 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)

	Schnelle Metabolisierer (n = 80)	Langsame Metabolisierer (n = 79)	p-Wert
Alter [Jahre]	47,8 ± 12	47,8 ± 11,9	0,926
Weibliches Geschlecht	28 (35 %)	12 (15,2 %)	0,004
Gewicht [kg]	75,8 ± 12,9	75,5 ± 12,3	0,775
Größe [m]	1,76 ± 0,09	1,77 ± 0,08	0,598
BMI [kg/m ²]	24,5 ± 3,6	24,2 ± 3,5	0,418
Organspender Alter [Jahre]	44,2 ± 14,3	44,3 ± 12,8	0,975
Organspender weibliches Geschlecht	34 (42,5 %)	34 (43 %)	0,946
Organspender Gewicht [kg]	78,7 ± 14,7	80,5 ± 18,3	0,822
Organspender Größe [m]	1,75 ± 0,09	1,76 ± 0,09	0,701

Organspender BMI [kg/m ²]	25,5 ± 4,1	25,8 ± 4,7	0,932
Kalte Ischämiezeit [min]	240 ± 46	226 ± 63	0,174
Gender-Mismatch	20 (25 %)	26 (32,9 %)	0,273

Zudem unterschieden sich die Komorbiditäten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die häufigste Indikation für die Herztransplantation war in beiden Gruppen die DCMP (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Vergleich der Komorbiditäten und Indikationen für die Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)

	Schnelle Metabolisierer (n = 80)	Langsame Metabolisierer (n = 79)	p-Wert
Diabetes mellitus	15 (18,8 %)	11 (13,9 %)	0,412
Arterielle Hypertonie	43 (53,8 %)	35 (44,3 %)	0,235
eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	38 (47,5 %)	34 (43 %)	0,573
eGFR < 45 ml/min/1,73m ²	16 (20 %)	13 (16,5 %)	0,564
eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	0,993
DCMP	40 (50 %)	46 (58,2 %)	0,299
ICMP	22 (27,5 %)	18 (22,8 %)	0,495
Sonstige	11 (13,8 %)	11 (13,9 %)	0,957

3.2.2 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde durch Berechnung der eGFR-Werte [ml/min/1,73m²], unter Verwendung der CKD-EPI-Formel, unmittelbar vor der Herztransplantation sowie 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach der Transplantation bestimmt.

Beschreibende Statistiken der Nierenfunktion werden in Tabelle 10 gezeigt. Vor der Herztransplantation sowie 1, 3 und 36 Monate nach der Herztransplantation unterschieden sich die eGFR-Werte nicht signifikant zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen. 6 (p = 0,017), 12 (p < 0,001) und 24 Monate (p = 0,001) nach der Herztransplantation zeigten die schnellen Tacrolimus-Metabolisierer signifikant niedrigere eGFR-Werte im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer.

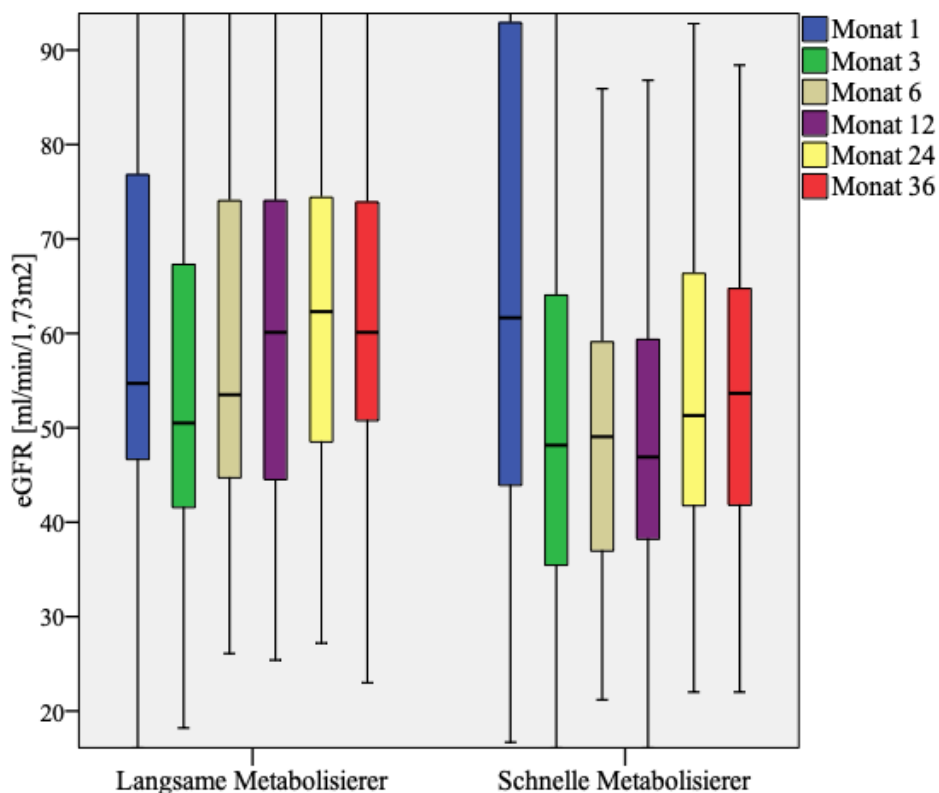
Tabelle 10 Vergleich der eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)

Zeitpunkt	Metabolisierungsgruppe	n	Median	IQR	p-Wert
Vor der Herztransplantation	Schnell	80	61,5	32,5	0,168
	Langsam	79	65,9	33	
1 Monat	Schnell	80	59,4	43,7	0,525
	Langsam	79	57,4	34,1	
3 Monate	Schnell	80	48,7	29,4	0,199
	Langsam	79	50,8	31,6	
6 Monate	Schnell	80	49,4	24,7	0,017
	Langsam	79	56,6	29,7	
12 Monate	Schnell	79	44,4	21,3	< 0,001
	Langsam	78	61,2	28,8	

24 Monate	Schnell	68	50,2	25,7	0,001
	Langsam	73	64,1	29	
36 Monate	Schnell	65	54,5	23,0	0,061
	Langsam	59	60,1	25,3	

Außerdem zeigte sich bei den schnellen Metabolisierern während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit eine deutliche Verringerung der eGFR-Werte. Bei der Gruppe der schnellen Metabolisierer war ein leichter Anstieg der eGFR-Werte im Zeitraum vom 12. bis 36. Monat nach der Herztransplantation und bei der Gruppe der langsamen Metabolisierer im Zeitraum vom 3. bis 24. Monat nach der Herztransplantation zu erkennen (siehe Abbildung 10).

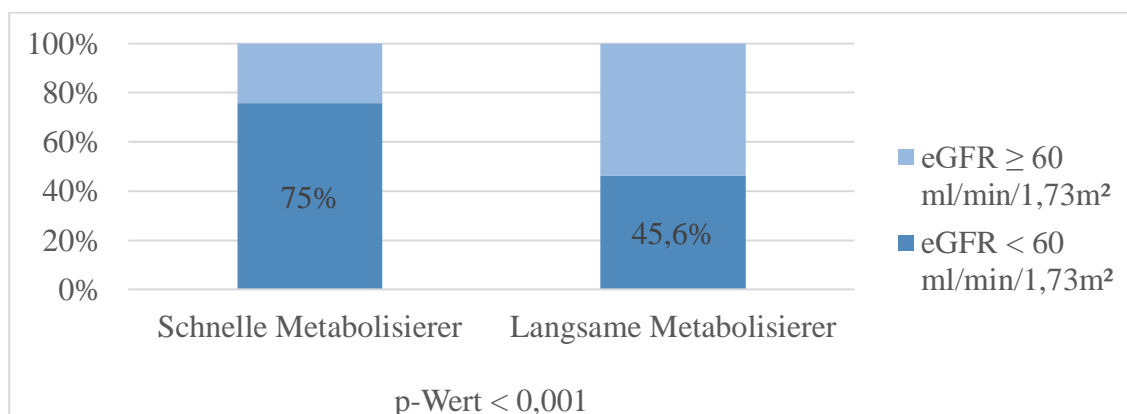
Abbildung 10 Vergleich der eGFR-Werte der Monate 1, 3, 6, 12, 24 und 36 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)



Des Weiteren zeigte sich bei 75 % der schnellen Metabolisierer 12 Monate nach der Herztransplantation ein eGFR-Wert $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, was einer Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 entspricht (siehe Abbildung 11). Bei der Gruppe der langsamen Metabolisierer

war der Anteil der Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² mit 45,6 % im Vergleich zu den schnellen Tacrolimus-Metabolisierern deutlich geringer (p-Wert < 0,001).

Abbildung 11 Vergleich der Patienten mit Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)



Zudem wurde die relative Änderung der Nierenfunktion im Laufe der Zeit in Form der Δ eGFR berechnet. Als Ausgangswert diente die eGFR zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Herztransplantation (z.B. Δ eGFR Monat 12 = eGFR Monat 12 - eGFR Monat 1). Auch bei Betrachtung der Δ eGFR-Werte zeigten die schnellen Metabolisierer zu den Zeitpunkten 3 (p = 0,042), 6 (p = 0,015), 12 (p = 0,001) und 24 Monate (p = 0,002) nach der Herztransplantation eine stärkere Reduktion der Nierenfunktion im Vergleich zu den langsamen Metabolisierern (siehe Tabelle 11).

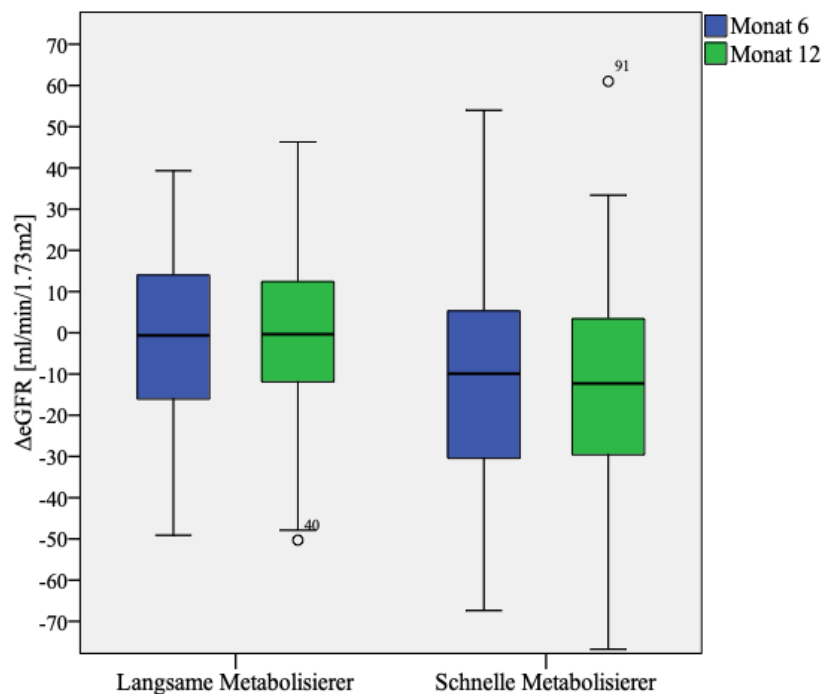
Tabelle 11 Vergleich der Δ eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)

Zeitpunkt	Metabolisierungsgruppe	n	Median	IQR	p-Wert
3 Monate	Schnell	80	-9,8	26,3	0,042
	Langsam	79	-4,2	20	
6 Monate	Schnell	80	-10,6	37	0,015
	Langsam	79	-0,7	30,1	
12 Monate	Schnell	79	-12,3	35	0,001

	Langsam	78	-0,4	24,6	
24 Monate	Schnell	68	-10,3	38,7	0,002
	Langsam	73	4,3	26,4	
36 Monate	Schnell	65	-7,2	45	0,054
	Langsam	59	3,6	29,9	

So verschlechterte sich beispielsweise der $\Delta eGFR$ -Wert der schnellen Metabolisierer 6 und 12 Monate nach der Herztransplantation im Schnitt um jeweils ca. 11,5 ml/min/1,73m², wohingegen sich der $\Delta eGFR$ -Wert der langsamen Metabolisierer mit einer durchschnittlichen Verschlechterung von ca. 0,6 ml/min/1,73m² als deutlich stabiler erwies (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12 Vergleich der $\Delta eGFR$ -Werte der Monate 6 und 12 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)



Außerdem wurde eine multivariable lineare Regression durchgeführt, um unabhängige Variablen (Prädiktoren) zu identifizieren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable, in diesem Fall $\Delta eGFR$ nach 12 Monaten, haben (siehe Tabelle 12). Dabei zeigte sich bei den beiden Referenzkategorien „schneller Metabolisierer“ ($p =$

0,001) und „weibliches Geschlecht“ ($p = 0,046$) ein signifikanter Einfluss auf die Verschlechterung der Nierenfunktion 12 Monate nach der Herztransplantation. Auch der eGFR-Wert vor der Transplantation war signifikant einflussreich ($p = 0,003$) auf die abhängige Variable. Bei den unabhängigen Variablen „Alter“, „Diabetes mellitus“ und „arterielle Hypertonie“ zum Zeitpunkt der Transplantation zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die relative Änderung der Nierenfunktion nach 12 Monaten.

Tabelle 12 Multivariable lineare Regression mit der abhängigen Variable Δ eGFR nach 12 Monaten (Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)

Unabhängige Variable	Regressions- koeffizient Beta	Untergrenze 95 % Konfidenz- intervall	Obergrenze 95 % Konfidenz- intervall	p-Wert
Schneller Metabolisierer	-12,8	-20,4	-5,2	0,001
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation [Jahre]	-0,2	-0,6	0,2	0,298
Weibliches Geschlecht	-9	-17,7	-0,2	0,046
eGFR vor der Transplantation [ml/min/1,73m ²]	-0,3	-0,5	-0,1	0,003
Diabetes mellitus	-5,4	-15,9	5,1	0,310
Arterielle Hypertonie	-5,7	-13,8	2,3	0,161

3.2.3 Abstoßung und Gesamtmortalität

9 der 159 in die Studie eingeschlossenen Patienten (5,7 %) starben zwischen dem 6. und 36. Monat nach der Herztransplantation. Bei 24 Patienten (15,1 %) wurde innerhalb des ersten Jahres nach der Herztransplantation eine Abstoßungsreaktion diagnostiziert.

Bei der Regressionsanalyse zeigte die Referenzkategorie „schneller Metabolisierer“ keine signifikante Prädiktion bezüglich der Gesamtmortalität als auch bezüglich der Ein-Jahres-Abstoßung.

3.3 Ergebnisse unter Verwendung der C/D-Ratio drei Monate nach der Herztransplantation für die Gruppeneinteilung

3.3.1 Charakterisierung der Metabolisierungsgruppen

Analog zu Kapitel 3.2.1 erfolgte nun die Einteilung in die beiden Metabolisierungsgruppen anhand der C/D-Ratio, die 3 Monate nach der Herztransplantation gemessen wurde (siehe Abbildung 13). Es wurden ebenfalls nichtparametrische Tests durchgeführt, da die Werte für die C/D-Ratio nach 3 Monaten keine Normalverteilung aufwiesen. Der ermittelte Median (1,73 ng/ml*1/mg) der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Herztransplantation diente als Cut-off-Wert. Dementsprechend wurden Patienten mit einer C/D-Ratio $\leq 1,73$ ng/ml*1/mg als schnelle Metabolisierer (n = 79) und Patienten mit einer C/D-Ratio $> 1,73$ ng/ml*1/mg als langsame Metabolisierer (n = 80) definiert.

Abbildung 13 Histogramm der Verteilung der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Herztransplantation mit Einteilung in die beiden Gruppen: schnelle und langsame Metabolisierer

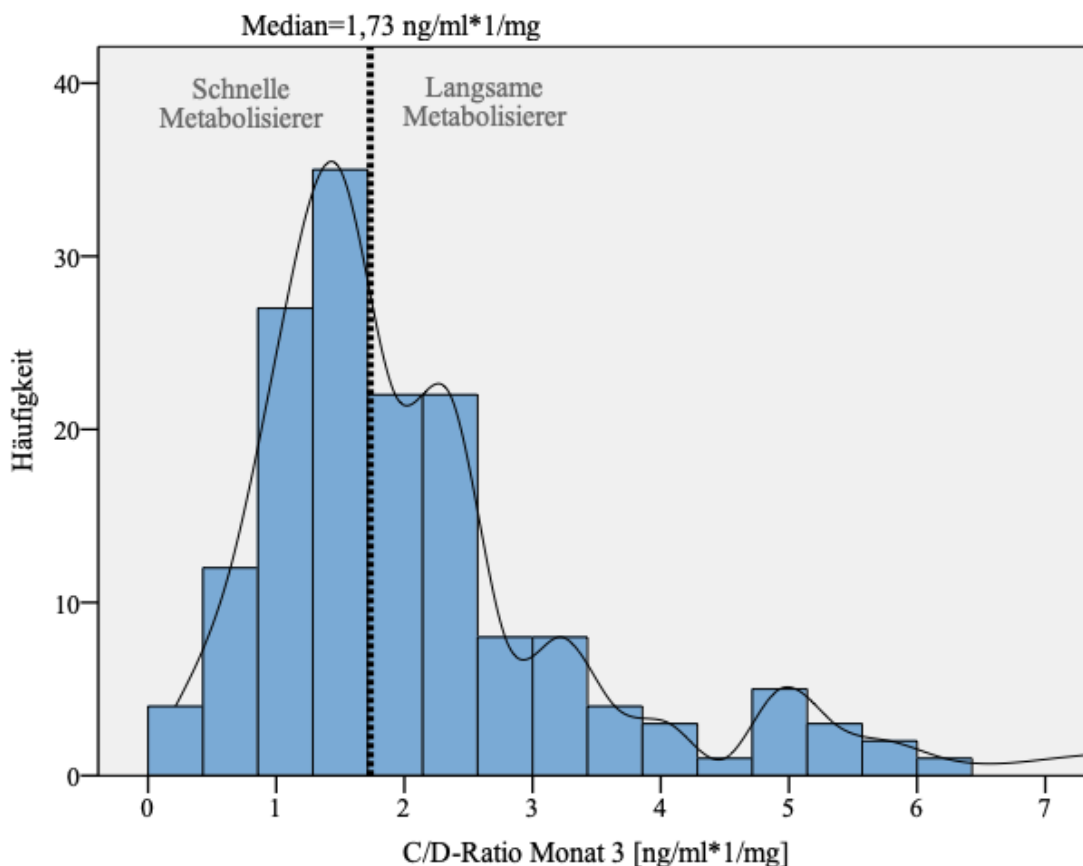


Tabelle 13 zeigt die Eigenschaften der beiden Metabolisierungsgruppen zum Zeitpunkt der Herztransplantation. Die Gruppe der schnellen Metabolisierer enthielt wie auch in Kapitel 3.2.1 mehr weibliche Patienten. Der Unterschied war diesmal jedoch nicht

signifikant ($p = 0,439$). Hinsichtlich der Werte für den BMI zeigte sich sowohl bei den Organspendern als auch -empfängern ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen ($p = 0,029$). Die Eigenschaften „Alter“, „Gewicht“ und „Größe“ der Patienten zum Zeitpunkt der Herztransplantation sowie die Eigenschaften „Alter“, „Geschlecht“, „Gewicht“ und „Größe“ der Organspender unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen. Zudem zeigte sich im paarweisen Vergleich erneut kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Gender-Mismatches und hinsichtlich der Werte für die kalte Ischämiezeit des Transplantates.

Tabelle 13 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)

	Schnelle Metabolisierer (n = 79)	Langsame Metabolisierer (n = 80)	p-Wert
Alter [Jahre]	49,1 ± 11,4	46,6 ± 12,4	0,177
Weibliches Geschlecht	22 (27,8 %)	18 (22,5 %)	0,439
Gewicht [kg]	76,6 ± 12,5	74,7 ± 12,7	0,368
Größe [m]	1,75 ± 0,08	1,77 ± 0,09	0,290
BMI [kg/m ²]	24,9 ± 3,4	23,8 ± 3,7	0,018
Organspender Alter [Jahre]	44,3 ± 14,4	44,2 ± 12,7	0,960
Organspender weibliches Geschlecht	31 (39,2 %)	37 (46,3 %)	0,373
Organspender Gewicht [kg]	80,6 ± 15,6	78,6 ± 17,5	0,308
Organspender Größe [m]	1,75 ± 0,09	1,76 ± 0,09	0,509

Organspender BMI [kg/m ²]	26,1 ± 4	25,2 ± 4,7	0,029
Kalte Ischämiezeit [min]	236 ± 54	230 ± 56	0,521
Gender-Mismatch	22 (27,8 %)	24 (30 %)	0,766

Beim Vergleich der Komorbiditäten waren signifikant mehr schnelle Metabolisierer an einer arteriellen Hypertonie vorerkrankt ($p = 0,048$), wohingegen bei Diabetes mellitus und bei der Einschränkung der Nierenfunktion kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen war. Die häufigste Indikation für die Herztransplantation war in beiden Metabolisierungsgruppen ebenfalls die DCMP (siehe Tabelle 9 und 14).

Tabelle 14 Vergleich der Komorbiditäten und Indikationen für die Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)

	Schnelle Metabolisierer (n = 79)	Langsame Metabolisierer (n = 80)	p-Wert
Diabetes mellitus	15 (19 %)	11 (13,8 %)	0,373
Arterielle Hypertonie	45 (57 %)	33 (41,3 %)	0,048
eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	40 (50,6 %)	32 (40 %)	0,179
eGFR < 45 ml/min/1,73m ²	17 (21,5 %)	12 (15 %)	0,289
eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	0,993
DCMP	42 (53,2 %)	44 (55 %)	0,817
ICMP	20 (25,3 %)	20 (25 %)	0,963

Sonstige	10 (12,7 %)	12 (15 %)	0,670
----------	-------------	-----------	-------

3.3.2 Nierenfunktion

Vor der Herztransplantation sowie 1 Monat und 3 Monate nach der Herztransplantation unterschieden sich die absoluten eGFR-Werte nicht signifikant zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen. 6 (p = 0,003), 12 (p < 0,001), 24 (p = 0,002) und 36 Monate (p = 0,008) nach der Herztransplantation zeigten die schnellen Tacrolimus-Metabolisierer deutlich niedrigere eGFR-Werte im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer (siehe Tabelle 15).

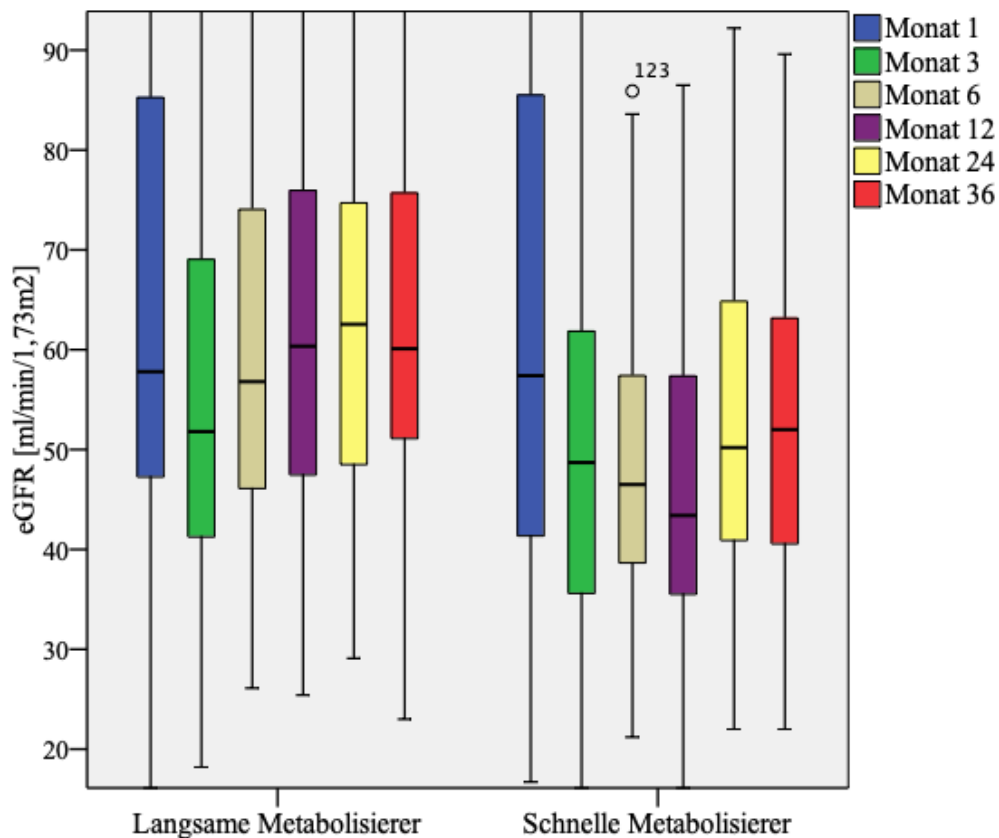
Tabelle 15 Vergleich der eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)

Zeitpunkt	Metabolisierungsgruppe	n	Median	IQR	p-Wert
Vor der Herztransplantation	Schnell	79	59,9	33,6	0,080
	Langsam	80	68,4	36,1	
1 Monat	Schnell	79	57,7	39,3	0,414
	Langsam	80	58,2	37,4	
3 Monate	Schnell	79	48,7	25,9	0,052
	Langsam	80	57,6	33,4	
6 Monate	Schnell	79	46,6	22,6	0,003
	Langsam	80	57,4	31,2	
12 Monate	Schnell	78	43,8	25,6	< 0,001

	Langsam	79	60,6	30,5	
24 Monate	Schnell	70	51,1	26,5	0,002
	Langsam	71	64,1	28	
36 Monate	Schnell	64	52,4	23,1	0,008
	Langsam	60	60,1	25,1	

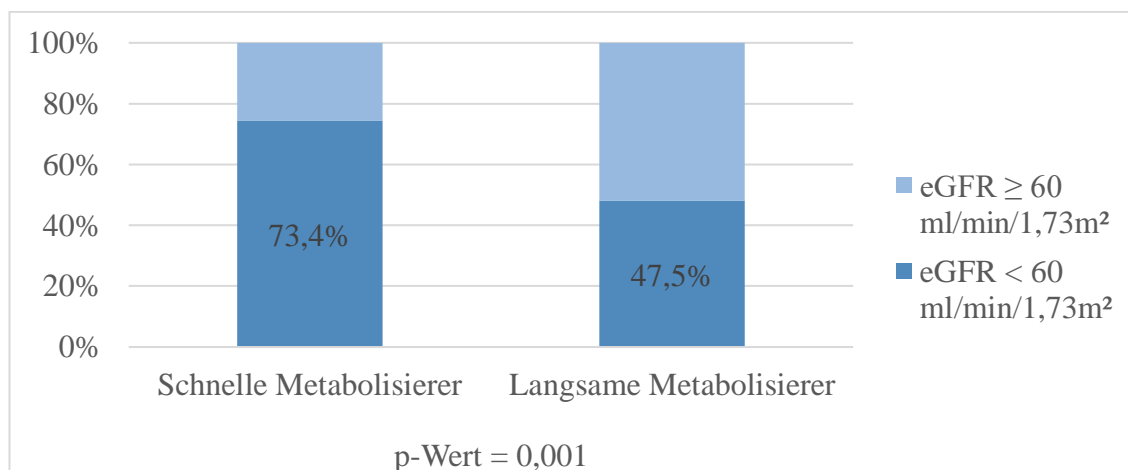
Innerhalb des ersten Jahres nach der Herztransplantation zeigte die Gruppe der schnellen Metabolisierer eine kontinuierliche Reduktion der eGFR-Werte, wohingegen bei den langsamen Metabolisierern ein Anstieg der eGFR-Werte im Zeitraum vom 3. bis 24. Monat nach der Herztransplantation zu erkennen war (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14 Vergleich der eGFR-Werte der Monate 1, 3, 6, 12, 24 und 36 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)



Ein Jahr nach der Herztransplantation entwickelten 73,4 % der schnellen Metabolisierer und nur 47,5 % der langsamen Metabolisierer eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² (p = 0,001), was einer Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 entspricht (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15 Vergleich der Patienten mit Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)



Bei Betrachtung der relativen Änderung der Nierenfunktion in Form der Δ eGFR zeigten die schnellen Metabolisierer im Vergleich zu den langsamen Metabolisierern nur zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation (p = 0,021) eine signifikant schlechtere Nierenfunktion (siehe Tabelle 16). 3, 6, 24 und 36 Monate nach der Herztransplantation war zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Δ eGFR-Werte zu erkennen.

Tabelle 16 Vergleich der Δ eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)

Zeitpunkt	Metabolisierungsgruppe	n	Median	IQR	p-Wert
3 Monate	Schnell	79	-6,3	20,4	0,504
	Langsam	80	-8,2	23,9	
6 Monate	Schnell	79	-8,4	35,7	0,254
	Langsam	80	-7,8	34,3	

12 Monate	Schnell	78	-8,3	32,9	0,021
	Langsam	79	-0,6	26,7	
24 Monate	Schnell	70	-2,2	37,8	0,143
	Langsam	71	-0,8	37,3	
36 Monate	Schnell	64	-1,3	41,7	0,405
	Langsam	60	-1,3	35,6	

In Tabelle 17 werden die Ergebnisse der multivariablen linearen Regression gezeigt. Als abhängige Variable wurde in diesem Fall die eGFR 12 Monate nach der Herztransplantation gewählt. Dabei zeigten die Referenzkategorien „schneller Metabolisierer“ ($p = 0,001$), „weibliches Geschlecht“ ($p = 0,006$) und „Alter“ ($p < 0,001$) einen signifikant negativen Einfluss auf die eGFR 12 Monate nach der Herztransplantation. Auch der eGFR-Wert vor der Transplantation war signifikant einflussreich ($p < 0,001$) auf die abhängige Variable. Bei den unabhängigen Variablen „Diabetes mellitus“ und „arterielle Hypertonie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Nierenfunktion nach 12 Monaten.

Tabelle 17 Multivariable lineare Regression mit der abhängigen Variable eGFR nach 12 Monaten (Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)

Unabhängige Variable	Regressions- koeffizient Beta	Untergrenze 95 % Konfidenz- intervall	Obergrenze 95 % Konfidenz- intervall	p-Wert
Schneller Metabolisierer	-9,3	-14,9	-3,8	0,001
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation [Jahre]	-0,6	-0,9	-0,3	< 0,001

Weibliches Geschlecht	-8,9	-15,3	-2,6	0,006
eGFR vor der Transplantation [ml/min/1,73m ²]	0,2	0,1	0,4	< 0,001
Diabetes mellitus	-3	-10,8	4,7	0,302
Arterielle Hypertonie	-2,6	-8,6	3,3	0,147

3.3.3 Abstoßung und Gesamtmortalität

Bei Betrachtung der Gesamtmortalität und der Ein-Jahres-Abstoßung zeigte die Referenzkategorie „schneller Metabolisierer“, wie auch bereits in Kapitel 3.2.3 beschrieben, keine signifikante Prädiktion.

4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen der C/D-Ratio und der Nierenfunktion nach Herztransplantation besteht, wobei eine C/D-Ratio $\leq 1,73$ ng/ml*1/mg nach 3 Monaten und $\leq 1,87$ ng/ml*1/mg nach 6 Monaten mit einer reduzierten Nierenfunktion assoziiert war.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit sind von großer Relevanz, da die chronische Niereninsuffizienz nach erfolgter Herztransplantation eine wichtige Rolle hinsichtlich der langfristigen Morbidität und Mortalität der Patienten spielt (siehe Kapitel 1.4 und 1.5). Um möglichst gute Langzeitergebnisse nach der Herztransplantation zu erzielen, sollte dementsprechend eine nephrotoxische Wirkung von Tacrolimus vermieden werden. Die C/D-Ratio als leicht ermittelbares, klinisches Tool ist hierbei sehr hilfreich, da durch ihren Einsatz die nierenschädigenden Eigenschaften von Tacrolimus abgeschätzt werden können. Somit kann ein verbessertes Medikamenten-Monitoring und eine individualisierte Behandlung gewährleistet werden.

Zudem ist diese Studie als repräsentativ anzusehen. Ursächlich hierfür ist zum einen die große Fallzahl dieser Arbeit (siehe Abbildung 6). Des Weiteren zeigte sich bei der vergleichenden Betrachtung der Eigenschaften dieser Studienpopulation mit den Daten aus der Literatur eine überwiegende Übereinstimmung. Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte genauer diskutiert.

4.1 Studienpopulation

Die Empfängereigenschaften „Alter“ (47,8 Jahre), „Geschlecht“ (74,8 % männlich), „Größe“ (1,76 m) und „arterielle Hypertonie“ (49,1 %) dieser Studie (siehe Tabelle 7) wiesen im internationalen Vergleich (siehe Tabelle 18) weitestgehend ähnliche Ausprägungen auf. Abweichungen waren jedoch unter anderem hinsichtlich der Vorerkrankung mit Diabetes mellitus zu erkennen. So hatten laut ISHLT-Bericht von 2019 ca. 26,9 % der Herztransplantationsempfänger eine positive Anamnese für Diabetes mellitus, was im Vergleich zu dieser Studie einen Unterschied von mehr als 10 % ausmachte. Im internationalen Vergleich wies die Studienpopulation im Durchschnitt sowohl einen niedrigeren BMI als auch ein niedrigeres Körpergewicht auf. Grund hierfür war die variierende Verteilung der Empfänger-Komorbiditäten an den jeweiligen Transplantationsstandorten. So neigten beispielsweise die Transplantationsempfänger in Nordamerika im Vergleich zu Europa und anderen Regionen vermehrt zu Adipositas

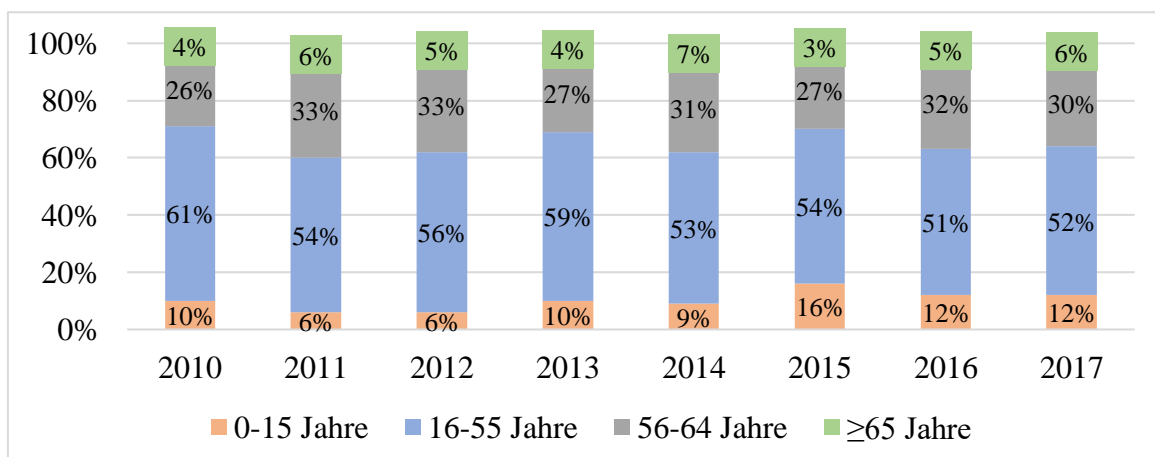
(BMI > 30 kg/m²) und waren häufiger an Diabetes mellitus vorerkrankt. Übereinstimmung zwischen dieser Studie und dem ISHLT-Bericht von 2019 herrschte jedoch wiederum bei den Indikationen für die Herztransplantation. So stellten die DCMP sowie die ICMP jeweils die Hauptursachen dar (siehe Abbildung 1 und 8) [28].

Tabelle 18 Eigenschaften der Herztransplantationsempfänger (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018) [28]

Alter [Jahre]	55 (25-68)
Geschlecht [männlich]	74,4 %
Größe [m]	1,74 (157-188)
Gewicht [kg]	80,1 (54-109,8)
BMI [kg/m ²]	26,5 (19,5-34,9)
Arterielle Hypertonie	51,1 %
Diabetes mellitus	26,9 %

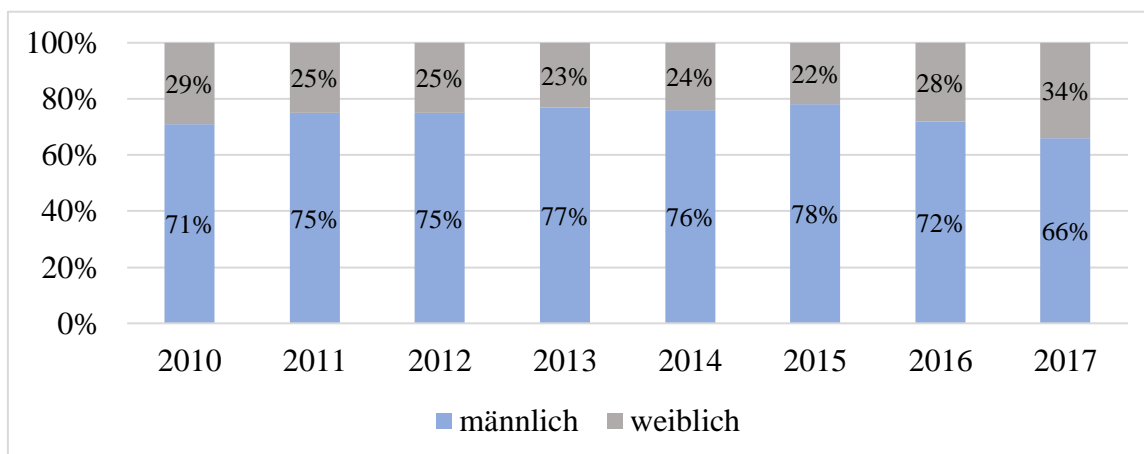
Das durchschnittliche Alter der Herztransplantationsempfänger dieser Studie (47,8 Jahre) zeigte auch im deutschlandweiten Vergleich eine ähnliche Ausprägung auf. Hier stellte die Gruppe der 16- bis 55-Jährigen den größten Anteil dar (siehe Abbildung 16) [123].

Abbildung 16 Altersgruppen der Empfänger von Herztransplantaten (Deutschland 2010 bis 2017), adaptiert nach [123]



Wie bereits erläutert wies die Empfängereigenschaft „Geschlecht“ im internationalen Vergleich eine weitestgehend ähnliche Ausprägung wie in dieser Studie auf (siehe Tabelle 7 und 18) [28]. Aber auch im Vergleich mit Daten aus Deutschland war auffällig, dass deutlich mehr Männer herztransplantiert wurden (siehe Abbildung 17) [123].

Abbildung 17 Geschlecht der Empfänger von Herztransplantaten
(Deutschland 2010 bis 2017), adaptiert nach [123]



Warum Frauen bei den Herztransplantationsempfängern unterrepräsentiert sind, konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist beispielsweise, dass Frauen in der Regel erst in höherem Alter eine Herzinsuffizienzerkrankung entwickeln und somit aufgrund des hohen Alters nicht mehr für eine Herztransplantation in Frage kommen [124, 125].

4.2 C/D-Ratio

Um den Metabolismus von Tacrolimus abschätzen zu können, wurde in dieser Studie die C/D-Ratio verwendet. Für die Berechnung der C/D-Ratio wurde die in Kapitel 2.3 beschriebene Formel angewendet, die bisher auch in zahlreichen anderen aktuellen Studien zum Einsatz kam [81, 103, 119, 126]. Zu diskutieren ist die Aufnahme des Körpergewichts in die Formel, da im Rahmen dieser Studie zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des BMI zu erkennen war, welcher sich unter anderem über das Körpergewicht errechnet (siehe Tabelle 13). Auch in früheren Studien war das Gewicht des Patienten bereits Bestandteil der Formel zur Berechnung der C/D-Ratio [89, 127]. Bezüglich des Gewichts als eigenständige Variable zeigte sich jedoch im Rahmen dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen (siehe Tabelle 8 und 13).

Für die Berechnung der C/D-Ratio wurden in dieser Studie ausschließlich die Prädosistacrolimus-Talspiegel-Konzentrationen (C₀) der Patienten verwendet. Eine weitere Möglichkeit, um die Tacrolimus-Konzentration zu bestimmen, ist die „Area under the curve“ (AUC)-Messung aus Kapillarblut. Diese Methode wird jedoch aufgrund der damit verbundenen häufigen Blutentnahmen seltener in der Praxis eingesetzt. Jedoch bestehen mittlerweile verkürzte AUC-Protokolle, bei denen beispielsweise nur 3 statt 12 Blutentnahmen notwendig sind [128, 129]. Obwohl C₀ und AUC miteinander korrelieren [130], bleibt im klinischen Umfeld fraglich, ob der Talspiegel auch mit der systemischen Exposition korreliert [70, 131]. Die AUC wird jedoch als der Expositionsparameter angesehen, der die stärkste Assoziation mit der klinischen Wirkung von Tacrolimus aufweist [128, 132]. Deshalb wäre eine genaue Bestimmung der Tacrolimus-Spitzenkonzentration früh nach der Verabreichung durch die AUC-Methode für zukünftige Studien von Interesse.

4.3 Einteilung der Metabolisierungsgruppen

Als Cut-off-Wert für die Aufteilung der Studienpopulation in die beiden Metabolisierungsgruppen wurde der jeweilige Median der C/D-Ratio-Werte 3 Monate (1,73 ng/ml*1/mg) und 6 Monate (1,87 ng/ml*1/mg) nach der Herztransplantation gewählt. Thölking nahm in seinen Studien lediglich eine Einteilung 6 Monate nach Nieren- und Lebertransplantation vor. Außerdem waren die Cut-off-Werte in seinen Studien niedriger. So definierte er schnelle Metabolisierer nach Lebertransplantation mit einer C/D-Ratio < 1,09 ng/ml*1/mg und nach Nierentransplantation mit einer C/D-Ratio < 1,05 ng/ml*1/mg [103, 119].

Für zukünftige Studien ist eine Einteilung in drei Gruppen (schnelle, intermediäre und langsame Metabolisierer) anhand der C/D-Ratio zu diskutieren.

4.4 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen

In Bezug auf das Geschlecht wies die Gruppe der schnellen Metabolisierer mehr Frauen auf (siehe Tabelle 8 und 13). Auch in Thölking's Studie zeigte die Gruppe der schnellen Metabolisierer nach Lebertransplantation signifikant mehr weibliche Patienten auf ($p = 0,029$) [119].

Das Alter der Transplantationsempfänger unterschied sich in dieser Studie nicht statistisch signifikant zwischen den Metabolisierungsgruppen (siehe Tabelle 8 und 13),

wohingegen in der Literatur beschrieben wird, dass die Stoffwechselrate normalerweise mit dem Alter abnimmt [126]. So waren in Thölkings Studie langsame Metabolisierer nach Nierentransplantation signifikant älter als schnelle und intermediäre Metabolisierer [103]. Auch Gjisen zeigte eine Assoziation zwischen einem niedrigeren Alter und einer reduzierten C/D-Ratio nach Herztransplantation bei Kindern [79].

4.5 Nierenfunktion

Für die Berechnung der eGFR wurde in dieser Studie die CKD-EPI-Formel angewendet (siehe Kapitel 2.3), da diese eine gute Abschätzung der Nierenfunktion ermöglicht und insbesondere im GFR-Bereich $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ präziser ist als beispielsweise die eGFR, die nach der MDRD-Formel berechnet wird [133-135].

Bei der Gruppeneinteilung nach 3 als auch nach 6 Monaten wiesen die schnellen Tacrolimus-Metabolisierer bezüglich der Nierenfunktion 6, 12 und 24 Monate nach der Herztransplantation niedrigere eGFR-Werte im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer auf (siehe Tabelle 10 und 15). Bei der Gruppeneinteilung nach 3 Monaten zeigten die schnellen Metabolisierer darüber hinaus auch 36 Monate nach der Herztransplantation eine reduzierte eGFR. Wie bereits in Kapitel 1.6 beschrieben, finden sich in der Literatur ähnliche Ergebnisse auch nach Nieren- und Lebertransplantation [103, 119].

Bei den schnellen Metabolisierern verringerte sich die eGFR kontinuierlich während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit (siehe Abbildung 10 und 14). Der leichte Anstieg der eGFR, der bei den schnellen Metabolisierern im Zeitraum vom 12. bis 36. Monat und bei den langsamen Metabolisierern im Zeitraum vom 3. bis 24. Monat nach der Herztransplantation zu erkennen war (siehe Abbildung 10), könnte durch den Ausfall von Patienten beispielsweise aufgrund von Abbruch der Nachsorge in Großhadern, Wechsel der Immunsuppression oder Tod verursacht worden sein. Ähnliche Beobachtungen machte Thölking auch nach Lebertransplantationen [119].

Bei der multivariablen linearen Regression zeigten die Referenzkategorien „schneller-Metabolisierer“, „weibliches Geschlecht“ und „eGFR vor der Transplantation“ einen deutlichen Einfluss auf die Nierenfunktion ein Jahr nach der Herztransplantation, sowohl bei der Gruppeneinteilung nach 3 als auch nach 6 Monaten (siehe Tabelle 12 und 17). Auch nach Leber- und Nierentransplantation hatte die Tacrolimus-Metabolisierungsgruppe einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion [103, 119].

In der Literatur findet man zudem Beispiele bezüglich des negativen Einflusses des weiblichen Geschlechts auf die Nierenfunktion nach Lebertransplantation [119, 136]. Auch die Referenzkategorie „Alter“ zeigte in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf die eGFR 12 Monate nach der Herztransplantation (siehe Tabelle 17). Trotz des niedrigen p-Wertes war jedoch der Effekt des Alters sehr gering, da sich der eGFR-Wert pro Lebensjahr nur um $0,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ reduzierte. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit Thölkings Studien [103, 119].

Die Ergebnisse dieser Studie gelten nur für die Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Demnach kann über den Einfluss der C/D-Ratio auf die langfristige Änderung der Nierenfunktion nach Herztransplantation unter der Therapie mit Tacrolimus keine Aussage getroffen werden.

Jedoch konnte in einer Studie von Kwiatkowska aus dem Jahr 2019 gezeigt werden, dass die C/D-Ratio auch dazu eingesetzt werden kann, die Auswirkung der Tacrolimus-Metabolismusrate auf die langfristige Nierenfunktion nach erfolgreicher Nierentransplantation zu bewerten. Die Studie umfasste 571 Patienten, die eine dreifache immunsuppressive Therapie, bestehend aus Glukokortikosteroiden, Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil, erhielten. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer nach der Transplantation betrug 84 Monate (mindestens 12 und höchstens 288 Monate). Für Patienten mit einer C/D-Ratio $< 1,53 \text{ ng/ml*1/mg}$ zeigte sich in der Studie eine negative Prognose für die langfristige Nierenfunktion [137].

Auch Schütte-Nütgen analysierte in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2019 unter anderem die Assoziation zwischen der C/D-Ratio und der langfristigen Änderung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation. Es wurden 401 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen den Jahren 2007 und 2012 nierentransplantiert wurden und zunächst mit einem immunsuppressiven Regime, bestehend aus Tacrolimus (Prograf), Mycophenolat-Mofetil, Prednisolon und einer Induktionstherapie, behandelt wurden. 3 Monate nach der Transplantation wurden Patienten mit einer C/D-Ratio $< 1,05 \text{ ng/ml*1/mg}$ als schnelle Metabolisierer und Patienten mit einer C/D-Ratio $\geq 1,05 \text{ ng/ml*1/mg}$ als langsame Metabolisierer eingeteilt. Schnelle Metabolisierer zeigten innerhalb von 5 Jahren nach der Nierentransplantation eine schnellere Reduktion der eGFR im Vergleich zu den langsamen Metabolisierern [126].

4.6 Abstoßung und Mortalität

Bei der Regressionsanalyse zeigte die Referenzkategorie „schneller-Metabolisierer“ weder bei der Gruppeneinteilung nach 3 noch nach 6 Monaten eine signifikante Prädiktion bezüglich der Gesamtmortalität als auch hinsichtlich der Ein-Jahres-Abstoßung (siehe Kapitel 3.2.3 und 3.3.3). Jedoch kann der Einfluss der C/D-Ratio auf diese Ereignisse unzureichend beurteilt werden, da die Abstoßungsrate und die Gesamtmortalität innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten jeweils sehr niedrig waren. Zudem trat die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse wie Tod oder Dialysepflichtigkeit innerhalb des ersten Monats nach der Herztransplantation auf. Da jedoch im Rahmen dieser Studie die C/D-Ratio nach 3 und 6 Monaten analysiert wurde, können keine Schlussfolgerungen über den Einfluss der C/D-Ratio auf diese Ereignisse gezogen werden.

Ein interessantes Thema für zukünftige Studien ist die Fragestellung, ob eine C/D-Ratio bei Herztransplantierten von $\leq 1,73 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ nach 3 Monaten bzw. $\leq 1,87 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ nach 6 Monaten vor akuter Abstoßung schützt oder diese begünstigt und ob sich das Gesamtüberleben zwischen den Metabolisierungsgruppen langfristig unterscheidet. So zeigte Schütte-Nütgen, in der in Kapitel 4.5 beschriebenen Studie, ein verringertes 5-Jahres-Überleben von Patienten nach Nierentransplantation bei der Gruppe der schnellen Metabolisierer. Zudem konnte bei den schnellen Metabolisierern im Vergleich zu den langsamen Metabolisierern eine höhere Abstoßungsrate innerhalb des 5-Jahres-Follow-Up gezeigt werden [126].

4.7 Allgemeine Schwächen der Studie

Die Studie weist einige Einschränkungen auf. Zum einen erfolgte die Datenerhebung ausschließlich retrospektiv. Somit fehlen die Vorteile eines prospektiven Studiendesigns wie beispielsweise eine genaue Versuchsplanung oder eine gezielte Erhebung der Daten auf Grundlage der entsprechenden Fragestellung. Dennoch konnte eine annähernd homogene Verteilung der Merkmale zwischen den beiden Metabolisierungsgruppen erreicht werden (siehe Tabelle 8 und 13), obwohl in dieser Studie keine Randomisierung erfolgte.

Des Weiteren handelte es sich um eine Single-Center-Studie, deren Studienpopulation hauptsächlich aus Westeuropa stammt. Demzufolge ist eine unmittelbare Übertragung

der Ergebnisse auf andere ethnische Gruppen mit unterschiedlichen genetischen Merkmalen womöglich schwierig.

Zudem konnten viele Patienten aufgrund eines oder mehrerer Ausschlusskriterien nicht in die Analyse einbezogen werden (siehe Abbildung 6). Daher gelten die Schlussfolgerungen dieser Studie nur für Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen.

Bei einigen Patienten wurde im Laufe des Follow-Up ein Wechsel des Immunsuppressionsschemas erforderlich, die Nachsorge im Klinikum Großhadern der LMU konnte nicht fortgeführt werden, war lückenhaft oder Patienten verstarben, was folglich dazu führte, dass nicht bei allen Studienteilnehmern die Daten über 36 Monate hinweg vollständig erfasst werden konnten.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus ist ein Standardpräparat zur Immunsuppression nach Organtransplantation. Eine der relevantesten Nebenwirkungen stellt in diesem Zusammenhang die Nephrotoxizität des Medikaments dar. Derzeit gibt es jedoch kein einfaches klinisches Tool, um das Risiko für das Auftreten von Nierenschäden unter Tacrolimus-Therapie nach erfolgter Herztransplantation abschätzen zu können. In dieser Studie wurde demnach untersucht, ob eine Assoziation zwischen dem Metabolismus von Tacrolimus, angegeben als C/D-Ratio und der Nierenfunktion nach Herztransplantation besteht.

Hierzu wurden 159 erwachsene Patienten, die zwischen 2007 und 2018 am Klinikum Großhadern der LMU erfolgreich herztransplantiert wurden und Tacrolimus über mindestens 6 Monate hinweg einnahmen, in die Studie eingeschlossen. Die initiale immunsuppressive Therapie umfasste Tacrolimus (Prograf), Mycophenolsäure und Kortison. Es wurde retrospektiv unter anderem die Nierenfunktion in Form der eGFR unter Verwendung der CKD-EPI-Formel in einem bis zu dreijährigen Follow-Up erfasst.

Die Patienten wurden anhand des Medians der C/D-Ratio-Werte, die 3 und 6 Monate nach der Herztransplantation gemessen wurden, in die beiden Stoffwechselgruppen schnelle und langsame Metabolisierer eingeteilt.

Bei der Einteilung unter Verwendung der C/D-Ratio Werte, die 3 Monate nach der Herztransplantation gemessen wurden, zeigte die Gruppe der schnellen Metabolisierer ($n = 79$, C/D-Ratio $\leq 1,73$ ng/ml*1/mg) zu den Zeitpunkten 6 ($p = 0,003$), 12 ($p < 0,001$), 24 ($p = 0,002$) und 36 Monate ($p = 0,008$) nach der Herztransplantation eine signifikant reduzierte eGFR im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer ($n = 80$, C/D-Ratio $> 1,87$ ng/ml*1/mg) auf. Auch bei der multivariablen linearen Regression zeigte die Referenzkategorie „schneller-Metabolisierer“ einen signifikant negativen Einfluss auf die Nierenfunktion ein Jahr nach der Herztransplantation ($p = 0,001$). Zudem entwickelten 73,4 % der schnellen Metabolisierer und nur 47,5 % der langsamen Metabolisierer 12 Monate nach der Herztransplantation eine Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 (p -Wert = 0,001).

Bei der Einteilung unter Verwendung der C/D-Ratio Werte, die 6 Monate nach der Herztransplantation gemessen wurden, wiesen die schnellen Tacrolimus-Metabolisierer ($n = 80$, C/D-Ratio $\leq 1,87$ ng/ml*1/mg) zu den Zeitpunkten 6 ($p = 0,017$), 12 ($p < 0,001$)

und 24 Monate ($p = 0,001$) nach der Herztransplantation ebenfalls eine signifikant reduzierte eGFR im Vergleich zur Gruppe der langsamen Metabolisierer ($n = 79$, C/D-Ratio $> 1,87 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$) auf. Nach einem Jahr entwickelten 75 % der schnellen Metabolisierer und nur 45,6 % der langsamen Metabolisierer eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (p -Wert $< 0,001$).

Demnach konnte in dieser Studie eine Assoziation zwischen der C/D-Ratio und der Nierenfunktion nach Herztransplantation gezeigt werden, wobei eine C/D-Ratio $\leq 1,73 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ nach 3 Monaten und $\leq 1,87 \text{ ng/ml} \cdot 1/\text{mg}$ nach 6 Monaten mit einer reduzierten Nierenfunktion assoziiert war. Folglich sollte die C/D-Ratio als leicht anwendbares, kostengünstiges, diagnostisches Tool verstärkt im klinischen Alltag eingesetzt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Nierenschäden unter Tacrolimus-Therapie zu identifizieren und somit ein besseres Medikamenten-Monitoring und eine individualisierte Behandlung gewährleisten zu können. Im nächsten Schritt sind prospektive, kontrollierte, multizentrische Studien erforderlich, um die Ergebnisse dieser Studie zu verifizieren.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zielspiegel von Mycophenolsäure und Tacrolimus im Serum im zeitlichen Verlauf nach der Herztransplantation.....	10
Tabelle 2 Einteilung der Transplantatabstoßung nach ISHLT von 1990 [11]	11
Tabelle 3 Neue Einteilung der Transplantatabstoßung nach ISHLT von 2004 [11]	12
Tabelle 4 Kumulative Rate der Morbidität unter den Überlebenden 1, 5 und 10 Jahre nach der Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 1995 bis Juni 2017) [28]	19
Tabelle 5 Zeitpunkte/-räume der Datenerfassung mit den zugehörigen Parametern	26
Tabelle 6 Erfassungszeitpunkte und zugehörige Einschlusszeiträume	27
Tabelle 7 Eigenschaften der Studienpopulation unmittelbar vor der Herztransplantation	31
Tabelle 8 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation).....	34
Tabelle 9 Vergleich der Komorbiditäten und Indikationen für die Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	35
Tabelle 10 Vergleich der eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	36
Tabelle 11 Vergleich der Δ eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	38
Tabelle 12 Multivariable lineare Regression mit der abhängigen Variable Δ eGFR nach 12 Monaten (Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	40
Tabelle 13 Eigenschaften der Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation).....	43

Tabelle 14 Vergleich der Komorbiditäten und Indikationen für die Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	44
Tabelle 15 Vergleich der eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	45
Tabelle 16 Vergleich der Δ eGFR-Werte zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	47
Tabelle 17 Multivariable lineare Regression mit der abhängigen Variable eGFR nach 12 Monaten (Gruppeneinteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	48
Tabelle 18 Eigenschaften der Herztransplantationsempfänger (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018) [28]	51

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Indikationen für die Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018) [28].....	6
Abbildung 2 Wirkmechanismus von Tacrolimus, adaptiert nach [65].....	13
Abbildung 3 Wechselwirkung zwischen Pgp und CYP3A in der Dünndarmschleimhaut (Tac = Tacrolimus, Met = Tacrolimus-Metabolit), adaptiert nach [70]	16
Abbildung 4 Entwicklung der Überlebensraten nach erfolgter Herztransplantation im Zeitverlauf (ISHLT-Bericht 2019, Erfassungszeitraum: Januar 1982 bis Juni 2017), adaptiert nach [28]	20
Abbildung 5 Todesursachen nach Herztransplantation (ISHLT-Bericht 2019, Einschlusszeitraum: Januar 2010 bis Juni 2018), adaptiert nach [28].....	21
Abbildung 6 Zusammensetzung der Studienpopulation.....	30
Abbildung 7 Eingeschlossene Patienten pro Jahr	31
Abbildung 8 Indikationen für die Herztransplantation der Studienpopulation	32
Abbildung 9 Histogramm der Verteilung der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Herztransplantation mit Einteilung in die beiden Gruppen: schnelle und langsame Metabolisierer	33
Abbildung 10 Vergleich der eGFR-Werte der Monate 1, 3, 6, 12, 24 und 36 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	37
Abbildung 11 Vergleich der Patienten mit Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	38
Abbildung 12 Vergleich der Δ eGFR-Werte der Monate 6 und 12 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 6 Monate nach Herztransplantation)	39

Abbildung 13 Histogramm der Verteilung der C/D-Ratio-Werte zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Herztransplantation mit Einteilung in die beiden Gruppen: schnelle und langsame Metabolisierer	42
Abbildung 14 Vergleich der eGFR-Werte der Monate 1, 3, 6, 12, 24 und 36 zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	46
Abbildung 15 Vergleich der Patienten mit Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Herztransplantation zwischen den Metabolisierungsgruppen (Einteilung anhand der C/D-Ratio 3 Monate nach Herztransplantation)	47
Abbildung 16 Altersgruppen der Empfänger von Herztransplantaten (Deutschland 2010 bis 2017), adaptiert nach [123]	51
Abbildung 17 Geschlecht der Empfänger von Herztransplantaten (Deutschland 2010 bis 2017), adaptiert nach [123].....	52

6.3 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Maß-Index
C0	Prädosierung-Tacrolimus-Talspiegel-Konzentration
C/D-Ratio	Konzentration/Dosis-Quotient
CMV	Cytomegalovirus
CYP3A	Cytochrom-P450-3A
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
ECLS	Extrakorporaler Life Support
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FKBP	FK-binding protein
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HDL	High-density lipoprotein
HU	High-urgency
ICMP	Ischämische Kardiomyopathie
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LDL	Low-density lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Met	Metabolit
mTOR	mammalian target of Rapamycin

n	Anzahl
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
OKT3	Muromonab-CD3
Pgp	P-Glykoprotein
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RNA	Ribonukleinsäure
Tac	Tacrolimus
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TVP	Transplantatvaskulopathie
VLDL	Very-low-density lipoprotein

7 Literaturverzeichnis

1. Hosenpud, J.D., Cobanoglu, A., Norman, D.J., Starr, A., ed. *Cardiac Transplantation*. 1991, Springer-Verlag New York.
2. Aida, L., *Alexis Carrel (1873-1944): visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation*. J Med Biogr, 2014. **22**(3): p. 172-5.
3. Erdmann, E., ed. *Klinische Kardiologie*. 2006, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
4. Mann, F.C., et al., *TRANSPLANTATION OF THE INTACT MAMMALIAN HEART*. Archives of Surgery, 1933. **26**(2): p. 219-224.
5. Reichart, B., *Herz- und Herz-Lungen-Transplantation. Orthotope und Heterotope Techniken*. 1987: R.S.Schulz.
6. Stolf, N.A.G., *History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey*. Braz J Cardiovasc Surg, 2017. **32**(5): p. 423-427.
7. Siewert, J.R., *Chirurgie*. 2001: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
8. Golberg, M., E.F. Berman, and L.C. Akman, *Homologous transplantation of the canine heart*. J Int Coll Surg, 1958. **30**(5 Part 1): p. 575-86.
9. Cooper, D.K., *Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(6): p. 599-610.
10. Lower, R.R. and N.E. Shumway, *Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart*. Surg Forum, 1960. **11**: p. 18-9.
11. Schmid, C., S. Hirt, and H.H. Scheld, *Leitfaden Herztransplantation*. 2009: Steinkopff-Verlag Heidelberg.
12. Hardy, J.D., et al., *HEART TRANSPLANTATION IN MAN. DEVELOPMENTAL STUDIES AND REPORT OF A CASE*. Jama, 1964. **188**: p. 1132-40.
13. Barnard, C.N., *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town*. S Afr Med J, 1967. **41**(48): p. 1271-4.
14. Cabrol, C., et al., [*Human cardiac transplantation*]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1969. **62**(6): p. 829-37.
15. Hosenpud, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth Official Report—1998*, in *Surgical Options for the Treatment of Heart Failure*, R.G. Masters, Editor. 1999, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 93-116.
16. Calne, R.Y., *The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine*. Lancet, 1960. **1**(7121): p. 417-8.
17. Schwartz, R. and W. Dameshek, *Drug-induced Immunological Tolerance*. Nature, 1959. **183**(4676): p. 1682-1683.

18. Elion, G.B., *The purine path to chemotherapy*. Science, 1989. **244**(4900): p. 41-7.
19. Land, W., ed. *Ciclosporin in der Transplantationsmedizin*. 2001, Thieme.
20. Hänsel, W., *Arzneistoffe, Pharmazeutische Chemie III: Struktur, Bioreaktivität, wirkungsbezogene Eigenschaften*. Von H. J. Roth und H. Fenner, 2. überarbeitete Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994, 650 S., DM 88,-, ISBN 3-13-673502-1. Pharmazie in unserer Zeit, 1995. **24**(5): p. 294-295.
21. Mueller, X.M., *Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants*. Ann Thorac Surg, 2004. **77**(1): p. 354-62.
22. Henry, M.L., *Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles*. Clin Transplant, 1999. **13**(3): p. 209-20.
23. Webster, A.C., et al., *Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data*. Bmj, 2005. **331**(7520): p. 810.
24. Berry, G.J., et al., *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Lung Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation*. J Heart Transplant, 1990. **9**(6): p. 593-601.
25. Norman, D.J. and M.R. Leone, *The role of OKT3 in clinical transplantation*. Pediatric Nephrology, 1991. **5**(1): p. 130-136.
26. Van Trigt, P., et al., *Survival benefits of heart and lung transplantation*. Ann Surg, 1996. **223**(5): p. 576-84.
27. Hertz, M.I., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports--2003*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(6): p. 610-5.
28. Khush, K.K., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(10): p. 1056-1066.
29. Buchta, M., D.W. Höper, and A. Sönnichsen, *Myokarderkrankungen*, in *Das Zweite StEx: Basiswissen Klinische Medizin für Examen und Praxis*, M. Buchta, D.W. Höper, and A. Sönnichsen, Editors. 2004, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 21-23.
30. Seferović, P.M., et al., *Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. European Journal of Heart Failure, 2019. **21**(5): p. 553-576.
31. Sekulic, M., M. Zacharias, and B. Medalion, *Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure*. Circulation: Heart Failure, 2019. **12**(6): p. e006006.

32. Michels, G., et al., *Transplantationsmedizin in der Intensivmedizin*, in *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*, G. Michels and M. Kochanek, Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 755-804.
33. *Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen- Transplantation*. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG 2019; Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Herz-Lunge_09122013.pdf.
34. Puehler, T., et al., *Herz- und Herz-Lungen-Transplantation*. *Herz*, 2014. **39**(1): p. 66-73.
35. *Heart-only transplants (deceased donor) in Germany, by year, by characteristic*. 2020, statistics.eurotransplant.org.
36. Söderlund, C. and G. Rådegran, *Immunosuppressive therapies after heart transplantation — The balance between under- and over-immunosuppression*. *Transplantation Reviews*, 2015. **29**(3): p. 181-189.
37. Bader, P., L. Giudici, and C. Benden, *CME: Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (PTLD)*. *Praxis*, 2016. **105**(3): p. 123-130.
38. Hinrichs, C. and P. Reinke, *Moderne Immunsuppression*. *Der Onkologe*, 2009. **15**(6): p. 557-563.
39. Aliabadi, A., et al., *Induction therapy in heart transplantation: where are we now?* *Transplant International*, 2013. **26**(7): p. 684-695.
40. Taylor, D.O., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003*. *J Heart Lung Transplant*, 2003. **22**(6): p. 616-24.
41. Kröger, M.J., *Therapiestrategien der medikamentösen Immunsuppression nach thorakaler Transplantation*. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2004. **18**(1): p. i16-i18.
42. Wilhelm, M.J., M.C. Deng, and H.H. Scheld, *Chirurgische Therapiekonzepte der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz als Alternativen zur Herztransplantation*. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2000. **14**(1): p. 13-22.
43. Meiser, B.M., et al., *Herztransplantation — State of the Art Today*. *Herz*, 1997. **22**(5): p. 237-252.
44. Zuckermann, A., E. Osorio-Jaramillo, and A.Z. Aliabadi-Zuckermann, *mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Heart*. *Transplantation*, 2018. **102**(2S Suppl 1): p. S27-s29.
45. Fulton, B. and A. Markham, *Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation*. *Drugs*, 1996. **51**(2): p. 278-98.

46. Kobashigawa, J., et al., *A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators.* Transplantation, 1998. **66**(4): p. 507-15.
47. Neumayer, H.H., *Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin 2001: UNI-MED.*
48. Meiser, B.M., et al., *Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection.* J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(8): p. 782-8.
49. Kofler, S., et al., *Long-term outcomes after 1000 heart transplantations in six different eras of innovation in a single center.* Transpl Int, 2009. **22**(12): p. 1140-50.
50. Bernhardt, A. and H. Reichenspurner, *Zur ISHLT-Leitlinie: Immunsuppression nach Herztransplantation.* Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2013. **27**(1): p. 65-72.
51. Roshanali, F., et al., *Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection.* Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **38**(2): p. 176-80.
52. Baba, H.A., et al., *Herztransplantation.* Der Pathologe, 2011. **32**(2): p. 95-103.
53. Billingham, M.E., et al., *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation.* J Heart Transplant, 1990. **9**(6): p. 587-93.
54. Stewart, S., et al., *Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection.* J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(11): p. 1710-20.
55. Ochiai, T., et al., *Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat.* Transplant Proc, 1987. **19**(1 Pt 2): p. 1284-6.
56. Kino, T., 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.
57. Starzl, T.E., et al., *FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation.* Lancet, 1989. **2**(8670): p. 1000-4.
58. Todo, S., et al., *Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation.* Transplant Proc, 1990. **22**(1): p. 13-6.
59. Starzl, T.E., et al., *Kidney transplantation under FK 506.* Jama, 1990. **264**(1): p. 63-7.
60. Mihatsch, M.J., et al., *The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus.* Clin Nephrol, 1998. **49**(6): p. 356-63.

61. Armitage, J.M., et al., *The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation*. *Transplant Proc*, 1991. **23**(6): p. 3054-7.
62. Armitage, J.M., et al., *Preliminary experience with FK506 in thoracic transplantation*. *Transplantation*, 1991. **52**(1): p. 164-7.
63. Tanaka, H., et al., [*Discovery and development of a novel immunosuppressant, tacrolimus hydrate*]. *Yakugaku Zasshi*, 1997. **117**(8): p. 542-54.
64. Venkataramanan, R., et al., *Pharmacokinetics of FK 506: preclinical and clinical studies*. *Transplant Proc*, 1990. **22**(1): p. 52-6.
65. Dominguez, M. *Immunosuppressive Drugs*. 2019; Available from: <https://step1.medbullets.com/immunology/105068/immunosuppressive-drugs>.
66. Halloran, P.F., L. Kung, and J. Noujaim, *Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus*. *Transplant Proc*, 1998. **30**(5): p. 2167-70.
67. Lampen, A., et al., *Metabolism of the macrolide immunosuppressant, tacrolimus, by the pig gut mucosa in the Ussing chamber*. *British journal of pharmacology*, 1996. **117**(8): p. 1730-1734.
68. Venkataramanan, R., et al., *Clinical pharmacokinetics of tacrolimus*. *Clin Pharmacokinet*, 1995. **29**(6): p. 404-30.
69. Bekersky, I., D. Dressler, and Q. Mekki, *Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose*. *J Clin Pharmacol*, 2001. **41**(3): p. 289-97.
70. Sikma, M.A., et al., *Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation*. *American Journal of Transplantation*, 2015. **15**(9): p. 2301-2313.
71. Sato, K., et al., *Severe elevations of FK506 blood concentration due to diarrhea in renal transplant recipients*. *Clin Transplant*, 2004. **18**(5): p. 585-90.
72. Baghai Arassi, M., et al., *The gut microbiome in solid organ transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2020. **24**(7): p. e13866.
73. Zimmermann, M., et al., *Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes*. *Nature*, 2019. **570**(7762): p. 462-467.
74. Guo, Y., et al., *Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites*. *Drug Metab Dispos*, 2019. **47**(3): p. 194-202.
75. Lee, J.R., et al., *Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0122399.
76. Shullo, M.A., K. Schonder, and J.J. Teuteberg, *Elevated tacrolimus levels associated with intravenous azithromycin and ceftriaxone: a case report*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(5): p. 1870-2.

77. Federico, S., et al., *Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients: ciclosporin, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation*. Clin Pharmacokinet, 2006. **45**(2): p. 169-75.
78. Page, R.L., 2nd, P.M. Klem, and C. Rogers, *Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(6): p. 1109-13.
79. Gijzen, V., et al., *Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(12): p. 1352-9.
80. Kuypers, D.R., et al., *CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **82**(6): p. 711-25.
81. Ji, E., et al., *Combinational effect of intestinal and hepatic CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in recipients of living donor liver transplantation*. Transplantation, 2012. **94**(8): p. 866-72.
82. Masuda, S. and K. Inui, *An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients*. Pharmacol Ther, 2006. **112**(1): p. 184-98.
83. Kuehl, P., et al., *Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression*. Nat Genet, 2001. **27**(4): p. 383-91.
84. Fireman, M., et al., *Immunosuppressants*. Psychosomatics, 2004. **45**(4): p. 354-360.
85. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, ed. K.A.U.F.K.S.F.B.H.K. Starke. 2013.
86. Zhang, Y. and L.Z. Benet, *The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein*. Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(3): p. 159-68.
87. Staatz, C.E. and S.E. Tett, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients*. Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(1): p. 13-58.
88. Greiner, D.C., *P-Glykoprotein — Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus*. NeuroTransmitter, 2016. **9/2010**.
89. Stratta, P., et al., *The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation*. Eur J Clin Pharmacol, 2012. **68**(5): p. 671-80.
90. Möller, A., et al., *The disposition of ¹⁴C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects*. Drug Metab Dispos, 1999. **27**(6): p. 633-6.

91. Scantlebury, V., et al., *New onset of diabetes in FK 506 vs cyclosporine-treated kidney transplant recipients*. *Transplant Proc*, 1991. **23**(6): p. 3169-70.
92. White, M., et al., *Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(7): p. 798-809.
93. Pohanka, E., et al., *[Dosage and monitoring of tacrolimus after kidney transplantation]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2000. **125**(19): p. 608-11.
94. Knoll, G.A. and R.C. Bell, *Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1999. **318**(7191): p. 1104-1107.
95. Pirsch, J.D., et al., *A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation*. *FK506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation*, 1997. **63**(7): p. 977-83.
96. Margreiter, R., *Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study*. *Lancet*, 2002. **359**(9308): p. 741-6.
97. *Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection*. *European FK506 Multicentre Liver Study Group*. *Lancet*, 1994. **344**(8920): p. 423-8.
98. *A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(17): p. 1110-5.
99. Mayer, A.D., et al., *Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group*. *Transplantation*, 1997. **64**(3): p. 436-43.
100. Mor, E., et al., *New immunosuppressive agents for maintenance therapy in organ transplantation*. *BioDrugs*, 1997. **8**(6): p. 469-88.
101. Alshamsan, A., et al., *Mitigation of Tacrolimus-Associated Nephrotoxicity by PLGA Nanoparticulate Delivery Following Multiple Dosing to Mice while Maintaining its Immunosuppressive Activity*. *Scientific Reports*, 2020. **10**(1): p. 6675.
102. Porayko, M.K., et al., *Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK-506 and cyclosporine regimens after liver transplantation*. *Mayo Clin Proc*, 1994. **69**(2): p. 105-11.
103. Tholking, G., et al., *The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e111128.
104. McCauley, J., et al., *The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation*. *Transplantation proceedings*, 1990. **22**(1): p. 17-20.

105. Moutabarrik, A., et al., *FK506 mechanism of nephrotoxicity: stimulatory effect on endothelin secretion by cultured kidney cells*. *Transplant International*, 1992. **5**(S1): p. S93-S97.
106. Shihab, F.S., et al., *Mechanism of fibrosis in experimental tacrolimus nephrotoxicity*. *Transplantation*, 1997. **64**(12): p. 1829-37.
107. Khanna, A., et al., *Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity*. *Kidney Int*, 2002. **62**(6): p. 2257-63.
108. Kittleson, M., et al., *Even Mild Renal Insufficiency Is a Risk for Mortality after Heart Transplant*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013. **32**(4, Supplement): p. S40.
109. Jacobson, P.A., et al., *Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium*. *Transplantation*, 2012. **93**(6): p. 624-631.
110. Tsuchiya, T., et al., *Comparison of pharmacokinetics and pathology for low-dose tacrolimus once-daily and twice-daily in living kidney transplantation: prospective trial in once-daily versus twice-daily tacrolimus*. *Transplantation*, 2013. **96**(2): p. 198-204.
111. Budde, K., et al., *Long-term outcome of tacrolimus rescue therapy in late rejection after renal transplantation*. *Transplant Proc*, 1998. **30**(5): p. 1780-1.
112. Naesens, M., et al., *The Evolution of Nonimmune Histological Injury and Its Clinical Relevance in Adult-Sized Kidney Grafts in Pediatric Recipients*. *American Journal of Transplantation*, 2007. **7**(11): p. 2504-2514.
113. Nankivell, B.J., et al., *The natural history of chronic allograft nephropathy*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(24): p. 2326-33.
114. *Clinicopathological evaluation of kidney transplants in patients given a fixed dose of FK 506. Japanese FK 506 Study Group*. *Transplant Proc*, 1991. **23**(6): p. 3111-5.
115. Mehra, M.R., et al., *International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010*. *J Heart Lung Transplant*, 2010. **29**(7): p. 717-27.
116. Lachance, K., M. White, and S.D. Denus, *Risk Factors for Chronic Renal Insufficiency Following Cardiac Transplantation*. *Annals of transplantation*, 2015. **20**: p. 576-87.
117. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(2): p. 481-508.
118. Stehlik, J., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010*. *J Heart Lung Transplant*, 2010. **29**(10): p. 1089-103.

119. Tholking, G., et al., *Tacrolimus Concentration/Dose Ratio is Associated with Renal Function After Liver Transplantation*. *Ann Transplant*, 2016. **21**: p. 167-79.
120. *CKD-EPI Creatinine Equation (2009)*. Available from: <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>.
121. Leonhard Held, K.R., Burkhardt Seifert, *Medizinische Statistik*. 2013: Pearson Studium.
122. Fisher, R.A., *Statistical methods and scientific inference*. 1956: Hafner Publishing Co.
123. *Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2017*. Available from: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202017%20Herz%20Inhalt.pdf>.
124. Moayed, Y., et al., *Survival Outcomes After Heart Transplantation*. *Circulation: Heart Failure*, 2019. **12**(10): p. e006218.
125. Aaronson, K.D., et al., *Sex Differences in Patient Acceptance of Cardiac Transplant Candidacy*. *Circulation*, 1995. **91**(11): p. 2753-2761.
126. Schütte-Nütgen, K., et al., *Fast Tac Metabolizers at Risk - It is Time for a C/D Ratio Calculation*. *J Clin Med*, 2019. **8**(5).
127. Anglicheau, D., et al., *Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(11): p. 2409-2414.
128. Radzevičienė, A., et al., *Analyses of AUC((0-12)) and C(0) Compliances within Therapeutic Ranges in Kidney Recipients Receiving Cyclosporine or Tacrolimus*. *Journal of clinical medicine*, 2020. **9**(12): p. 3903.
129. Woillard, J.B., et al., *Tacrolimus Exposure Prediction Using Machine Learning*. *Clin Pharmacol Ther*, 2020.
130. Wang, C.H., et al., *Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in cardiac transplant recipients: a comparison with cyclosporine neoral*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(8): p. 2386-7.
131. Hon, Y.Y., et al., *Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events*. *Clinical transplantation*, 2010. **24**(4): p. 557-563.
132. Marquet, P., et al., *Comparative clinical trial of the variability factors of the exposure indices used for the drug monitoring of two tacrolimus formulations in kidney transplant recipients*. *Pharmacol Res*, 2018. **129**: p. 84-94.
133. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Annals of internal medicine*, 2009. **150**(9): p. 604-612.

134. Michels, W.M., et al., *Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size*. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2010. **5**(6): p. 1003-1009.
135. Stevens, L.A., et al., *Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m²*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(3): p. 486-95.
136. Ramachandran, J., et al., *Chronic kidney disease following liver transplantation: a South Australian experience*. Transplant Proc, 2010. **42**(9): p. 3644-6.
137. Kwiatkowska, E., et al., *C/D Ratio in Long-Term Renal Function*. Transplantation Proceedings, 2019. **51**(10): p. 3265-3270.

8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Fischereider für die fachliche Betreuung der Arbeit und für seinen wissenschaftlichen Rat bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Frau PD Dr. Ute Elisabeth Wilbert-Lampen und Herrn PD Dr. Sebastian Michel, die ebenfalls an der Betreuung dieser Arbeit beteiligt waren.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dominic Dischl für seine exzellente Betreuung von der Themenfindung bis hin zum Einreichen der Arbeit. Mit seiner Expertise, seinen zahlreichen wissenschaftlichen Ideen und seiner Hilfsbereitschaft stand er mir jederzeit zur Seite und trug somit maßgeblich zum Zustandekommen dieser Arbeit bei.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau PD Dr. Eva Hoster und Herrn PD Dr. Konstantinos Rizas für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit bedanken.

Den Mitarbeitern des Transplantationszentrums vom Klinikum Großhadern der LMU und insbesondere Frau Dr. Carola Grinninger gilt mein Dank für die sorgfältige Verwaltung der Datenbanken und für die Hilfe bei vielen Detailfragen.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern für ihre jahrelange Unterstützung und ihren uneingeschränkten Rückhalt bedanken. Adrian Wittl danke ich herzlich für die konstruktive Kritik und die motivierenden Worte, mit denen er mir stets beiseite stand.

9 Eidesstattliche Versicherung

Tippmann, Katharina Mariella

Name, Vorname

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

*Untersuchung der Nierenfunktion nach Herztransplantation anhand des
Konzentration/Dosis-Quotienten von Tacrolimus*

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

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

Dachau, 16.07.2021

Ort, Datum

Katharina Tippmann

Unterschrift Doktorandin