

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und  
Pädiatrische Intensivmedizin der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

**Pädiatrische Herztransplantation – Neue Therapien und Untersuchungsmethoden**



Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Pädiatrie

vorgelegt von  
Dr. med. Sarah Marie Ulrich  
(geb. Kohler)  
aus Moorenweis

2024

## Fachmentorat

- 1) Prof. Dr. med. Nikolaus Haas – Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin
- 2) Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza – Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin
- 3) Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Michel – Herzchirurgische Klinik und Poliklinik

*Für alle kleinen und großen Patienten,  
die ihr Leben mit einem neuen Herzen meistern*

# Inhalt

---

1. Abkürzungsverzeichnis .....	5
2. Gender-Disclaimer .....	6
3. Einleitung .....	6
4. Immunsuppression .....	8
4.1 mTor Inhibitoren – Ihre Rolle in der pädiatrischen Herztransplantation .....	8
4.1.1 Everolimus – sichere Behandlung mit positivem Einfluss auf Nierenfunktion und Transplantatvaskulopathie? .....	9
4.1.2 Everolimus – Mögliche Ursachen für erhöhte Spiegel .....	12
4.2 Tacrolimus – einmal täglich, eine mögliche Alternative? .....	13
4.3 Immuntoleranz als Basis für eine individualisierte Immunsuppression? .....	16
5. Transplantatvaskulopathie .....	19
5.1 Optische Kohärenztomographie - eine sichere Untersuchungsmethode? .....	21
5.2 Intima Hyperplasie – Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern .....	24
5.3 Intima Hyperplasie – Risikofaktoren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht .....	30
6. TAPSE – Ist diese Messmethode nach Transplantation verwertbar? .....	34
7. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität .....	38
8. Zusammenfassung und Ausblick .....	42
9. Literaturverzeichnis .....	44
10. Publikationsliste .....	50
10.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor .....	50
10.2 Originalarbeiten als Koautor .....	51
10.3 Kasuistiken und Case Reports .....	53
10.4 Übersichtsartikel und Reviews .....	54
10.5 Sonstige Veröffentlichungen .....	54
11. Danksagung .....	55
12. Anhang – Publikationen zu dieser Habilitationsschrift .....	56

## 1. Abkürzungsverzeichnis

---

BGS98	Bundesgesundheits surveys 1998
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin Inhibitor
CNI-frei	Calcineurin Inhibitor freie Therapie
CrCl	Kreatininclearance
ISHLT	International society for heart and lung transplantation
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTor Inhibitor	mammalian Target of Rapamycin Inhibitor
OCT	optische Kohärenztomographie
PTLD	Posttransplantation lymphoproliferative disorder
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TVP <sup>IH</sup>	Transplantatvaskulopathie in der optischen Kohärenztomographie diagnostiziert, mit einer Intimadicke > 0,3 mm
TVP	Transplantatvaskulopathie
USA	United States of America
ZAP-Fragebogen	Fragebogen zur Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung – Qualität aus Patientenperspektive
z.B.	zum Beispiel

## 2. Gender-Disclaimer

---

Zur besseren Lesbarkeit dieser Habilitationsschrift, wird in der Arbeit darauf verzichtet, bei Personenbezeichnungen sowohl die weibliche als auch die männliche und diverse Form zu nennen. Das generische Maskulinum adressiert gleichermaßen weibliche, männliche und diverse Personen.

## 3. Einleitung

---

Die pädiatrische Herztransplantation ist eine etablierte Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz (Reinhardt 2019). Jährlich erfolgen weltweit in etwa 700 pädiatrische Herztransplantationen, in Deutschland sind es laut Eurotransplant jährlich knapp 30-40 (Rossano et al. 2019; Foundation). Die Grunderkrankungen, die eine Herztransplantation erforderlich machen, unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Alter des Empfängers und der Region der Transplantation und damit der Verfügbarkeit von Spenderorganen. Während in den USA der komplexe angeborene Herzfehler mit über 40 % die häufigste Ursache darstellt, werden in Europa lediglich knapp 20 % der Patienten auf Grund dieser Diagnose transplantiert. Dagegen erfolgt in Europa bei über 55 % der Patienten eine pädiatrische Herztransplantation auf Grund einer dilatativen Kardiomyopathie (Rossano et al. 2019; D'Addese et al. 2019). Laut ISHLT werden Kleinkinder meist auf Grund eines angeborenen Herzfehlers (57 %) und ältere Kinder eher auf Grund einer Kardiomyopathie transplantiert (Rossano et al. 2019). Während bei den ein- bis zehnjährigen Patienten nur 43 % unter einer Kardiomyopathie leiden, ist diese bei 53 % der Patienten zwischen elf und 17 Jahren die Ursache der Herztransplantation (Rossano et al. 2019).

In den letzten Jahrzehnten konnte die Prognose nach pädiatrischer Herztransplantation durch die Optimierung der Operationsmethode, der intensivmedizinischen Betreuung, der medikamentösen Therapie und der Nachsorge deutlich verbessert werden.

Während Patienten, die zwischen 1982-1991 herztransplantiert wurden, nur eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 60,58 % hatten, liegt die aktuelle 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 83,35 % (Rossano et al. 2019). Auch die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit hat sich stetig verbessert und beträgt laut ISHLT-Daten im Durchschnitt derzeit 18 Jahre (Rossano et al. 2019). In Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation reicht sie von 14,3 bis 24,5 Jahre (11-17 Jahre: 14,3 Jahre; < 1 Jahr: 24,3 Jahre) (Rossano et al. 2019). Analysiert man den Verlauf anhand der Kaplan-Meier-Kurven, ist ersichtlich, dass die Verbesserung der Prognose vor allem auf einer deutlichen Reduktion der Sterblichkeit im ersten Jahr nach Transplantation beruht (Rossano et al. 2019).

Die Langzeitkomplikationen, die danach die Morbidität und die Mortalität bestimmen, konnten leider noch nicht ausreichend optimiert werden. Zu den Langzeitproblemen nach pädiatrischer Herztransplantation zählen neben dem Transplantatversagen aufgrund von akuten Abstoßungen, vor allem die Transplantatvaskulopathie, chronische Abstoßungsreaktionen, Infektionen, Tumorerkrankungen und die Niereninsuffizienz (Rossano et al. 2019; Reinhardt 2019).

Um eine akute Abstoßung zu vermeiden ist weiterhin eine lebenslange Immunsuppression erforderlich. Einige der Langzeitprobleme sind jedoch Komplikationen der immunsuppressiven Therapie, wie die Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen und diverse Infektionen (Irving and Webber 2010; Stratta et al. 2005; Simmonds et al. 2009; Gajarski et al. 2011). Über die Jahre wurde daher auch die immunsuppressive Therapie angepasst. Laut ISHLT wurden zwischen 2010 und 2018 die meisten Patient nach pädiatrischer Herztransplantation mit Tacrolimus (89 %) und Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolsäure (MPA) (94 %) entlassen (Rossano et al. 2019). Ein Jahr nach Transplantation erhalten weiterhin in etwa vierfünftel der Patienten eine Kombination aus Tacrolimus und MMF oder MPA (Rossano et al. 2019).

Ziel dieser Habilitationsarbeit ist es daher, neue Therapieoptionen und diagnostische Methoden zu evaluieren, Vor- und Nachteile aufzuzeigen und dadurch die Langzeitprognose der Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation zu verbessern.

## 4. Immunsuppression

---

Das Ziel einer optimalen immunsuppressiven Therapie ist ein möglichst geringes Risiko für eine Abstoßungsreaktion bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen. Calcineurin Inhibitoren wie Tacrolimus und Cyclosporin A, Antimetabolite wie Azathioprin und Mycophenolsäure, sowie mTor Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus werden neben Glukokortikoiden als Standardimmunsuppressiva verwendet. International werden ein Jahr nach Transplantation die deutliche Mehrheit der erwachsenen Patienten mit Tacrolimus (91 %) und Mycophenolsäure (91 %) sowie Prednison (80 %) behandelt. Cyclosporin A (7 %), mTor Inhibitoren (9 %) und Azathioprin (3 %) werden dagegen nur selten verwendet (Khush et al. 2019). Auch bei den pädiatrischen Patienten werden ein Jahr nach Transplantation die mTor Inhibitoren laut internationaler Daten mit nur knapp 10 % selten verwendet (Rossano et al. 2019). Jedoch erhalten immerhin noch ca. 12 % der pädiatrischen Patienten Azathioprin. Glukokortikoide erhalten dagegen ein Jahr nach Transplantation noch ca. 59 % der pädiatrischen Patienten (Rossano et al. 2019).

Bei pädiatrischen Patienten ist es entscheidend, durch die Immunsuppression den normalen Wachstum- und Reifeprozess sowie das Heranwachsen der Patienten so gering wie möglich zu beeinflussen. Dies ist unter anderem ein Grund für die frühere Beendigung der Glukokortikoidtherapie bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Patienten, da diese das Größenwachstums langfristig negativ beeinflusst. Auf Grund der jahrzehntelangen Immunsuppression ist es außerdem essenziell, durch eine Optimierung der Immunsuppression die langfristigen Probleme wie Niereninsuffizienz, Transplantatvaskulopathie und Tumorerkrankung so gering wie möglich zu halten.

### 4.1 mTor Inhibitoren – Ihre Rolle in der pädiatrischen Herztransplantation

mTor Inhibitoren scheinen die oben genannten Langzeitprobleme positiv zu beeinflussen. Mehrere Studien konnten bei erwachsenen Patienten nach Herztransplantation eine Reduktion der Transplantatvaskulopathie (Eisen et al.



2003; Masetti et al. 2013; Lee et al. 2018; Mancini et al. 2003; Keogh et al. 2004; Watanabe et al. 2016) und auch eine Verbesserung der Nierenfunktion unter einer immunsuppressiven Therapie mit Everolimus nachweisen (Gullestad et al. 2010; Moro Lopez et al. 2009; Gustafsson et al. 2007; Snell et al. 2002). Gerade die frühe Umstellung auf eine Calcineurin Inhibitor-freie (CNI-freie) immunsuppressive Therapie mit Everolimus und MPA scheint eine Verbesserung der Nierenfunktion zu bewirken. Des Weiteren konnten mehrere Studien zeigen, dass Everolimus das Risiko für die Entwicklung einer Tumorerkrankung reduziert (Wang et al. 2016; Holdaas, De Simone, and Zuckermann 2016). All diese Studien untersuchten jedoch meist herztransplantierte erwachsene Patienten. Bezüglich des Einsatzes von Everolimus bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation gibt es bisher noch wenige Studien. Diese konnten zeigen, dass die Behandlung mit Everolimus bei pädiatrischen Patienten nach solider Organtransplantation sicher ist und Wachstum und Entwicklung nicht beeinflusst werden (Ganschow et al. 2013). Auch eine Verbesserung der Nierenfunktion konnte gerade unter CNI-freier Therapie bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation nachgewiesen werden, bei jedoch häufigen Nebenwirkungen (Behnke-Hall et al. 2011; Rosenthal et al. 2021).

#### 4.1.1 Everolimus – sichere Behandlung mit positivem Einfluss auf Nierenfunktion und Transplantatvaskulopathie?

##### Zugehörige Publikation

Grimm K, Lehner A, Fernandez Rodriguez S, Orban M, Fischer M, Rosenthal LL, Jakob A, Haas NA, Dalla Pozza R, Kozlik-Feldmann R, **Ulrich SM**.

Conversion to everolimus in pediatric heart transplant recipients is a safe treatment option with an impact on cardiac allograft vasculopathy and renal function.

Clin Transplant. 2021 Mar;35(3):e14191. doi: 10.1111/ctr.14191. Epub 2020 Dec 30  
IF 2,86

Um die Wirkung von Everolimus auf die Nierenfunktion und die Transplantatvaskulopathie nach pädiatrischer Herztransplantation genauer

beurteilen zu können und auch gerade mehr über den richtigen Zeitpunkt der Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Everolimus zu erfahren, erfolgte eine retrospektive Studie bei unseren Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 eine immunsuppressive Therapie mit Everolimus erhielten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen bei denen bis 31.12.2012 eine Umstellung auf Everolimus erfolgte. Patienten mit einer Einnahmedauer von unter zwei Wochen wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt konnten 36 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $11,2 \pm 6,2$  Jahren zum Zeitpunkt der Umstellung in die Studie eingeschlossen werden. Im Durchschnitt lag der Abstand zwischen Transplantation und Umstellung bei  $6,3 \pm 4,7$  Jahren. Der Beobachtungszeitraum nach Umstellung auf Everolimus betrug sechs Monaten bis vier Jahren.

Die Umstellung auf eine immunsuppressive Therapie mit Everolimus erfolgte unter regelmäßigen Kontrollen der Blutspiegel. Außerdem wurde die zusätzliche Medikation mit dem Antimetaboliten MMF oder MPA erst bei Nachweis eines Spiegels von Everolimus beendet. Auch die Reduktion des CNI-Spiegels erfolgte erst nach Spiegelnachweis von Everolimus. Im Durchschnitt lag der Everolimus Zielspiegel bei einer CNI-basierenden immunsuppressiven Therapie bei 4-6 ng/ml, beziehungsweise bei 5-8 ng/ml im Fall einer CNI-freien Therapie.

Die Gründe für eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie waren in absteigender Reihenfolge der Nachweis einer Transplantatvaskulopathie (n=12), Niereninsuffizienz (n=6), Durchfall (n=5), Diabetes (n=3), Posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) (n=3), mehrere Ursachen (n=3), Blutbildveränderungen (n=2), Colitis (n=1) sowie die aktuelle Studienlage (n=1).

Durch die Umstellung auf eine immunsuppressive Therapie mit Everolimus konnte eine Reduktion des durchschnittlichen Tacrolimusspiegels von  $7,5 \pm 1,5$  ng/ml auf durchschnittlich  $5,2 \pm 2,3$  ng/ml sechs Monate und auf  $5,4 \pm 1,0$  ng/ml ein Jahr nach Umstellung erzielt werden. Auch der durchschnittliche Spiegel von Cyclosporin A sank von  $79,2 \pm 0,8$  ng/ml auf durchschnittlich  $44,5 \pm 5,8$  ng/ml sechs Monate und auf  $42,0 \pm 0,3$  ng/ml ein Jahr nach Umstellung.

Nach Umstellung der Immunsuppression kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kreatininclearance (CrCl), welcher über 24 Monate nachgewiesen werden konnte.

Neun Patienten wurden unter anderem wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion umgestellt. Die Analyse dieser Patienten zeigte nach sechs Monaten eine stabile Kreatininclearance (CrCl bei Umstellung  $69,92 \pm 22,91$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, CrCl mit sechs Monaten  $69,20 \pm 20,65$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sowie einen leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg nach 12 (CrCl  $73,21 \pm 20,72$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und 24 Monaten (CrCl  $70,91 \pm 13,51$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie, diagnostiziert mittels einer intravaskulären Untersuchung der Koronarien, intravaskulärer Ultraschall (IVUS) oder optische Kohärenztomographie (OCT), konnte bei neun von 36 Patienten im Verlauf untersucht werden. Vier Patienten zeigten hierbei einen stabilen Befund, drei Patienten eine Verbesserung, ein Patient eine Verschlechterung der Transplantatvaskulopathie (TVP) und ein Patient eine neu aufgetretene TVP.

Im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 48 Monaten (im Durchschnitt 14,9 Monate) trat bei keinem der Patienten eine akute Abstoßungsreaktion auf. Auch die Patienten mit CNI-freier Therapie zeigten keine Abstoßungsreaktion. Eine Infektion oder Reaktivierung des Cytomegalievirus konnte bei keinem der Patienten in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 13,2 Monaten nachgewiesen werden.

Vor Umstellung auf Everolimus wurden 193 Nebenwirkungen erfasst, nach Umstellung waren es nur noch 99. Fast ein Drittel der Patienten brach jedoch die Therapie mit Everolimus ab. Ursachen hierfür waren in absteigender Reihenfolge Neurodermitis, Blutbildveränderungen, Aphten und gastrointestinale Beschwerden. 78 % dieser Patienten versuchten im Verlauf ein weiteres Mal Everolimus. Bei dem 2. Versuch hatten 70 % der Patienten keine Probleme und konnten die Therapie fortführen.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine Immunsuppression mit Everolimus auch bei Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation eine sichere Therapiemöglichkeit darstellt. Das Risiko für eine Abstoßungsreaktion oder eine CMV-Infektion wurde nicht erhöht. Des Weiteren hat sich die Nierenfunktion über 24 Monate signifikant verbessert. Auch auf die Transplantatvaskulopathie scheint die Therapie mit Everolimus einen positiven Einfluss zu haben.

#### 4.1.2 Everolimus – Mögliche Ursachen für erhöhte Spiegel

##### Zugehörige Publikation:

**Kohler SM**, Birnbaum J, Fuchs AT, Engmann R, Netz H, Kozlik-Feldmann R. Elevated everolimus levels during severe diarrhea in two children after heart transplantation. Transplantation. 2013 Oct 27;96(8):e62

IF 3,78

Um die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie so gering wie möglich zu halten, ist es wichtig, deutliche Spiegelspitzen z.B. durch Wechselwirkungen mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln zu vermeiden. Aber auch Durchfälle können, z.B. bei Tacrolimus, zu teilweise massiv erhöhten Spiegel führen (Teisseyre et al. 2003; Asano, Nishimoto, and Hayakawa 2004; Hochleitner et al. 2001). Um die Auswirkung von Durchfällen des mTor Inhibitors Everolimus auf die Blutspiegel zu beurteilen, analysierten wir den Verlauf der Everolimuspiegel sowie der Dosierung bei zwei Patienten mit ausgeprägten kurzzeitigen Durchfallepisoden.

Ein 3,5-jähriges Mädchen mit Herztransplantation 2010 hatte eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus (Zielspiegel 6 ng/ml) und Everolimus (Zielspiegel 4-5 ng/ml). Eine Woche vor der Durchfallepisode waren die beiden Spiegel an der unteren Grenze mit Tacrolimus 5,2 ng/ml und Everolimus 2,9 ng/ml. Die Tagesdosis von Tacrolimus betrug zu diesem Zeitpunkt 3,0 mg und die von Everolimus 2,5 mg. Im Rahmen der folgenden Durchfallepisode war eine stationäre Aufnahme bei Dehydratation erforderlich. Hier zeigte sich ein massiver Spiegelanstieg von Tacrolimus auf 21,6 ng/ml und von Everolimus auf 13,4 ng/ml. Die Immunsuppression wurde daraufhin für zwei Tage pausiert und anschließend in niedrigerer Dosierung fortgeführt. Unter dieser reduzierten Dosis mit Tacrolimus 2,0 mg und Everolimus 1,5 mg lagen die Spiegel nach zehn Tagen wieder im Zielbereich. Auch über die folgenden acht Monate waren die Blutspiegel unter dieser reduzierten Dosis im Zielbereich.

Ein 13-jähriger Junge hatte 13 Jahre nach der Herztransplantation eine immunsuppressive Therapie mit MPA und Everolimus (Zielspiegel 5-8 ng/ml). Unter

einer Tagesdosis von 4,75 mg lag der Everolimusspiegel regelmäßig im Zielbereich. Im Rahmen einer Durchfallepisode stieg der Spiegel auf 15,6 ng/ml an. Unter Dosisreduktion auf 4,25 mg normalisierte sich der Spiegel innerhalb einer Woche. Auch bei diesem Patienten war erst knapp ein Jahr nach der Durchfallepisode wieder die Ausgangsdosis von 4,75 mg zum Erreichen des Zielspiegels erforderlich. Bei beiden Patienten konnte eine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten als Ursache für die erhöhten Spiegel ausgeschlossen werden. Wir konnten zeigen, dass es auch unter Everolimus im Rahmen von Durchfallepisoden zu einem deutlichen Spiegelanstieg kommen kann. In diesem Rahmen kann eine Dosisreduktion für mehrere Monate erforderlich sein.

#### 4.2 Tacrolimus – einmal täglich, eine mögliche Alternative?

Zusätzlich zu den mTor Inhibitoren stellt ein neues Galenikum von Tacrolimus, welches nur einmal täglich verabreicht werden muss (Retard-Form), auch eine weitere neuere Therapiealternative dar, die die Probleme der Langzeitimmunsuppression verbessern könnte. Neben den oben beschriebenen Langzeitproblemen wie unter anderem Niereninsuffizienz und Transplantatvaskulopathie kann gerade bei Heranwachsenden die Non-Adhärenz die Langzeitprognose deutlich verschlechtern. Bei pädiatrischen Patienten nach Nierentransplantation konnte z.B. ein Zusammenhang zwischen Non-Adhärenz und dem Risiko eines Transplantatversagens nachgewiesen werden (Chisholm-Burns et al. 2009). Auch bei 27 herztransplantierten Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen 15 und 31 Jahren war bei über der Hälfte eine Non-Adhärenz in Bezug auf die Medikamenteneinnahme nachweisbar (Stilley et al. 2006). Bei erwachsenen Patienten konnten Studien bereits bestätigen, dass ein Wechsel von Tacrolimus zweimal täglich auf Tacrolimus einmal täglich die Adhärenz in Bezug auf die Medikamenteneinnahme steigert (Eberlin, Otto, and Krämer 2013; Valente et al. 2013). Außerdem konnten Valente et al. bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation unter Tacrolimus einmal täglich eine Verbesserung der Nierenfunktion nachweisen (Valente et al. 2013). Bei pädiatrischen Patienten gibt es bisher wenige Studien zu diesem neuen Galenikum. Quintero et al. zeigten, dass

eine Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich nach Lebertransplantation bei pädiatrischen Patienten möglich und sicher ist und anscheinend auch die Nierenfunktion verbessert, jedoch eine Dosissteigerung zum Erreichen der gleichen Zielspiegel erforderlich ist (Quintero et al. 2018). Auch bei nierentransplantierten pädiatrischen Patienten scheint eine Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich eine sichere Alternative zu Tacrolimus zweimal täglich darzustellen (Pape, Heidotting, and Ahlenstiel 2011; Rubik et al. 2019). Über Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation gab es aber bisher unzureichende Daten. Selbst bei der Phase 2, open label Studie waren neben 48 Nierentransplantierten und 29 Lebertransplantierten nur zwei herztransplantierte pädiatrische Patienten eingeschlossen (Rubik et al. 2019).

Zugehörige Publikation:

Paintner P, Lehner A, Riley R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R, Rosenthal L, Orban M, Jakob A, Haas N, **Ulrich SM**

Comparison of the Prolonged- and Immediate-Release Tacrolimus Capsule Formulation: The Patient's View and Medication Satisfaction of Patients After Pediatric Heart Transplantation  
Transplant Proc. 2023 Sep;55(7):1656-1663. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.05.024. Epub 2023 Jul 10.

IF 0,9

Im Rahmen einer retrospektiven Studie untersuchten wir daher die Änderung der Adhärenz sowie das Nebenwirkungsprofil der Kinder bis jungen Erwachsenen mit pädiatrischer Herztransplantation unter Therapie mit Tacrolimus einmal täglich im Vergleich zu Tacrolimus zweimal täglich. Für die Beurteilung der Adhärenz erhielten die Patienten vor und nach Umstellung einen Fragebogen, der neben der Medikamenteneinnahme auch die subjektive Zufriedenheit mit dem Medikament und die Nebenwirkungen abfragte.

38 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $8,8 \pm 5,8$  Jahren bei Transplantation unter immunsuppressiver Therapie mit Tacrolimus einmal täglich wurden bei der Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich waren die Patienten im Durchschnitt  $15,3 \pm 5,5$  Jahre alt. Die

Umstellung der Patienten auf die retardierte Tacrolimus Form erfolgte auf Grund von Adhärenz-Problemen oder Nebenwirkungen.

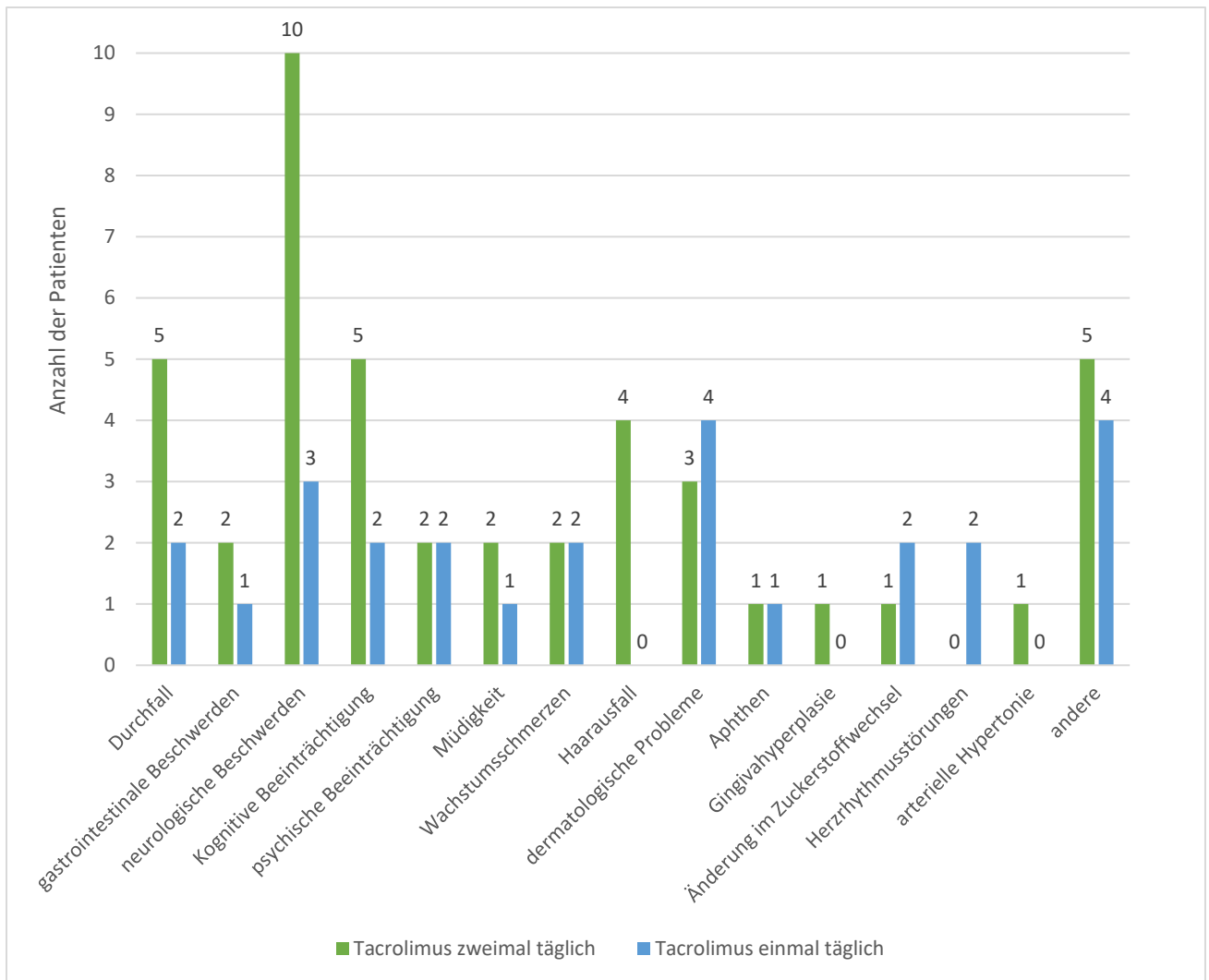
Sowohl unter der normalen Tacrolimus Form als auch unter der retardierten Form vergaßen fünf Patienten innerhalb der letzten drei Monate mindestens eine Gabe, so dass hier keine Änderung der Adhärenz nachgewiesen werden konnte.

Mit der normalen Tacrolimus Form fühlten sich 94,3 % der Patienten sicher, im Vergleich zu 100 % unter der retardierten Tacrolimus Form. Auch die Patientenzufriedenheit war mit 92 % im Vergleich zu 82 % unter Tacrolimus einmal täglich deutlich höher. In Bezug auf den Gesundheitsstatus bestand beim Vergleich der beiden Tacrolimus Formen kein Unterschied in der Einschränkung der täglichen Routine. Unter Tacrolimus zweimal täglich fühlten sich die Patienten etwas mehr auf Grund von physischen und mentalen Problemen in ihrem sozialen Leben eingeschränkt. Dagegen gaben mehr Patienten unter Tacrolimus einmal täglich an, dass sie sich ängstlich, müde und traurig fühlten. Gleichzeitig fühlten sich aber auch mehr Patienten kraftvoll unter Tacrolimus einmal täglich im Vergleich zu Tacrolimus zweimal täglich.

Die Patienten selbst hatten den Eindruck unter der retardierten Tacrolimus Form einen stabileren Spiegel zu haben. Dieser Eindruck konnte mit den Blutwerten jedoch nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich keine Änderung in der Spiegelstabilität, jeweils unter Berücksichtigung der letzten 6 Spiegel.

Die Nebenwirkungen waren unter der retardierten Tacrolimus Form signifikant seltener im Vergleich zu der normalen Tacrolimus Form. Lediglich elf Patienten beklagten Nebenwirkungen unter Tacrolimus einmal täglich, wohingegen 20 Patienten diese bei Tacrolimus zweimal täglich beklagten ( $p=0,013$ ). Eine Auflistung der Nebenwirkungen zeigt Abbildung 1.

Zusammengefasst konnten wir keinen Unterschied in der Adhärenz der Patienten vor und nach Umstellung auf Tacrolimus einmal täglich feststellen. Jedoch war die Patientenzufriedenheit unter Tacrolimus einmal täglich höher und die Anzahl der subjektiven Nebenwirkungen unter Tacrolimus einmal täglich deutlich geringer.



**Abbildung 1**

Nebenwirkungen unter Tacrolimus einmal täglich im Vergleich zu Tacrolimus zweimal täglich  
(in Anlehnung an Paintner et al. 2023)

### 4.3 Immuntoleranz als Basis für eine individualisierte Immunsuppression?

Obwohl die neueren Immunsuppressiva teilweise ein geringeres Nebenwirkungsprofil haben oder sich positiv auf die Nierenfunktion oder die Transplantatvaskulopathie auswirken, wäre es wünschenswert, die immunsuppressive Therapie mehr nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten anpassen zu können, um sowohl Nebenwirkungen als auch Abstoßungsreaktionen zu verringern. Bisher richtet sich die Dosierung der Immunsuppressiva nach allgemein gültigen Zielspiegeln. Eine individuelle



immunsuppressive Therapie könnte durch eine Messung der Aktivität des Immunsystems des einzelnen Patienten ermöglicht werden. Eine darauf angepasste immunsuppressive Therapie würde das Risiko für eine Abstoßungsreaktion minimieren und auch das Risiko für medikamenteninduzierte Nebenwirkungen so gering wie möglich halten. Selbst ein Absetzen von Teilen oder von der gesamten immunsuppressiven Therapie wäre eventuell bei einzelnen Patienten denkbar. So gibt es Hinweise, dass einzelne Patienten eine sogenannte „operational tolerance“ entwickeln. Zum Beispiel berichteten Kawai et al., dass bei vier von zehn Patienten mit Nierentransplantation und gleichzeitiger Knochenmarkstransplantation nach anfänglicher Konditionierung und anschließender Therapie mit Calcineurin Inhibitoren und Rituximab ein dauerhaftes Absetzen der immunsuppressiven Therapie möglich war (Kawai et al. 2014). 4,5 – 11,4 Jahre nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie zeigten diese Patienten weiterhin eine stabile Nierenfunktion ohne Hinweis auf eine chronische Abstoßungsreaktion (Kawai et al. 2014). Auch eine weitere klinische Studie mit acht Patienten mit kombinierter Knochenmarks- und Nierentransplantation zeigte, dass in Abhängigkeit von der Konditionierung bei diesen Patienten ein gutes Transplantatüberleben der Niere ohne dauerhafte Immunsuppression möglich ist (Lee et al. 2020). Neben den nierentransplantierten Patienten gibt es auch bei lebertransplantierten Patienten Berichte der Entwicklung einer „operational tolerance“, hier auch unter konventioneller Immunsuppression (Bohne et al. 2012).

Sowohl bei Patienten nach pädiatrischer ABO-inkompatibler Lebertransplantation als auch bei Patienten nach pädiatrischer ABO-inkompatibler Herztransplantation konnten eine sogenannte B-Zelltoleranz gegen donorspezifische Blutgruppenantigene nachgewiesen werden (Ohdan et al. 2007; Fan et al. 2004). Ob eine vorübergehende Exposition gegenüber Spenderantigenen eine permanente Immuntoleranz hervorrufen kann, ist jedoch noch unklar.

#### Zugehörige Publikation:

**Kohler S**, Engmann R, Birnbaum J, Fuchs A, Kaczmarek I, Netz H, Kozlik-Feldmann R. ABO-compatible retransplantation after ABO-incompatible infant heart transplantation: absence of donor specific isohemagglutinins.

Am J Transplant. 2014 Dec;14(12):2903-5.

IF 5,68

Wir untersuchten einen Fall mit Hinweis auf eine permanente B-Zelltoleranz trotz nur vorübergehender Antigenpräsentation. Bei dieser Patientin waren auch vier Jahre nach ABO-kompatibler Retransplantation nach anfänglicher ABO-inkompatibler Transplantation weiterhin nur minimale Isoagglutinintiter gegen die Blutgruppe A (Blutgruppe des ersten Spenderherzens) (max. anti-A1 und anti-A2 1:4) bei normalem Isoagglutinintiter gegen die dritte Blutgruppe (B) (max. 1:512) nachweisbar.

Die Patientin mit Blutgruppe 0 wurde bei hypoplastischem Linksherzsyndrom mit Endokardfibroelastose im Alter von sieben Monaten ABO-inkompatibel transplantiert (Spender Blutgruppe A). Im weiteren Verlauf entwickelte sie eine hypertrophe Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion. Trotz medikamentöser und chirurgischer Therapieversuche war beinahe sechs Jahre nach der ABO-inkompatiblen Herztransplantation eine erneute Transplantation erforderlich. Da die Patientin bereits seit der Wartezeit zur ersten Transplantation dialysepflichtig war, entschied man sich für eine kombinierte, ABO-kompatible Herz-Nieren-Transplantation (Blutgruppe 0).

Vor der ABO-inkompatiblen Herztransplantation waren beide Isoagglutinintiter (anti-A und anti-B) bei 1 : 4. Neben eines dreimaligen Blutaustauschen während der Transplantation erhielt das Mädchen eine Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin und eine Einzeldosis Daclizumab. Die weitere immunsuppressive Therapie bestand aus Tacrolimus, MPA und Cortison. Das letzte Medikament konnte nach sechs Monaten beendet werden. Auf Grund von Nebenwirkungen waren mehrere Wechsel der Immunsuppression erforderlich. Schließlich erfolgte eine Behandlung mit Tacrolimus und Azathioprin. Auch nach der ABO-kompatiblen Retransplantation konnte diese Therapie zusammen mit Cortison fortgeführt werden. Eine erneute Induktionstherapie war nicht erforderlich. Während der gesamten Zeit nach Transplantation war nur ein minimaler Anti-A Isoagglutinintiter nachweisbar, bei normalem Anti-B Isoagglutinintiter. Dieser Fall zeigt, dass, anders als bisher in Tiermodellen beschrieben (Hamano et al.

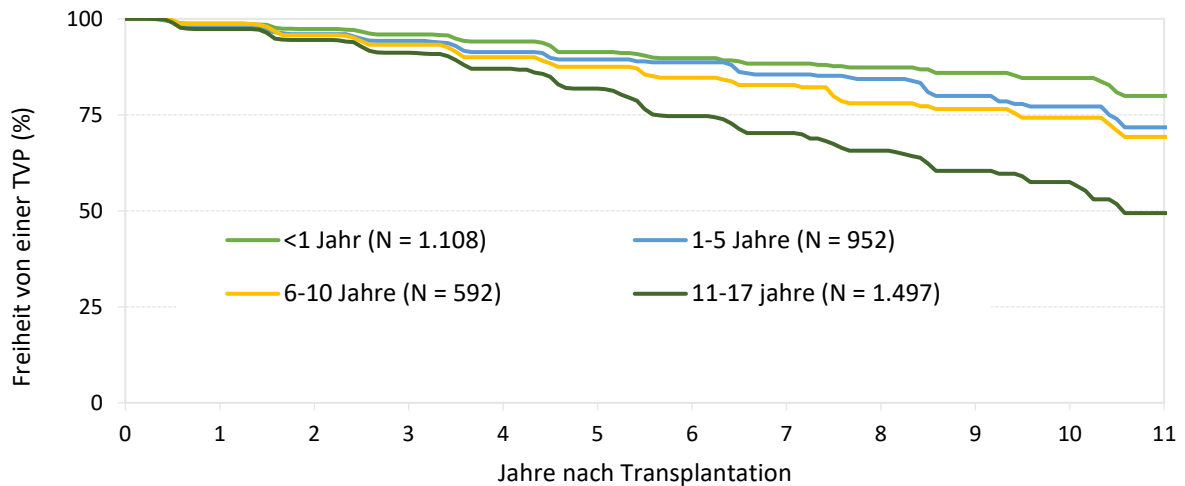
1996; Morecki et al. 1987), auch eine kurzfristige Antigenpräsentation permanent niedrige donorspezifische Isoagglutinine, eventuell als Zeichen einer induzierten B-Zell Toleranz, hervorrufen kann.

## 5. Transplantatvaskulopathie

---

Die Transplantatvaskulopathie, eine fortschreitende konzentrische Lumeneinengung der Herzkranzgefäße durch Proliferation der Intima mit Verdickung der Media (Schumacher, Gajarski, and Urschel 2012), tritt laut internationaler Daten bei knapp 30 % der pädiatrischen Patienten zehn Jahre nach Herztransplantation auf (Rossano et al. 2019). Zusätzlich scheint das Alter bei Transplantation das Risiko für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie zu beeinflussen. Patienten, die im Säuglingsalter transplantiert wurden, entwickeln nur in 15 % der Fälle innerhalb von zehn Jahren nach Transplantation eine Transplantatvaskulopathie. Bei Patienten, die in einem Alter von 11-17 Jahren transplantiert wurden, liegt das Risiko dagegen bei 43 % (Abbildung 2) (Rossano et al. 2019).

Die Pathogenese ist multifaktoriell, so tragen sowohl vermehrte Abstoßungsreaktionen, CMV-Infektionen als auch metabolische Veränderungen, wie Diabetes oder Hypercholesterinämie zur Entstehung einer Transplantatvaskulopathie bei (Schumacher, Gajarski, and Urschel 2012). Auf Grund der initialen Denervation des Transplantates ist eine Transplantatvaskulopathie auch bei bedeutsamen Stenosen sehr lange Zeit asymptomatisch, jedoch scheint man die Progression der Transplantatvaskulopathie nur in frühen Stadien verhindern zu können (Schmauss and Weis 2008). Der Goldstandard zur Diagnosestellung der Transplantatvaskulopathie ist bisher die Koronarangiographie (Badano et al. 2015).



## Abbildung 2

Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie in Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation

(in Anlehnung an Rossano et al. 2019; Khush et al. 2019)

TVP = Transplantatvaskulopathie

Mit Hilfe dieser relativ groben optischen Methode ist jedoch die Diagnosestellung einer frühen Transplantatvaskulopathie, ohne Gefäßabbrüche oder Lumeneinengungen, sondern lediglich mit einer Proliferation der Intima und teilweise einem Verlust der typischen 3-Schichtung der Gefäßwand, schwierig bis fast unmöglich (Badano et al. 2015). Eine genauere Darstellung der Gefäßwand ermöglichen intravaskuläre Bildgebungen wie der intravaskuläre Ultraschall oder die optische Kohärenztomographie (OCT) (Payne, Hage, and Acharya 2016). Beide Untersuchungen werden mehr und mehr bei erwachsenen und inzwischen auch bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation eingesetzt (Bedanova et al. 2016; Sato et al. 2016; Logani et al. 2011; Guddeti et al. 2015; Velleca et al. 2023). OCT ermöglicht eine genaue Beurteilung der 3-schichtigen Gefäßwand auf Grund der hohen axialen (10-20  $\mu\text{m}$ ) und der hohen lateralen (25-40  $\mu\text{m}$ ) Auflösung (Abbildung 3) (Terashima, Kaneda, and Suzuki 2012; Regar et al. 2011; Karanasos et al. 2012). Bei pädiatrischen Patienten gibt es bisher wenige Berichte zum Einsatz von OCT (Dionne et al. 2015; Harris et al. 2014; Greenway, Hosking, and Harris 2014), so dass wir im Rahmen einer retrospektiven Studie die Ergebnisse sowie das Risiko einer

OCT-Untersuchung, welche bei uns routinemäßig durchgeführt wird, nach pädiatrischer Herztransplantation untersuchten (Ulrich et al. 2017). Außerdem verglichen wir die mittels OCT-Untersuchung diagnostizierte Intimahyperplasie bei Patienten nach pädiatrischer und erwachsener Herztransplantation, um mehr über die zeitliche Entwicklung und die Risikofaktoren der Intimahyperplasie zu erfahren (Orban et al. 2021; Orban et al. 2022).

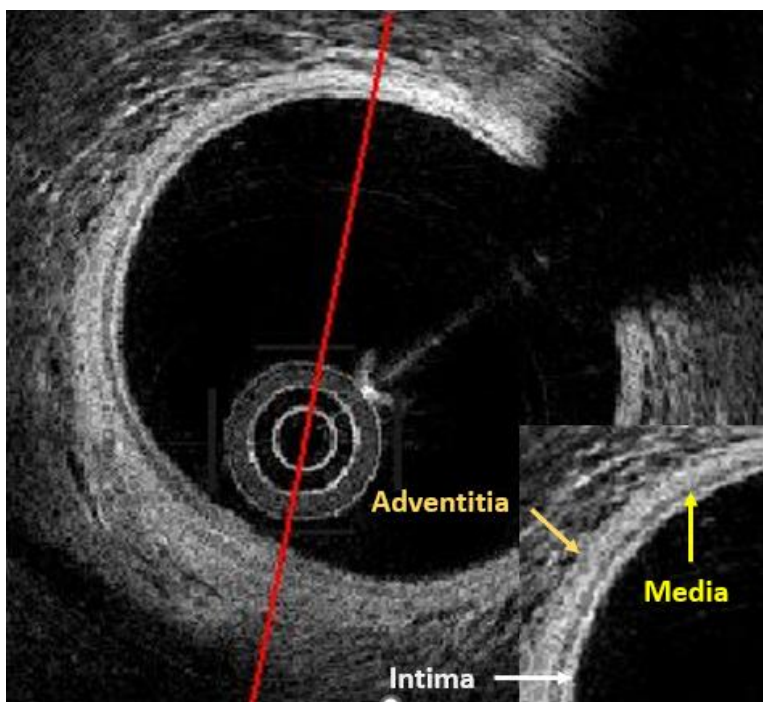


Abbildung 3:

Optische Kohärenztomographie eines Herzkranzgefäßes mit genauer Darstellung der typischen 3-Schichtung der Gefäßwand

(in Anlehnung an Ulrich et al. 2017)

## 5.1 Optische Kohärenztomographie - eine sichere Untersuchungsmethode?

### Zugehörige Publikation:

**Ulrich SM**, Lehner A, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, Schramm R, Dalla Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R.

Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients.

Int J Cardiol. 2017 Feb 1;228:205-208.

IF 4,03

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von allen OCT-Untersuchungen bei HTx-Patienten von unserer Abteilung zwischen Juni 2013 und März 2016. Die OCT-Untersuchungen wurden entsprechend den Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe für OCT Standardisierung und Validierung durchgeführt (Tearney et al. 2012). Insgesamt konnten 50 OCT-Untersuchungen von 37 Patienten eingeschlossen werden. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen vier und 29 Jahren alt (mittleres Alter 15,7 Jahre), zwei Drittel der Patienten waren unter 18 Jahre. Weitere Angaben zu den Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:**

**Patientendaten**

<b>Anzahl der Patienten</b>	N = 37
<b>Geschlecht</b>	Weiblich: 17 Männlich: 20
<b>Größe bei OCT</b>	Durchschnittlich 158,6 cm (109 – 188 cm)
<b>Gewicht bei OCT</b>	durchschnittlich 50,86 kg (15 – 88 kg)
<b>Alter bei OCT</b>	durchschnittlich 15,7 Jahre (4 – 29 Jahre)
<b>Abstand zwischen HTx und OCT</b>	Durchschnittlich 6,9 Jahre (4 Wochen – 21 Jahre)
<b>Alter bei HTx</b>	Durchschnittlich 7,5 Jahre (2 Wochen – 18 Jahre)
<b>Ursachen der HTx</b>	Kardiomyopathie n = 32 Angeborener Herzfehler n = 4 Kawasaki Syndrom n = 1

OCT: optische Kohärenztomographie, HTx: Herztransplantation

(In Anlehnung an Ulrich et al. 2017)

Während den Untersuchungen gab es keine ernsten Komplikationen. Lediglich bei einem Patienten trat direkt nach dem Rückzug des Katheters ein Koronarspasmus auf. Durch sofortige intrakoronare Gabe von Nitroglycerin konnte der Spasmus jedoch ohne Folgen gelöst werden. Zeichen einer Ischämie traten bei keinem Patienten auf. Auch Blutungskomplikationen, größere Hämatome oder gar Perforationen der Gefäße wurden nicht beschrieben. Kein Patient zeigte

postinterventionell Zeichen für eine eingeschränkte Nierenfunktion, so dass keine zusätzliche Volumengabe erforderlich war. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit der gesamten diagnostischen Herzkatheteruntersuchung betrug 14,2 Minuten (0,4 - 41,1 Minuten). Die durchschnittliche Strahlendosis lag bei 1176,3 cGy\*cm<sup>2</sup> (278,3 bis 3553 cGy\*cm<sup>2</sup>). Die Befunde der OCT-Untersuchung wurden entsprechend der Stanford Klassifikation (Zakliczynski et al. 2005) für IVUS eingeteilt und mit der Koronarangiographie verglichen. Abbildung 4 zeigt Beispiele für OCT-Befunde mit unterschiedlich starker Ausprägung der Transplantatvaskulopathie.

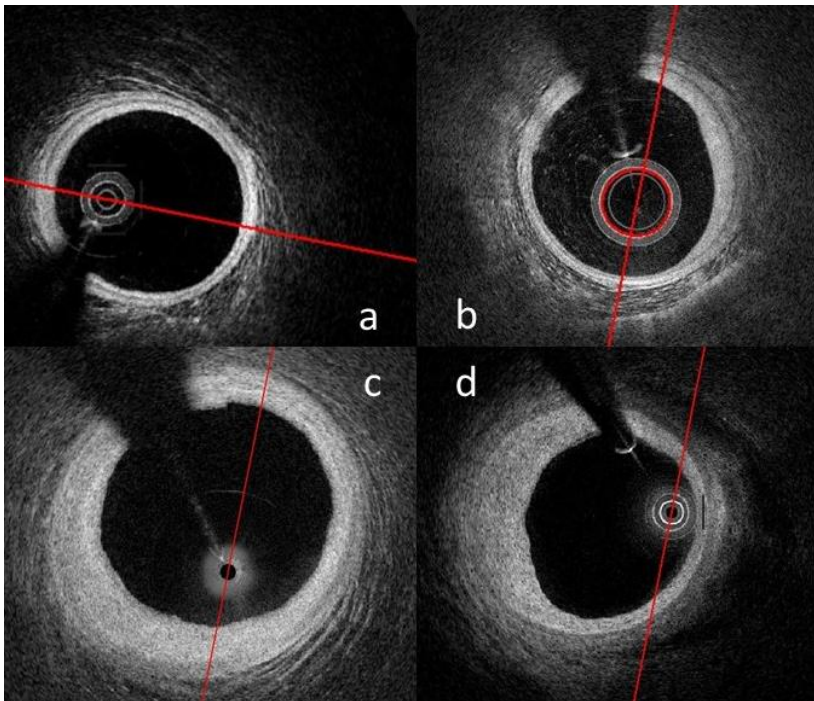


Abbildung 4

Befunde der optischen Kohärenztomographie – von normal bis hoch pathologisch

- a) Normalbefund
- b) Intimahyperplasie Stanford II
- c) hochgradige Intimahyperplasie Stanford III fast zirkulär
- d) hochgradige einseitige Intimahyperplasie Stanford III

(in Anlehnung an Ulrich et al. 2017)

Während lediglich vier der 50 OCT-Untersuchungen keinerlei Veränderungen der Herzkranzgefäße zeigten, war die alleinige makroskopische Koronarangiographie bei

32 Patienten unauffällig. Alle Patienten mit unauffälliger OCT-Untersuchung zeigten auch eine unauffällige Koronarangiographie. Auch alle Patienten mit massiven Veränderungen in der OCT-Untersuchung (Stanford IV) zeigten Veränderungen in der Koronarangiographie. Diese waren aber teilweise nur sehr milde ausgeprägt mit ISHLT 1°. Jedoch selbst bei sechs der 15 Patienten mit hochgradigen Veränderungen in der OCT-Untersuchung (Stanford III) war die Koronarangiographie unauffällig. Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass die optische Kohärenztomographie auch bei pädiatrischen Patienten eine sichere Methode zur Diagnostik der Transplantatvaskulopathie ist. Zusätzlich konnte die Überlegenheit der OCT-Untersuchung in Bezug auf die frühzeitige Diagnosestellung der Transplantatvaskulopathie im Vergleich zur Koronarangiographie bestätigt werden.

## 5.2 Intima Hyperplasie – Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern

### Zugehörige Publikation:

Orban M, **Ulrich S\***, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Schramm R, Tippmann K, Heinrich Rothweiler R, Strüven A, Lehner A, Braun D, Hausleiter J, Jakob A, Fischer M, Hagl C, Haas N, Massberg S, Mehilli J, Robert DP. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 1;328:227-234. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.025. Epub 2020 Dec 11.

IF 4,16

Inwiefern sich die Entwicklung der Intimahyperplasie bei Patienten in Abhängigkeit vom Alter sowie dem Abstand zur Transplantation unterscheidet ist unklar. Wir untersuchten daher die Ausprägung der Intimahyperplasie im OCT bei 24 Patienten nach pädiatrischer und 21 Patienten nach erwachsener Herztransplantation. Lediglich Patienten, bei denen die Transplantation maximal zehn Jahre zurücklag, wurden eingeschlossen. Es erfolgte ein Vergleich der Ausprägung der Intimahyperplasie bei Patienten mit bis zu fünf Jahren nach Transplantation und

---

\* geteilte Erstautorenschaft



Patienten mit mehr als fünf und maximal zehn Jahren nach Transplantation. Alle Daten wurden im Rahmen von Routinekontrollen erhoben und retrospektiv analysiert. Das Ziel der Studie war der Vergleich der koronaren Intima- und Mediadicke, sowie dem Intima/Media-Verhältnis von pädiatrischen und erwachsenen Patienten einerseits bis zu fünf Jahre nach Transplantation und andererseits mehr als fünf bis maximal zehn Jahre nach Transplantation.

Die optische Kohärenztomographie erfolgte unter Heparinisierung mit Kanülierung der A. femoralis und anschließender Intubation des Koronarostiums mit einem Führungskatheter (6 French). Der OCT-Katheter wurde hierüber so weit wie möglich distal in die zu untersuchende Koronararterie vorgeschoben. Anschließend erfolgte eine gleichzeitige Aufzeichnung der Koronarangiographie mit automatischem Rückzug des OCT-Katheters über eine Länge von sechs bis acht cm.

Die OCT-Daten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Die Analyse erfolgte mittels einer neuen Distanzmessungs-Methode.

Alle fünf mm wurde die Dicke von Intima, Media sowie das Intima/Media-Verhältnis in allen vier Quadranten der Koronararterie gemessen. Die Messung erfolgte stets im Bereich der ausgeprägtesten Intima bzw. Media mit gleichzeitig bester Abgrenzung zu den anderen Wandschichten. Quadranten mit fehlender Abgrenzung der Wandschichten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden auch Abschnitte, bei denen weniger als 25 % des Gefäßes, z.B. auf Grund von Artefakten und Seitästen, auswertbar waren, ausgeschlossen. Abbildung 5 zeigt ein Beispiel für eine Messung der Intima und Media bei einem auffälligen OCT-Abschnitt.

Entsprechend früheren Untersuchungen mit IVUS oder OCT wurde eine Intimadicke von  $> 0,3$  mm als pathologisch angesehen (McGovern et al. 2018; Cassar et al. 2013; Velican and Velican 1981; Nissen et al. 1991). Das Intima/Media-Verhältnis wurde ab einem Wert von größer eins als abnormal, im Sinne einer relativen Intimahyperplasie, gewertet (Khandhar et al. 2013; McGovern et al. 2018).

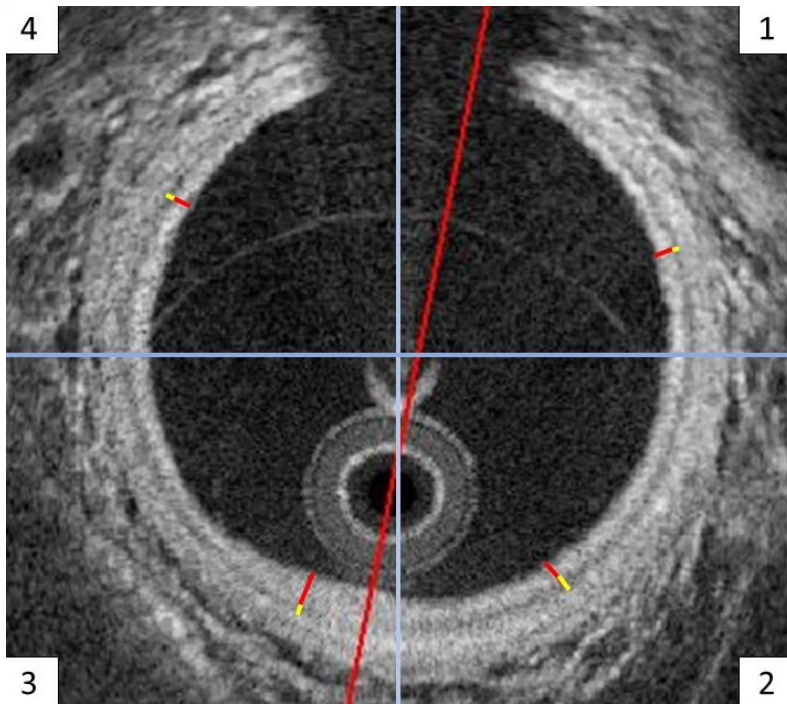


Abbildung 5

Analyse der optischen Kohärenztomographie nach einer neuen Distanz-Messungsmethode

Die Abbildung zeigt eine Beispielmessung bei einem auffälligen Abschnitt der optischen Kohärenztomographie. Mit Zahlen sind die vier Quadranten gekennzeichnet. Die Intimamessung ist in jedem Quadranten rot dargestellt und die Mediamesung gelb. Gerade die Intima im dritten Quadranten stellt sich verdickt dar.

Elf pädiatrische Patienten (P1) und zehn erwachsene Patienten (A1) waren maximal fünf Jahre nach HTx. Mehr als fünf bis maximal zehn Jahre nach HTx waren 13 pädiatrische (P2) und elf erwachsene Patienten (A2). Tabelle 2 zeigt die allgemeinen Patientendaten, die medikamentöse Therapie und das Risikoprofil für eine Transplantatvaskulopathie dieser Patienten.

In den Gruppen mit maximal fünf Jahre nach Transplantation gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die maximale und durchschnittliche Intima- oder Mediadicke. Das mittlere und das maximale Intima/Media-Verhältnis waren dagegen in der pädiatrischen Gruppe (P1) signifikant größer im Vergleich zu der erwachsenen Gruppe (A1).

**Tabelle 2**

Patientendaten, Ausprägung der Transplantatvaskulopathie in der Koronarangiographie, medikamentöse Therapie und kardiovaskuläre Risikofaktoren

	Gruppe P1 n = 11	Gruppe A1 n = 10	p – Wert P1 zu A1	Gruppe P2 n = 13	Gruppe A2 n = 11	p – Wert P2 zu A2
<b>Allgemeine Patientendaten</b>						
Abstand von HTx zu OCT	4,25 [3,63-4,74]	4,94 [3,78-5,09]	0,13	8,19 [6,42-9,24]	9,89 [8,55-10,04]	<b>0,02</b>
Alter bei HTX	10,24 [6,22-14,62]	49,31 [41,15-8,61]	<b>&lt;0,001</b>	4,50 [1,47-13,77]	45,29 [36,73-52,84]	<b>&lt;0,001</b>
Alter bei OCT	14,16 [9,30-18,87]	54,28 [44,68-63,26]	<b>&lt;0,001</b>	13,21 [8,76-20,89]	53,79 [44,56-62,27]	<b>&lt;0,001</b>
Frauen	72,7% (8)	10,0% (1)	<b>0,004</b>	46,2% (6)	18,2% (2)	0,15
<b>Grad der TVP in der Koronarangiographie nach ISHLT-Graduierung</b>						
TVP Grad 0	81,8% (9)	60,0% (6)	0,60	100% (13)	36,4% (4)	<b>0,01</b>
TVP Grad 1	0% (0)	20,0% (2)		0% (0)	36,4% (4)	
TVP Grad 2	0% (0)	10,0% (1)		0% (0)	18,2% (2)	
TVP Grad 3	0% (0)	0% (0)		0% (0)	9,1% (1)	
Z.n. Stent-Implantation <sup>1</sup>	18,2% (2)	10,0% (1)		0% (0)	0% (0)	
<b>Medikamentöse Therapie</b>						
Cortison	0% (0)	10% (1)	0,31	0% (0)	9,1% (1)	0,27
Tacrolimus	100% (11)	100% (10)	-	100% (13)	90,9% (10)	0,27
Cyclosporin A	0% (0)	0% (0)	-	0% (0)	0% (0)	-
Everolimus	90,9% (10)	0% (0)	<b>&lt;0,001</b>	76,9% (10)	18,2% (2)	<b>0,001</b>
Sirolimus	0% (0)	30,0% (3)	0,05	0% (0)	18,2% (2)	0,11
MMF/MPA	0% (0)	70,0% (7)	<b>0,001</b>	15,4% (2)	63,6% (7)	<b>0,02</b>
Statine	72,7% (8)	90,0% (9)	0,60	61,5% (8)	81,8% (9)	0,77
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>						
Arterielle Hypertonie	90,9% (10)	30% (3)	<b>0,004</b>	84,6% (11)	81,8% (9)	0,90
Diabetes mellitus, oral	9,1% (1)	20% (2)	0,70	7,7% (1)	9,1% (1)	0,90
Diabetes mellitus, Insulin	18,2% (2)	0% (0)	0,16	7,7% (1)	9,1% (1)	0,90
Dyslipidämie	36,4% (4)	30% (3)	0,78	23,1% (3)	54,5% (6)	0,11
Übergewicht <sup>2</sup>	9,1% (1)	50% (5)	<b>0,04</b>	15,4% (2)	45,5% (5)	0,11

(in Anlehnung an Orban et al. 2021)

Die Daten sind als Median mit Interquartilrange oder als Prozentwerte mit der genauen Anzahl der Patienten angegeben. Zeitangaben sind in Jahren angegeben.

HTx: Herztransplantation; OCT: optische Kohärenztomographie; TVP: Transplantatvaskulopathie; ISHLT: international society for heart and lung transplantation; Z.n.: Zustand nach; MMF: Mycophenolatmofetil; MPA: Mycophenolsäure; Diabetes mellitus, oral: Diabetes mellitus mit oraler Medikation; Diabetes mellitus, Insulin: Diabetes mellitus unter Insulintherapie

<sup>1</sup> Für Patienten mit Zustand nach Stentimplantation in eine Koronararterie gibt es keine Kategorie in der ISHLT-Graduierung für die Transplantatvaskulopathie. Daher haben wir diese Patienten aus der normalen Graduierung ausgeschlossen.

<sup>2</sup> Übergewicht wurde bei den erwachsenen Patienten mit einem Bodymaßindex  $>25 \text{ kg/m}^2$  und bei den pädiatrischen Patienten mit einem Bodymaßindex  $\geq 85$ . geschlechts- und altersspezifischen Perzentile definiert.

Bei den Patienten mit mehr als fünf Jahre und maximal zehn Jahre nach HTx waren die mittlere und maximale Intima- und Mediadicke in der erwachsenen Gruppe (A2) signifikant größer als in der pädiatrischen Gruppe (P2). Lediglich das mittlere und maximale Intima/Media-Verhältnis zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei den beiden erwachsenen Gruppen zeigte sich im Vergleich eine signifikant höhere mittlere und maximale Intimadicke sowie ein signifikant höheres mittleres und maximales Intima/Media-Verhältnis bei Gruppe A2. Bei den beiden pädiatrischen Gruppen fiel eine signifikant niedrigere mittlere und maximale Intimadicke der Gruppe P2 im Vergleich zur Gruppe P1 auf. Genauerem Einblick auf die Ergebnisse der OCT-Untersuchungen in Bezug auf Intimadicke und Intima/Media-Verhältnis gibt Tabelle 3.

Zusammengefasst zeigte sich bei den pädiatrischen Patienten schon frühzeitig (maximal fünf Jahre nach Transplantation) eine relative Intimahyperplasie (Intima/Media-Verhältnis über eins), mit einem signifikant höheren Intima/Media-Verhältnis im Vergleich zu den Patienten nach erwachsener Herztransplantation. Bei den Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation war das Intima/Media-Verhältnis bei Patienten maximal fünf Jahre nach Transplantation und über fünf bis maximal zehn Jahre nach Transplantation vergleichbar. Dagegen zeigten sich bei den Patienten nach erwachsener Herztransplantation eine deutliche Progression der

Intimahyperplasie mit signifikant höherer absoluter Intima Dicke sowie signifikant größeren Intima/Media-Werten bei Patienten mehr als fünf bis maximal zehn Jahre nach Transplantation im Vergleich zu Patienten maximal fünf Jahre nach Transplantation.

Tabelle 3

Werte der optischen Kohärenztomographie

	Gruppe P1	Gruppe A1	p-Wert P1 zu A1	Gruppe P2	Gruppe A2	p-Wert P2 zu A2
<b>Effektive Segmentlänge (mm)</b>	54,14±14,88	41,62±12,90	0,15	47,47±19,15	55,81±15,07	0,23
<b>Mittleres I/M</b>	1,84 [1,33-3,36]	1,19 [0,93-1,55]	<b>0,01</b>	2,10 [1,75-2,23]	1,80 [1,45-2,86]	0,96
<b>Minimales I/M</b>	0,56 [0,33-1,00]	0,57 [0,48-0,70]	0,81	0,53 [0,40-0,73]	0,71 [0,52-0,95]	0,15
<b>Maximales I/M</b>	5,41 [2,81-13,39]	2,30 [1,55-3,62]	<b>0,005</b>	5,09 [3,95-6,77]	3,79 [3,01-5,62]	0,21
<b>Mittlere Intimadicke</b>	0,11 [0,10-0,15]	0,09 [0,08-0,013]	0,28	0,08 [0,06-0,11]	0,21 [0,13-0,31]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Minimale Intimadicke</b>	0,03 [0,02-0,06]	0,05 [0,04-0,06]	0,15	0,04 [0,02-0,05]	0,07 [0,06-0,11]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Maximale Intimadicke</b>	0,28 [0,25-0,46]	0,16 [0,12-0,44]	0,11	0,16 [0,11-0,25]	0,40 [0,30-0,71]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mittlere Mediadicke</b>	0,07 [0,05-0,09]	0,08 [0,07-0,10]	0,15	0,05 [0,04-0,07]	0,11 [0,09-0,12]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Minimale Mediadicke</b>	0,02 [0,02-0,04]	0,06 [0,04-0,07]	<b>0,001</b>	0,02 [0,01-0,03]	0,06 [0,04-0,07]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Maximale Mediadicke</b>	0,14 [0,11-0,15]	0,13 [0,11-0,18]	0,92	0,11 [0,07-0,14]	0,17 [0,14-0,18]	<b>0,006</b>

(in Anlehnung an Orban et al. 2021)

Normalverteilte Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben, sonst sind die Werte als Median [Interquartilenrange] angegeben. P-Werte <0,05 werden als statistisch signifikant angesehen.

I/M = Intima/Media Verhältnis

## 5.3 Intima Hyperplasie – Risikofaktoren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

### Zugehörige Publikation:

Orban M, Dietl M, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Neubarth-Mayer J, Strüven A, Tengler A, Jakob A, Fischer M, Rizas K, Petzold T, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Haas NA, Mehilli J, Pozza RD, Massberg S, **Ulrich S**

Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography.

Int J Cardiol. 2022 Jul 1:358:17-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.042. Epub 2022 Apr 18  
IF 3,5

Zur Optimierung der primären und sekundären Prävention der Transplantatvaskulopathie ist es entscheidend, mehr über die Risikofaktoren dieser Erkrankung zu erfahren. Zusätzlich ist es interessant, inwieweit sich diese Risikofaktoren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten unterscheiden. Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie ist es möglich, bereits frühzeitige Veränderungen der Koronararterien, im Sinne der Intimahyperplasie, zu diagnostizieren (Guddeti et al. 2015). Ziel dieser Studie war die Analyse bekannter Risikofaktoren für die Intimahyperplasie in der optischen Kohärenztomographie in Bezug auf ihre Alters- und Geschlechtsabhängigkeit bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten.

Es erfolgte die retrospektive Analyse routinemäßig durchgeführter OCT-Untersuchungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten nach Herztransplantation. Voraussetzung für die Untersuchung waren eine stabile Nierenfunktion der Patienten sowie ein Mindestgewicht von 15 kg.

Entsprechend aktueller internationaler Definitionen wurde eine maximale Intimadicke  $> 0,3$  mm als Transplantatvaskulopathie mit Intimahyperplasie (TVP<sup>IH</sup>) definiert (Cassar et al. 2013; McGovern et al. 2018; Sims et al. 2002). Es erfolgte ein Vergleich von pädiatrischen Patienten ( $< 18$  Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung) mit erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung). Die Erhebung der OCT-Daten erfolgte nach Intubation des Koronarostiums mit einem sechs French Führungskatheter und Vorschieben des OCT-

Katheters möglichst weit distal in das zu untersuchende Gefäß und anschließender gleichzeitiger Koronarangiographie und automatischem Rückzug des OCT-Katheters. Die Analyse der OCT-Daten erfolgte mittels neu eingeführter Distanzmessungsmethode. Alle fünf mm wurde sowohl die Intima als auch die dazugehörige Media in allen vier Quadranten des Bildabschnitts gemessen. Die Messung erfolgte immer im Bereich der dicksten Intima oder Media.

Insgesamt wurden 102 Patienten, davon 36 % pädiatrische Patienten, in die Studie eingeschlossen. Knapp 70 % der Patienten (n=70) waren männlich. Der Abstand zur Transplantation betrug im Median 9,6 Jahre (Interquartilrange 5,0 - 13,1 Jahre). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten zeigten in der optischen Kohärenztomographie eine TVP<sup>IH</sup>.

Bei den 36 pädiatrischen Patienten zeigten neun Patienten ein TVP<sup>IH</sup> (25 %). Der Vergleich der pädiatrischen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup> zeigte einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die Dyslipidämie. Pädiatrische Patienten mit TVP<sup>IH</sup> zeigten signifikant höhere Cholesterinwerte und etwas höhere LDL-Cholesterinwerte, hier jedoch ohne statistische Signifikanz. Tabelle 4 zeigt den Vergleich der pädiatrischen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup> im Detail.

Bei den erwachsenen Patienten hatten 65 % (n=43) eine TVP<sup>IH</sup>. Der Vergleich der erwachsenen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup> zeigte einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Abstand zur Transplantation und das Auftreten der Dyslipidämie. Tabelle 5 zeigt den Vergleich der erwachsenen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup> im Detail.

In Bezug auf die gesamte Studiengruppe von 102 Patienten zeigten zwölf weibliche Patienten (=37,5%) eine TVP<sup>IH</sup>. Die weiblichen Patienten mit TVP<sup>IH</sup> waren signifikant älter bei Transplantation, signifikant älter bei der OCT-Untersuchung und zeigten häufiger Dyslipidämie, Diabetes mellitus sowie erhöhtes Gesamtcholesterin und erhöhtes LDL-Cholesterin im Vergleich zu weiblichen Patienten ohne TVP<sup>IH</sup>. Auch das Spenderalter war bei diesen Patienten signifikant höher.

Bei den männlichen Patienten hatten circa 57 % (n=40) eine TVP<sup>IH</sup>. Die männlichen Patienten mit TVP<sup>IH</sup> waren signifikant älter bei Transplantation und signifikant älter bei der Untersuchung, der Abstand zwischen Transplantation und Untersuchung war signifikant länger und sie zeigten signifikant häufiger eine Dyslipidämie im Vergleich zu den männlichen Patienten ohne TVP<sup>IH</sup>. Des Weiteren waren die Spender der männlichen Patienten mit TVP<sup>IH</sup> deutlich älter und hatten einen höheren BMI in Vergleich zu den Spendern der männlichen Patienten ohne TVP<sup>IH</sup>.

Tabelle 4

Vergleich der pädiatrischen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup>

	<b>TVP<sup>IH</sup></b> <b>(n=9)</b>	<b>Keine TVP<sup>IH</sup></b> <b>(n=27)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Abstand HTx – OCT in Jahren</b>	7,7 [2,3-11,3]	8,2 [4,6-11,9]	0,4
<b>männlich, n (%)</b>	6 (66,7)	13 (48,1)	0,3
<b>Alter bei OCT in Jahren</b>	13,1 [10,5-14,9]	12,7 [8,4-14,9]	0,7
<b>Alter bei HTx in Jahren</b>	6,2 [2,7-9,7]	1,7 [0,5-5,1]	0,1
<b>Übergewicht<sup>1</sup>, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	-
<b>Dyslipidämie, n (%)</b>	6 (66,7)	6 (22,2)	<b>0,01</b>
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	9 (100,0)	21 (77,8)	0,1
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	1 (10,0)	2 (7,4)	0,8
<b>Gesamtcholesterin, mg/dl</b>	166 [149-176]	141 [118-165]	<b>&lt; 0,05</b>
<b>LDL-Cholesterin, mg/dl</b>	91 [77-121]	80 [65-94]	0,08
<b>HDL-Cholesterin, mg/dl</b>	60 [34-65]	45 [41-49]	0,5
<b>Triglyceride, mg/dl</b>	96 [86-120]	113 [67-149]	0,5
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	5,5 [5,2-5,9]	5,4 [5,1-5,6]	0,5

(in Anlehnung an Orban et al. 2022)

Die Daten sind als Median mit Interquartilrange [25.- 75. Perzentile] angegeben bzw. als Anzahl mit Prozent. TVP<sup>IH</sup>: in der optischen Kohärenztomographie diagnostizierte Transplantatvaskulopathie mit einer Intimadicke > 0,3 mm; OCT: optische Kohärenztomographie, HTx: Herztransplantation.

<sup>1</sup> Übergewicht wurde bei den pädiatrischen Patienten als ein Bodymaßindex > 90. geschlechts- und altersabhängigen Perzentile definiert.



Tabelle 5

Vergleich der erwachsenen Patienten mit und ohne TVP<sup>IH</sup>

	<b>TVP<sup>IH</sup></b> <b>(n=43)</b>	<b>Keine TVP<sup>IH</sup></b> <b>(n=23)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Abstand HTx – OCT in Jahren</b>	11,0 [8,7-16,1]	6,8 [4,5-10,8]	<b>0,008</b>
<b>männlich, n (%)</b>	34 (83,7)	17 (73,9)	0,9
<b>Alter bei OCT in Jahren</b>	49,5 [26,1-60,7]	33,5 [20,9-56,8]	0,05
<b>Alter bei HTx in Jahren</b>	39,8 [14,9-51,1]	24,1 [14,9-50,7]	0,5
<b>Übergewicht<sup>1</sup>, n (%)</b>	4 (9,3)	0 (0)	0,1
<b>Dyslipidämie, n (%)</b>	21 (48,8)	4 (17,4)	<b>0,02</b>
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	31 (72,1)	13 (56,5)	0,3
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	9 (20,9)	3 (13,0)	0,5
<b>Gesamtcholesterin, mg/dl</b>	166 [135-200]	162 [144-191]	0,8
<b>LDL-Cholesterin, mg/dl</b>	97 [79-126]	91 [81-114]	0,6
<b>HDL-Cholesterin, mg/dl</b>	47 [39-57]	52 [43-62]	0,3
<b>Triglyceride, mg/dl</b>	110 [80-144]	91 [72-113]	0,2
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	5,5 [5,2-6,1]	5,5 [5,1-5,8]	0,5

(in Anlehnung an Orban et al. 2022)

Die Daten sind als Median mit Interquartilrange [25.- 75. Perzentile] angegeben bzw. als Anzahl mit Prozent. TVP<sup>IH</sup>: in der optischen Kohärenztomographie diagnostizierte Transplantatvaskulopathie mit einer Intimadicke > 0,3 mm; OCT: optische Kohärenztomographie, HTx: Herztransplantation.

<sup>1</sup> Übergewicht wurde bei den erwachsenen Patienten als ein Bodymassindex  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  definiert.

Bei den Risikofaktoren der TVP zeigte sich eine Abhängigkeit in Bezug auf Alter und Geschlecht. So zeigte die Dyslipidämie in beiden Alters- und Geschlechtsgruppen eine signifikante Korrelation mit der TVP<sup>IH</sup>, diese war jedoch stärkere bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten und bei weiblichen Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten. Der Diabetes mellitus zeigte lediglich bei weiblichen Patienten eine signifikante Korrelation mit der TVP<sup>IH</sup>. Das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin zeigten eine signifikante Korrelation mit TVP<sup>IH</sup> bei weiblichen Patienten, sowie eine grenzwertige Korrelation bei den pädiatrischen Patienten, aber keine Korrelation bei den erwachsenen oder männlichen Patienten. Arterielle Hypertonie und das Spenderalter zeigten dagegen unabhängig von Alter und Geschlecht eine signifikante Korrelation mit der TVP<sup>IH</sup>.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass ein Teil der Risikofaktoren der TVP<sup>IH</sup> geschlechts- und altersabhängig sind. Während arterielle Hypertonie und Spenderalter bei beiden Geschlechtern und Altersgruppen das Risiko für eine TVP<sup>IH</sup> erhöhten, zeigte die Dyslipidämie zwar unabhängig von Alter und Geschlecht eine Korrelation mit der TVP<sup>IH</sup>, bei erwachsenen und weiblichen Patienten war dieser Zusammenhang jedoch am stärksten. Das Gesamtcholesterin war nur bei weiblichen und pädiatrischen Patienten und das LDL-Cholesterin sowie der Diabetes mellitus nur bei weiblichen Patienten ein Risikofaktor für die TVP<sup>IH</sup>.

## 6. TAPSE – Ist diese Messmethode nach Transplantation verwertbar?

---

Neben invasiven Messmethoden wie der optischen Kohärenztomographie sind nicht-invasive Messmethoden für die langfristige Nachsorge der Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation entscheidend. Die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), eine Messmethode zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion sowie ein Indikator zur Risikoabschätzung eines kardiovaskulären Ereignisses bei stabilen kardiovaskulären Erkrankungen (Giovanardi et al. 2020; Garcia Gigorro et al. 2016), zeigt bei Patienten nach Herztransplantation unter anderem eine Korrelation mit einer akuten zellulären Abstoßung, der TVP sowie der Mortalität (Doutreleau et al. 2007; Clemmensen et al. 2016; Vishram-Nielsen et al. 2022). Studien kurz nach Transplantation zeigten jedoch pathologisch niedrige TAPSE-Werte ohne Korrelation mit klinischen Faktoren (Harrington et al. 2018). Harrington et al. publizierten daher bereits Referenzwerte für TAPSE bei pädiatrischen Patienten bis zu ein Jahr nach HTx (Harrington et al. 2019). Inwieweit sich die TAPSE-Werte im Verlauf auch Jahre nach pädiatrischer HTx wieder normalisieren können, ist bisher unklar. Des Weiteren gibt es bisher keine Studien zur Korrelation der TAPSE mit dem invasiv gemessenen pulmonalen Druck auch Jahre nach Transplantation. Wir untersuchten daher in der folgenden Studie die Entwicklung der TAPSE bis über zehn Jahre nach pädiatrischer HTx im Vergleich zur Normalbevölkerung sowie die Korrelation der TAPSE-Werte mit dem invasiv gemessenem pulmonal arteriellen Mitteldruck.

Zugehörige Publikation:

Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner a, Rosenthal L, Jakob A, Orban M, **Ulrich S.**

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation

Clin Transplant. 2023 Mar;37(3):e14710. doi: 10.1111/ctr.14710. Epub 2022 May 23. IF 2,1

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten aller Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern mit Herzkatheteruntersuchung und Messung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks zwischen Januar 2018 und Dezember 2019. Patienten ohne TAPSE-Messung innerhalb von vier Tagen vor oder nach der Herzkatheteruntersuchung, sowie mit schlechter Qualität der TAPSE-Messung wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt konnten 52 verschiedene Patienten mit 57 Herzkatheteruntersuchungen und TAPSE-Messungen eingeschlossen werden. Um die Qualität der TAPSE-Messung zu erhöhen, wurde, anhand der erhobenen Bilder, die TAPSE bei jedem Patienten von zwei unabhängigen Untersuchern erneut gemessen. Als TAPSE-Werte wurde dann der Mittelwert aller drei Messungen (Patientenakte sowie zwei unabhängige Untersucher) verwendet. Um die TAPSE-Werte der verschiedenen Altersgruppen vergleichen zu können, wurden die TAPSE-Werte unter Verwendung altersbezogener Normwerte von gesunden Kindern und Erwachsenen jeweils in z-Scores umgewandelt (Lang et al. 2015; Koestenberger et al. 2009).

Die 57-Herzkathetermessungen erfolgten in 52,6 % bei weiblichen Patienten und in 50,9 % der Fälle bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre). Im Durchschnitt waren die Patienten 10,17 Jahre nach HTx, 47,4 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung mindestens zehn Jahre transplantiert. Genauere Informationen zu den Patienten gibt Tabelle 6.

**Tabelle 6**

**Patienteninformationen**

	<b>Gesamte Anzahl der Messungen</b>	<b>57 (100,0%)</b>
<b>Patientendaten</b>	weiblich	30 (52,6%)
	erwachsen (≥18 Jahre)	29 (50,9%)
	Alter zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung (Jahre)	18,54 ± 7,88
	Körpergewicht (kg)	52,0 ± 20,7
	Körpergröße (cm)	165,0 (84,0 – 193,0)
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,8 (12,5 – 27,1)
	Alter bei HTx (Jahre)	9,4 (0,04 – 18,7)
	Abstand zur HTx (Jahre)	10,17 ± 6,89
	≥ 10 Jahre nach Transplantation	27 (47,4%)
<b>Gründe der HTx</b>	Dilatative Kardiomyopathie	41 (71,9%)
	Restriktive Kardiomyopathie	5 (8,8%)
	Angeborener Herzfehler	6 (10,5%)
	Andere <sup>1</sup>	5 (8,8%)
<b>Medikation</b>	Tacrolimus	43 (75,4%)
	Everolimus	42 (73,7%)
	MMF oder MPA	22 (38,6%)
	Azathioprin	3 (5,3%)
	Ciclosporin A	3 (5,3%)
	Prednisolon	3 (5,3%)
	Antihypertensiva	48 (87,2%)
	Statine	45 (78,9%)
<b>Komorbiditäten</b>	Arterielle Hypertonie	46 (80,7%)
	Pulmonale Hypertonie	0 (0,0%)
	Diabetes mellitus	4 (7,0%)
	Hyperlipidemia	17 (29,8%)
	Chronische Niereninsuffizienz	16 (28,1%)
	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder	2 (3,5%)
	Myopathie	4 (7,0%)
	Abstoßungsreaktion <sup>2</sup>	19 (33,3%)
	TVP <sup>3</sup>	50 (87,7%)

(in Anlehnung an Michalski et al. 2023)

Die Daten sind als Anzahl (%) oder in Abhängigkeit zur Normalverteilung als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median (Range) angegeben.

BMI: Body-Mass-Index; HTx: Herztransplantation; MMF: Mycophenolatmofetil; MPA: Mycophenolsäure; TVP: Transplantatvaskulopathie.

<sup>1</sup> Andere Gründe für die Herztransplantation waren Retransplantation, Kawasaki, intrauteriner Herzinfarkt, arrhythmogene Kardiomyopathie und ischämische Kardiomyopathie.

<sup>2</sup> Abstoßungsreaktion: Es wurden alle Patienten gezählt, bei denen entweder klinisch oder mittels Myokardbiopsie mindestens einmal seit Transplantation die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion gestellt wurde.

<sup>3</sup> TVP: Es wurden alle Patienten gezählt, bei denen seit Transplantation mittels Koronarangiographie oder optischer Kohärenztomographie die Diagnose einer Transplantatvaskulopathie gestellt wurde.

Im Durchschnitt lag der TAPSE z-Score bei -3,48 ( $\pm$  2,25). In der gesamten Studiengruppe zeigten 68,4 % einen pathologischen TAPSE-Wert mit z-Score  $\leq$ -2. Die Subgruppenanalyse in Abhängigkeit zum Abstand zur Transplantation zeigte bei den Patienten mit weniger als zehn Jahren nach Transplantation einen signifikant niedrigeren TAPSE-Wert als bei den Patienten mit mindestens zehn Jahren nach Transplantation ( $p = <0.001$ ). Dagegen zeigte der TAPSE-Wert keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht, der Transplantatvaskulopathie oder der Abstoßungsreaktion.

Zusätzlich konnten wir eine Korrelation zwischen dem TAPSE z-Score und dem Abstand zur Transplantation sowie dem mittleren pulmonal arteriellen Druck nachweisen. Zu anderen Parametern wie zum Beispiel Ejektionsfraktion nach Simpson, Tissue Doppler, Geschlecht, arterielle Hypertonie oder Transplantatvaskulopathie bestand keine signifikante Korrelation. Bei der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Abstand zur Transplantation zeigte sich nur bei den Patienten mit mindestens zehn Jahren nach Transplantation eine Korrelation zwischen dem TAPSE z-Score und dem mittleren pulmonal arteriellen Druck. Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass sich die TAPSE-Werte mit dem Abstand zur Transplantation verbessern, aber auch mehr als zehn Jahre nach Transplantation, die Mehrheit der Patienten pathologisch niedrige TAPSE-Werte haben. Gerade mehr als zehn Jahre nach Transplantation besteht eine Korrelation zwischen dem mittleren pulmonal arteriellen Druck und dem TAPSE z-score. Kurz nach Transplantation muss der TAPSE-Wert jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Eine Interpretation in Abhängigkeit der individuellen

Werte des Patienten ist empfohlen. Des Weiteren sind zukünftig Referenzwerte auch für Patienten mehr als ein Jahr nach Transplantation erforderlich.

## 7. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität

---

Für eine gute Prognose nach pädiatrischer Herztransplantation ist neben einer sicheren Immunsuppression sowie einer guten Diagnostik der Komplikationen nach Transplantation die Adhärenz der Patienten entscheidend. Als Adhärenz bezeichnet man das Einhalten der gemeinsam festgelegten Therapie, hierzu zählt sowohl das Befolgen der medikamentösen Therapie, das Einhalten der empfohlenen Lebensweise aber auch das Wahrnehmen der festgelegten Kontrolltermine (Reach 2023).

Auch bei Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation ist die Non-Adhärenz ein Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen oder Transplantatverlust (Killian 2017). Studien zeigten, dass immerhin bei ca. 10 % der Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation eine Non-Adhärenz dokumentiert wird (Oliva et al. 2013). Um die Non-Adhärenz zu reduzieren, müssen laut Denhaerynck et al. mehrere Ebenen berücksichtigt werden, unter anderem die Patientenebene, die organisatorische Ebene und die politische Ebene (Denhaerynck et al. 2018). Daher untersuchten wir bei Patienten nach pädiatrischer und erwachsener Herztransplantation die Zufriedenheit mit der ambulanten Betreuung, sowie die Lebensqualität (Schmithausen et al. 2021).

### Zugehörige Publikation:

Schmithausen A, Tengler A, Birnbaum J, Haas N, Rosenthal L, Orban M, Hagl C, Dalla Pozza R, Jakob A, Fischer M, **Ulrich S**

Quality of life and patient satisfaction with outpatient care after heart transplantation in adult and pediatric patients - room for improvement?

Transpl Int. 2021 Dec;34(12):2578-2588. doi: 10.1111/tri.14147. Epub 2021 Nov 5.

IF 3,84

Im Rahmen der Studie wurden bei Patienten nach pädiatrischer und erwachsener Herztransplantation und bei den Eltern der pädiatrischen Patienten die Zufriedenheit mit der ambulanten Betreuung anhand dem ZAP-Fragebogen („Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung – Qualität aus Patientenperspektive“)(Bitzer et al. 1999) sowie die Lebensqualität anhand dem SF36-Fragebogen (Bullinger 1995) erhoben. Die Ergebnisse des SF36-Fragebogens wurden mit den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys 1998 (BGS98) verglichen (Bellach, Knopf, and Thelfeld 1998; Thelfeld, Stolzenberg, and BM. 1999).

Alle Patienten mit Herztransplantation zwischen 2008 und 2018 und Betreuung in der Abteilung für Herzchirurgie oder in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum Großhadern, sowie ausreichenden Deutschkenntnissen zur Beantwortung der Fragebögen, wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt konnten entsprechend dieser Einschlusskriterien 170 erwachsene Patienten sowie 35 pädiatrische Patienten angeschrieben werden. Auf Grund einer Rücklaufquote von 38 % bei den erwachsenen Patienten und 62,9 % bei den pädiatrischen Patienten konnten 65 Fragebögen der erwachsenen Patienten sowie 22 Fragebögen der pädiatrischen Patienten und auch 22 Elternfragebögen analysiert werden.

Die Lebensqualität wurde anhand des SF36-Fragebogens evaluiert. Dieser Fragebogen besteht aus den folgenden acht Kategorien: physische Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, generelle Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, mentale Gesundheit (Bullinger 1995). In jeder Kategorie können Null bis Einhundert Punkte (= maximale Lebensqualität) erreicht werden (Bullinger 1995).

Der ZAP-Fragebogen untersucht die Patientenzufriedenheit mit der ambulanten Betreuung in Bezug auf folgende vier Kategorien: Patienten-Arzt Interaktion, Information durch den Arzt, Praxisabläufe und Kompetenz des Arztes (Bitzer et al. 1999). Wir haben den Fragebogen noch modifiziert und um die fünfte Kategorie Patienten-Pflegepersonal Interaktion erweitert.

Der BGS98 wurde zwischen Oktober 1997 und März 1999 bei 7000 Probanden zwischen 18 und 79 Jahren durchgeführt (Bellach, Knopf, and Thelfeld 1998;

Thefeld, Stolzenberg, and BM. 1999). Zum Vergleich unserer Studienergebnisse mit dem BGS98 erhielten wir vom Robert Koch Institut am ersten März 2018 die Daten.

Die 22 Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation, davon zehn männliche Patienten, hatten ein mittleres Alter von  $19,27 \pm 5,46$  Jahren zum Zeitpunkt der Befragung. Die 65 Patienten nach erwachsener Herztransplantation, davon 46 männliche Patienten, waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich  $55,26 \pm 11,92$  Jahre alt.

Die Zufriedenheit mit der ambulanten Betreuung war insgesamt sehr hoch, mit lediglich zweimalig unter 80 Punkten. In allen fünf Kategorien gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. In vier der fünf Kategorien zeigte die pädiatrische Patientengruppe die höchste Zufriedenheit. Lediglich in der Kategorie „Information“ vergab die pädiatrische Patientengruppe die niedrigsten Punkte. Die detaillierten Ergebnisse zum ZAP-Fragebogen zeigt Tabelle 7.

### Tabelle 7

Ergebnisse des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit mit der ambulanten Betreuung (ZAP-Fragebogen)

Kategorie	Pädiatrische Gruppe	Eltern Gruppe	Erwachsenen Gruppe	p-Wert <sup>1</sup>
Praxisabläufe	82,64 ± 15,70	82,28 ± 13,10	78,15 ± 13,21	0,329
Kompetenz des Arztes	88,89 ± 13,46	82,01 ± 18,08	84,75 ± 16,10	0,441
Information	78,94 ± 15,99	83,77 ± 15,65	82,17 ± 15,20	0,634
Patienten-Arzt Interaktion	85,94 ± 14,26	83,70 ± 16,54	84,68 ± 18,27	0,927
Patienten-Pflegepersonal Interaktion	88,80 ± 9,83	81,75 ± 16,80	80,93 ± 17,58	0,064

(in Anlehnung an Schmithausen et al. 2021)

Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

<sup>1</sup> Der p-Wert wurde für alle drei Gruppen untersucht. Auch die paarweise Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Bezüglich der Lebensqualität zeigten die erwachsenen Patienten mehrfach signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe des BGS98. Die



pädiatrischen Patienten sowie deren Eltern zeigten dagegen nur vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die ausführlichen Ergebnisse zur Analyse der Lebensqualität sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8**

Lebensqualität nach pädiatrischer und erwachsener Herztransplantation

	Physische Funktionsfähigkeit	Soziale Funktionsfähigkeit	Körperliche Rollenfunktion	Emotionale Rollenfunktion	Mentale Gesundheit	Vitalität	Körperliche Schmerzen	Generelle Gesundheit
<b>(A) pädiatrische Gruppe (n=22)</b>								
<b>M</b>	89,32	77,27	88,64	89,39	73,09	62,73	<b>84,51</b>	37,95
<b>SD</b>	11,47	23,67	28,58	18,93	14,72	15,49	<b>21,85</b>	8,95
<b>(B) Elterngruppe(n=22)</b>								
<b>M</b>	84,77	76,14	88,64	77,27	75,27	<b>70,00</b>	<b>93,51</b>	44,09
<b>SD</b>	18,22	25,85	27,52	40,35	16,91	<b>17,66</b>	<b>15,03</b>	13,86
<b>(C) erwachsene Gruppe(n=59)</b>								
<b>M</b>	<b>78,05</b>	<b>80,08</b>	<b>63,14</b>	<b>74,58</b>	72,61	58,05	<b>78,80</b>	<b>47,03</b>
<b>SD</b>	<b>27,35</b>	<b>24,47</b>	<b>42,89</b>	<b>37,82</b>	17,27	21,09	<b>27,85</b>	<b>13,55</b>
<b>(d) BGS 98 Gruppe</b>								
<b>M</b>	85,76	86,76	82,83	89,36	72,62	60,26	71,24	37,72
<b>SD</b>	20,37	19,64	32,36	26,50	16,65	17,83	25,31	11,66
<b>N</b>	6948	6964	6909	6910	6945	6944	6959	6941

(in Anlehnung an Schmithausen et al 2021)(Schmithausen et al. 2021)

M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl

Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe (BGS98) sind durch **Fett-Schrift** gekennzeichnet.

Die Gruppe der erwachsenen Patienten zeigte im Vergleich zur BGS98-Gruppe signifikant schlechtere Werte in Bezug auf die physische Funktionsfähigkeit, die soziale Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion und die emotionale

Rollenfunktion. In Bezug auf die körperlichen Schmerzen und die generelle Gesundheit waren die Ergebnisse bei der erwachsenen Gruppe dagegen signifikant besser. Die Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation zeigten mit der BGS98 vergleichbare Ergebnisse, lediglich in Bezug auf die körperlichen Schmerzen waren die Ergebnisse der pädiatrischen Gruppe signifikant besser. Bei der Elterngruppe zeigte sich im Vergleich zur BGS98 eine signifikant bessere Vitalität und weniger körperliche Schmerzen bei sonst vergleichbaren Werten. Die pädiatrische Gruppe zeigte eine signifikant bessere physische Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion bei jedoch signifikant geringerer genereller Gesundheit, jeweils im Vergleich zur erwachsenen Gruppe.

Zusammenfassend zeigten Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation eine vergleichbare Lebensqualität wie die generelle Bevölkerung in Deutschland. Die Patienten nach erwachsener Herztransplantation zeigten dagegen eine Einschränkung im physischen und emotionalen Bereich. Die allgemeine Gesundheit wurde dagegen besser bewertet. Es zeigte sich außerdem eine hohe Patientenzufriedenheit mit der ambulanten Betreuung. Bei den Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation scheint eine Verbesserung des Informationsflusses erforderlich zu sein.

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

---

Die Prognose nach pädiatrischer Herztransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten bereits deutlich verbessert, dennoch gibt es weiterhin einige Langzeitprobleme, mit denen man in der Betreuung dieser Patienten zu kämpfen hat. Neuere Immunsuppressiva, wie die mTor Inhibitoren, aber auch Tacrolimus in Retard-Form, sind auch bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation eine sichere Therapiealternative. Zusätzlich scheinen sie die Nierenfunktion (mTor Inhibitoren und Tacrolimus einmal täglich) sowie teilweise auch die Transplantatvaskulopathie positiv zu beeinflussen (mTor Inhibitoren).

Um Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie aber auch das Abstoßungsrisiko möglichst zu minimieren, ist eine individualisierte

Immunsuppression mit Bestimmung der Immunaktivität mittels Biomarkern das langfristige Ziel in der Betreuung der herztransplantierten pädiatrischen Patienten. Inwieweit dies bei pädiatrischen Patienten möglich ist, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Eines der Hauptprobleme in Bezug auf das Langzeitüberleben nach HTx ist die Transplantatvaskulopathie. Mittels optischer Kohärenztomographie ist auch bei pädiatrischen Patienten eine frühe Diagnosestellung ohne erhöhtes Risiko möglich. Zusätzlich scheint die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie alters- und zeitabhängig zu sein. Einige Risikofaktoren der frühen Veränderungen der Transplantatvaskulopathie sind auch alters- und geschlechtsabhängig. Arterielle Hypertonie, das Spenderalter und die Dyslipidämie sind dagegen bei beiden Geschlechtern und beiden Altersgruppen (unter und über 18 Jahre) wichtige Risikofaktoren. Inwieweit der Nachweis früher Veränderungen der Transplantatvaskulopathie sowie die frühzeitige Reduktion der Risikofaktoren die Prognose verändert, muss noch in weiteren Studien geklärt werden.

Nicht-invasive Messmethoden zur Beurteilung der Transplantatfunktion sind in der Langzeitbetreuung entscheidend. Die Normwerte der gesunden Population können hier jedoch teilweise nicht als Referenzwerte verwendet werden. So zeigen sich auch über zehn Jahre nach pädiatrischer Herztransplantation deutlich reduzierte TAPSE-Werte ohne klinische Korrelation. Die Erhebung von entsprechenden Referenzwerten beziehungsweise der intraindividuelle Vergleich ist daher für die langfristige Betreuung der Patienten wichtig.

Trotz dieser noch teilweise erforderlichen Optimierung der Betreuung nach pädiatrischer Herztransplantation ermöglicht diese Therapieoption bereits nun den jungen Patienten ein gutes Leben mit hoher Lebensqualität.

## 9. Literaturverzeichnis

---

- Asano, T., K. Nishimoto, and M. Hayakawa. 2004. 'Increased tacrolimus trough levels in association with severe diarrhea, a case report', *Transplant Proc*, 36: 2096-7.
- Badano, L. P., M. H. Miglioranza, T. Edvardsen, A. S. Colafranceschi, D. Muraru, F. Bacal, K. Nieman, G. Zoppellaro, F. G. Marcondes Braga, T. Binder, G. Habib, and P. Lancellotti. 2015. 'European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16: 919-48.
- Bedanova, H., M. Orban, M. Tretina, P. Fila, V. Horvath, J. Krejci, and P. Nemeč. 2016. 'Monitoring of allograft vasculopathy by intravascular ultrasound one month and one year after heart transplantation: A single center study', *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 160: 130-5.
- Behnke-Hall, K., J. Bauer, J. Thul, H. Akintuerk, K. Reitz, A. Bauer, and D. Schranz. 2011. 'Renal function in children with heart transplantation after switching to CNI-free immunosuppression with everolimus', *Pediatr Transplant*, 15: 784-9.
- Bellach, BM., H. Knopf, and W. Thelfeld. 1998. 'Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98', *Das Gesundheitswesen*, 60: 59-68.
- Bitzer, E. M., M. Dierks, H. Dörning, and FW. Schwartz. 1999. 'Patient Satisfaction with ambulatory care physicians - psychometric testing of a standardized questionnaire', *Journal of public health*, 7: 196-209.
- Bohne, F., M. Martínez-Llordella, J. J. Lozano, R. Miquel, C. Benítez, M. C. Londoño, T. M. Manzia, R. Angelico, D. W. Swinkels, H. Tjalsma, M. López, J. G. Abalde, E. Bonaccorsi-Riani, E. Jaeckel, R. Taubert, J. Pirenne, A. Rimola, G. Tisone, and A. Sánchez-Fueyo. 2012. 'Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation', *J Clin Invest*, 122: 368-82.
- Bullinger, M. 1995. 'German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment', *Soc Sci Med*, 41: 1359-66.
- Cassar, A., Y. Matsuo, J. Herrmann, J. Li, R. J. Lennon, R. Gulati, L. O. Lerman, S. S. Kushwaha, and A. Lerman. 2013. 'Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography', *Eur Heart J*, 34: 2610-7.
- Chisholm-Burns, M. A., C. A. Spivey, R. Rehfeld, M. Zawaideh, D. J. Roe, and R. Gruessner. 2009. 'Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients', *Am J Transplant*, 9: 2497-504.
- Clemmensen, T. S., B. B. Løgstrup, H. Eiskjær, and S. H. Poulsen. 2016. 'Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17: 184-93.
- D'Addese, L., A. Joong, M. Burch, and E. Pahl. 2019. 'Pediatric heart transplantation in the current era', *Curr Opin Pediatr*, 31: 583-91.
- Denhaerynck, K., L. Berben, F. Dobbels, C. L. Russell, M. G. Crespo-Leiro, A. J. Poncelet, S. De Geest, and BRIGHT study team. 2018. 'Multilevel factors are associated with immunosuppressant nonadherence in heart transplant recipients: The international BRIGHT study', *Am J Transplant*, 18: 1447-60.
- Dionne, A., R. Ibrahim, C. Gebhard, M. Bakloul, J. B. Selly, M. Leye, J. Déry, C. Lapierre, P. Girard, A. Fournier, and N. Dahdah. 2015. 'Coronary Wall Structural Changes in Patients With Kawasaki Disease: New Insights From Optical Coherence Tomography (OCT)', *J Am Heart Assoc*, 4.
- Doutreleau, S., S. Talha, P. Di Marco, F. Lebourg, O. Rouyer, and B. Geny. 2007. 'Does tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or systolic velocity (Sm) allow an easier determination of right ventricular function after heart transplantation?', *J Heart Lung Transplant*, 26: 302-3.

- Eberlin, M., G. Otto, and I. Krämer. 2013. 'Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen', *Transplant Proc*, 45: 2314-20.
- Eisen, H. J., E. M. Tuzcu, R. Dorent, J. Kobashigawa, D. Mancini, H. A. Valentine-von Kaeppler, R. C. Starling, K. Sørensen, M. Hummel, J. M. Lind, K. H. Abeywickrama, P. Bernhardt, and RAD B253 Study Group. 2003. 'Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients', *N Engl J Med*, 349: 847-58.
- Fan, X., A. Ang, S. M. Pollock-Barziv, A. I. Dipchand, P. Ruiz, G. Wilson, J. L. Platt, and L. J. West. 2004. 'Donor-specific B-cell tolerance after ABO-incompatible infant heart transplantation', *Nat Med*, 10: 1227-33.
- Foundation, Eurotransplant International. 'statistics.eurotransplant.org: 2072P\_Germany\_heart: 25.05.2021: excluding organ combinations'. [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=heart&search\\_region=Germany&search\\_period=2020&search\\_characteristic=recipient+age&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=heart&search_region=Germany&search_period=2020&search_characteristic=recipient+age&search_text=&search_collection=).
- Gajarski, R. J., E. D. Blume, S. Urschel, K. Schechtman, J. Zheng, L. J. West, L. Altamirano, S. Miyamoto, D. C. Naftel, J. K. Kirklin, M. C. Zamberlan, and C. E. Canter. 2011. 'Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy', *J Heart Lung Transplant*, 30: 299-308.
- Ganschow, R., L. Pape, E. Sturm, J. Bauer, M. Melter, P. Gerner, B. Höcker, T. Ahlenstiel, M. Kemper, F. Brinkert, M. M. Sachse, and B. Tönshoff. 2013. 'Growing experience with mTOR inhibitors in pediatric solid organ transplantation', *Pediatr Transplant*, 17: 694-706.
- Garcia Gigorro, R., E. Renes Carreño, S. Mayordomo, H. Marín, J. L. Perez Vela, M. A. Corres Peiretti, and J. C. Montejo González. 2016. 'Evaluation of right ventricular function after cardiac surgery: The importance of tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 152: 613-20.
- Giovanardi, P., E. Tincani, M. Maioli, and S. Tondi. 2020. 'The Prognostic Importance of TAPSE in Early and in Stable Cardiovascular Diseases', *J Cardiovasc Dev Dis*, 7.
- Greenway, S. C., M. Hosking, and K. C. Harris. 2014. 'Optical coherence tomography for the evaluation of asymmetric cardiac allograft vasculopathy in a child', *Pediatr Transplant*, 18: E190-2.
- Guddeti, R. R., Y. Matsuo, Y. Matsuzawa, T. Aoki, L. O. Lerman, S. S. Kushwaha, and A. Lerman. 2015. 'Clinical implications of intracoronary imaging in cardiac allograft vasculopathy', *Circ Cardiovasc Imaging*, 8.
- Gullestad, L., M. Iversen, S. A. Mortensen, H. Eiskjaer, G. C. Riise, L. Mared, O. Bjørtuft, B. Ekmehag, K. Jansson, S. Simonsen, E. Gude, B. Rundqvist, H. E. Fagertun, D. Solbu, and C. H. Bergh. 2010. 'Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial', *Transplantation*, 89: 864-72.
- Gustafsson, F., H. J. Ross, M. S. Delgado, G. Bernabeo, and D. H. Delgado. 2007. 'Sirolimus-based immunosuppression after cardiac transplantation: predictors of recovery from calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction', *J Heart Lung Transplant*, 26: 998-1003.
- Hamano, K., M. A. Rawsthorne, A. R. Bushell, P. J. Morris, and K. J. Wood. 1996. 'Evidence that the continued presence of the organ graft and not peripheral donor microchimerism is essential for maintenance of tolerance to alloantigen in vivo in anti-CD4 treated recipients', *Transplantation*, 62: 856-60.
- Harrington, J. K., L. R. Freud, K. L. Woldu, A. Joong, and M. E. Richmond. 2018. 'Early assessment of right ventricular systolic function after pediatric heart transplant', *Pediatr Transplant*, 22: e13286.
- Harrington, J. K., M. E. Richmond, K. L. Woldu, N. Pasumarti, S. Kobsa, and L. R. Freud. 2019. 'Serial Changes in Right Ventricular Systolic Function Among Rejection-Free Children and Young Adults After Heart Transplantation', *J Am Soc Echocardiogr*, 32: 1027-35.e2.
- Harris, K. C., A. Manouzi, A. Y. Fung, A. De Souza, H. G. Bezerra, J. E. Potts, and M. C. Hosking. 2014. 'Feasibility of optical coherence tomography in children with Kawasaki disease and pediatric heart transplant recipients', *Circ Cardiovasc Imaging*, 7: 671-8.

- Hochleitner, B. W., C. Bösmüller, H. Nehoda, M. Frühwirt, B. Simma, H. Ellemunter, W. Steurer, E. O. Hochleitner, A. Königsrainer, and R. Margreiter. 2001. 'Increased tacrolimus levels during diarrhea', *Transpl Int*, 14: 230-3.
- Holdaas, H., P. De Simone, and A. Zuckermann. 2016. 'Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update', *J Transplant*, 2016: 4369574.
- Irving, C. A., and S. A. Webber. 2010. 'Immunosuppression therapy for pediatric heart transplantation', *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 12: 489-502.
- Karanasos, A., J. Lighthart, K. Witberg, G. van Soest, N. Bruining, and E. Regar. 2012. 'Optical Coherence Tomography: Potential Clinical Applications', *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 5: 206-20.
- Kawai, T., D. H. Sachs, B. Sprangers, T. R. Spitzer, S. L. Saidman, E. Zorn, N. Tolloff-Rubin, F. Preffer, K. Crisalli, B. Gao, W. Wong, H. Morris, S. A. LoCascio, P. Sayre, B. Shonts, W. W. Williams, Jr., R. N. Smith, R. B. Colvin, M. Sykes, and A. B. Cosimi. 2014. 'Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression', *Am J Transplant*, 14: 1599-611.
- Keogh, A., M. Richardson, P. Ruygrok, P. Spratt, A. Galbraith, G. O'Driscoll, P. Macdonald, D. Esmore, D. Muller, and S. Faddy. 2004. 'Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial', *Circulation*, 110: 2694-700.
- Khandhar, S. J., H. Yamamoto, J. J. Teuteberg, M. A. Shullo, H. G. Bezerra, M. A. Costa, F. Selzer, J. S. Lee, O. C. Marroquin, D. M. McNamara, S. R. Mulukutla, and C. Toma. 2013. 'Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study)', *J Heart Lung Transplant*, 32: 596-602.
- Khush, K. K., W. S. Cherikh, D. C. Chambers, M. O. Harhay, D. Hayes, Jr., E. Hsich, B. Meiser, L. Potena, A. Robinson, J. W. Rossano, A. Sadavarte, T. P. Singh, A. Zuckermann, J. Stehlik, and International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019. '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*, 38: 1056-66.
- Killian, M. O. 2017. 'Psychosocial predictors of medication adherence in pediatric heart and lung organ transplantation', *Pediatr Transplant*, 21.
- Koestenberger, M., W. Ravekes, A. D. Everett, H. P. Stueger, B. Heinzl, A. Gamillscheg, G. Cvirn, A. Boysen, A. Fandl, and B. Nagel. 2009. 'Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values', *J Am Soc Echocardiogr*, 22: 715-9.
- Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A. Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M. H. Picard, E. R. Rietzschel, L. Rudski, K. T. Spencer, W. Tsang, and J. U. Voigt. 2015. 'Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging', *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 1-39.e14.
- Lee, K. W., J. B. Park, H. Park, Y. Kwon, J. S. Lee, K. S. Kim, Y. J. Chung, J. S. Rhu, S. Choi, G. Y. Kwon, H. J. Kim, E. S. Kang, C. W. Jung, E. C. Shin, T. Kawai, S. J. Kim, and J. W. Joh. 2020. 'Inducing Transient Mixed Chimerism for Allograft Survival Without Maintenance Immunosuppression With Combined Kidney and Bone Marrow Transplantation: Protocol Optimization', *Transplantation*, 104: 1472-82.
- Lee, M. S., R. V. Tadwalkar, W. F. Fearon, A. J. Kirtane, A. J. Patel, C. B. Patel, Z. Ali, and S. V. Rao. 2018. 'Cardiac allograft vasculopathy: A review', *Catheter Cardiovasc Interv*, 92: E527-e36.
- Logani, S., H. E. Saltzman, P. Kurnik, H. J. Eisen, and G. S. Ledley. 2011. 'Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: a review', *J Interv Cardiol*, 24: 9-14.
- Mancini, D., S. Pinney, D. Burkhoff, J. LaManca, S. Itescu, E. Burke, N. Edwards, M. Oz, and A. R. Marks. 2003. 'Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy', *Circulation*, 108: 48-53.
- Masetti, M., L. Potena, M. Nardoza, P. Prestinenzi, N. Taglieri, F. Saia, V. Pece, G. Magnani, F. Fallani, F. Coccolo, A. Russo, C. Rapezzi, F. Grigioni, and A. Branzi. 2013. 'Differential effect of everolimus on progression of early and late cardiac allograft vasculopathy in current clinical practice', *Am J Transplant*, 13: 1217-26.

- McGovern, E., M. C. K. Hosking, E. Balbacid, C. Voss, F. Berger, S. Schubert, and K. C. Harris. 2018. 'Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Children and Adolescents After Cardiac Transplantation: Findings From the International Pediatric OCT Registry', *JACC Cardiovasc Imaging*.
- Michalski, M., N. Haas, R. Dalla Pozza, S. Michel, M. Fischer, A. Lehner, L. Rosenthal, A. Jakob, M. Orban, and S. Ulrich. 2023. 'Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation', *Clin Transplant*, 37: e14710.
- Morecki, S., B. Leshem, A. Eid, and S. Slavin. 1987. 'Alloantigen persistence in induction and maintenance of transplantation tolerance', *J Exp Med*, 165: 1468-80.
- Moro Lopez, J. A., L. Almenar, L. Martinez-Dolz, I. Sanchez-Lazaro, J. Aguero, F. Buendia, V. Ortiz, and A. Salvador. 2009. 'Progression of renal dysfunction in cardiac transplantation after the introduction of everolimus in the immunosuppressive regime', *Transplantation*, 87: 538-41.
- Nissen, S. E., J. C. Gurley, C. L. Grines, D. C. Booth, R. McClure, M. Berk, C. Fischer, and A. N. DeMaria. 1991. 'Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease', *Circulation*, 84: 1087-99.
- Ohdan, H., W. Zhou, Y. Tanaka, T. Irei, Y. Fuchimoto, H. Egawa, and T. Asahara. 2007. 'Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation', *Am J Transplant*, 7: 2190-4.
- Oliva, M., T. P. Singh, K. Gauvreau, C. J. Vanderpluym, H. J. Bastardi, and C. S. Almond. 2013. 'Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the U.S.A', *J Heart Lung Transplant*, 32: 881-8.
- Orban, M., M. Dietl, D. Dischl, P. von Samson-Himmelstjerna, J. Neubarth-Mayer, A. Strüven, A. Tengler, A. Jakob, M. Fischer, K. Rizas, T. Petzold, M. Orban, D. Braun, J. Hausleiter, C. Hagl, N. A. Haas, J. Mehilli, R. D. Pozza, S. Massberg, and S. Ulrich. 2022. 'Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography', *Int J Cardiol*, 358: 17-24.
- Orban, M., S. Ulrich, D. Dischl, P. von Samson-Himmelstjerna, R. Schramm, K. Tippmann, R. Hein-Rothweiler, A. Strüven, A. Lehner, D. Braun, J. Hausleiter, A. Jakob, M. Fischer, C. Hagl, N. Haas, S. Massberg, J. Mehilli, and D. P. Robert. 2021. 'Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography', *Int J Cardiol*, 328: 227-34.
- Paintner, P., A. Lehner, R. Riley, M. Fischer, R. Kozlik-Feldmann, L. Rosenthal, M. Orban, A. Jakob, N. Haas, and S. Ulrich. 2023. 'Comparison of the Prolonged- and Immediate-Release Tacrolimus Capsule Formulation: The Patient's View and Medication Satisfaction of Patients After Pediatric Heart Transplantation', *Transplant Proc*, 55: 1656-63.
- Pape, L., N. Heidotting, and T. Ahlenstiel. 2011. 'Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1 year after conversion in stable pediatric kidney transplant recipients', *Int J Nephrol*, 2011: 126251.
- Payne, G. A., F. G. Hage, and D. Acharya. 2016. 'Transplant allograft vasculopathy: Role of multimodality imaging in surveillance and diagnosis', *J Nucl Cardiol*, 23: 713-27.
- Quintero, J., J. Juampérez, J. Ortega, J.A. Molino, L. Castells, I. Bilbao, C. Rodrigo, and R. Charco. 2018. 'Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation in pediatric liver transplant recipients - a long-term prospective study', *Transpl Int*, 31: 38-44.
- Reach, G. 2023. 'How is Patient Adherence Possible? A Novel Mechanistic Model of Adherence Based on Humanities', *Patient Prefer Adherence*, 17: 1705-20.
- Regar, E., J. Ligthart, N. Bruining, and G. van Soest. 2011. 'The diagnostic value of intracoronary optical coherence tomography', *Herz*, 36: 417-29.
- Reinhardt, Z. 2019. 'Paediatric heart transplantation: an update', *Arch Dis Child*, 104: 1216-22.
- Rosenthal, L. M., J. Nordmeyer, P. Kramer, F. Danne, C. Pfitzer, F. Berger, K. R. L. Schmitt, and S. Schubert. 2021. 'Long-term experience using CNI-free immunosuppression in selected paediatric heart transplant recipients', *Pediatr Transplant*: e14111.

- Rossano, J. W., T. P. Singh, W. S. Cherikh, D. C. Chambers, M. O. Harhay, D. Hayes, Jr., E. Hsich, K. K. Khush, B. Meiser, L. Potena, A. E. Toll, A. Sadavarte, A. Zuckermann, J. Stehlik, and International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019. 'The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match', *J Heart Lung Transplant*, 38: 1028-41.
- Rubik, J., D. Debray, D. Kelly, F. Iserin, N. J. A. Webb, P. Czubkowski, K. Vondrak, A. L. Sellier-Leclerc, C. Rivet, S. Riva, B. Tönshoff, L. D'Antiga, S. D. Marks, R. Reding, G. Kazeem, and N. Undre. 2019. 'Efficacy and safety of prolonged-release tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus - a Phase 2, open-label, single-arm, one-way crossover study', *Transpl Int*, 32: 1182-93.
- Sato, T., O. Seguchi, H. Ishibashi-Ueda, M. Yanase, N. Okada, K. Kuroda, E. Hisamatsu, H. Sunami, T. Watanabe, S. Nakajima, K. Wada, H. Hata, T. Fujita, N. Fukushima, J. Kobayashi, and T. Nakatani. 2016. 'Risk Stratification for Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients - Annual Intravascular Ultrasound Evaluation', *Circ J*, 80: 395-403.
- Schmauss, D., and M. Weis. 2008. 'Cardiac allograft vasculopathy: recent developments', *Circulation*, 117: 2131-41.
- Schmithausen, A., A. Tengler, J. Birnbaum, N. A. Haas, L. L. Rosenthal, M. Orban, C. Hagl, R. Dalla Pozza, A. Jakob, M. Fischer, and S. M. Ulrich. 2021. 'Quality of life and patient satisfaction with outpatient care after heart transplantation in adult and pediatric patients – room for improvement?', *Transpl Int*, accepted for publication.
- Schumacher, K. R., R. J. Gajarski, and S. Urschel. 2012. 'Pediatric coronary allograft vasculopathy--a review of pathogenesis and risk factors', *Congenit Heart Dis*, 7: 312-23.
- Simmonds, J., C. Dewar, H. Dawkins, M. Burch, and M. Fenton. 2009. 'Tacrolimus in pediatric heart transplantation: ameliorated side effects in the steroid-free, statin era', *Clin Transplant*, 23: 415-9.
- Sims, F. H., J. B. Gavin, S. Edgar, and T. D. Koelmeyer. 2002. 'Comparison of the endothelial surface and subjacent elastic lamina of anterior descending coronary arteries at the location of atheromatous lesions with internal thoracic arteries of the same subjects: a scanning electron microscopic study', *Pathology*, 34: 433-41.
- Snell, G. I., B. J. Levvey, W. Chin, T. Kotsimbos, H. Whitford, K. N. Waters, M. Richardson, and T. J. Williams. 2002. 'Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment', *J Heart Lung Transplant*, 21: 540-6.
- Stilley, C. S., K. Lawrence, A. Bender, E. Olshansky, S. A. Webber, and M. A. Dew. 2006. 'Maturity and adherence in adolescent and young adult heart recipients', *Pediatr Transplant*, 10: 323-30.
- Stratta, P., C. Canavese, M. Quaglia, F. Balzola, M. Bobbio, A. Busca, A. Franchello, D. Libertucci, and G. Mazzucco. 2005. 'Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients', *Kidney Int*, 68: 1453-63.
- Tearney, G. J., E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H. G. Bezerra, B. Bouma, N. Bruining, J. M. Cho, S. Chowdhary, M. A. Costa, R. de Silva, J. Dijkstra, C. Di Mario, D. Dudek, E. Falk, M. D. Feldman, P. Fitzgerald, H. M. Garcia-Garcia, N. Gonzalo, J. F. Granada, G. Guagliumi, N. R. Holm, Y. Honda, F. Ikeno, M. Kawasaki, J. Kochman, L. Koltowski, T. Kubo, T. Kume, H. Kyono, C. C. Lam, G. Lamouche, D. P. Lee, M. B. Leon, A. Maehara, O. Manfrini, G. S. Mintz, K. Mizuno, M. A. Morel, S. Nadkarni, H. Okura, H. Otake, A. Pietrasik, F. Prati, L. Raber, M. D. Radu, J. Rieber, M. Riga, A. Rollins, M. Rosenberg, V. Sirbu, P. W. Serruys, K. Shimada, T. Shinke, J. Shite, E. Siegel, S. Sonoda, M. Suter, S. Takarada, A. Tanaka, M. Terashima, T. Thim, S. Uemura, G. J. Ughi, H. M. van Beusekom, A. F. van der Steen, G. A. van Es, G. van Soest, R. Virmani, S. Waxman, N. J. Weissman, G. Weisz, and Tomography International Working Group for Intravascular Optical Coherence. 2012. 'Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation', *J Am Coll Cardiol*, 59: 1058-72.



- Teisseyre, J., M. Teisseyre, P. Kalicinski, H. Ismail, T. Drewniak, A. Kaminski, and J. Pawlowska. 2003. 'Elevated tacrolimus levels during diarrhea in children after liver transplantation', *Transplant Proc*, 35: 2292-4.
- Terashima, M., H. Kaneda, and T. Suzuki. 2012. 'The role of optical coherence tomography in coronary intervention', *Korean J Intern Med*, 27: 1-12.
- Thefeld, W., H. Stolzenberg, and Bellach BM. 1999. 'German National Health Interview and Examination Survey: Response, Composition of Participants, and Analysis of Non-Respondents', *Gesundheitswesen*, 61: 57-61.
- Ulrich, S. M., A. Lehner, J. Birnbaum, S. Heckel, N. A. Haas, L. Hakami, R. Schramm, R. Dalla Pozza, M. Fischer, and R. Kozlik-Feldmann. 2017. 'Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients', *Int J Cardiol*, 228: 205-08.
- Valente, G., L. Rinaldi, M. Sgambato, and G. Piai. 2013. 'Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients: effectiveness in a real-world setting', *Transplant Proc*, 45: 1273-5.
- Velican, D., and C. Velican. 1981. 'Comparative study on age-related changes and atherosclerotic involvement of the coronary arteries of male and female subjects up to 40 years of age', *Atherosclerosis*, 38: 39-50.
- Velleca, A., M. A. Shullo, K. Dhital, E. Azeka, M. Colvin, E. DePasquale, M. Farrero, L. García-Guereta, G. Jameró, K. Khush, J. Lavee, S. Pouch, J. Patel, C. J. Michaud, M. A. Shullo, S. Schubert, A. Angelini, L. Carlos, S. Mirabet, J. Patel, M. Pham, S. Urschel, K. H. Kim, S. Miyamoto, S. Chih, K. Daly, P. Grossi, D. L. Jennings, I. C. Kim, H. S. Lim, T. Miller, L. Potena, A. Velleca, H. Eisen, L. Bellumkonda, L. Danziger-Isakov, F. Dobbels, M. Harkess, D. Kim, H. Lyster, Y. Peled, and Z. Reinhardt. 2023. 'The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients', *J Heart Lung Transplant*, 42: e1-e141.
- Vishram-Nielsen, J. K. K., L. M. Nelson, C. P. Fan, F. Foroutan, F. Gustafsson, F. Billia, H. J. Ross, and A. C. Alba. 2022. 'Impact of serial measurements of tricuspid annular plane systolic excursion on mortality and morbidity after heart transplantation', *Clin Transplant*, 36: e14662.
- Wang, Y. J., N. H. Chi, N. K. Chou, S. C. Huang, C. H. Wang, I. H. Wu, H. Y. Yu, Y. S. Chen, C. I. Tsao, C. T. Shun, J. T. Tsai, and S. S. Wang. 2016. 'Malignancy After Heart Transplantation Under Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Immunosuppression', *Transplant Proc*, 48: 969-73.
- Watanabe, T., O. Seguchi, K. Nishimura, T. Fujita, Y. Murata, M. Yanase, T. Sato, H. Sunami, S. Nakajima, E. Hisamatsu, T. Sato, K. Kuroda, M. Hieda, K. Wada, H. Hata, H. Ishibashi-Ueda, Y. Miyamoto, N. Fukushima, J. Kobayashi, and T. Nakatani. 2016. 'Suppressive effects of conversion from mycophenolate mofetil to everolimus for the development of cardiac allograft vasculopathy in maintenance of heart transplant recipients', *Int J Cardiol*, 203: 307-14.
- Zakliczynski, M., M. Swierad, H. Zakliczynska, M. Maruszewski, P. Buszman, and M. Zembala. 2005. 'Usefulness of stanford scale of intimal hyperplasia assessed by intravascular ultrasound to predict time of onset and severity of cardiac allograft vasculopathy', *Transplant Proc*, 37: 1343-5.

## 10. Publikationsliste

---

### 10.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Paintner P, Lehner A, Riley R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R, Rosenthal L, Orban M, Jakob A, Haas N, **Ulrich S**. Comparison of the Prolonged- and Immediate-Release Tacrolimus Capsule Formulation: The Patient's View and Medication Satisfaction of Patients After Pediatric Heart Transplantation. *Transplant Proc.* 2023 Sep;55(7):1656-1663. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.05.024. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37438194

Impact-Factor 0,9

Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner A, Rosenthal L, Jakob A, Orban M, **Ulrich S**. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. *Clin Transplant.* 2023 Mar;37(3):e14710. doi: 10.1111/ctr.14710. Epub 2022 May 23. PMID: 35576323

Impact-Factor 2,1

Orban M, Dietl M, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Neubarth-Mayer J, Strüven A, Tengler A, Jakob A, Fischer M, Rizas K, Petzold T, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Haas N, Mehilli J, Dalla Pozza R, Massberg M, **Ulrich S**. Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2022 Jul 1:358:17-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.042. Epub 2022 Apr 18.

Impact-Factor 3,5

Schmithausen A, Tengler A, Birnbaum J, Haas N, Rosenthal L, Orban M, Hagl C, Dalla Pozza R, Jakob A, Fischer M, **Ulrich S**. Quality of life and patient satisfaction with outpatient care after heart transplantation in adult and pediatric patients - room for improvement? *Transpl Int.* 2021 Dec;34(12):2578-2588. doi: 10.1111/tri.14147. Epub 2021 Nov 5.

Impact-Factor 3,84

Orban M, \***Ulrich S**, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Schramm R, Tippmann K, Hein-Rothweiler R, Strüven A, Lehner A, Braun D, Hausleiter J, Jakob A, Fischer M, Hagl C, Haas N, Massberg S, Mehilli J, Robert DP. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography *Int J Cardiol.* 2021 Apr 1;328:227-234. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.025. Epub 2020 Dec 11.

Impact-Factor 4,16

---

\* geteilte Erstautorenschaft

Grimm K, Lehner A, Fernandez Rodriguez S, Orban M, Fischer M, Rosenthal LL, Jakob A, Haas NA, Dalla Pozza R, Kozlik-Feldmann R, **Ulrich SM**. Conversion to everolimus in pediatric heart transplant recipients is a safe treatment option with an impact on cardiac allograft vasculopathy and renal function. *Clin Transplant*. 2021 Mar;35(3):e14191. doi: 10.1111/ctr.14191. Epub 2020 Dec 30.

Impact-Factor 2,86

Giang HTN, Bechtold-Dalla Pozza S, Tran HT, **Ulrich S**. Stillbirth and preterm birth and associated factors in one of the largest cities in central Vietnam. *Acta Paediatr*. 2018 Aug 11.

Impact-Factor 2,27

**Ulrich SM**, Lehner A, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, Schramm R, Dalla Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R. Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:205-208.

Impact-Factor 4,03

**Kohler SM**, Reisner J, Kozlik-Feldmann R, Januszewska K, Netz H, Dalla Pozza R. Hypertension after heart and heart/lung transplantation in childhood--study on the evolution of short-term blood pressure regulation. *Pediatr Transplant*. 2011 Dec;15(8):804-8.

Impact-Factor 1,48

## 10.2 Originalarbeiten als Koautor

Zeiger E, Jakob A, Dalla Pozza R, Fischer M, Tengler A, **Ulrich SM**, Arnold L, Weismann CG, Schulze-Neick I, Haas NA, Pattathu J. Evaluation of the diagnostic and prognostic potential of optical coherence tomography (OCT) of the pulmonary arteries during standardised right heart catheterisation in patients with pulmonary hypertension: a cross-sectional single-centre experience. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023 Jun 30;13(3):453-464. doi: 10.21037/cdt-22-421. Epub 2023 May 31. PMID: 37405017

Impact-Factor 2,4

Walser M, Schlichtiger J, Dalla-Pozza R, Mandilaras G, Tengler A, **Ulrich S**, Oberhoffer FS, Oberhoffer-Fritz R, Böhm B, Haas NA, Jakob A. Oscillometric pulse wave velocity estimated via the Mobil-O-Graph shows excellent accuracy in children, adolescents and young adults: an invasive validation study. *J Hypertens*. 2023 Apr 1;41(4):597-607. doi: 10.1097/HJH.0000000000003374. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36723480

Impact-Factor 4,9

Orban M, Kuehl A, Dischl D, Müller C, **Ulrich S**, Petzold T, Rizas KD, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S. Fibrotic plaques in heart transplanted patients and

their association with insulin resistance syndrome and Lp(a). *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:218-224. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.062. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772579

Impact-Factor 3,5

Rosenthal LL, **Ulrich SM**, Zimmerling L, Brenner P, Müller C, Michel S, Hörer J, Netz H, Haas NA, Hagl C. Pediatric heart transplantation in infants and small children under 3 years of age: Single center experience - "Early and long-term results". *Int J Cardiol.* 2022 Jun 1;356:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.002. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35395286

Impact-Factor 3,5

Orban M, Dischl D, Müller C, **Ulrich S**, Petzold T, Rizas K, Orban MW, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S. Analysis of Fibrotic Plaques in Angiographic Manifest Cardiac Allograft Vasculopathy in Long-term Heart Transplanted Patients Using Optical Coherence Tomography. *Transplant Direct.* 2021 Dec 23;8(1):e1266. doi: 10.1097/TXD.0000000000001266. eCollection 2022 Jan. PMID: 34966839

Impact-Factor 1,90

Schiergens KA, Weiss KJ, Röschinger W, Lotz-Havla AS, Schmitt J, Dalla Pozza R, **Ulrich S**, Odenwald B, Kreuder J, Maier EM. Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 ½ years of experience. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jun 12;28:100776. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100776. eCollection 2021 Sep.

Impact-Factor 2,80

Tengler A, **Ulrich S**, Fischer M, Pastor-Villaescusa B, Kanaan M, Pozza RD, Haas NA, Jakob A. Rationale and feasibility of transcatheter pulmonary valve implantation in small conduits with the Edwards Sapien valves. *Int J Cardiol.* 2021 Feb 15;325:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.017. Epub 2020 Oct 10.

Impact-Factor 4,16

Jakob A, Schachinger E, Klau S, Lehner A, **Ulrich S**, Stiller B, Zieger B. Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2020 Mar;179(3):377-384.

Impact-Factor 2,19

Barron LC, Haas N, Hagl C, Schulze-Neick I, **Ulrich S**, Lehner A, Heinen F, Weinberger R, Rosenthal L, Gerstl L, Dalla-Pozza R. Motor outcome, executive functioning, and health-related quality of life of children, adolescents, and young adults after ventricular assist device and heart transplantation. *Pediatr Transplant.* 2020 Feb;24(1):e13631.

Impact-Factor 1,33

Lehner A, Dashkalova T, **Ulrich S**, Fernandez Rodriguez S, Mandilaras G, Jakob A, Dalla-Pozza R, Fischer M, Schneider H, Tarusinov G, Kampmann C, Hofbeck M, Dähnert I, Kanaan M, Haas

NA. Intermediate outcomes of transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien 3 valve - German experience. *Expert Rev Med Devices*. 2019 Sep;16(9):829-834.

Impact-Factor 2,21

Giang HTN, Bechtold-Dalla Pozza S, **Ulrich S**, Linh LK, Tran HT. Prevalence and Pattern of Congenital Anomalies in a Tertiary Hospital in Central Vietnam. *J Trop Pediatr*. 2019, 0, 1-7. doi: 10.1093/tropej/fmz050.

Impact-Factor 1,17

Haas NA, Fernandez-Rodriguez S, Dalla Pozza R, Fischer M, **Ulrich S**, Jakob A, Lehner A. Microcatheter-assisted stenting of the tortuous vertical ductus arteriosus via femoral access in a duct-dependent pulmonary circulation. *Int J Cardiol*. 2019 Jun 15;285:103-107.

Impact-Factor 3,47

Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, Schachinger E, Klau S, Horstmann J, Berner R, Fischer M, Lehner A, Haas N, **Ulrich S**, Jakob A. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. *BMC Pediatr*. 2019 Feb 26;19(1):66.

Impact-Factor 1,98

Giang HTN, **Ulrich S**, Tran HT, Bechtold-Dalla Pozza S. Monitoring and interventions are needed to reduce the very high Caesarean section rates in Vietnam. *Acta Paediatr*. 2018 Apr 29. doi: 10.1111/apa.14376

Impact-Factor 2,27

Lehner A, **Ulrich S**, Happel CM, Fischer M, Kantzis M, Schulze-Neick I, Haas NA. Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: Initial clinical case-series with the new Occlutech® PDA occluder. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Mar 1;89(4):718-725.

Impact-Factor 2,6

Meyer Z, Fischer M, Koerfer J, Laser KT, Kececioglu D, Burchert W, **Ulrich S**, Preuss R, Haas NA. The role of FDG-PET-CT in pediatric cardiac patients and patients with congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:656-60.

Impact-Factor 6,17

### 10.3 Kasuistiken und Case Reports

Harnacke K, Klemme M, Herber-Jonat S, Jakob A, **Ulrich S**, Hohnacker A, Flemmer A. Pertussis in Newborns and Infants - Can an Increase in Number of Cases and Deaths be Prevented? *Klin Padiatr*. 2020 Jan;232(1):37-39.

Impact-Factor 0,8

Birnbaum J, **Ulrich SM**, Schramm R, Hagl C, Lehner A, Fischer M, Haas NA, Heineking B. Transient severe tricuspid regurgitation after transplantation of an extremely oversized donor heart in a child-Does size matter? A case report. *Pediatr Transplant*. 2017 Feb;21(1).

Impact-Factor 1,38

Dalla Pozza R, Lehner A, **Ulrich S**, Näbauer M, Haas NA, Heineking B. Takotsubo Cardiomyopathy Complicating Percutaneous Pulmonary Valve Implantation in a Child. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017 Jan 1:2150135117697314.

Impact-Factor 0,59

**Kohler S**, Engmann R, Birnbaum J, Fuchs A, Kaczmarek I, Netz H, Kozlik-Feldmann R. ABO-compatible retransplantation after ABO-incompatible infant heart transplantation: absence of donor specific isohemagglutinins. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2903-5.

Impact-Factor 5,68

#### 10.4 Übersichtsartikel und Reviews

Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez-Rodriguez S, **Ulrich S**, Haas NA, Jakob A. The Creation of an Interatrial Right-To-Left Shunt in Patients with Severe, Irreversible Pulmonary Hypertension: Rationale, Devices, Outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Mar 18;21(5):31.

Impact-Factor 2,40

#### 10.5 Sonstige Veröffentlichungen

Jakob A, Schachinger E, Klau S, Hufnagel M, van der Werf Grohmann N, Stiller B, Tengler A, **Ulrich S**. Evaluation of Serum Osteopontin Levels as Biomarkers for Children with Kawasaki Disease *Ann Cardiol Vasc Med*. 2020: 3(1); 1035.

Impact-Factor 1,2

Kozlik-Feldmann R., **Ulrich S.**, zu Knyphausen E., Dubowy KO, Murin P., Dorka R. Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK), 27.11.2019

Impact-Factor n/a

**Kohler SM**, Birnbaum J, Fuchs AT, Engmann R, Netz H, Kozlik-Feldmann R. Elevated everolimus levels during severe diarrhea in two children after heart transplantation. *Transplantation*. 2013 Oct 27;96(8):e62.

Impact-Factor 3,78

## 11. Danksagung

---

Im Rahmen meiner Doktorarbeit hatte ich das erste Mal Kontakt mit herztransplantierten Patienten. Bereits damals faszinierten mich die Geschichten dieser besonderen Menschen, sowie die noch bestehenden Möglichkeiten zur Verbesserung ihrer Betreuung. Dank meines damaligen Doktorvaters Prof. Dr. Robert Dalla Pozza und des damaligen Chefs der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum Großhadern Prof. Dr. Heinrich Netz durfte ich durch selbstständige Messungen bei den Patienten, diese etwas besser kennenlernen und auch schon sehr bald nach Beginn meiner beruflichen Laufbahn in die Betreuung dieser Patienten einsteigen.

In der Entwicklung neuer Projekte wurde ich stets von Prof. Dr. Robert Dalla Pozza, Prof. Dr. Heinrich Netz, Prof. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann und seit Ende 2015 von meinem aktuellen Chef Prof. Dr. Nikolaus Haas unterstützt. Durch ihren Glauben an meine wissenschaftlichen Fähigkeiten wurde in mir immer mehr der Ehrgeiz und Wille geweckt das Projekt Habilitationsarbeit wirklich in die Tat umzusetzen.

Durch die gemeinsame Arbeit mit meiner Kollegin Dr. Madeleine Orban aus der Kardiologie wurden die Fragestellungen präziser, die statistischen Auswertungen genauer und die Publikationen strukturierter.

Auch die herztransplantierten Patienten haben mich stets durch ihr Interesse an der Forschung und ihre stete Teilnahme an den Studien unterstützt und motiviert, ihre Betreuung langfristig zu optimieren.

Durch Familie und zwei Kinder hat sich das Projekt Habilitationsarbeit etwas länger gezogen als geplant. Gerade meinem Mann danke ich von ganzem Herzen für die andauernde Unterstützung und das Verständnis für lange Abende vor dem Computer. Sowie das stets offene Ohr und die Hilfestellung zum Beispiel beim Umgang mit Excel. All diesen Wegbegleitern danke ich für die unermüdliche Unterstützung.

## 12. Anhang – Publikationen zu dieser Habilitationsschrift

---

Grimm K, Lehner A, Fernandez Rodriguez S, Orban M, Fischer M, Rosenthal LL, Jakob A, Haas NA, Dalla Pozza R, Kozlik-Feldmann R, **Ulrich SM**.

Conversion to everolimus in pediatric heart transplant recipients is a safe treatment option with an impact on cardiac allograft vasculopathy and renal function.

Clin Transplant. 2021 Mar;35(3):e14191. doi: 10.1111/ctr.14191. Epub 2020 Dec 30  
IF 2,86

**Kohler SM**, Birnbaum J, Fuchs AT, Engmann R, Netz H, Kozlik-Feldmann R. Elevated everolimus levels during severe diarrhea in two children after heart transplantation. Transplantation. 2013 Oct 27;96(8):e62

IF 3,78

Paintner P, Lehner A, Riley R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R, Rosenthal L, Orban M, Jakob A, Haas N, **Ulrich SM**

Comparison of the Prolonged- and Immediate-Release Tacrolimus Capsule Formulation: The Patient's View and Medication Satisfaction of Patients After Pediatric Heart Transplantation Transplant Proc. 2023 Sep;55(7):1656-1663. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.05.024. Epub 2023 Jul 10.

IF 0,9

**Kohler S**, Engmann R, Birnbaum J, Fuchs A, Kaczmarek I, Netz H, Kozlik-Feldmann R. ABO-compatible retransplantation after ABO-incompatible infant heart transplantation: absence of donor specific isohemagglutinins.

Am J Transplant. 2014 Dec;14(12):2903-5.

IF 5,68

**Ulrich SM**, Lehner A, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, Schramm R, Dalla Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R.

Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients.

Int J Cardiol. 2017 Feb 1;228:205-208.

IF 4,03

Orban M, **Ulrich S\***, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Schramm R, Tippmann K, Hein-Rothweiler R, Strüven A, Lehner A, Braun D, Hausleiter J, Jakob A, Fischer M, Hagl C, Haas N, Massberg S, Mehilli J, Robert DP. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and



relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 1;328:227-234. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.025. Epub 2020 Dec 11.

IF 4,16

Orban M, Dietl M, Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Neubarth-Mayer J, Strüven A, Tengler A, Jakob A, Fischer M, Rizas K, Petzold T, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Haas NA, Mehilli J, Pozza RD, Massberg S, **Ulrich S**

Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography.

*Int J Cardiol.* 2022 Jul 1;358:17-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.042. Epub 2022 Apr 18

IF 3,5

Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner a, Rosenthal L, Jakob A, Orban M, **Ulrich S.**

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation

*Clin Transplant.* 2023 Mar;37(3):e14710. doi: 10.1111/ctr.14710. Epub 2022 May 23.

IF 2,1

Schmithausen A, Tengler A, Birnbaum J, Haas N, Rosenthal L, Orban M, Hagl C, Dalla Pozza R, Jakob A, Fischer M, **Ulrich S**

Quality of life and patient satisfaction with outpatient care after heart transplantation in adult and pediatric patients - room for improvement?

*Transpl Int.* 2021 Dec;34(12):2578-2588. doi: 10.1111/tri.14147. Epub 2021 Nov 5.

IF 3,84